

**ΟΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ
ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΩΝ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΝ**

Λιάτσης Μανώλης
Παιδίατρος- Ανοσολόγος
Διευθυντής

**ΤΜΗΜΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ κ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ
ΕΙΔΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ & ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΓΙΑ
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ ‘ η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ ’**

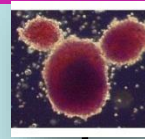
Η μελέτη της ανοσολογίας είναι δύσκολη για τρεις κύριους λόγους

- Πρώτος:** Παρουσιάζει πολλές λεπτομέρειες.
Ας επικεντρωθούμε στη μεγάλη εικόνα.
- Δεύτερος:** Σε κάθε κανόνα υπάρχει και κάποια εξαίρεση.
Ας μείνουμε στους κανόνες .
- Τρίτος :** Η γνώση στην ανοσολογία εξελίσσεται

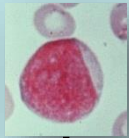
Ποιοί είναι οι παίκτες του ανοσιακού συστήματος;

- **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

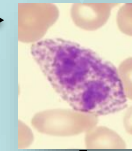
Κύτταρα Ανοσιακού Συστήματος



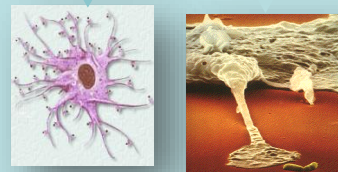
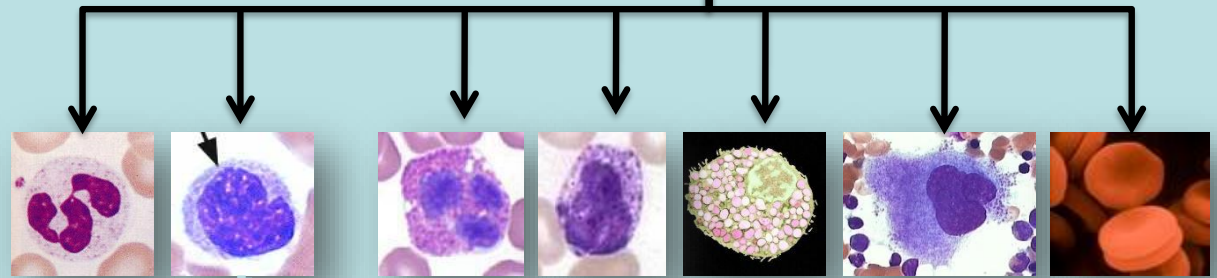
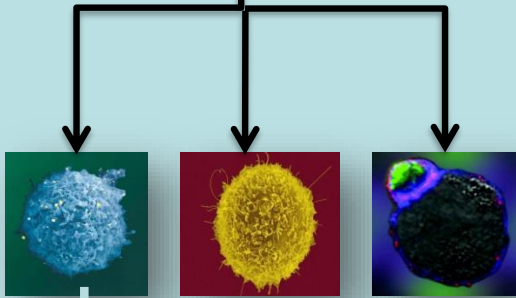
Πολύδυναμο
αιμοποιητικό μητρικό
κύτταρο (Stem Cell)



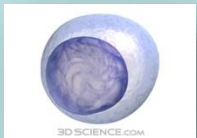
Λεμφικό μητρικό κύτταρο



Μυελικό μητρικό κύτταρο



Δενδριτικά κύτταρα Μακροφάγα



πλασματοκύτταρα

B λεμφοκύτταρα

T λεμφοκύτταρα

Φυσικά
κυτταροκτόνα

ουδετερόφιλα

Μονοκύτταρα

Ηωσινόφιλα

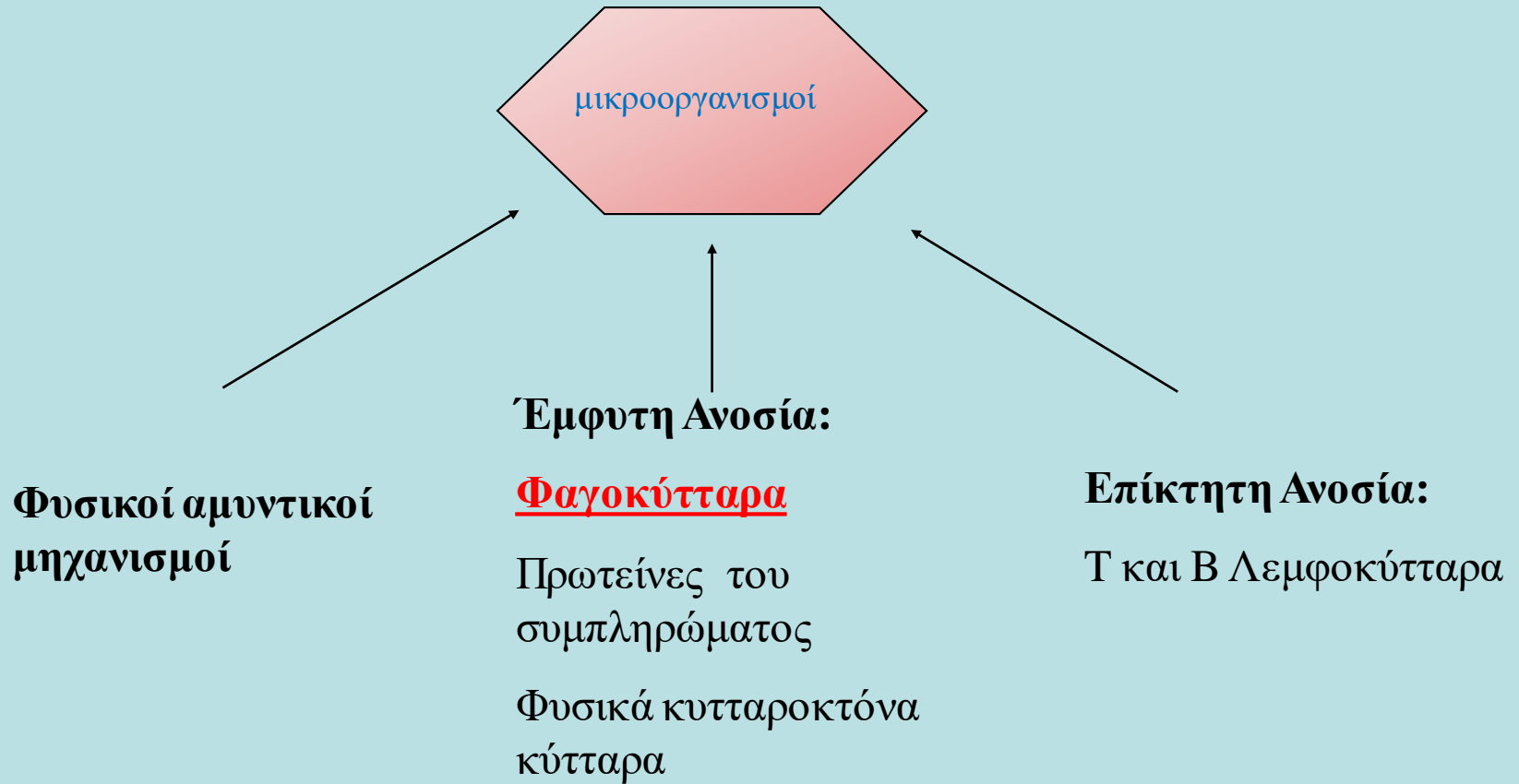
Βασεόφιλα

Μαστοκύτταρα

Μεγακαρυοκύτταρα

Ερυθροκύτταρα

Το Ανοσοποιητικό Σύστημα



ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ/ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα φαγοκύτταρα αποτελούν κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας,

Κύριοι εκπρόσωποι:

Μακροφάγο και Ουδετερόφιλο Πολυμορφοπύρηνο.

ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ

- Τα μακροφάγα παράγονται στο μυελό των οστών
- Στο αίμα κυκλοφορούν έως 3 μέρες
- Καθηλώνονται στους ιστούς- ιστικά μακροφάγα (κυτ. Langerhans - δέρμα , κυτ. Kupffer-ήπαρ, οστεοκλάστες-οστά, κυψελιδικά μακροφάγα-πνεύμονας)
- Περιφερικό αίμα - 2-6% των λευκών κυττάρων.

**Το μακροφάγο απαντάται σε τρεις καταστάσεις
ετοιμότητας:**

- 1. «Σκουπιδοφάγος»**
- 2. Αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο**
- 3. Κυτταροκτόνο κύτταρο**

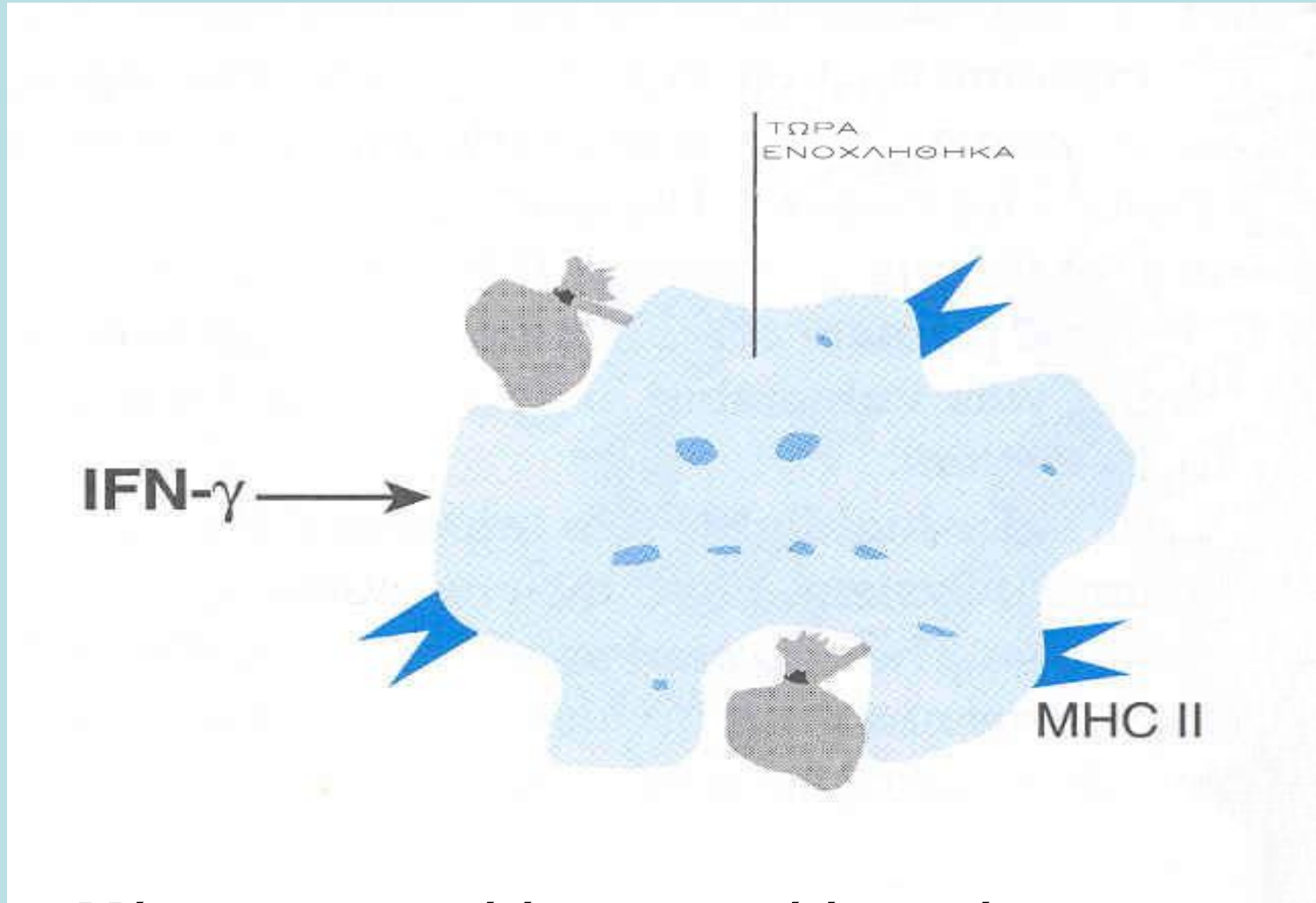
΄Σκουπιδοφάγος΄



Στους ιστούς σε κατάσταση ηρεμίας με αργό ρυθμό
πολλαπλασιασμού

Ζει στους ιστούς για μήνες απλώς μαζεύοντας
σκουπίδια

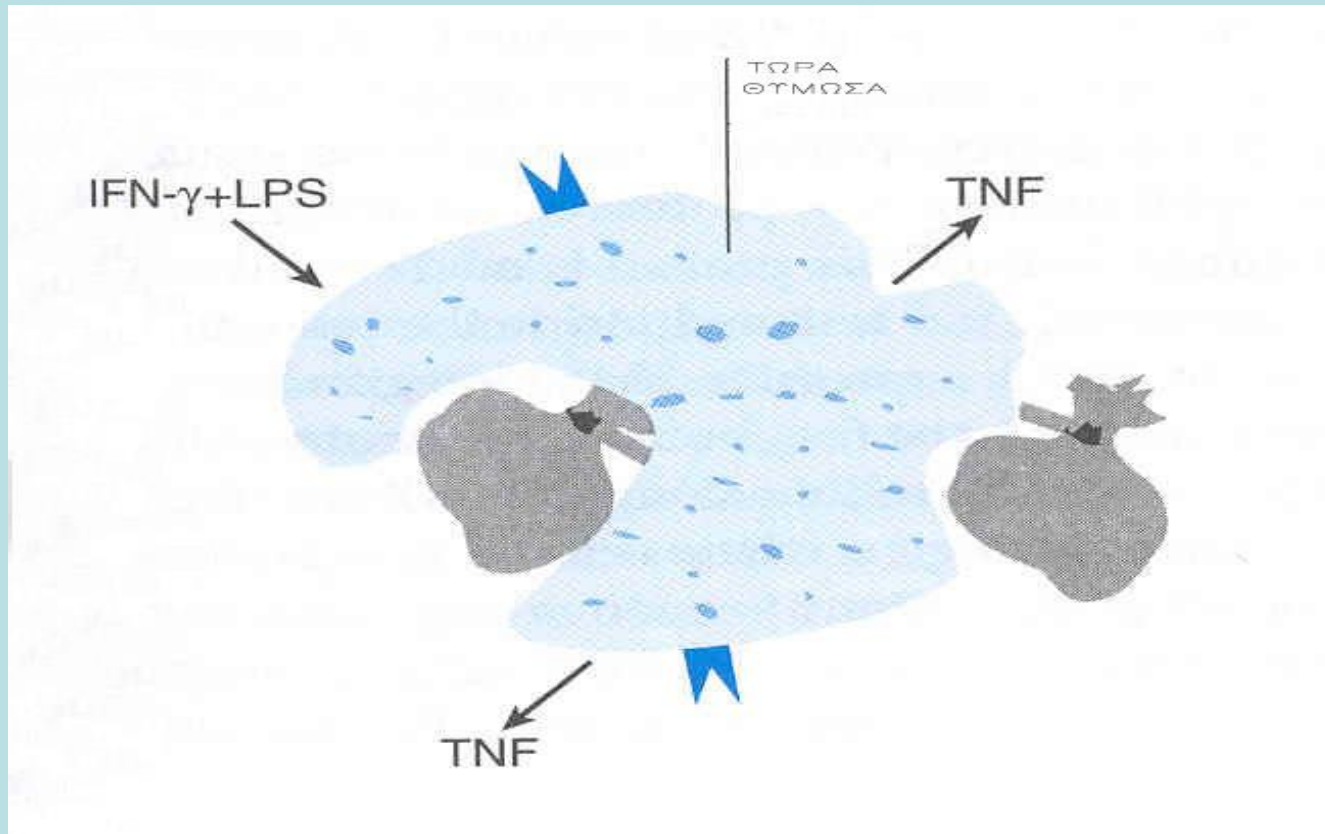
Αντιγονοπαρουσιαστικό



Μήνυμα συναγερμού ότι οι φραγμοί άμυνας έχουν διασπασθεί

Αύξηση της έκφρασης των μορίων MHC II στην επιφάνεια

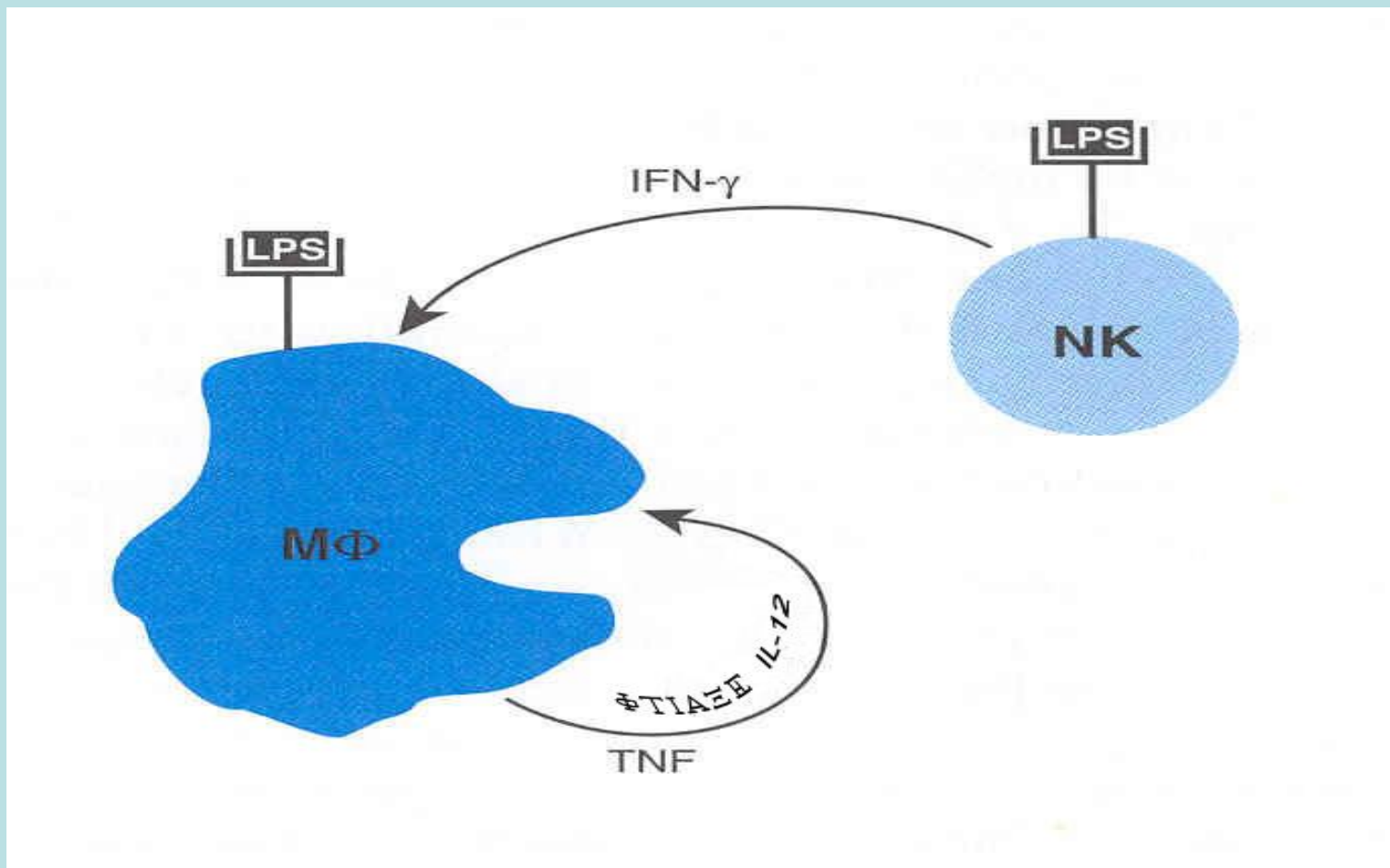
Κυτταροκτόνο



Όταν έχει συνδεθεί με το LPS ή τη Μαννόζη είναι απόλυτα σίγουρο ότι έχει γίνει εισβολή

Έκκριση TNF : Στρέφεται ενάντια κακοήθων και μολυσμένων από ιούς κύτταρα

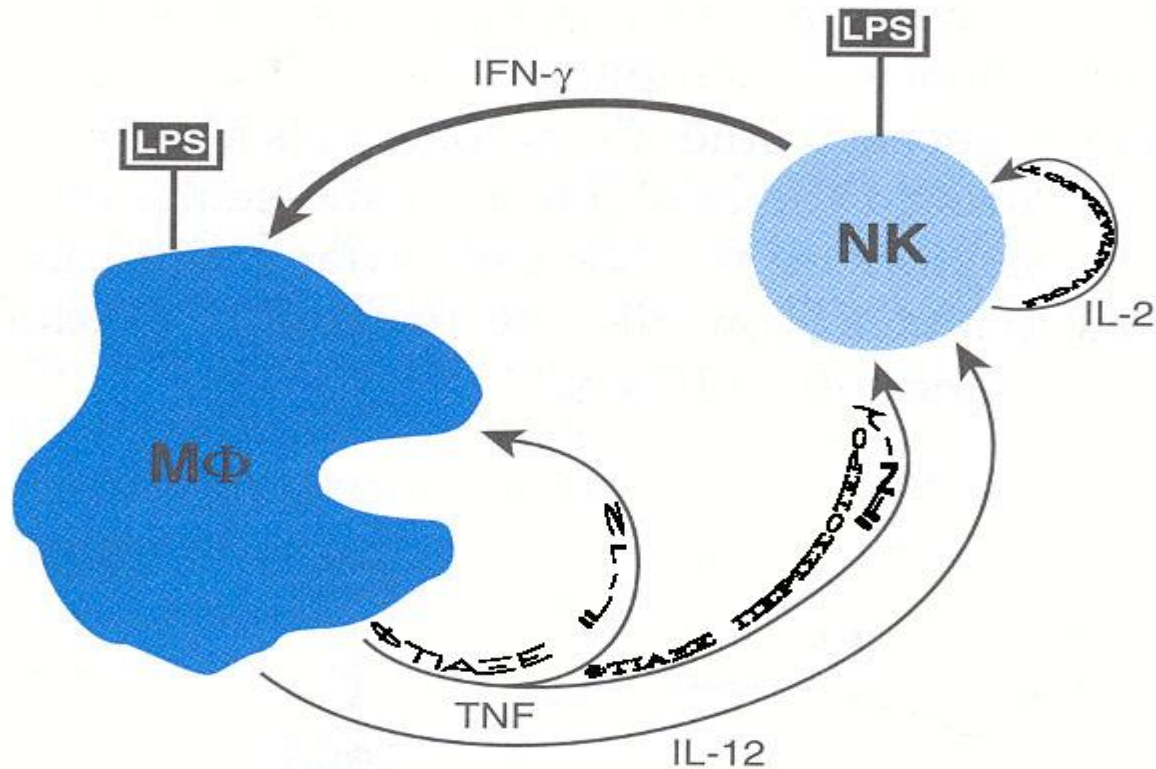
Βοηθά στην ενεργοποίηση άλλων κυττάρων



IFN-γ και LPS πυροδοτούν τα μακροφάγα

Τα μακροφάγα παράγουν TNF που με τη σειρά του διεγείρει τα MΦ για να παράγουν IL-12

TNF και IL-12 διεγείρουν τα NK για περισσότερη παραγωγή IFN-γ



TNF μακροφάγων ευοδώνει την έκφραση των υποδοχέων της IL-2 στην επιφάνεια των NK

Τα NK ανταποκρίνονται στην IL-2 και πολλαπλασιάζονται.

**Το μακροφάγο λοιπόν είναι ένα πολύπλευρο κύτταρο.
Δρά σαν "Σκουπιδοφάγος", σαν αντιγονοπαρουσιαστικό αλλά και
σαν κυτταροκτόνο κύτταρο.
Η κατάσταση 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

- **iC3b** (i ανενεργό) στην επιφάνεια των εισβολεων
- Στην επιφάνεια των **μακροφάγων –φαγοκυττάρων υπάρχουν υποδοχείς που μπορούν να συνδεθούν με το iC3b** και κατ' επέκταση με το σύμπλεγμα - οψωνινοποιημένο εισβολέα με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η φαγοκυττάρωση
- **Δεύτερη λειτουργία του συμπληρώματος : Βάζει σημάδια στις επιφάνειες των εισβολέων δείχνοντας το στόχο στα φαγοκύτταρα.**
- **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**

ΤΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΕΝΑ ΠΟΛΥΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Καταστρέφει τους εισβολείς φτιάχνοντας το Σύμπλεγμα Προσβολής της Μembrάνης (MAC, Membrane Attack Complex). MAC
- Ενισχύει τη λειτουργία της φαγοκυττάρων μέσω των υποδοχέων του συμπληρώματος
- Ειδοποιεί άλλα κύτταρα ότι δεχόμαστε επίθεση
- Αλλά όλα αυτά τα κάνει παρα πολύ γρήγορα

ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ ΟΥΛΕΤΕΡΟΦΙΛΑ

- Τα πιο σπουδαία επαγγελματίες φαγοκύτταρα
- Παράγονται στο μυελό των οστών,
- Ζουν 2 ~ 3 μέρες,
- Αποτελούν το 60 ~ 70% των λευκοκυττάρων
- Δεν εμφανίζουν κάποια ειδικότητα έναντι των αντιγόνων
- Βασική τους λειτουργία είναι η εξασφάλιση της κυτταρικής άμυνας του οργανισμού που επιτυγχάνεται με τη φαγοκυττάρωση και τη θανάτωση του μικροοργανισμού.

- Είναι τα πρώτα κύτταρα που θα σπεύσουν στο σημείο της λοίμωξης
- Μόλις βγουν στους ιστούς ενεργοποιούνται άμεσα δρουν σαν υπερενεργοποιημένα μακροφάγα και φαγοκυτταρώνουν τους εισβολείς.
- Η διαδικασία αυτή μπορεί να είναι επικίνδυνη και για τους φυσιολογικούς ιστούς γι αυτό τα κύτταρα αυτά ζουν λίγο και εφ' όσον χρειαστούν ενισχύσεις εξαγγειώνονται καινούργια.

**Εφ' όσον τα πολυμορφοπύρηννα είναι τόσο επικίνδυνα,
πώς ξέρουν πότε πρέπει να βγουν από το αίμα στους
ιστούς αλλά και πού πρέπει να πάνε;**



Στο ενδοθήλιο των αγγείων προυπάρχει η πρωτεΐνη ICAM (InterCellular Adhesion Molecule)

Στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων υπάρχει ο συνδέτης της σελεκτίνης (Selectin ligand~ SLIG)

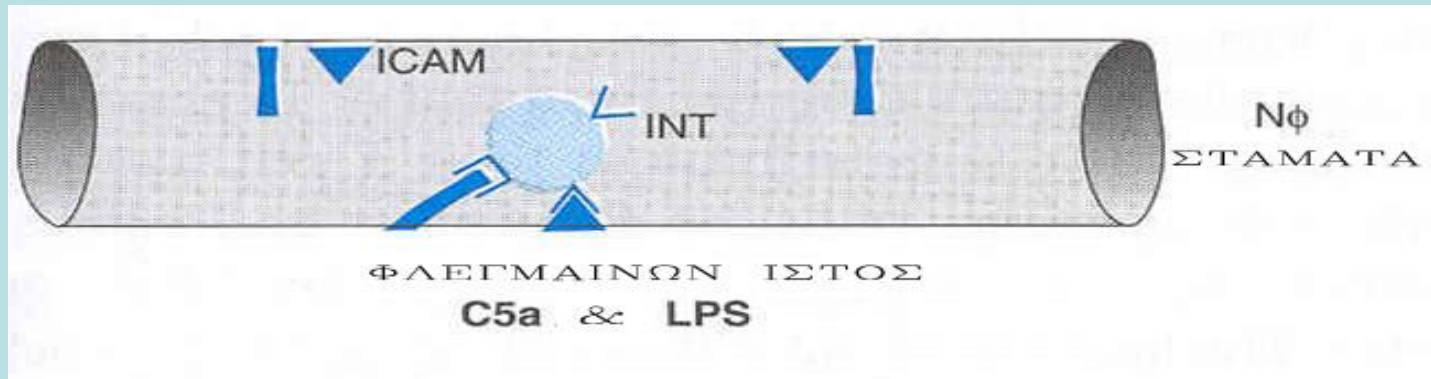


Κυτταροκίνες ‘συναγερμού’ IL-1 και TNF

Μεταφέρουν το μήνυμα, ότι κάπου γίνεται επίθεση.

Το πλησίον ενδοθήλιο των αγγείων εκφράζει μια καινούργια πρωτεΐνη στην επιφάνειά του τη σελεκτίνη (SEL).

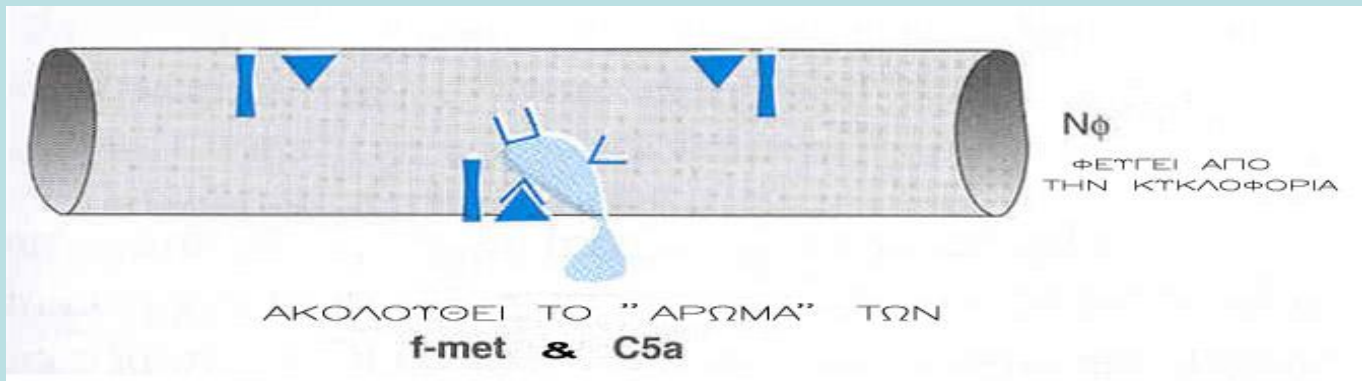
Η σύνθεση της σελεκτίνης και η μεταφορά της στην επιφάνεια του κυττάρου χρειάζεται περίπου 6 ώρες



Φλεγμονώδη σήματα ότι η μάχη είναι σε εξέλιξη:

Η πρωτεΐνη του συμπληρώματος C5a και το συστατικό του τοιχώματος των βακτηριδίων, λιποπολυσακχαρίδη (LPS).

Η ιντεγκρίνη συνδέεται με την πρωτεΐνη του ενδοθηλίου ICAM πολύ στέρεα και κάνει το ουδετερόφιλο να σταματά να κυλά.



Χημειοτακτικοί παράγοντες βοηθούν:

Στην δίοδό των ουδετεροφίλων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων

Στην έξοδο τους στους ιστούς.

Στη μετανάστευσή τους στο τόπο της φλεγμονής.

Γιατί όμως υπάρχει μια τέτοια περίπλοκη διαδικασία για να φτάσουν τα ουδετερόφιλα στους ιστούς;

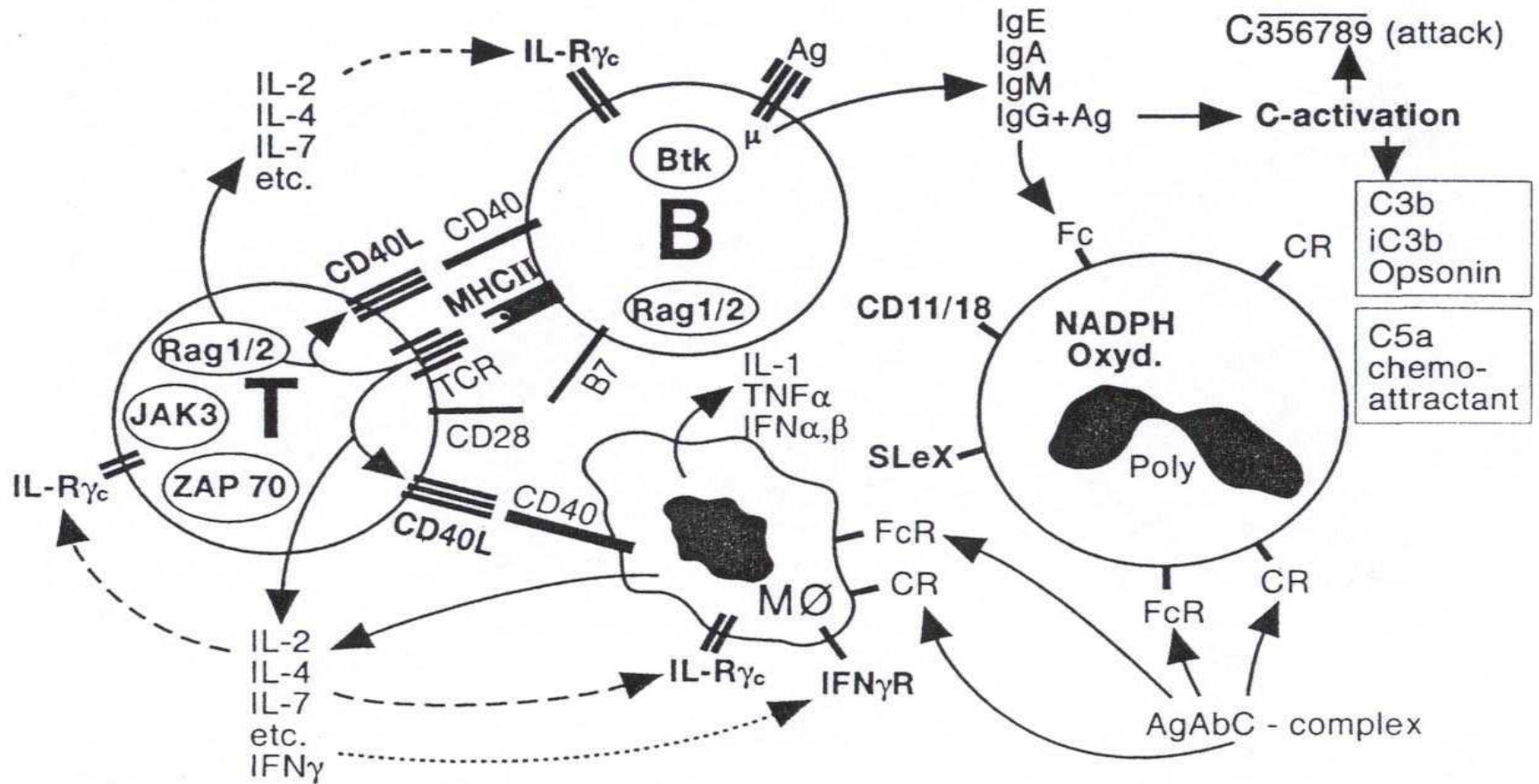
- Η καθυστέρηση της παραγωγής των σελεκτινών είναι **σκόπιμη** γιατί αν η επίθεση από τους μικροοργανισμούς δεν είναι σοβαρή τα μακροφάγα τα καταφέρνουν μόνα τους.
- Αν όμως οι εισβολείς είναι πολλοί τότε περισσότερα μακροφάγα τρέχουν αυξάνεται η παραγωγή των σελεκτινών και τα πολυμορφοπύρρηνα ανταποκρίνονται στο κάλεσμα.
- Τα **ουδετερόφιλα** παρότι είναι πάρα πολλά στο αίμα, περίπου 70% , στους φυσιολογικούς ιστούς βρίσκονται πολύ λίγα. Είναι **κύτταρα πάντα σε ετοιμότητα –on call.**

Ποιος όμως καλεί τα ουδετερόφιλα;

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

- Η σύνδεση SEL-SLIG που κάνει το ουδετερόφιλο να κυλά αργά
- Η αλληλεπίδραση της INT-ICAM που ακινητοποιεί το ουδετερόφιλο
- Οι χημειοτακτικοί παράγοντες μαζί με τους υποδοχείς τους στο πολυμορφοπύρηνιο που διευκολύνουν την έξοδό τους από τα αγγεία,
- Φαίνεται λίγο περίπλοκο σύστημα.

Η ύπαρξη των τριών τύπων μορίων που πρέπει να συνεκφραστούν προτού τα ουδετερόφιλα βγουν στους ιστούς κάνει το σύστημα πολύ ασφαλές.



Απλοποιημένο διάγραμμα-σχήμα της ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ T και B κυττάρων μακροφάγων και ουδετεροφίλων

(H.D. Ochs, G.I.E. Smith and J.M. Puck, 1998)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΒΟΛΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ

- ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ Η ΕΠΙΜΟΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**
- ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ**
- ΑΛΛΕΡΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**
- ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΙΕΣ**

ΣΗΜΕΙΑ ΥΠΟΠΤΑ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων (>10/έτος)
 - αυξημένη σοβαρότητα των λοιμώξεων
 - παρατεταμένη διάρκεια των λοιμώξεων
 - επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις χωρίς μεσοδιαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων
 - αυξημένη εξάρτηση από αντιβιοτικά
 - ανεπάντεχες ή βαρειές επιπλοκές
 - λοιμώξεις από ασυνήθεις μικροοργανισμούς
- βεβαρυμένο οικογενειακό ιστορικό***

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΑ ΜΕ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΧΕΔΟΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ

- Χρόνια λοίμωξη
- Υποτροπιάζουσα λοίμωξη
- Ασυνήθης λοίμωξη
- Μη πλήρης αποκατάσταση στα μεσοδιαστήματα των λοιμώξεων
- Κακή ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΥΧΝΑ ΚΑΙ ΥΠΟΠΤΑ

- Δερματικές βλάβες (εξάνθημα, έκζεμα, καντιντίαση)
- Χρόνια διάρροια
- Μειωμένη ανάπτυξη
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Υποτροπιάζουσα οστεομυελίτις
- Αυτοάνοσο νόσημα

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΑ ΜΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- **Αταξία**
- **Τηλαγγειεκτασία**
- **Θρομβοπενία**
- **Εκζεμα**
- **Τετανία**

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ - ΒΡΕΦΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Το νεογνό διατρέχει αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων

- Μειονεκτικό και ανώριμο χυμικό και κυτταρικό σκέλος της ανοσιακής λειτουργίας του
- Περιορισμένη παραγωγή και/ή ελαττωματική λειτουργική ικανότητα όλων των στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος σε διαφορετικό για το καθένα βαθμό

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΝΕΠΑΡΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

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

Έχοντας κατά νουν ότι το ανοσιακό σύστημα εξελίσσεται με την ηλικία, με δυναμικές αλλαγές στους υποπληθυσμούς των λεμφοκυττάρων, είναι πολύ σημαντικό να αναφερόμαστε στις **φυσιολογικές τιμές** για τις **αντίστοιχες ηλικίες** τόσο στις σχετικές όσο και στις απόλυτες μετρήσεις των κυττάρων

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ

Οι Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ΠΑ) αποτελούν περισσότερες από 400 διαφορετικές διαταραχές που επηρεάζουν την ανάπτυξη , λειτουργία ή και τα δύο του ανοσιακού συστήματος.

Με εξαίρεση την IgAD 1:700
Οι υπόλοιπες έχουν συχνότητα >1:10.000

ΟΙ ΠΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΟΝΤΑΙ :

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

Η πιο ευχρηστη δημοσίευση από ομάδα ειδικών στις ΠΑ περιλαμβάνει **οκτώ πίνακες με καταγραφή νοσημάτων με αναφορά στο:**

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

Ομάδα I : Συνδυασμένες T και B ανοσοανεπάρκειες

Ομάδα II : Άλλα καλά καθορισμένα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας

Ομάδα III : Κύρια αντισωματικές ανοσοανεπάρκειες

Ομάδα IV : Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας

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

Ομάδα VI : Ελλείμματα της μη ειδικής ανοσίας

Ομάδα VII : Αυτοφλεγμονώδεις Διαταραχές

Ομάδα VIII : Ελλείμματα των πρωτεϊνών του Συμπληρώματος

**Ομάδα V : ΣΥΓΓΕΝΗ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΤΩΝ
ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΑΡΙΘΜΟΣ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ)**

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	Υπομάδα 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 λευοκυττάρων 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 λευοκυττάρων (τύπου 1)</i>	N+M L+NK	Προσκόλληση χημειοταξία Ενδοκύτωση T κυττάρων/κυταροτοξικότητα NK κυττάρων	Καθυστερημένη απόπτωση ομφάλιου λώρου, δερματικά έλκη, περιοδοντίπδα, λευοκυττάρωση	AR	INTG2: Πρωτεΐνη προσκόλλησης
<i>Διαταραχή της προσκόλλησης των λευοκυττάρων (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 λευοκυττάρων (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, λευοκυττάρωση	AD	RAC2: ρύθμιση της ακτίνης του κυταροσκελετού
<i>Ανεπάρκεια της β ακτίνης</i>	N+M	Κινητικότητα	Πνευματική καθυστέρηση, χαμηλό ανάστημα	AD	ACTB: κυταροπλασματική ακτίνη
<i>Εντοπισμένη νεανική περιοδοντίπδα</i>	N	χημειοταξία που επάγεται από φορμυλοπεπτιδίο	Περιοδοντίπδα	AD	FPR1: υποδοχέας χημειοκινών
<i>Σύνδρομο Papillon-Lefevre</i>	N+M	Χημειοταξία	Περιοδοντίπδα, υπερκεράτωση παλαμών και τελμάτων	AR	CTSC: ενεργοποίηση της προεπίθεσης 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 μίτρας 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	Συν οδά ευρήματα	Κληρονομικότητα	Μοριακές διαταραχές - πιθανή ή παθογένεια
<i>Χρόνιες κοκκιωματώδεις νόσοι</i>	N+M	Ενδοκυτάρια καταστροφή (ελλαπωματική παραγωγή O ₂ -)	Υποομάδα: φαινότυπος McLeod	XLAR	CyBA: πρωτεΐνη μεταφοράς ηλεκτρονίων (gp91phox), CYBB πρωτεΐνη μεταφοράς ηλεκτρονίων (p22phox), NCF1 πρωτεΐνη σύνδεσης (p47phox), NCF2 πρωτεΐνη ενεργοποίησης (p67phox)
<i>Φυλοσύνδετες - Αυτόσωματικές</i>	N+M				
<i>Ανεπάρκεια της G-6PD των ουδετεροφίλων</i>	N+M	Ενδοκυτάρια καταστροφή μικροοργανισμών (ελλαπωματική παραγωγή O ₂ -)			
<i>Ανεπάρκεια της μυελοϋπεροξειδάσης</i>	N	Ενδοκυττάρια καταστροφή της candida	Απαντάται σε Φυσιολογικά άτομα	AR	
<i>Ανεπάρκεια των υποδοχέων της IL-12 και της IL-23</i>	L+NK	Έκκριση της IFN....	Ευαισθησία σε λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και σαλμονέλλα	AR	IL-12R...1:.....1 αλυσίδα του υποδοχέα της IL 12 και IL23
<i>Ανεπάρκεια της IL-12p40</i>	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
<i>Ανεπάρκειες που υποδοχέα της IFN-γ</i>	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
<i>Ανεπάρκεια της STAT1 (2 τύποι)</i>	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

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 εν τω βάθει αποστήματα είναι συχνά. Σε πολλές περιπτώσεις οι υποτροπιάζουσες στοματίτιδες είναι συχνές

Έλεγχος ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ λειτουργίας

- 1. Αριθμός, τύπος, μορφολογία πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων**
- 2. Κινητικότητα πολυμορφοπυρήνων**
 - Χημειοταξία
 - Έκφραση μορίων προσκόλλησης (CD11/CD18)
- 3. Οψωνική ικανότητα ορού (μέτρηση C3, C4)**
- 4. Εκτίμηση της οξειδωτικής ικανότητας των φαγοκυττάρων (αναπνευστική έκρηξη)**
 - Δοκιμασία NBT
 - Μέθοδος κυτταρομετρίας (DHR)

(Μέτρηση της αναγωγής της Διύδροροδαμίνης 1,2,3, προς ροδαμίνη 1,2,3)

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 ελαστάση των πολυμορφοκυττάρων.

Αυτόσωμη ή κυρίαρχη κληρονομικότητα *σχετίζεται με αποκλεισμό από προ-μυελοκύτταρο σε μυελοκύτταρο στον ΜΟ.*

Μερικές μεταλλάξεις της ELA2 προκαλούν κυκλική ουδετεροπενία.

Μεταλλάξεις της ELA2 παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μυελοδυσπλασίας και μυελογενή λευχαιμία.

ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ (CGD)

Ομαδα διαταραχών που εντοπίζεται στη φάση της αναπνευστικής έκρηξης της φαγοκυτταρικής λειτουργίας.

Η βλάβη οφείλεται στη μετάλλαξη ενός εκ των γονιδίων που κωδικοποιούν την οξειδάση των μονοκυττάρων και πολυμορφοπυρήνων NADPH και οδηγεί στη ανεπαρκή παραγωγή H_2O_2 και άλλων οξειδωτικών παραγώγων βασικής σημασίας για την ενδοκυτταρική εξόντωση των βακτηριδίων και των μυκήτων.

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, p47^{phox}, p67^{phox} και p40^{phox} κυτταροπλασματικοί παράγοντες συμμετέχουν στη διαδικασία ενεργοποίησης του ενζύμου.

*Συναρμολόγηση του συμπλέγματος NADPH ρυθμίζεται από δισφωφωρικές γλουταθειόνες **Rac1** και **Rac2**.*

*Έλλειψη της **Rac2** προκαλεί νόσο που μοιάζει στη ΧΚΝ..*

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 **Xp21.1** 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*) και **p67^{phox}** (*NCF2*) **p40^{phox}** (*NCF4*) κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 7q 11.23 , 1q25 και 22q13.1 αντίστοιχα.

ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΣΤΗ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

1. Φυλοσύνδετη Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος (CGD)(γόνος CYBB, gp91phox)
2. Αυτόσωμη CGD (γόνος CYBA, p22phox)
3. Αυτόσωμη CGD (γόνος NCF1, p47phox)
4. Αυτόσωμη CGD)(γόνος NCF2, p67phox)

ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ (CGD)

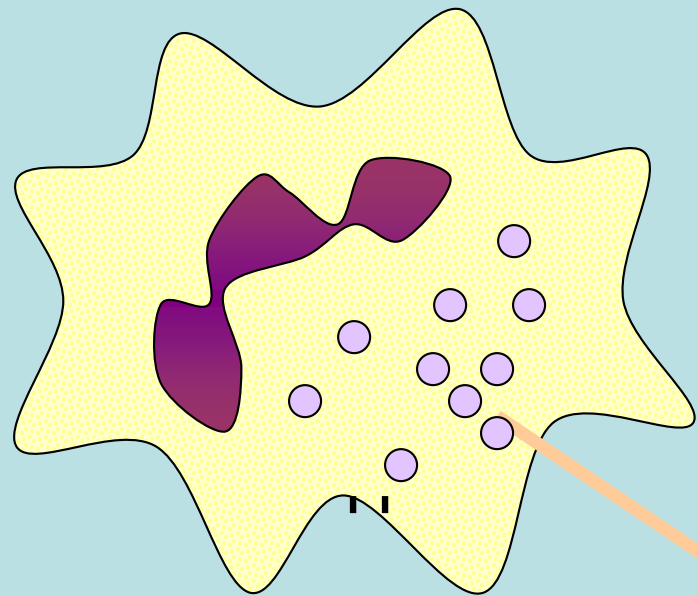
**Η CGD είναι η πιο συχνή ανεπάρκεια των φαγοκυττάρων
Κύρια διαταραχή στη παραγωγή υπεροξειδίων και
μικροβιοκτονίας**

**Ο πιο συχνός τύπος είναι ο φυλοσύνδετος (gp91phox)
70%.**

**Η κυτταρομετρία ροής μπορεί να ελέγξει την CGD
στηριζόμενη στον προσδιορισμό των προϊόντων της
αναπνευστικής έκρηξης των φαγοκυττάρων (DHR)**

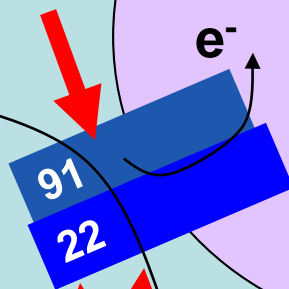
**Κλασική λειτουργική μέθοδος
πολυμορφοπυρήνων:
DHR
(δοκιμασία διυδροροδαμίνης)**

Διάγνωση Χρόνιας Κοκκιωματώδους Νόσου

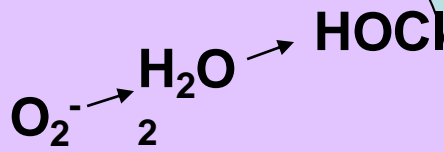


**ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ
ΧΚΝ**

NADPH



e^-



R
123



**ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΗ
ΧΚΝ**

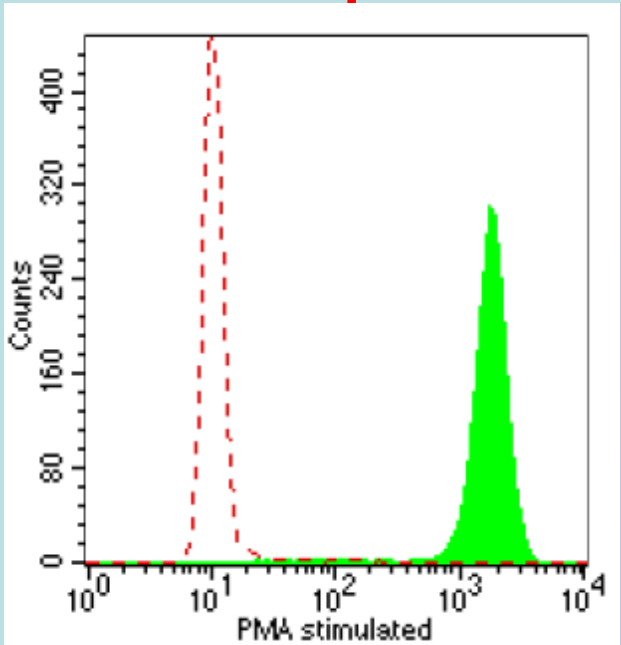


NADP+

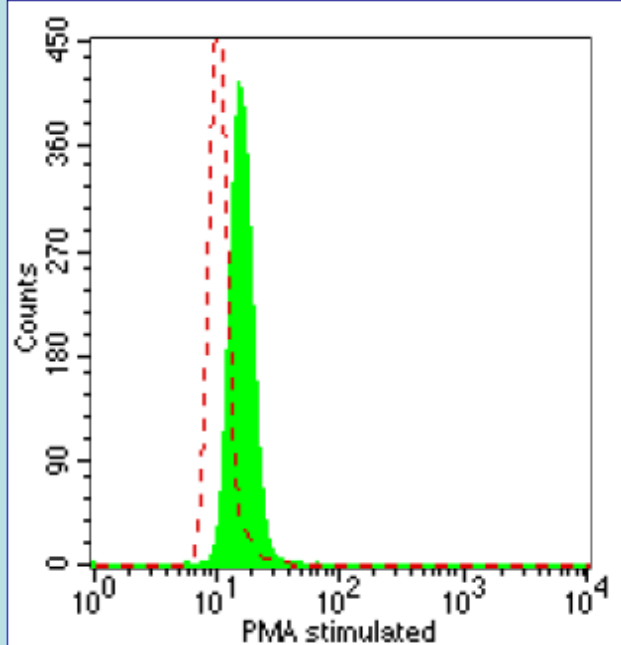


Δοκιμασία DHR για τον έλεγχο της CGD

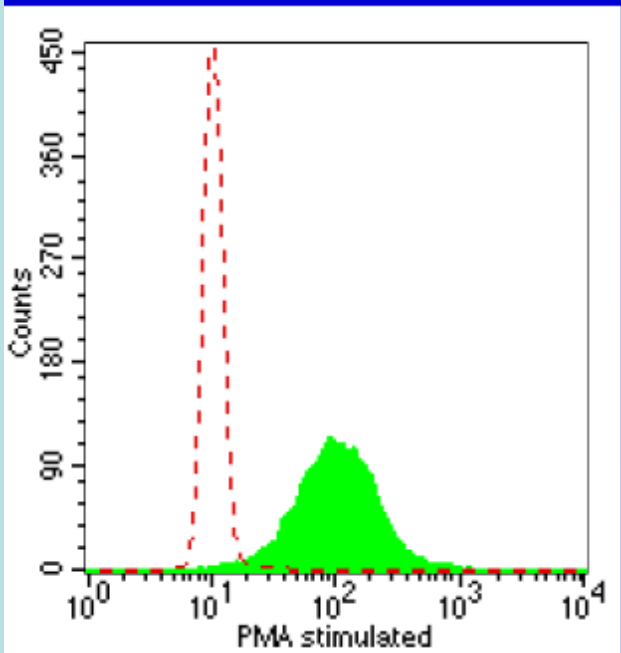
φυσιολογική



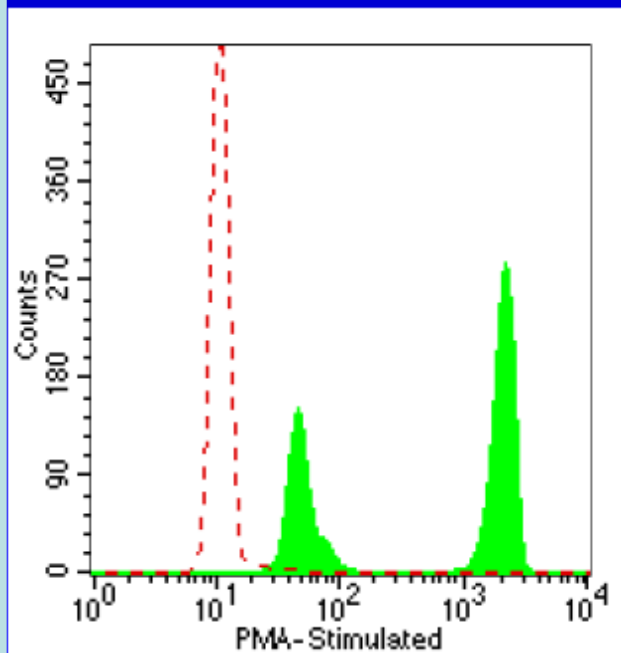
Ανεπάρκεια Phox⁹¹
Φυλοσύνδετη CGD



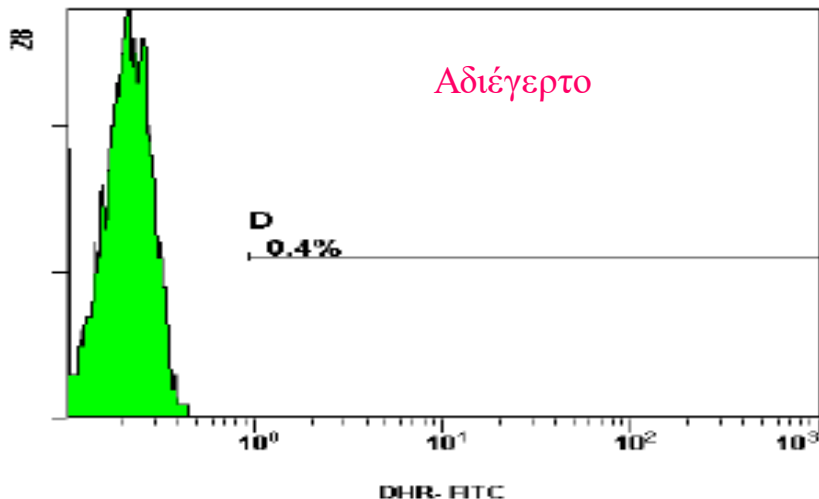
Ανεπάρκεια Phox⁴⁷
Αυτόςωμη CGD



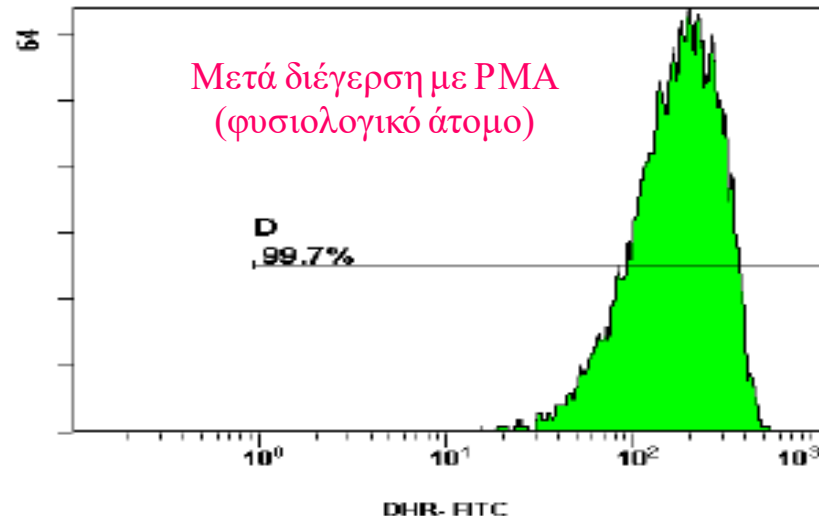
Φυλοσύνδετη
CGD, Φορέας



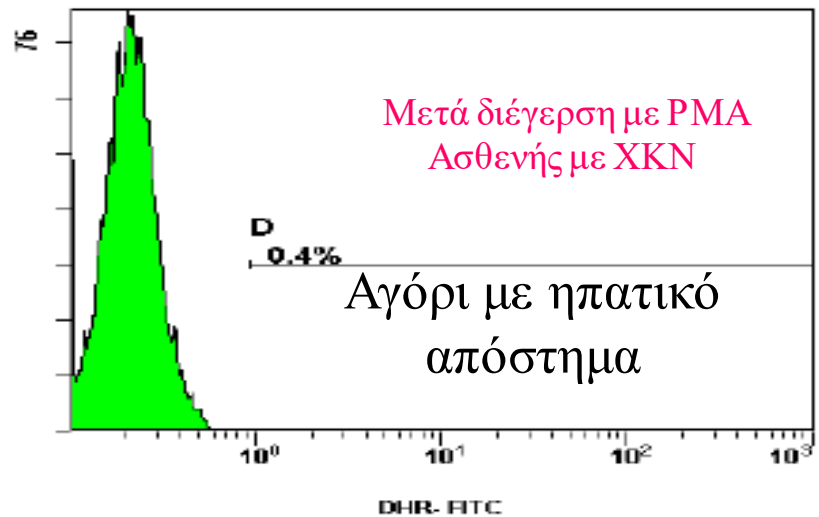
[A AND B] FL1 Log - ADC



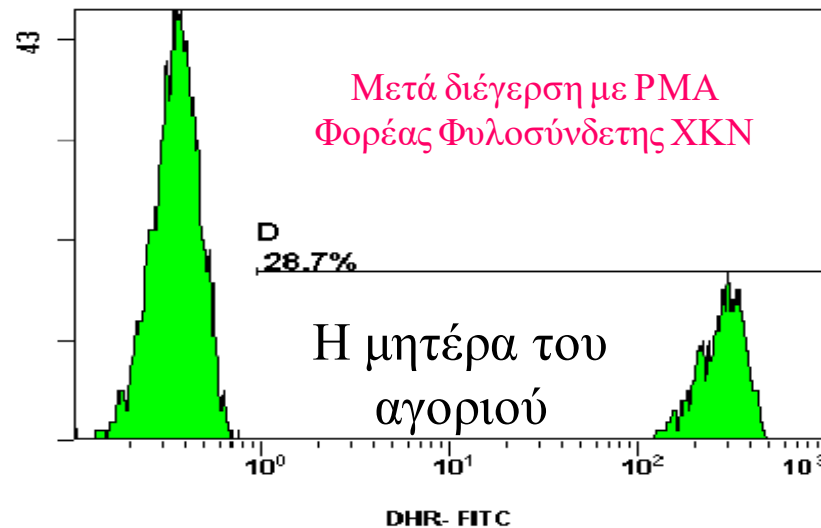
[A AND B] FL1 Log - ADC



[A AND B] FL1 Log - ADC



[A AND B] FL1 Log - ADC



ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (LEUCOCYTE ADHESION DEFECT/ LAD1,2,3)

Σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από διαταραχές στη κυκλοφορία των λευκοκυττάρων..

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.

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

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

LAD 1

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

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

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

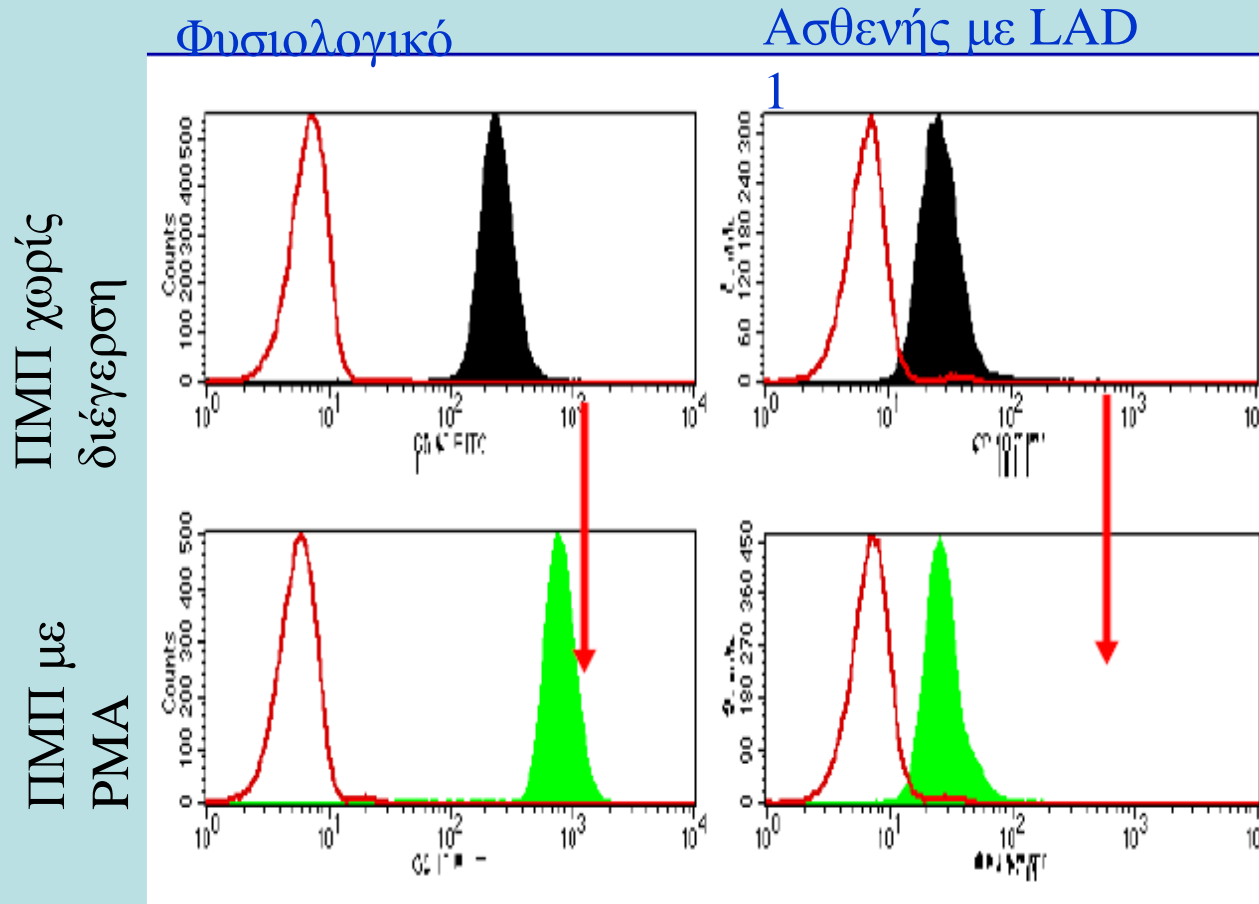
LAD2

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

LAD3

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

Κυτταρομετρική ανάλυση του CD18 σε ασθενή με LAD1 μετά διέγερση με PMA



Αύξηση 3.2 της έκφρασης του CD18

Καμία διαφορά στην έκφραση του CD18



**Omphalitis in
LAD I patient**

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

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

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

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

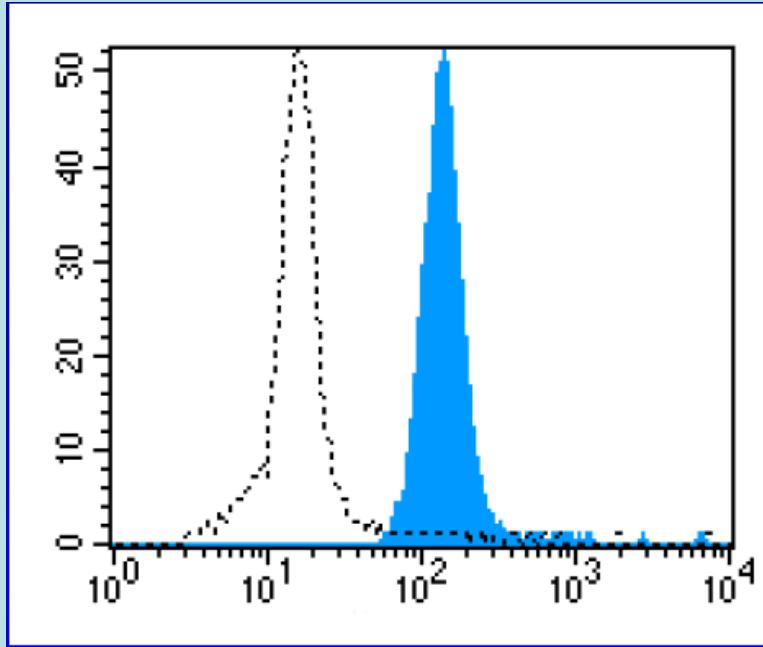
Μετάλλαξη στο γόνο *IKBKG* που κωδικοποιεί το μόριο *IKK- γ* (γνωστή ως *NEMO- NF- κ B essential modulator*) που αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα της οδού σηματοδότησης του NF- κ B παράγοντα, προκαλεί αυξημένη ευαισθησία στα μυκοβακτηρίδια, σχετίζεται με CID, διαταραχή μεταστροφής τάξης και εξωδερμική δυστροφία.

NEMO κληρονομείται ως φυλοσύνδετος γόνος.

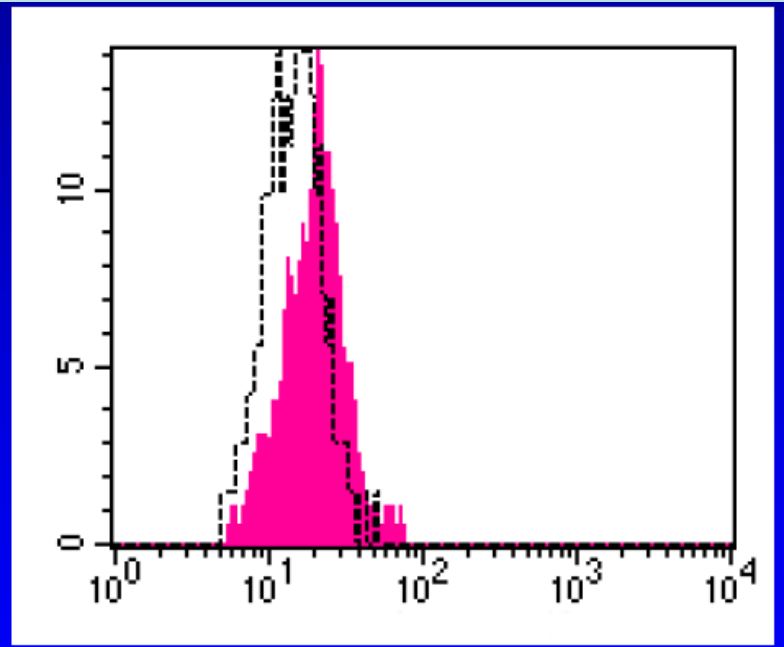
Διαταραχές στο μονοπάτι της IFN- γ

- Ασυνήθεις βαριές λοιμώξεις από BCG, άτυπα μυκοβακτηρίδια και σαλμονέλλα.
- Διαταραχές των υποδοχέων της IFN- γ 1 και 2, IL-12 και του υποδοχέα της.
- Η IL-12 διεγείρει τα T και NK λεμφοκύτταρα να συνθέσουν και να εκκρίνουν IFN- γ που στη συνέχεια ενεργοποιεί τα μακροφάγα και κυτταροτοξικά CD8+T κύτταρα για να καταστρέψουν τα μολυσμένα μακροφάγα
- Διαταραχές των υποδοχέων της IL-12 και IFN- γ προσδιορίζονται ως ελαττωμένα ή αυξημένα επίπεδα με την κυτταρομετρία ροής.

Διαταραχή έκφρασης IFN γ R1 στα μονοκύτταρα



Φυσιολογική



Απουσία IFN γ R1 που
σχετίζεται με
υποτροπιάζουσες
λοιμώξεις από άτυπα
μυκοβακτηρίδια

“Πυξίδα”

**είναι το είδος της λοίμωξης και η κλινική προβολή
της**

Χαρακτηριστικά των λοιμώξεων που βάζουν υποψία κάποιας διαταραχής της ανοσίας

- Αρχίζουν συνήθως στη βρεφική ηλικία .
- Εντοπίζονται σε διάφορα συστήματα αλλά συχνότερα στο αναπνευστικό και στο δέρμα .
- Είναι συχνές ή αραιές αλλά ασυνήθιστα βαριές ή λοιμώξεις με ασυνήθιστα βαριές επιπλοκές.
- Αν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα με τη κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, έχουν παρατεταμένη πορεία και φτωχή απάντηση στη θεραπεία.

**Ποιά όμως εργαστηριακή διερεύνηση θα
ακολουθήσουμε στον άρρωστο που θα τεθεί η
υποψία της ανοσοανεπάρκειας των φαγοκυττάρων;**

ΣΟΒΑΡΕΣ Η ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ Η ΕΣΩΤΕΡΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ(ΗΠΑΡ, ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ) ΚΑΙ ΟΣΤΩΝ

Μικροοργανισμοί:

- 1. Εξωκυττάρια βακτήρια, κύρια Staph. Aureus**
- 2. Μύκητες - Κάντιτα, Ασπέργιλλος fumigatus**

ΦΑΣΗ 1

Γενική αίματος

Τύπος λευκών

Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων

ΦΑΣΗ 2

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΠΟΛΥΤΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ

A. Τυχαία πορεία πυρετού/ λοιμώξεις

- Έλεγχος ανοσοσφαιρινών. IgG, IgA, IgM, IgE
- Υποτάξεις IgG
- CH50,AP50 και MBL
- Λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί

B. Κυκλική πορεία πυρετού/ λοιμώξεις

- **Μέτρηση λευκοκυττάρων και τύπου δύο φορές της βδομάδα για 6 βδομάδες**
- **Μικροβιολογικός έλεγχος**
Ιοί:EBV, CMV, HBV, HCV, Parvovirus
Βακτήρια:Σαλμονέλλα, Σιγκέλλα,Γερσίνια, Καμπυλοβακτηρίδιο
- **Ανοσοσφαιρίνες: IgG, IgA,IgM, IgE**

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

A. Χωρίς άλλα αιματολογικά ευρήματα

- Μέτρηση λευκοκυττάρων και τύπου δύο φορές της βδομάδα για 6 βδομάδες
- Μικροβιολογικός έλεγχος
Ιοί: EBV, CMV, HBV, HCV, Parvovirus
Βακτήρια: Σαλμονέλλα, Σιγκέλλα, Γερσίνια, Καμπυλοβακτηρίδιο
- Ανοσοσφαιρίνες: IgG, IgA, IgM, IgE

B. Αναιμία, θρομβοπενία (χρήσιμη η συμβολή αιματολόγου)

Ανάλυση μυελού των οστών:

Μορφολογία

Χρωμοσώματα

Ανοσοφαινότυπος

ΦΑΣΗ 3

Φυσιολογικά αποτελέσματα στη φάση 2

A. Λειτουργικές δοκιμασίες πολυμορφοπυρήνων

Παθολογικές δοκιμασίες- προσδιορισμός γενετικού ελλείμματος

B. Περιοδικός πυρετός (χωρίς λοιμώξεις)

ANA, ANCA

Υπερ- IgD σύνδρομο

Οικογενής μεσογειακός πυρετός

Μεταβολική διαταραχή

Γ. Κυκλική / χρόνια ουδετεροπενία

- **Αυτοαντισώματα έναντι ουδετεροφίλων**
- **ANA, C3/C4, RF**
- **Δοκιμασία Coombs**

Παθολογικά ευρήματα (συμβολή αιματολόγου)

- **Ανάλυση μυελού των οστών**
- **Δοκιμασίες κινητοποίησης πολυμορφοπυρήνων (G-CSF ή κορτιζόνη)**
- **Έλεγχος μεταβολικών διαταραχών**
- **Αποκλεισμός του συνδρόμου Schwachman-Diamond**

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- **Μαιευτικό Ιστορικό:** Πρώτο παιδί φαινοτυπικά υγιών γονέων. ΒΓ:3.650gr .Ελεύθερη περιγεννητική περίοδος.
 - Εμβολιασμός : DTP, Polio (3 δόσεις).
 - **Κληρονομικό Ιστορικό:** 3 θνησιγενή αγόρια από μητρική γιαγιά.μητέρα φορέας MA.
- **27ημερών:** Επεισόδιο αιματέμεσης. Μητέρα: Mantoux (+). Νεογνό: Θετική A/a θώρακος / Mantoux(-) Αγωγή με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (9 μήνες) ως TB.
- **5 μηνών:** Σταφυλοκοκκική λοίμωξη ρινικών χοανών-αποστηματοποίηση/ χειρουργική διάνοιξη και εκτεταμένες σταφυλοκοκκικές βλάβες / δοθιήνωση προσώπου και άκρων. Ρο αντιβιοτική αγωγή.
- **5 – 18 μηνών:** Συχνά εμπύρετα με συνοδό βήχα καθώς και υποτροπιάζουσες σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις δέρματος για τα οποία λαμβάνει ρο αντιβιοτική αγωγή .
- **18 μηνών:** Εισάγεται στο Γ.Ν.Π. Αγία Σοφία λόγω εμπυρέτου και διαρροϊκών κενώσεων.
- Εντερική σαλμονέλλωση.
 - Περιεδρικό απόστημα/ συρίγγιο-χειρουργική διάνοιξη.



21 μηνών: Διενεργείται ανοσολογικός έλεγχος και έλεγχος ουδετεροφίλων (NBT).

Γενική αίματος

Βιοχημικός

Hg (g/dl)/ HCT %	9.8 / 34.8	GLU	94 mg/dl
MCV (fl)/ RDW%	65.8 / 20.8	U/ Cr	21 mg/dl / 0.50 mg/dl
WBC (P/ Ly/ Mo)	13.090/μl (31.5 / 54.3/ 5)	SGOT/ SGPT	47/ 29 U/L
PLT	834.000/μl	γ GT/ALP	15 / 245 U/L

• **Ανοσοφαινότυπος**

➤ **T-λεμφοκύτταρα:**

- Ολικά(CD3): 74%
- Βοηθητικά (CD4): 27%
- Κατασταλτικά(CD8): 43%
- CD4/CD8: 0.6

➤ **B-λεμφοκύτταρα:**

- Ολικά(CD19): 16%
- Ωριμα(CD13): 13%

➤ **Φυσικά Κυτταροκτόνα (CD16): 17%**

• **Ανοσοσφαιρίνες**

- IgG : 2.170 mg/dl (⤴)
- IgA : 93 mg/dl (⤴)
- IgM: 246 mg/dl (⤴)
- IgE: 66 mg/dl (⤴)
- Κλάσματα Συμπληρώματος
- C3 : 83 mg%
- C4 : 21mg%

Έλεγχος πολυμορφοπυρήνων

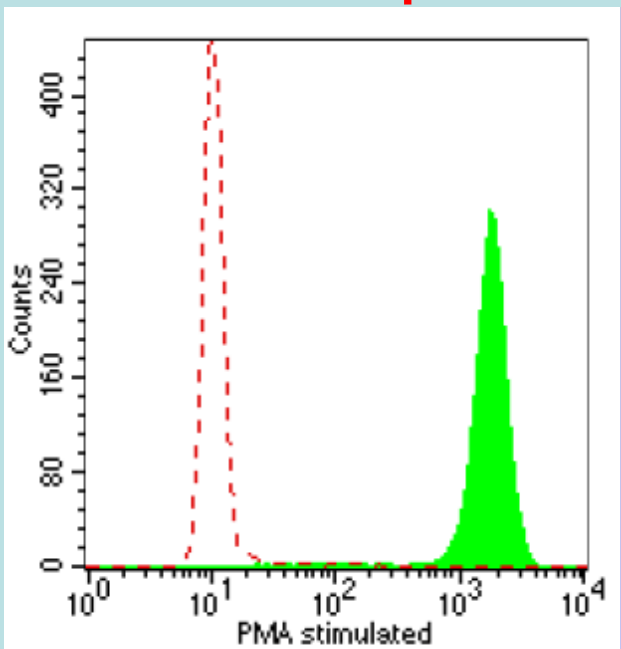
NBT : Χωρίς διέγερση **0%** (ΦΤ <20%)
Κατόπιν διέγερσης **0%** (ΦΤ 90%)
Χημειοταξία: αυξημένη (140% της ΦΤ)
Φαγοκυττάρωση Ζυμομυκήτων : Φυσιολογική



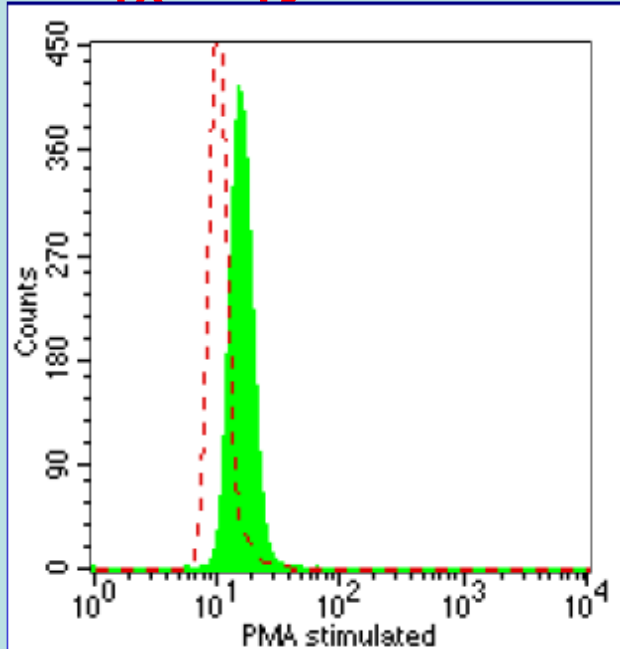
**ΧΡΟΝΙΑ
ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ
ΝΟΣΟΣ**

Δοκιμασία DHR για τον έλεγχο της CGD

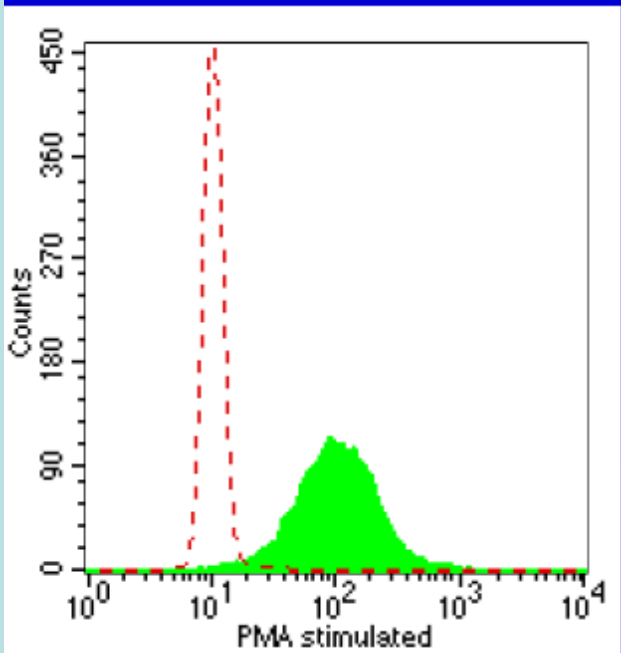
φυσιολογική



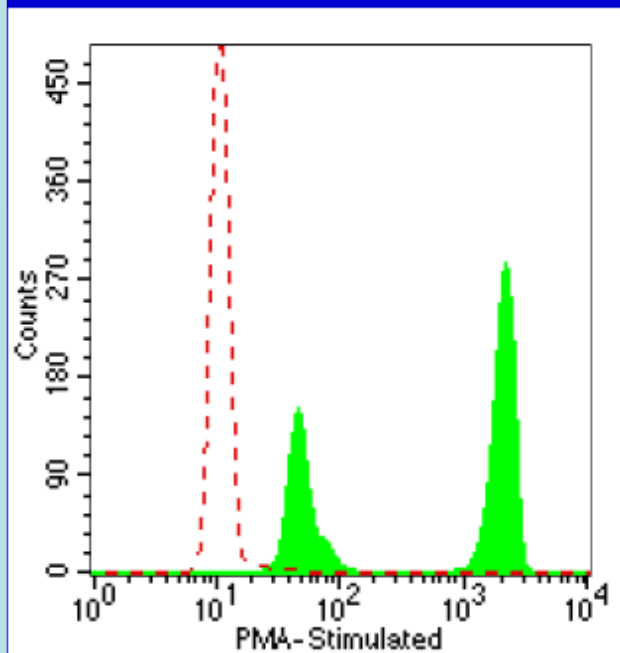
Ανεπάρκεια Phox⁹¹
Φυλοσύνδετη CGD



Ανεπάρκεια Phox⁴⁷
Αυτόςωμη CGD



Φυλοσύνδετη
CGD, Φορέας

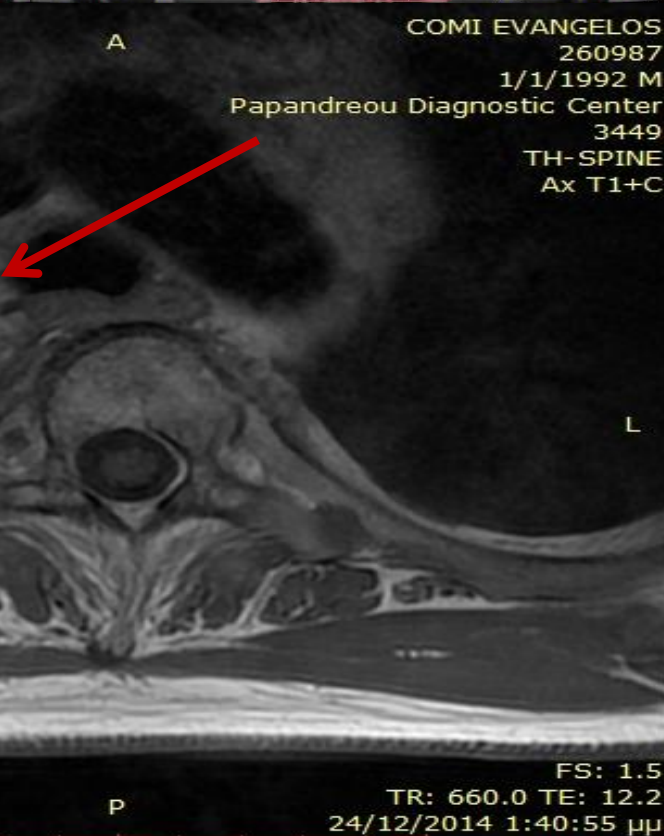
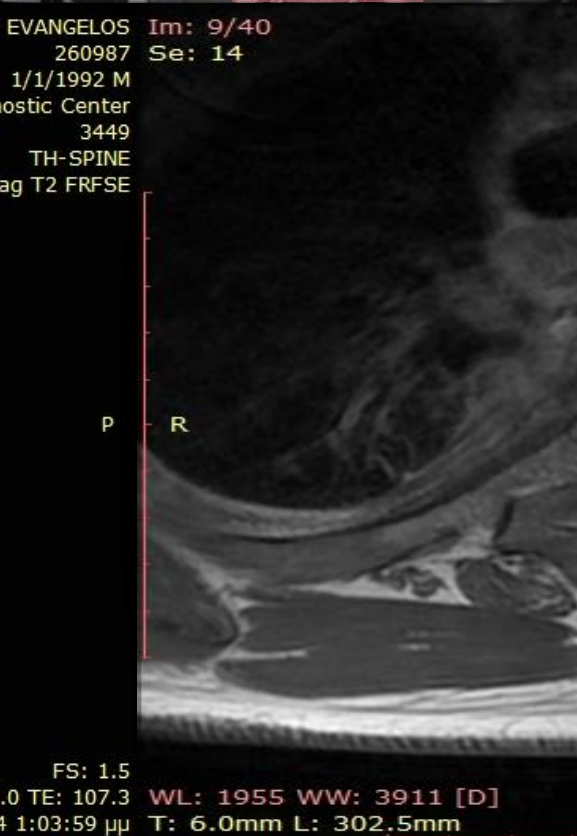
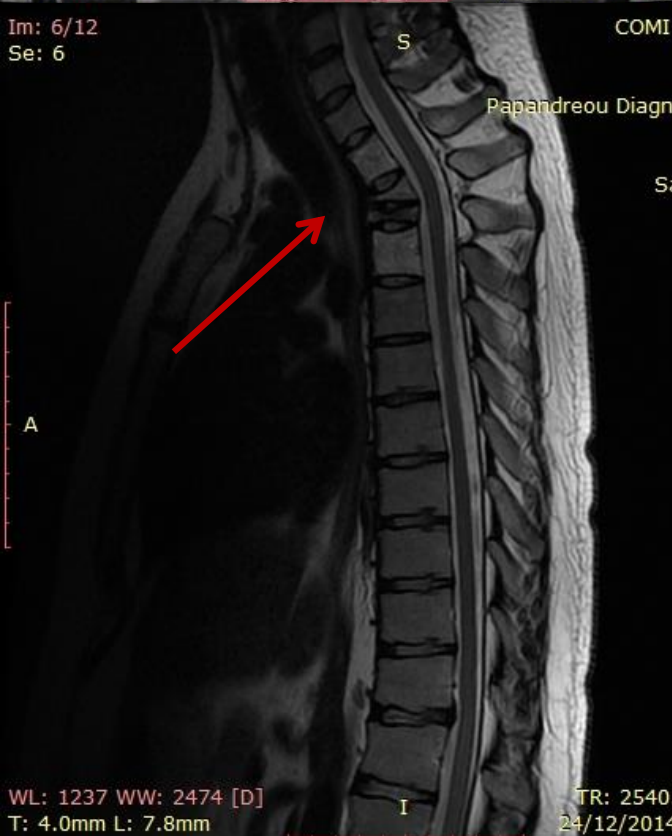
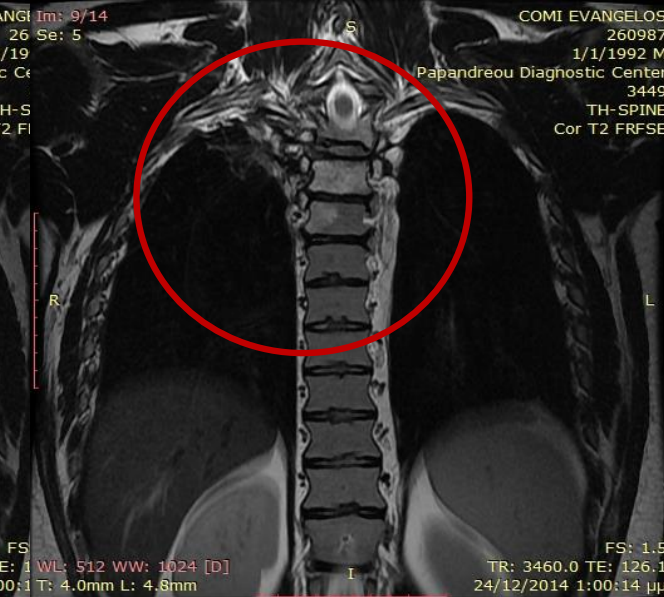
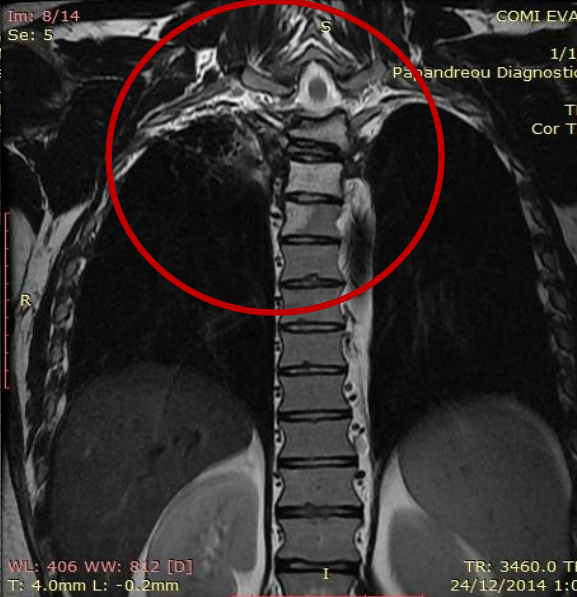
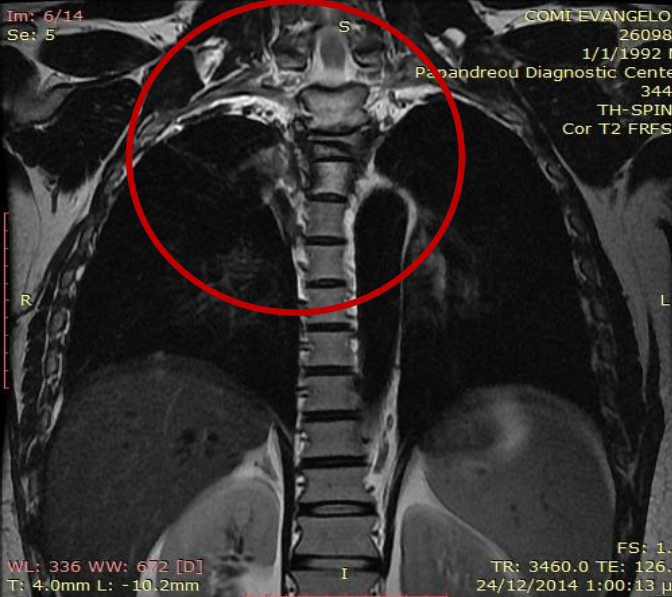


Πορεία νόσου

- **HLA τυποποίηση.**
- **Φαρμακευτική αγωγή:** INF γ (Imukin) , Septrin (5mg/kg), Ferrum , Filicine, Sporanox (5mg/kg). Κατά διαστήματα κακή συμμόρφωση.
- Έκτοτε συχνά **εμπύρετα**, βρογχίτιδες, υποτροπιάζουσες δερματικές λοιμώξεις (**δοθιήνες και αποστήματα** ρινός, προσώπου, τριχωτού κεφαλής, άκρων) , περιεδρικά αποστήματα και υποτροπιάζουσα τραχηλική **λεμφαδενίτιδα** / ρο αντιβιοτική αγωγή/ διάνοιξη αποστηματοποιημένων λεμφαδένων.
- **12 ετών:** Πνευμονία AP κάτω λοβού.
 - **Κατά τη διαδρομή λοιμώξεων:** λευκοκυττάρωση/ πολυμορφοπυρήνωση, υψηλή **CRP/TKE** , υψηλές τιμές ανοσοσφαιρινών (**IgG 2.500 mg/dl, IgA 300-350 mg/dl**).
- **14 ετών:** Αιμορραγικές κενώσεις. Κολονοσκόπηση: φλεγμονώδεις εν μέρει κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, ήπιας βαρύτητας. Έκτοτε **χρόνια κολίτιδα** (υφέσεις και εξάρσεις), χρόνια απώλεια αίματος από το ΓΕΣ, **μεθαιμορραγική αναιμία**, νοσηλείες/ μεταγγίσεις ΣΕ/πολλαπλές κολονοσκοπήσεις.

Πορεία νόσου

- **2010 Γενετικός έλεγχος:** Μετάλλαξη στο CYBB/ μητέρα φορέας.
- **2014 Εισαγωγή (Ευαγγελισμός) :**
 - Εμπύρετο από 20 ημέρου έως 39.5° C και άλγος ΘΜΣΣ (Θ2-3).
 - **Μυκητιάσική Πνευμονία ΔΕ Άνω λοβού-** Μυκητιασική μάζα οπίσθιου μεσοθωρακίου / παρασπονδυλική επέκταση - επινέμηση (**Οστεομυελίτιδα**) Θ2-Θ3 σπονδύλων .
 - Χειρουργική εξαίρεση παρασπονδυλικής μάζας (Σποροτρίχωση)/ IV Βορικοναζόλη /
 - Μετεγχειρητικά πνευμονία-πλευριτική συλλογή (S.epidermidis)/ IV Μεροπενέμη-Βανκομυκίνη. Καλή πορεία.
 - Τέθηκε σε από του στόματος αγωγή με βορικοναζόλη για 11 μήνες.



- **2017** Επώδυνη διόγκωση δεξιού αντιβραχίου :
MRI: υποδόρια, αποστηματοποιημένη
κυστικόμορφη αλλοίωση -παρακέντηση υπό CT-
καλλιέργεια του υγρού: *Phaeoacremonium*
parasiticum - ρο αγωγή με ποσακοναζόλη. Καλή
πορεία.

