

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

*Λιάτσης Μανώλης  
Παιδίατρος- Ανοσολόγος  
Συντονιστής Διευθυντής*

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

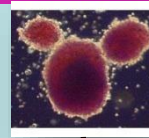
## Η μελέτη της ανοσολογίας είναι δύσκολη για τρεις κύριους λόγους

- 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

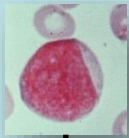
## Ποιοί είναι οι παίκτες του ανοσιακού συστήματος;

- **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

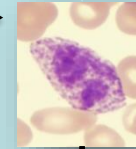
# Κύτταρα Ανοσιακού Συστήματος



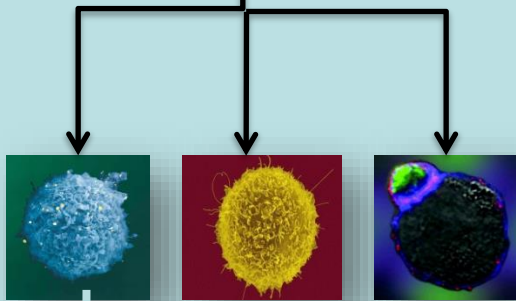
Πολύδυναμο  
αιμοποιητικό μητρικό  
κύτταρο (Stem Cell)



Λεμφικό μητρικό κύτταρο



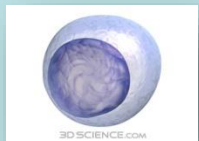
Μυελικό μητρικό κύτταρο



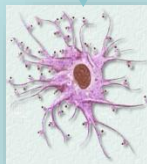
B λεμφοκύτταρα  
T λεμφοκύτταρα  
Φυσικά  
κυτταροκτόνα



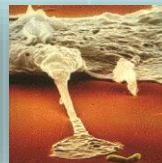
ουδετερόφιλα  
Μονοκύτταρα  
Ηωσινόφιλα  
Βασεόφιλα  
Μαστοκύτταρα  
Μεγακαρυοκύτταρα  
Ερυθροκύτταρα



πλασματοκύτταρα



Δενδριτικά κύτταρα



Μακροφάγα

# 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**



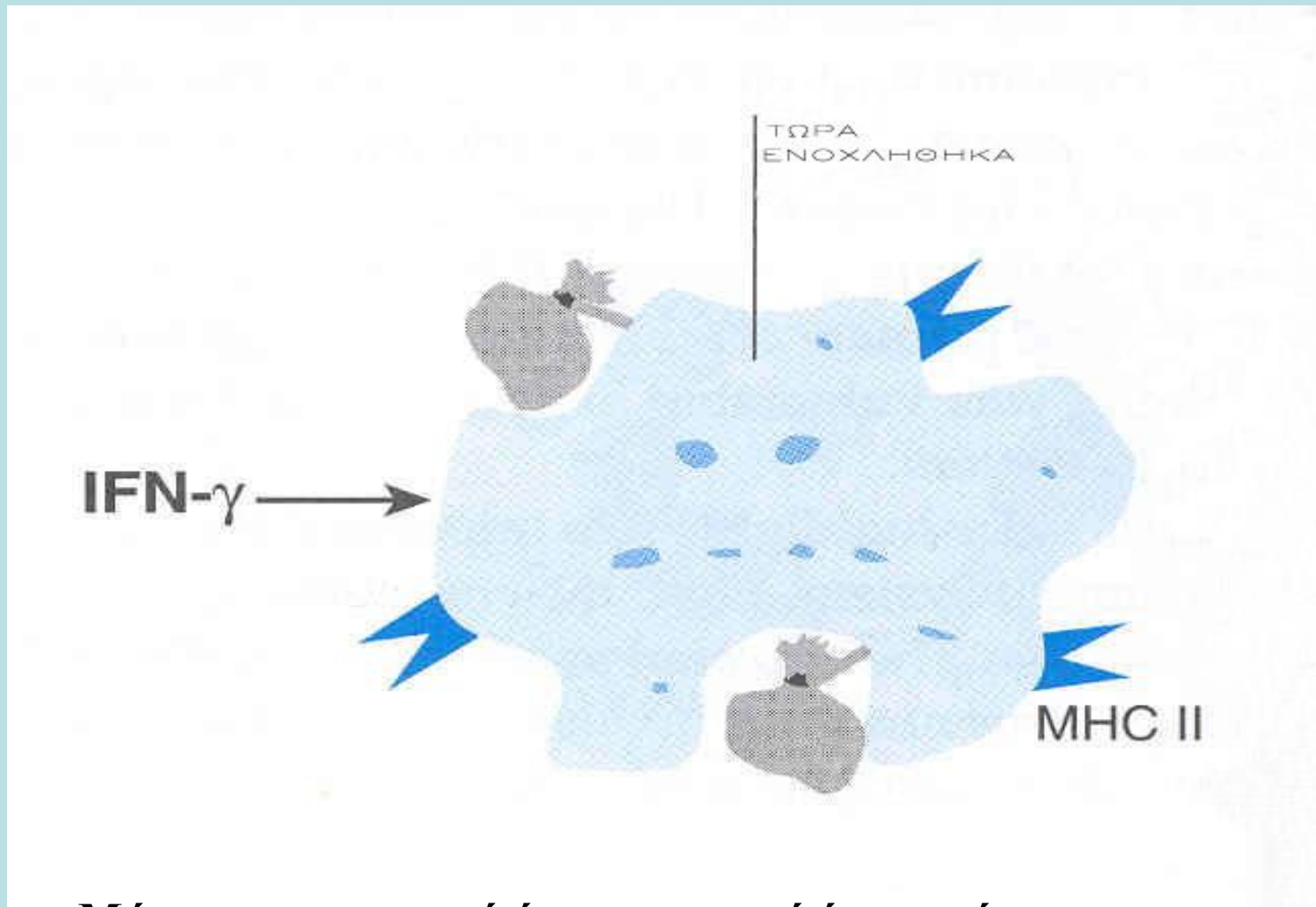
# ΄Σκουπιδοφάγος΄



**Στους ιστούς σε κατάσταση ηρεμίας με αργό ρυθμό  
πολλαπλασιασμού**

**Ζει στους ιστούς για μήνες απλώς μαζεύοντας  
σκουπίδια**

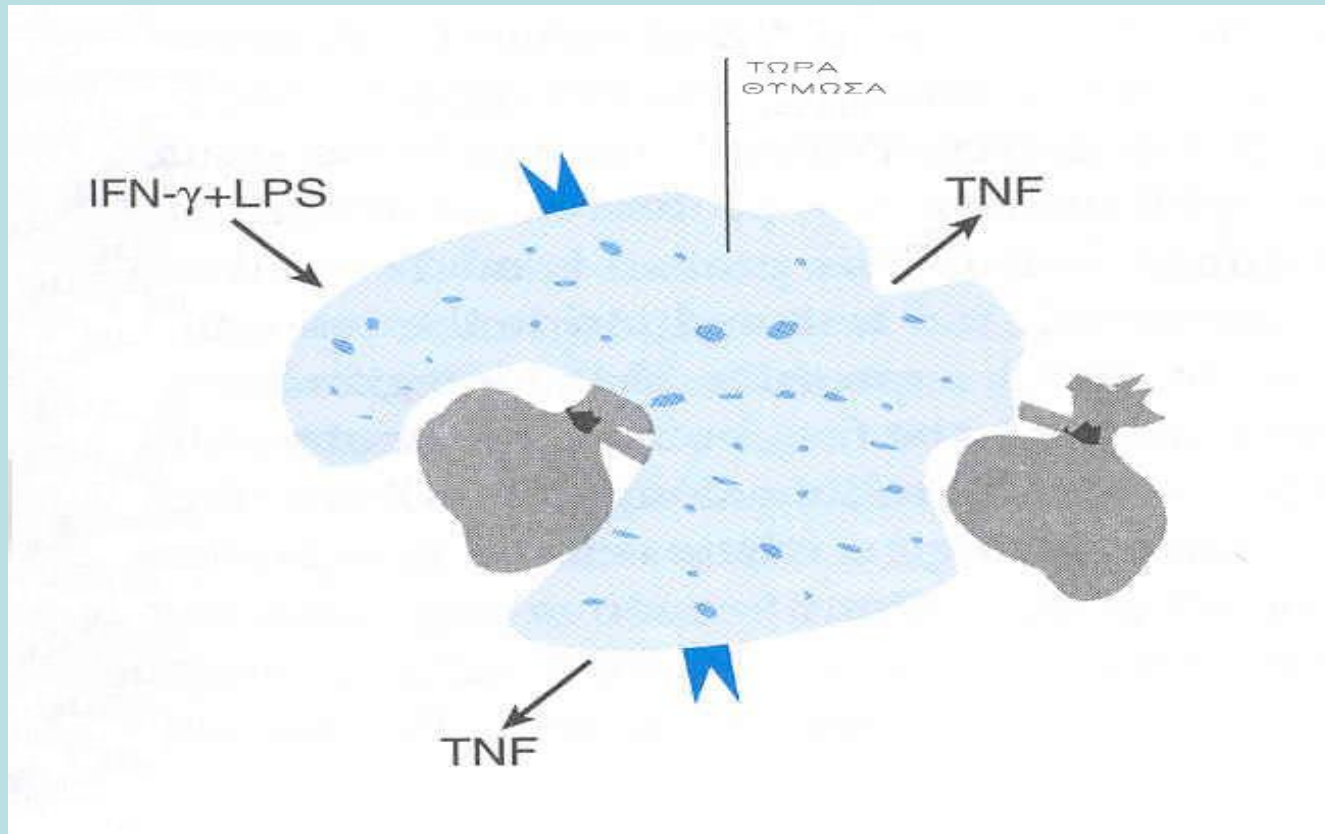
# Αντιγονοπαρουσιαστικό



**Μήνυμα συναγερμού ότι οι φραγμοί άμυνας έχουν διασπασθεί**

**Αύξηση της έκφρασης των μορίων MHC II στην επιφάνεια**

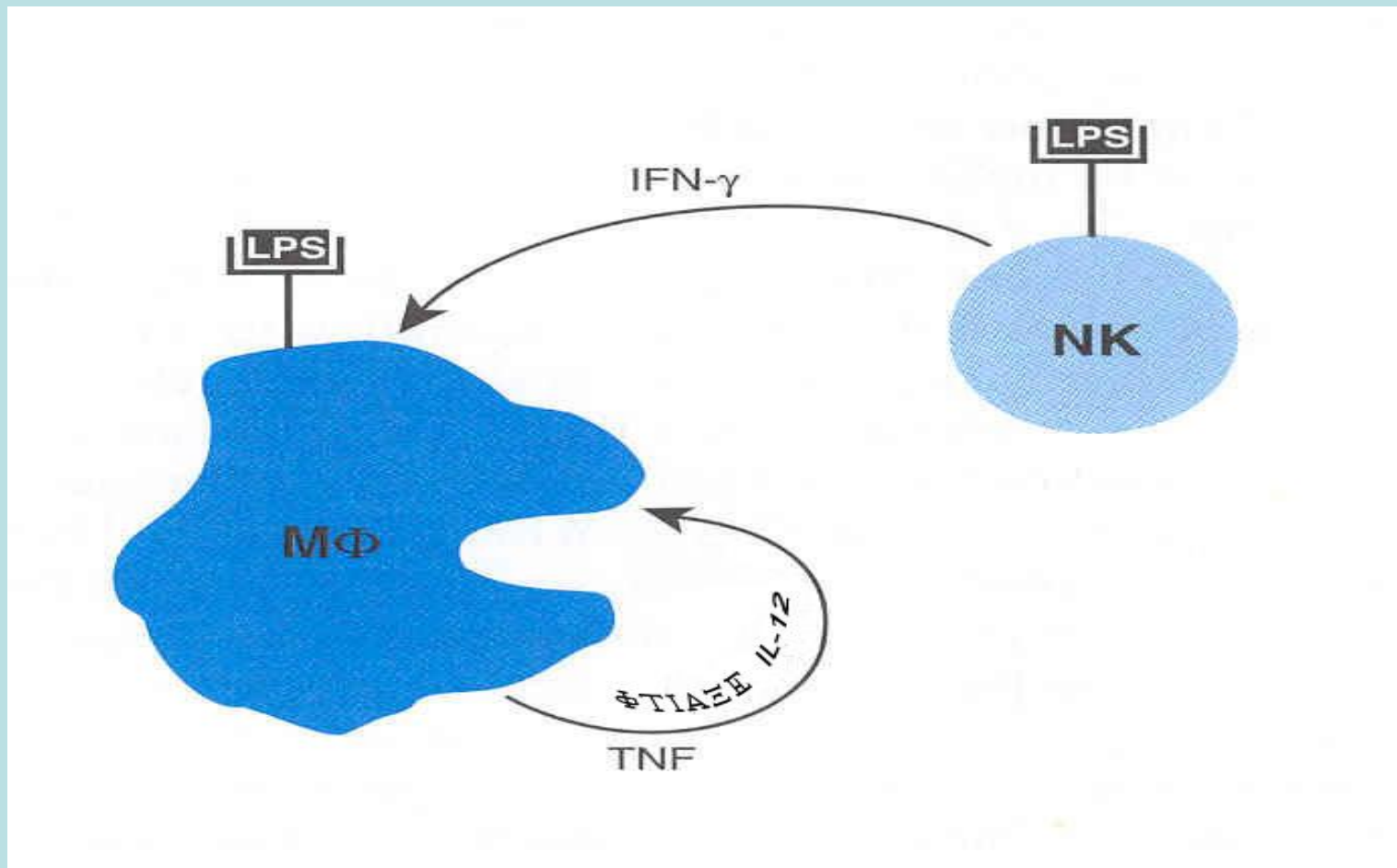
# Κυτταροκτόνο



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

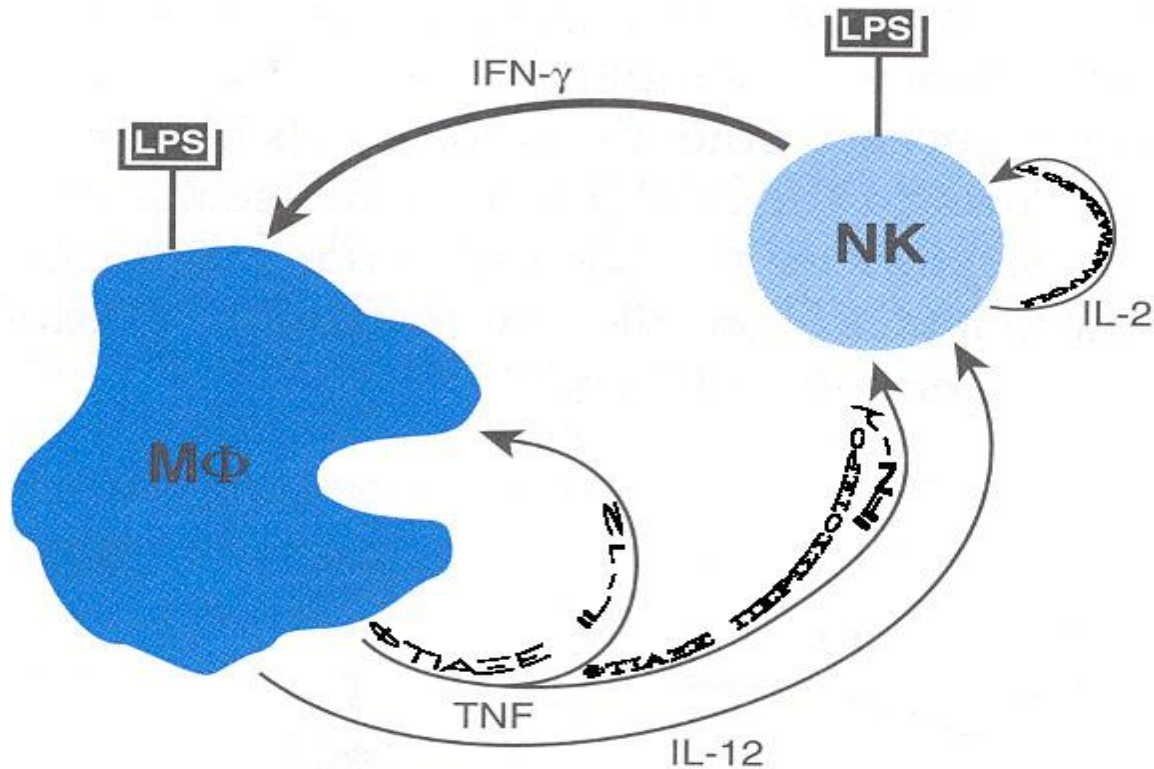
Βοηθά στην ενεργοποίηση άλλων κυττάρων



**IFN- $\gamma$  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- $\gamma$**



**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 ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ**

- 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)**

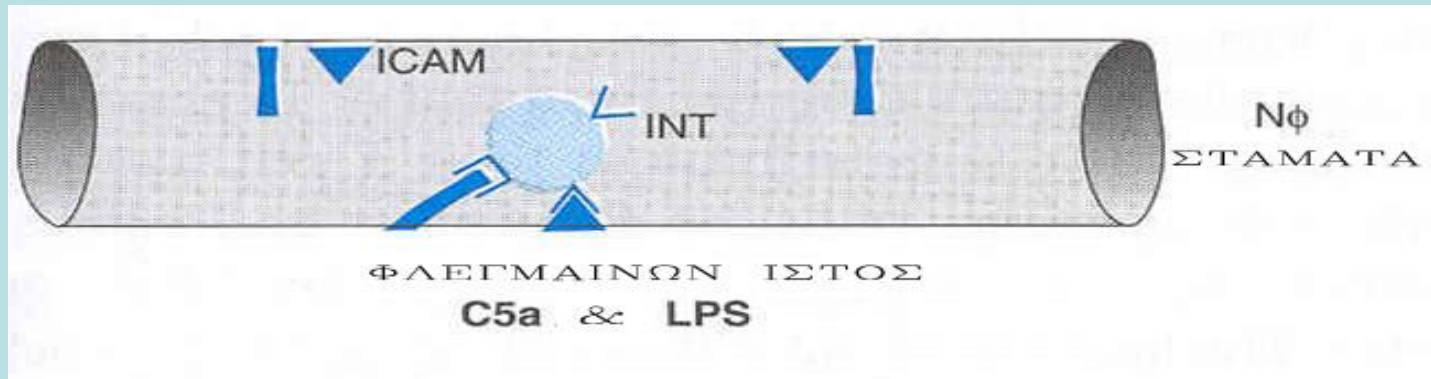
**Στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων υπάρχει ο συνδέτης της σελεκτίνης (Selectin ligand~ SLIG)**

**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.**

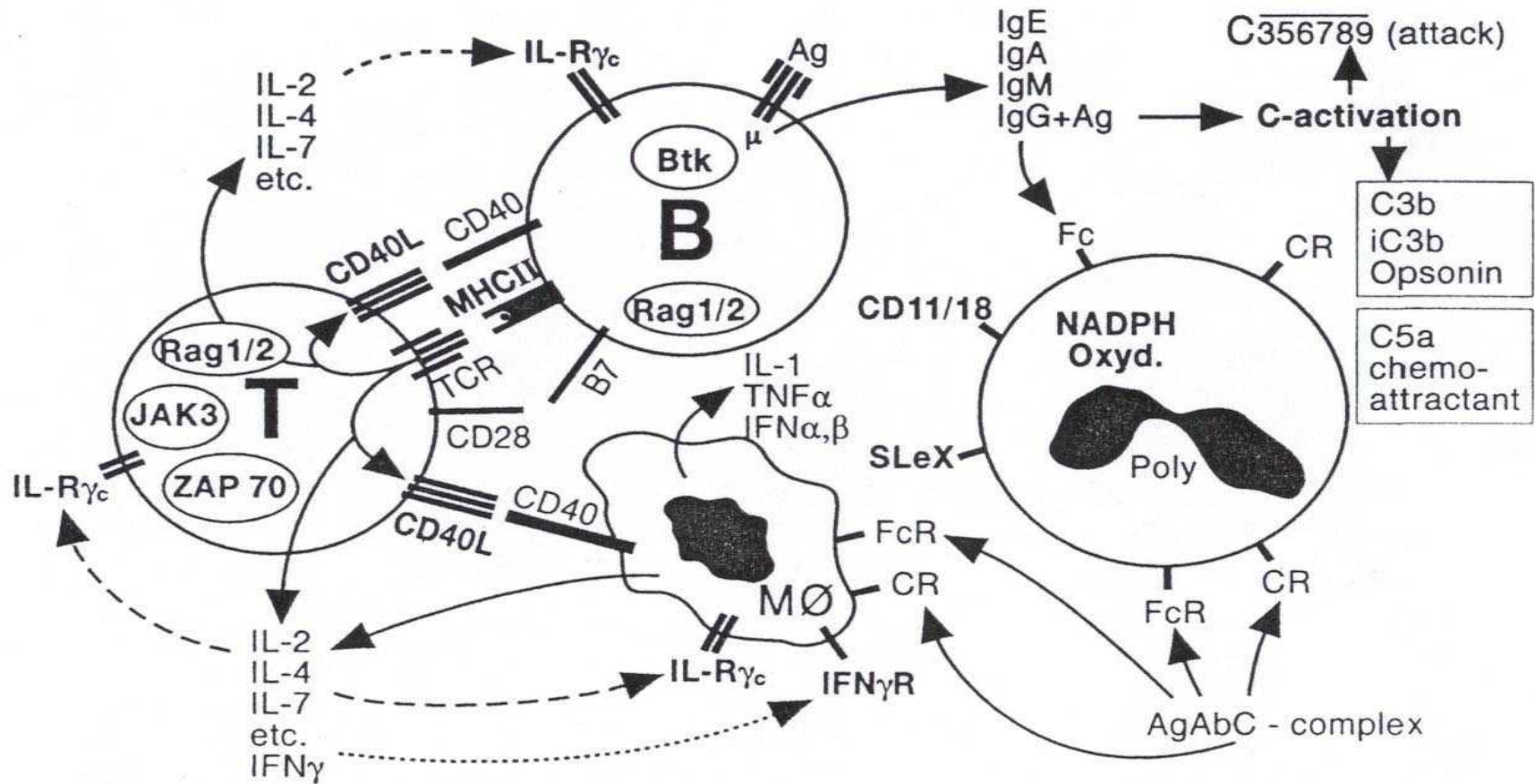


**Ποιος όμως καλεί τα ουδετερόφιλα;**

**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 εύχρηστη 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	Υποομάδα με μυελοδυσπλασία	AD	ELA2: διαταραχή της μετακίνησης της ελασάσης
<i>Σύνδρομο Kostmann</i>	N	Μυελική διαφοροποίηση	B/T λεμφοπενία	AD	GF11:καταστολή της ελασάσης
<i>Κυκλική ουδετεροπενία</i>	N	?	Διακύμανση των άλλων λευοκυττάρων και αιμοπεταλίων	AD	ELA2: διαταραχή της μετακίνησης της ελασάσης
<i>Φυλοσύνδετη ουδετεροπενία/ μυελοδυσπλασία</i>	N+M	?	-	XL	WASP: ρυθμιστής της ακτίνης του κυτταροσκελετού (απώλεια της αυτοαναστολής)
<i>Διαταραχή της προσκόλλησης των λευοκυττάρων (τύπου 1)</i>	N+M L+NK	Προσκόλληση χημιοταξία Ενδοκύττωση T κυττάρων/κυτταροτοξικότητα NK κυττάρων	Καθυστερημένη απόπτωση ομφάλιου λώρου, δερματικά έλκη, περιοδοδοντίτιδα, λευοκυττάρωση	AR	INTG2: Πρωτεΐνη προσκόλλησης
<i>Διαταραχή της προσκόλλησης των λευοκυττάρων (τύπου 2)</i>	N+M	χημιοταξία	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 Χημιοταξία παραγωγή O2-	Κακή επούλωση των πληγών, λευοκυττάρωση	AD	RAC2: ρύθμιση της ακρίνης του κυτταροσκελετού
<i>Ανεπάρκεια της β ακτίνης</i>	N+M	Κινητικότητα	Πνευματική καθυστέρηση, χαμηλό ανάστημα	AD	ACTB: κυτταροπλασματική ακτίνη
<i>Εντοπισμένη νεανική περιοδοδοντίτιδα</i>	N	χημιοταξία που επάγεται από φορμυλοπεπτιδίο	Περιοδοδοντίτιδα	AD	FPR1: υποδοχέας χημιοκινών
<i>Σύνδρομο Papillon-Lefevre</i>	N+M	Χημιοταξία	Περιοδοδοντίτιδα, υπερκεράτωση παλαμών και πελμάτων	AR	CTSC: ενεργοποίηση της προετάσης σερίνης από την καθεψίνη C
<i>Ανεπάρκεια των ειδικών κοκκίων</i>	N	Χημιοταξία	N κύτταρα με δίλοβο πυρήνα	AR	C/EBPE: μυελικός παράγοντας μεταγραφής
<i>Σύνδρομο Shwachman-Diamond</i>	N	Χημιοταξία	Πανκυτταροπενία, 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
<i>Χρόνιες κοκκιωματώδεις νόσοι</i>	N+M	Ενδοκυττάρια καταστροφή (ελλατωματική παραγωγή O <sub>2</sub> -)	Υποομάδα: φαινότυπος McLeod	XL/AR	CyBA: πρωτεΐνη μεταφοράς ηλεκτρονίων (gp91rhox), CYBB πρωτεΐνη μεταφοράς ηλεκτρονίων (p22rhox), NCF1 πρωτεΐνη σύνδεσης (p47rhox), NCF2 πρωτεΐνη ενεργοποίησης (p67rhox)
<i>Φυλοσύνδετες - Αυτόσωματικές</i>	N+M				
<i>Ανεπάρκεια της G-6PD των ουδετεροφίλων</i>	N+M	Ενδοκυττάρια καταστροφή μικροοργανισμών (ελλατωματική παραγωγή O <sub>2</sub> -)			
<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 IL12 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-12/1L-23
<i>Ανεπάρκειες του 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)*

# Λειτουργικές Δοκιμασίες

**Βραχύς χρόνος Ζωής/Απόκρισης  
Μικρή διάρκεια εξέτασης**

**Ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων/  
φαγοκυττάρων  
Βασεοφίλων**

**Μεγάλος χρόνος Ζωής/Απόκρισης  
Μεγάλη διάρκεια εξέτασης**

**Λεμφοκυττάρων**

# Βραχείας διάρκειας λειτουργικές δοκιμασίες

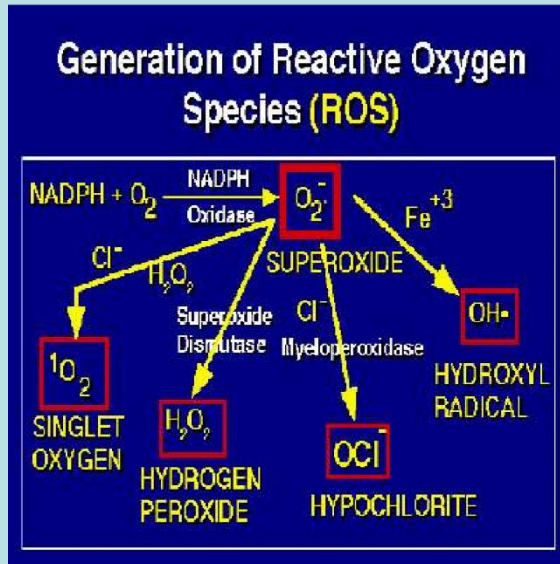
Δοκιμασία οξειδωτικής ικανότητας  
πολυμορφοπυρήνων (DHR)

Δοκιμασία χημειοτακτικής ικανότητας  
πολυμορφοπυρήνων





## παραγωγή δραστικών μεταβολιτών $O_2$



### υποχλωριώδες οξύ (HOCl)

- είναι ο **πλέον μικροβιοκτόνος** μεταξύ των μεταβολιτών του  $O_2$  που παράγονται από τα φαγοκύτταρα
  - συμμετέχει στο σχηματισμό **χλωραμινών (R-NCl)**
- λιγότερο δραστικοί αλλά πολύ πιο μακρόβιοι οξειδωτικοί παράγοντες (χρόνος ημισείας ζωής έως 18h)



Δοκιμασία οξειδωτικής ικανότητας  
πολυμορφοπυρήνων

# ΑΙΜΑ

Ενδοθήλιο

Κύλιση

1

Διέγερση

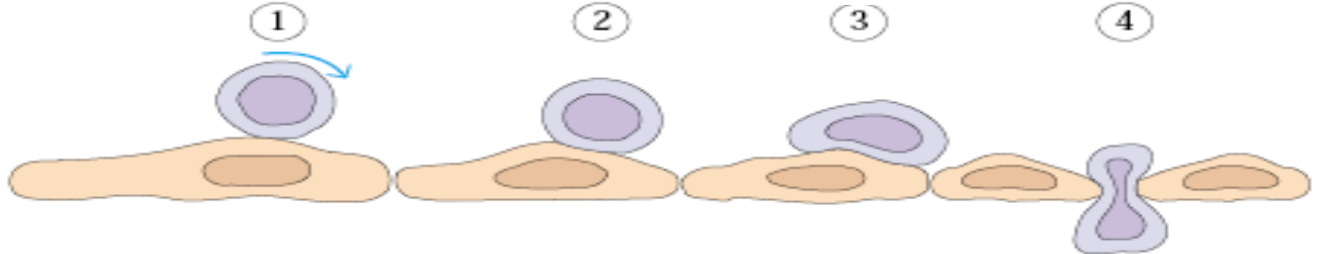
2

Σταθερή προσκόληση

3

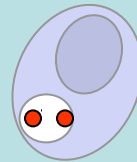
Μετανάστευση στους ιστούς  
Χημειοταξία

4

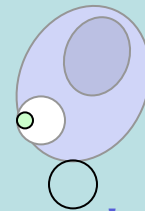


# ΙΣΤΟΙ

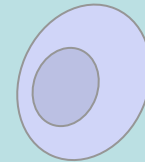
7 Αναπνευστική έκκριση



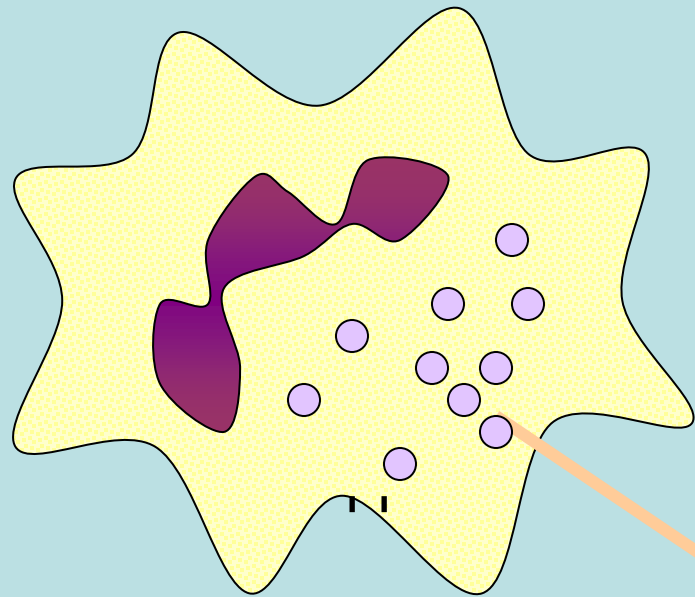
6 Φαγοκυττάρωση



Χημειοταξία  
5

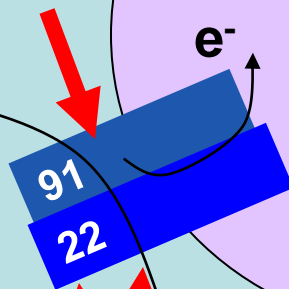


## ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΩΝ

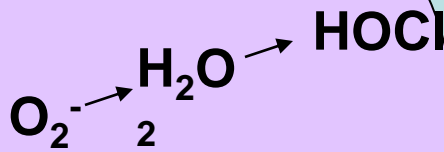


**ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ  
ΧΚΝ**

NADPH



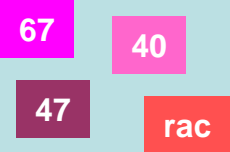
$e^-$



R  
123



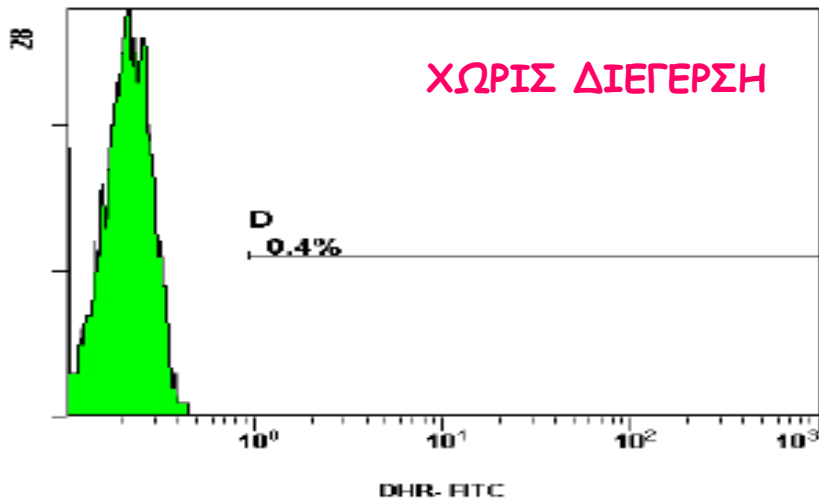
**ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΗ  
ΧΚΝ**



NADP+



[A AND B] FL1 Log - ADC



[A AND B] FL1 Log - ADC



[A AND B] FL1 Log - ADC



[A AND B] FL1 Log - ADC



## ΑΙΜΑ

Ενδοθήλιο



## ΙΣΤΟΙ

### Συγγενείς Διαταραχές

- Σύνδρομο Υπερ-IgE (Job's)
- Σύνδρομο Chediak-Higashi
- Ανεπάρκεια της προσκολλητικότητας των λευκοκυττάρων (LAD)
- Σύνδρομο Schwachman-Diamond
- Σύνδρομο Papillon-Lefevre
- Εντοπισμένη νεανική περιοδοντίτιδα
- Ανεπάρκεια Rac 2

### Επίκτητες Διαταραχές

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Κίρρωση του ήπατος
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Λέμφωμα Hodgkin
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Χημειοταξία  
5

**Βαριά συγγενής ουδετεροπενία (SCN)** ορίζεται αριθμός ουδετεροφίλων που επιμένει σταθερά κάτω από  $0.5 \times 10^9$  κυττ/L.

Η πιο κοινή αιτία είναι μια **μετάλλαξη στο γόνο ELA2**, που κωδικοποιεί την ελαστάση των πολυμορφοπυρήνων.

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)**

**Ομάδα 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 ενδοκυττάρια 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<sup>phox</sup>** και μία μικρότερη την **p22<sup>phox</sup>**. Τουλάχιστον τρεις άλλοι, p47<sup>phox</sup> , p67<sup>phox</sup> και p40<sup>phox</sup> κυτταροπλασματικοί παράγοντες συμμετέχουν στη διαδικασία ενεργοποίησης του ενζύμου.

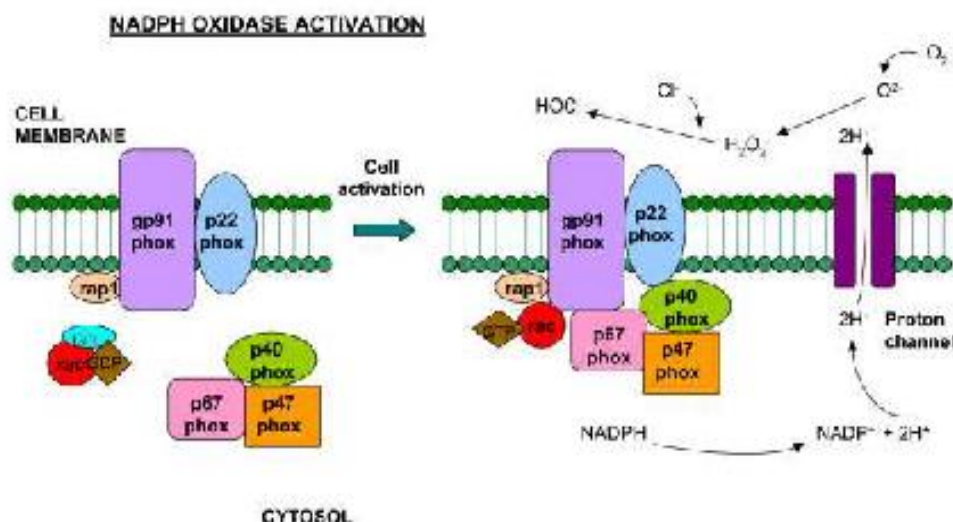
*Συναρμολόγηση του συμπλέγματος NADPH ρυθμίζεται από δισφωσφωρικές γλουταθειόνες **Rac1** και **Rac2** .*

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

Ο υπότυπος **gp91<sup>phox</sup>** (*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<sup>phox</sup>** (*CYBA*), κωδικοποιείται από γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16q24 και οι υπότυποι **p47<sup>phox</sup>** (*NCF1*) και **p67<sup>phox</sup>** (*NCF2*) **p40<sup>phox</sup>** (*NCF4*) κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 7q 11.23 , 1q25 και 22q13.1 αντίστοιχα.

# χρόνια κοκκιωματώδης νόσος (Chronic Granulomatous Disease-CGD)

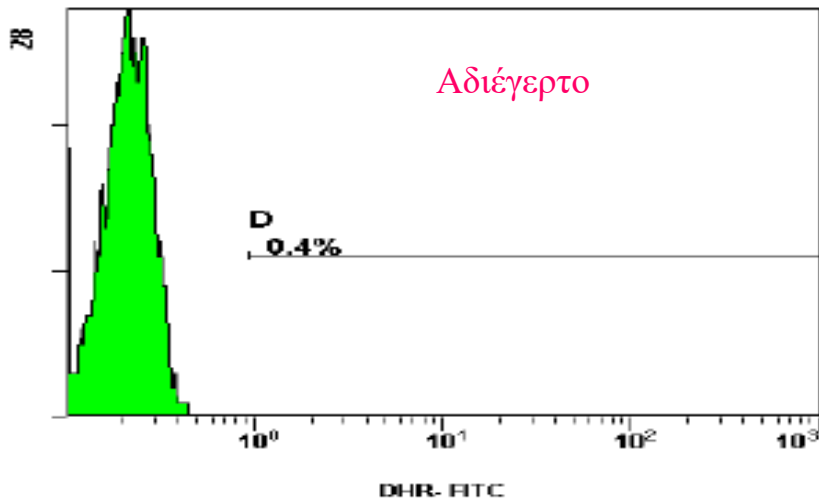


- 410 πιθανά **ελλείμματα** στο **phox ενζυμικό σύστημα**
- ανεπάρκεια και σε έναν από τους παράγοντες → **CGD**

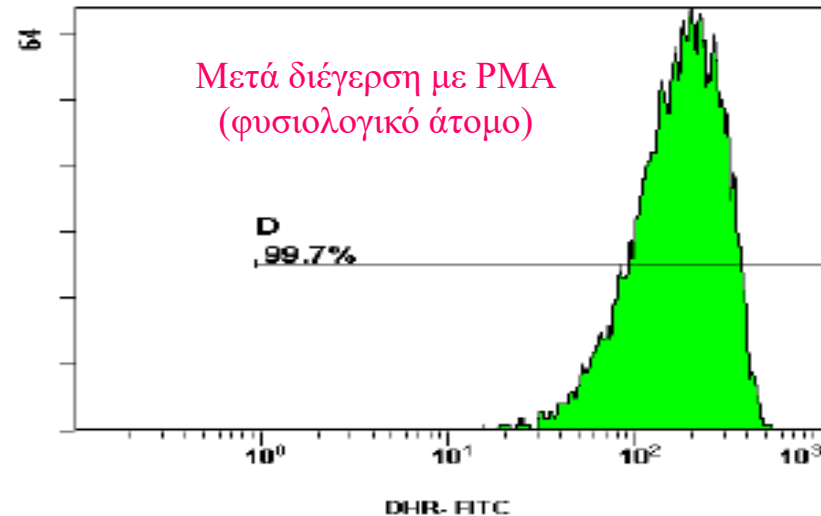
**Κλασική λειτουργική μέθοδος  
πολυμορφοπυρήνων:  
DHR  
(δοκιμασία διυδροροδαμίνης)**

**Διάγνωση Χρόνιας Κοκκιωματώδους Νόσου**

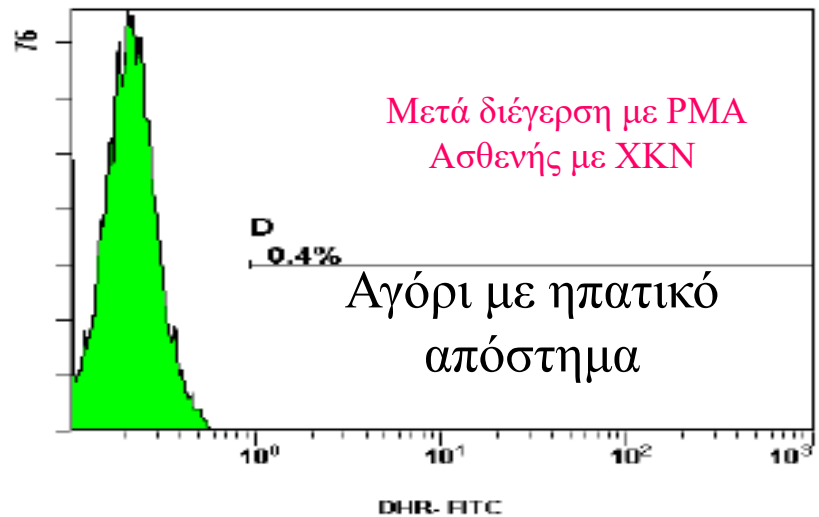
[A AND B] FL1 Log - ADC



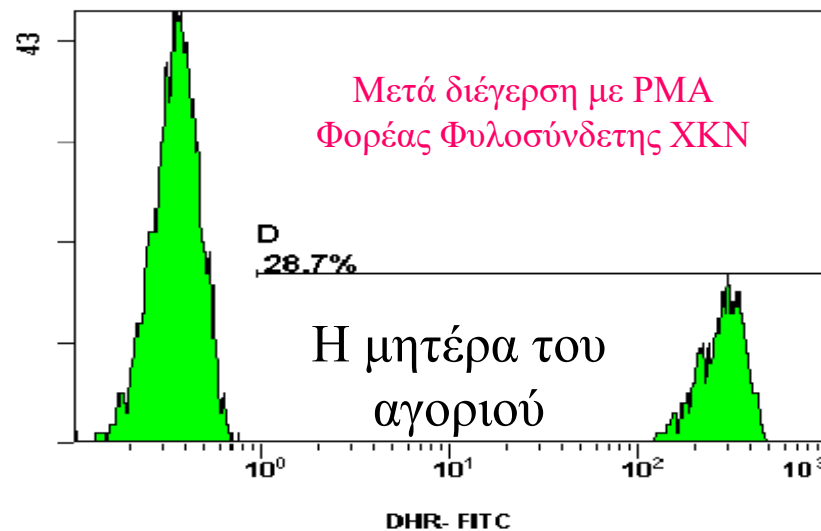
[A AND B] FL1 Log - ADC



[A AND B] FL1 Log - ADC

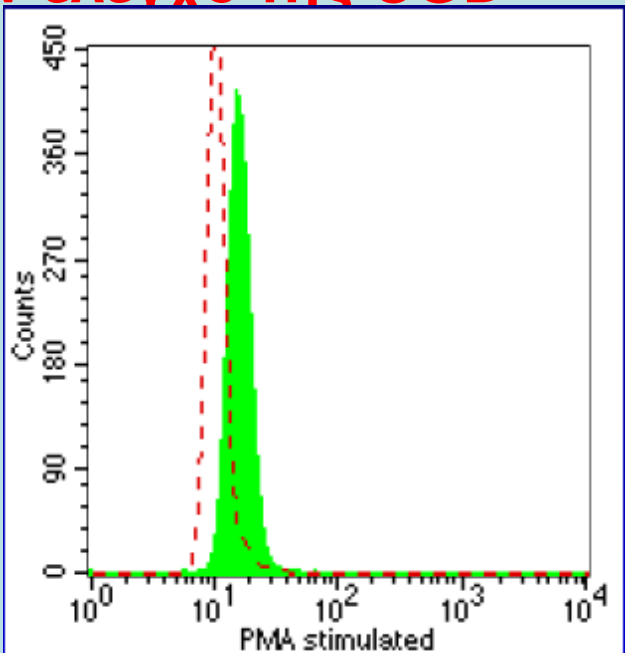
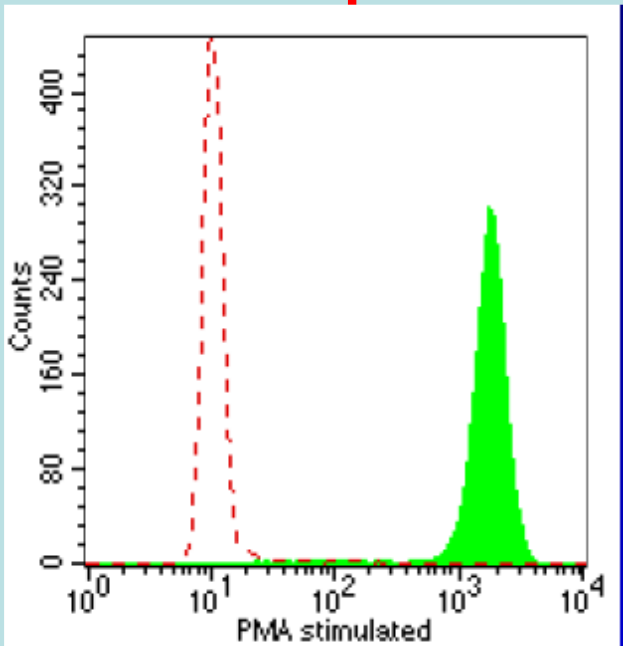


[A AND B] FL1 Log - ADC



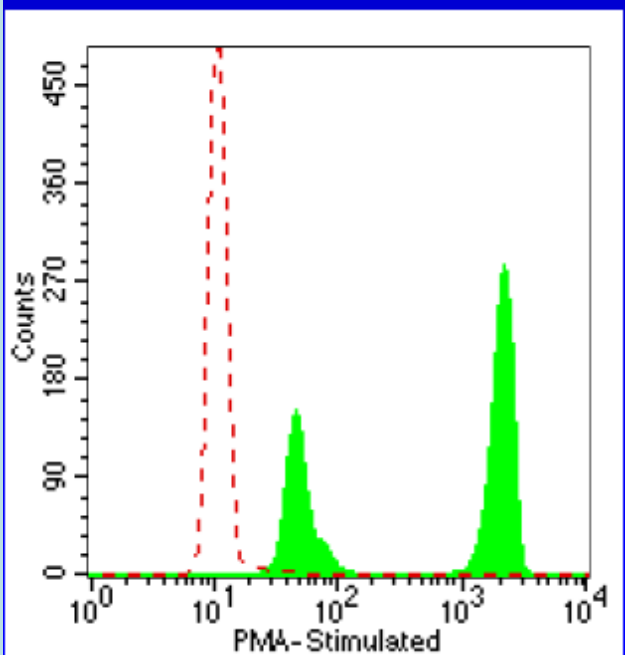
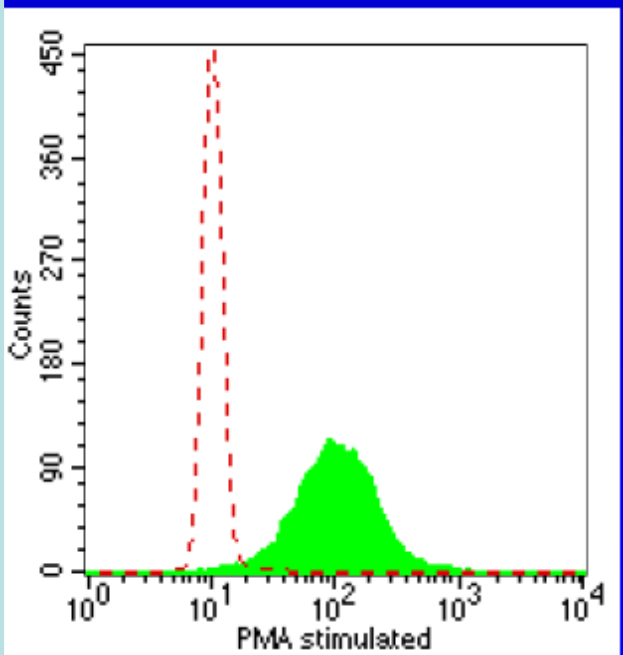
# Δοκιμασία DHR για τον έλεγχο της CGD

φυσιολογική



Ανεπάρκεια Phox<sup>21</sup>  
Φυλοσύνδετη CGD

Ανεπάρκεια Phox<sup>47</sup>  
Αυτόσωμη CGD



Φυλοσύνδετη  
CGD, Φορέας

## **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.**



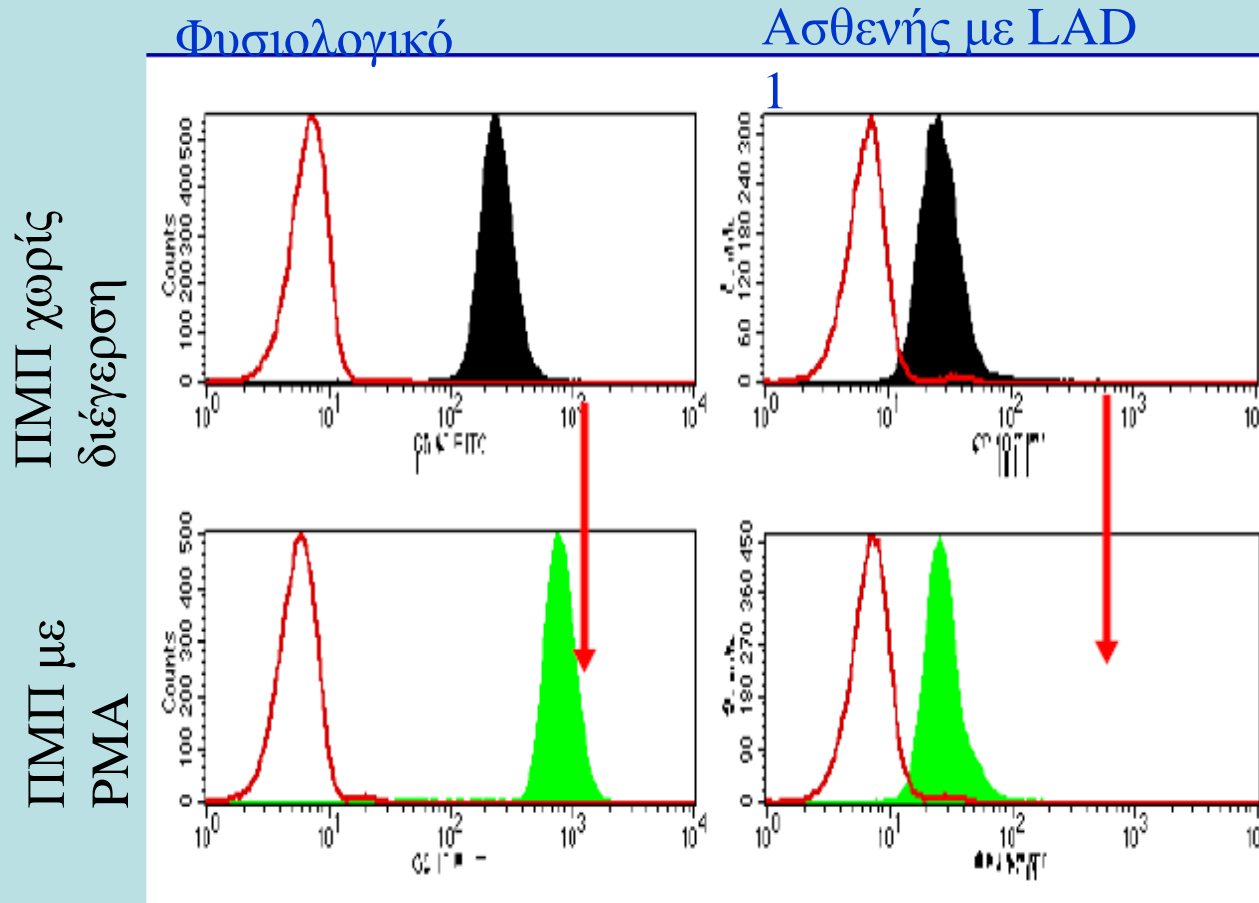
## **LAD2**

**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- $\gamma$  η οποία πυροδοτεί την μικροβιοκτόνο δράση των μακροφάγων μόλις συνδεθεί με τον υποδοχέα της IFN- $\gamma$ .*

**Ελλείμματα στον άξονα IL-12/IFN- $\gamma$  προκαλούν ευαισθησία σε νόσο από μυκοβακτηρίδια**

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

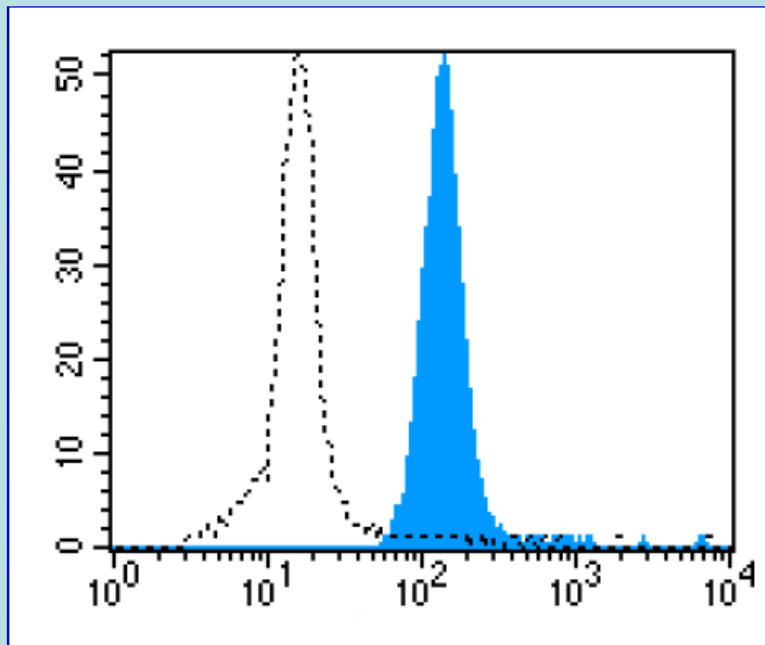
**Μετάλλαξη στο γόνο IKBKG που κωδικοποιεί το μόριο IKK- $\gamma$  (γνωστή ως NEMO- NF- $\kappa$ B essential modulator) που αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα της οδού σηματοδότησης του NF- $\kappa$ B παράγοντα, προκαλεί αυξημένη ευαισθησία στα μυκοβακτηρίδια, σχετίζεται με CID, διαταραχή μεταστροφής τάξης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

**NEMO κληρονομείται ως φυλοσύνδετος γόνος.**

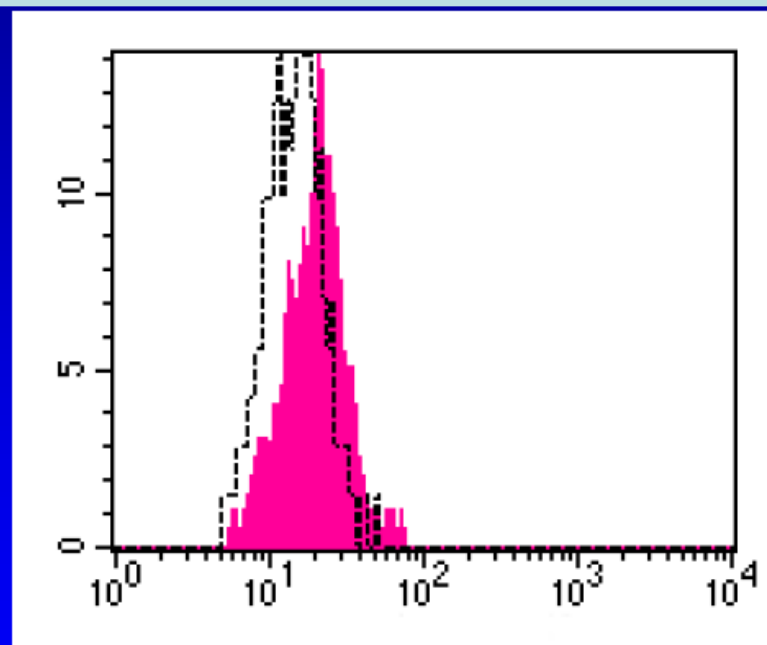
## Διαταραχές στο μονοπάτι της IFN- $\gamma$

- Ασυνήθεις βαριές λοιμώξεις από BCG, άτυπα μυκοβακτηρίδια και σαλμονέλλα.
- Διαταραχές των υποδοχέων της IFN- $\gamma$  1 και 2, IL-12 και του υποδοχέα της.
- Η IL-12 διεγείρει τα T και NK λεμφοκύτταρα να συνθέσουν και να εκκρίνουν IFN- $\gamma$  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- $\gamma$  προσδιορίζονται ως ελαττωμένα ή αυξημένα επίπεδα με την κυτταρομετρία ροής.

## Διαταραχή έκφρασης IFN $\gamma$ R1 στα μονοκύτταρα



Φυσιολογική



Απουσία IFN $\gamma$ 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, *Aspέργιλλος 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 1

- **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 ισονιαζίδα 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

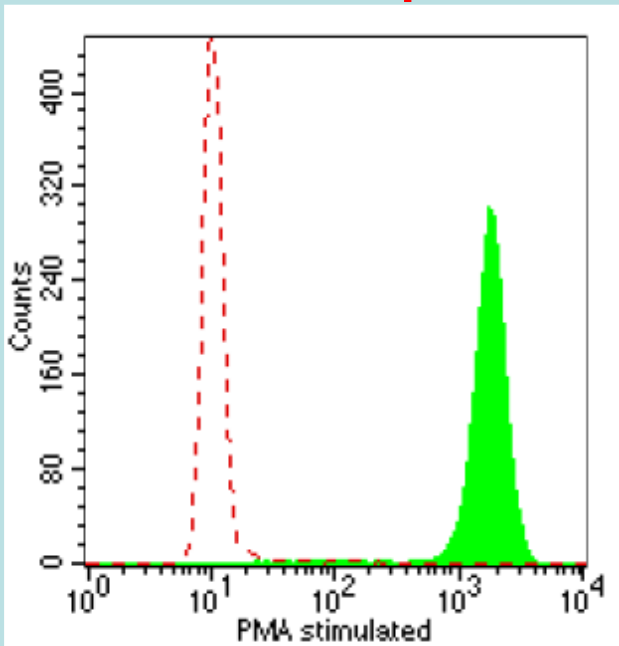
**NBT :** Χωρίς διέγερση **0%** (ΦΤ <20%)  
Κατόπιν διέγερσης **0%** (ΦΤ 90%)  
Χημειοταξία: αυξημένη (140% της ΦΤ)  
Φαγοκυττάρωση Ζυμομυκήτων : Φυσιολογική



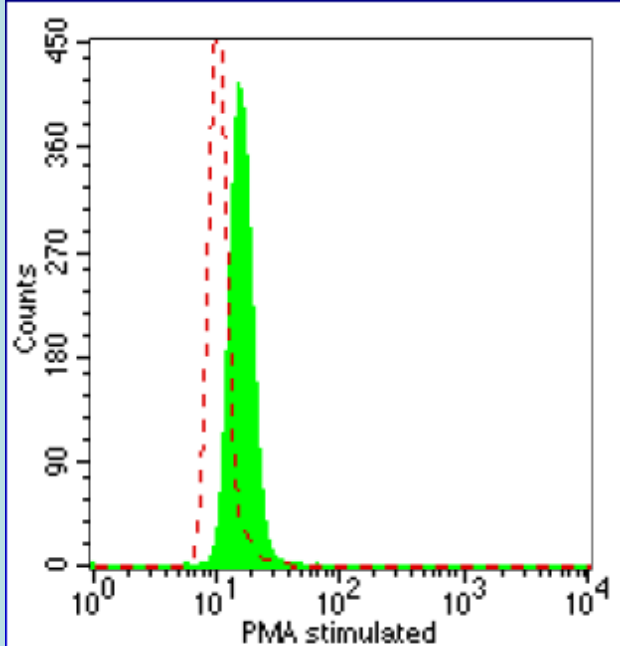
**ΧΡΟΝΙΑ  
ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ  
ΝΟΣΟΣ**

# Δοκιμασία DHR για τον έλεγχο της CGD

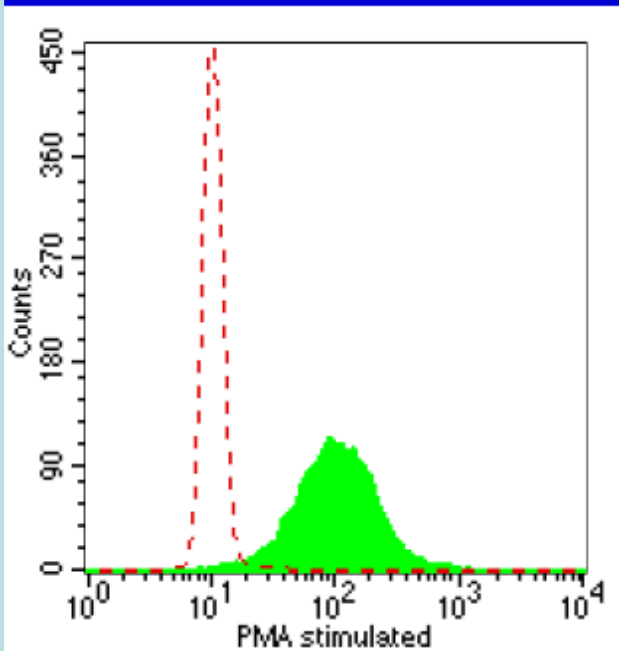
φυσιολογική



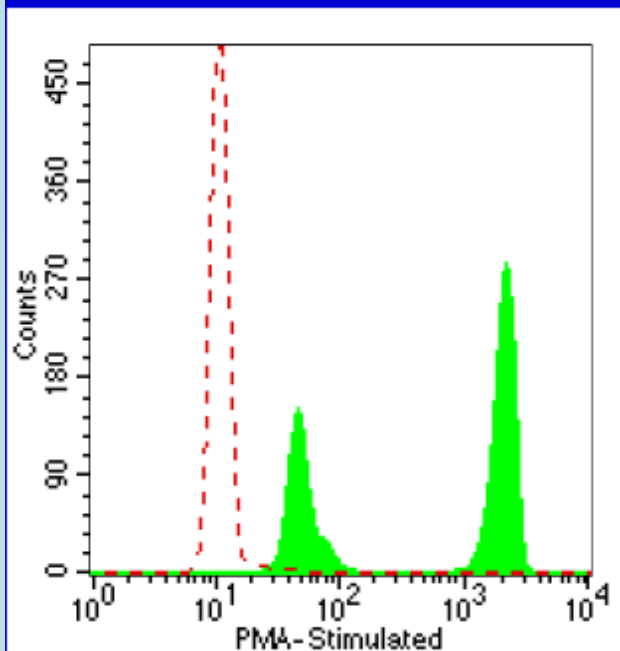
Ανεπάρκεια Ρhox<sup>91</sup>  
Φυλοσύνδετη CGD



Ανεπάρκεια Ρhox<sup>47</sup>  
Αυτόσωμη CGD



Φυλοσύνδετη  
CGD, Φορέας



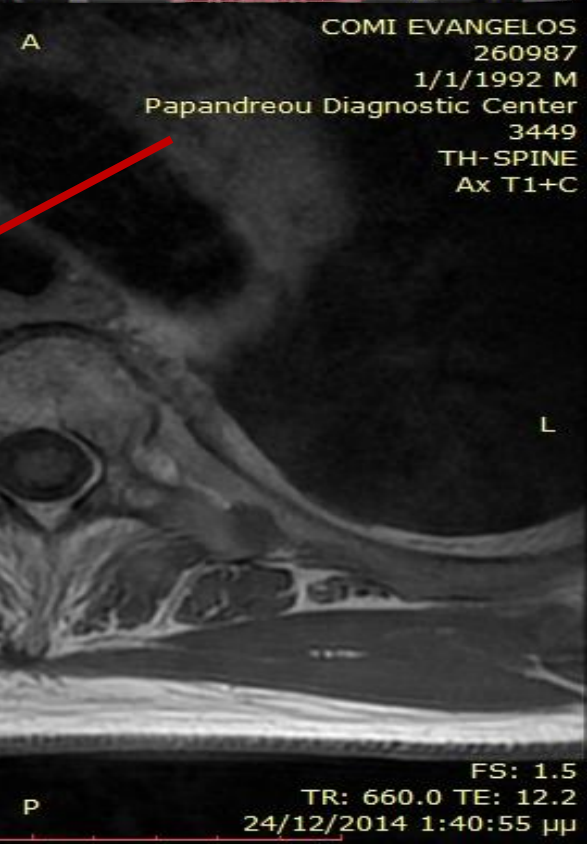
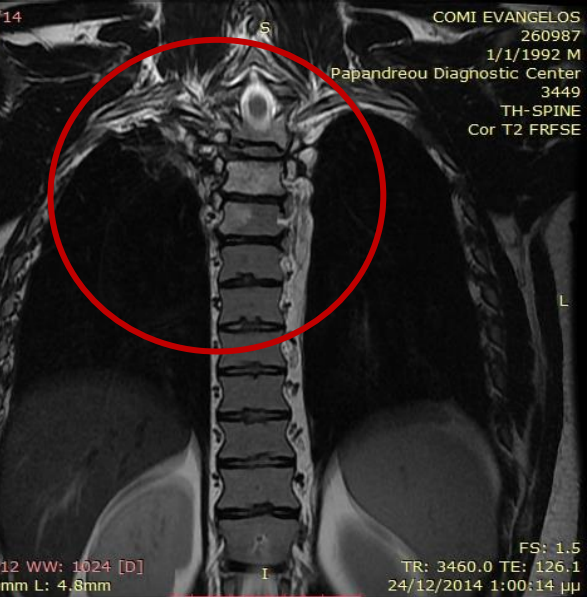
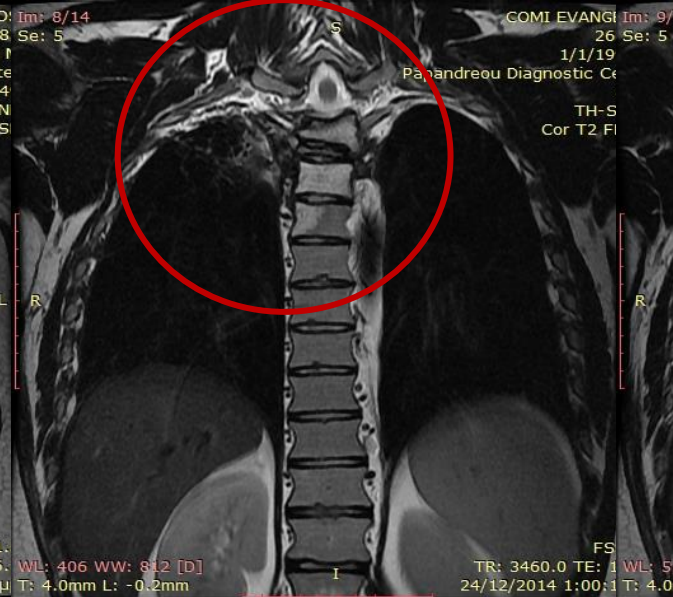
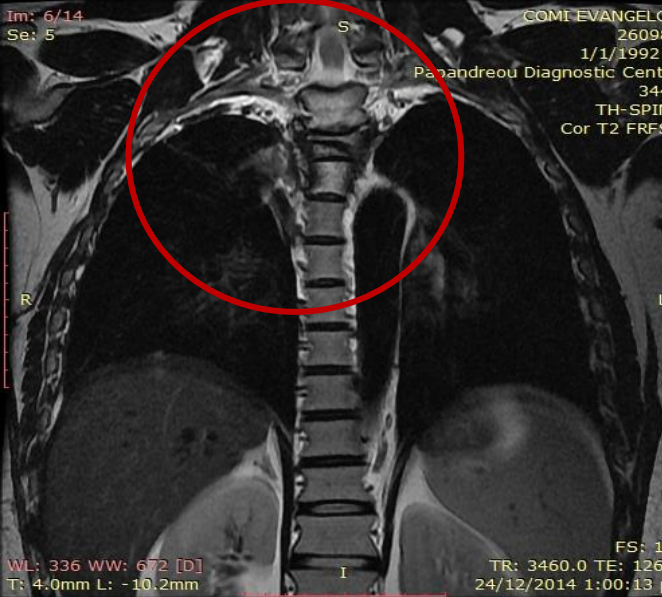
# Πορεία νόσου

- **HLA τυποποίηση.**
- **Φαρμακευτική αγωγή:** INF $\gamma$  (Imukin) , Co-trimoxazole (Septrin) (5mg/kg\*), Ferrum , Filicine, Intraconazole (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(XL CGD / 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.



## ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ 1

- Άρρεν βρέφος 7 μηνών
- Παραπομπή από το Νοσοκομείο «Καραμανδάνειο» για περαιτέρω διερεύνηση παρατεινόμενου εμπυρέτου με συνοδό εμμένουσα αριστερή τραχηλική λεμφαδενίτιδα
- Λόγω παρατεινόμενου εμπυρέτου και μη ανταπόκρισης στη χορήγηση πολλαπλών αντιβιοτικών σχημάτων, το βρέφος έλαβε γ-σφαιρίνη ως πιθανό Kawasaki και ξεκίνησε αγωγή με ασπιρίνη σε δόση 50mg/kg

## ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ 1

- **Ατομικό ιστορικό :** ελεύθερο
- **Οικογενειακό ιστορικό :**

Μητρικός παππούς: απεβίωσε από λευχαιμία σε ηλικία 40 ετών.

Αδερφές μητρικής γιαγιάς: **θάνατος 2 παιδιών σε ηλικία 6 μηνών αγνώστου αιτιολογίας, θάνατος παιδιού 5 ετών από λευχαιμία**

Μητέρα: Νοσηλεία στη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσ. Πατρών λόγω αιφνίδιας τετραπάρεσης και εμπυρέτου

## Κλινική εξέταση

- Πεπτικό: κοιλιά, μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη, εντερικοί ήχοι παρόντες. Ήπαρ 2+, σπλην 1+.
- Λεμφαδένες: **Μάζα λεμφαδένων αριστερής τραχηλικής χώρας**, ηπίως επώδυνοι στη ψηλάφηση, χωρίς ερυθρότητα ή θερμότητα υπερκείμενου δέρματος

## Εργαστηριακός έλεγχος

- Γενική αίματος: : WBC **19890**/μL (Π 54%, Λ 30%, Μ 6%, Η 7%)  
Hb **8,3** g/dl, Ht **26,4** %, MCV 62, MCH 19,7, RDW 23%, PLT 625000/μL
- Βιοχημικός έλεγχος: Ουρία 24 mg/dl, Κρεατινίνη 0.12 mg/dl, Κ 5,2 mmol/L, Na 135 mmol/L, SGOT **100** U/l, SGPT **86** U/l, γGT **111** U/l, LDH **354** U/l, ALP 198 U/l, ουρικό οξύ 2,3 mg/dl
- Φερριτίνη **203** ng/ml
- CRP **31,6** mg/L, ΤΚΕ **110** mm1h
- Παράγοντες πήξης: PT 13,1 sec, aPTT 30,5 sec, ινωδογόνο 363 mg%
- Γενική Ούρων (U-bag): χωρίς παθολογικά ευρήματα.

## Απεικονιστικός έλεγχος

**U/S κοιλίας, U/S τραχήλου, α/α θώρακος και CT θώρακος/κοιλίας/τραχήλου :**

- **Ηπατοσπληνομεγαλία**, υπόηχες περιοχές στο σπλήνα
- **Λεμφαδενικός σχηματισμός** στην αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα διαμέτρου 2,7 εκ., πολλαπλοί διογκωμένοι λεμφαδένες της σφαγιτιδικής αλύσου σε ομάδα, με διάμετρο 3 εκ., λιγότεροι διογκωμένοι λεμφαδένες στη δεξιά τραχηλική χώρα
- **Διογκωμένοι λεμφαδένες στη πύλη του ήπατος**, παραορτικά, στο μεσοθωράκιο, δεξιά παραοισοφαγικά, κάτωθεν του διαφράγματος στον οπισθοπεριτοναϊκό και μεσεντέριο χώρο
- Οζώδεις αλλοιώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα

## Διερεύνηση τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας

- ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ – ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:

Αντίδραση Wright, Leishmania(K39), Syphilis RPR,  
Abs Borrelia/Bartonella/EBV/CMV/Toxoplasma  
Markers (HIV, anti-HCV, HbsAg)

Αρνητικός έλεγχος

- Mantoux : αρνητική
- Εκτίμηση του βρέφους από τμήμα Αιματολογίας-Ογκολογίας  
→ προγραμματισμός για οστεομυελική βιοψία
- Εκτίμηση τους βρέφους από το τμήμα ΩΡΛ →  
προγραμματισμός για βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα



## Αρχική αντιμετώπιση

Κατά την εισαγωγή:

- Σύνεχιση αγωγής με ασπιρίνη, σε δόση 5mg/kg
- Γαστροπροστασία με ομεπραζόλη

Μετά την έναρξη του εμπυρέτου:

- 17/11/2020: IV σιπροφλοξασίνη , κλινδαμυκίνη
- 18/11/2020 – 22/11/2020: IV λινεζολίδη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
- 23/11/2020 – 27/11/2020: IV μεροπενέμη, λινεζολίδη
- 27/11/2020- 30/11/2020: IV λινεζολίδη, μοξιφλοξασίνη

**Επιμονή εμπυρέτου + εμμένουσα  
τραχηλική λεμφαδενοπάθεια**

## 13ο 24ωρο νοσηλείας – 8ο 24ωρο εμπυρέτου . . .

### **ΒΙΟΨΙΑ τραχηλικού λεμφαδένα:**

Εκτεταμένη κοκκιωματώδης φλεγμονή με κεντρική νέκρωση

-Χρώση Ziehl-Nielsen αρνητική

-Ανάδειξη σπανίων σπόρων μυκήτων σε μεμονωμένες τομές

### **Οστεομυελική ΒΙΟΨΙΑ:**

Επαρκή κυτταροβρίθεια συμβατή με την ηλικία, **χωρίς στοιχεία κακοήθειας**, παρουσία επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων μη νεκρωτικών με αρνητικές χρώσεις PAS, Ziehl-Nielsen, Giemsa

ΧΡΟΝΙΑ  
ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ  
ΝΟΣΟΣ

ΛΟΙΜΩΣΗ ΑΠΟ  
ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΗΣ  
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ Η ΑΤΥΠΑ  
ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ

## Επόμενα Βήματα

- Έλεγχος για μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και για άτυπα μυκοβακτηρίδια

Παράλληλα έναρξη αντιφυματικής αγωγής με ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη

- Εκτίμηση από το τμήμα Πρωτοπαθών Ανοσοανεπαρκείων και έλεγχος για χρόνια κοκκιωμάτωδη νόσο με DHR →

→ **Μη ανιχνεύσιμη οξειδωτική ικανότητα πολυμορφοπυρήνων, ΔΕΝ είναι δυνατή η ανίχνευση της επιφανειακής έκφρασης της γλυκοπρωτεΐνης gp91της NADPH οξειδάσης στον πληθυσμό των μονοκυττάρων**

Τελική διάγνωση

**ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΟΣ ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ (CGD)**

## Αποτελέσματα μικροβιολογικού ελέγχου

Κ/α τραχηλικού λεμφαδένα για κοινά βακτήρια:  
**S.Aureus**  
**Candida parapsilosis**

Έλεγχος για φυματίωση και άτυπα  
μυκοβακτηρίδια (PCR και κ/α από τραχηλικό  
λεμφαδένα, ΕΝΥ, μυελό και γαστρικά υγρά  
Quantiferon, Mantoux) : **αρνητικά**

## Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Διακοπή αντιφυματικής αγωγής
- Διακοπή της χορήγησης ασπιρίνης
- Αγωγή με **αμφοτερικίνη** (9 μέρες), **φλουκοναζόλη** (20 μέρες) και **τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη** (20 μέρες), **κλοξακιλλίνη** (15 μέρες) ενδοφλεβίως
- Έναρξη ενδοφλέβιας αγωγής με πρεδνιζολόνη 1mg/kg/24h - σταδιακό tapering - συνολικά 17 μέρες αγωγής



Απυρεξία - Βελτίωση κλινικής εικόνας –  
Πτώση δεικτών φλεγμονής

## Οφθαλμολογική εκτίμηση

**Πολλαπλές χοριοαμφιβληστροειδικές εστίες** ιδίως δεξιού οφθαλμού με διασπορά έως της έξω περιφέρεια και τις πιο ευμεγέθεις στον οπίσθιο πόλο, Συνυπήρχε ασαφοποίηση ορίων των μεγάλων εστιών, ως πιθανή ένδειξη οξείας φλεγμονής



υποχώρηση χοριοαμφιβληστροειδικών εστιών σε διάμετρο και ύψος άμφω

## Προφυλακτική θεραπεία – Προσθήκη INF- $\gamma$

Αντιμικροβιακή  
προφύλαξη

- τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (5mg/kg/24h) p.o.

Αντιμυκητιασική  
προφύλαξη

- ιτρακοναζόλη (5mg/kg/24h) p.o.

rIFN- $\gamma$

- υποδόρια χορήγηση, 3 φορές την εβδομάδα

## Έλεγχος μελών της οικογένειας

- DHR μητέρα:

Φυσιολογική οξειδωτική ικανότητα στο 56% των πολυμορφοπυρήνων, εικόνα συμβατή με ετεροζυγωτία φυλοσύνδετης χρόνιας κοκκιωματώδους νόσου

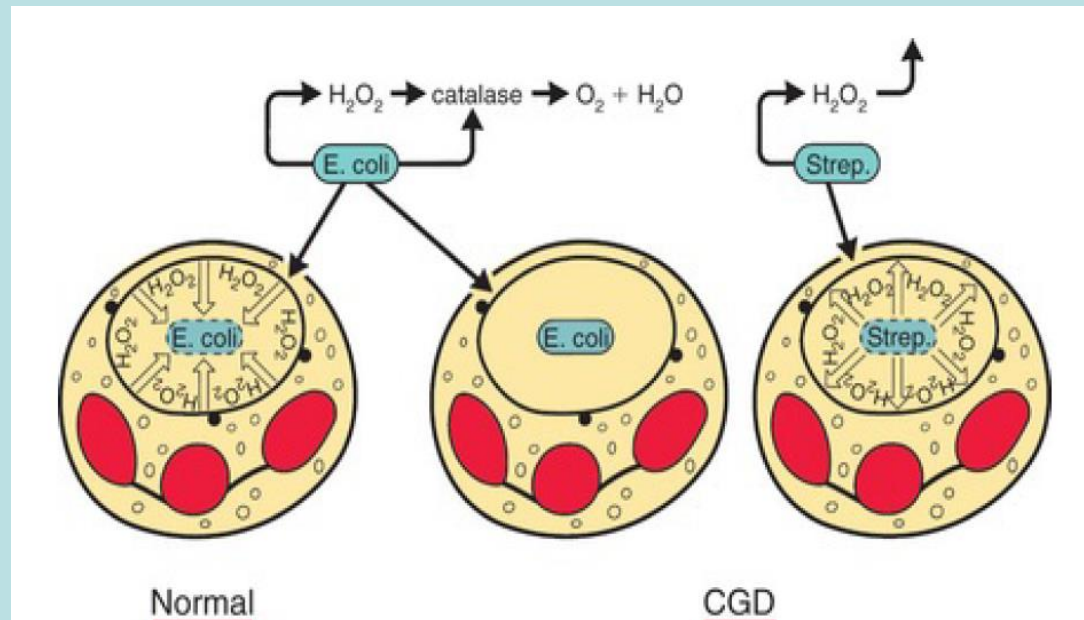
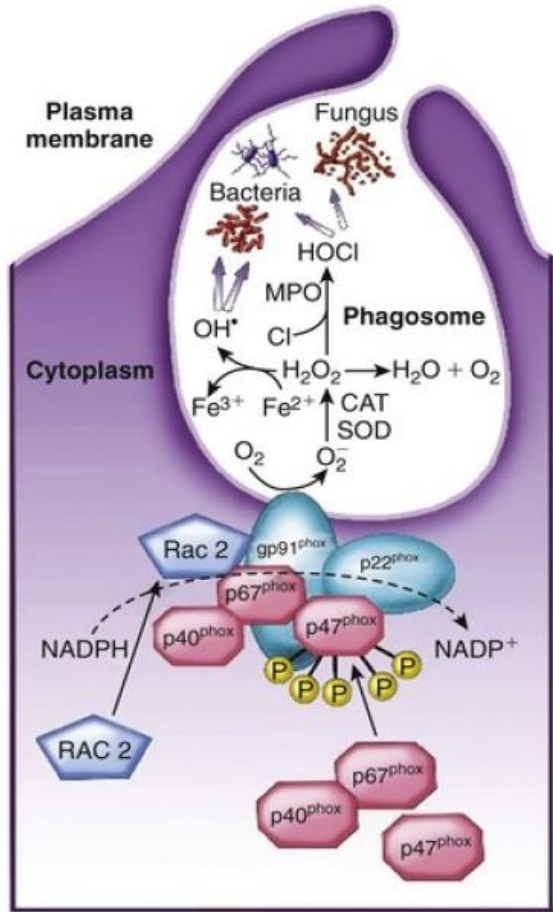
- DHR αδερφή:

Φυσιολογική οξειδωτική ικανότητα στο 40% των πολυμορφοπυρήνων, εικόνα συμβατή με ετεροζυγωτία φυλοσύνδετης χρόνιας κοκκιωματώδους νόσου



# ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ (CGD)

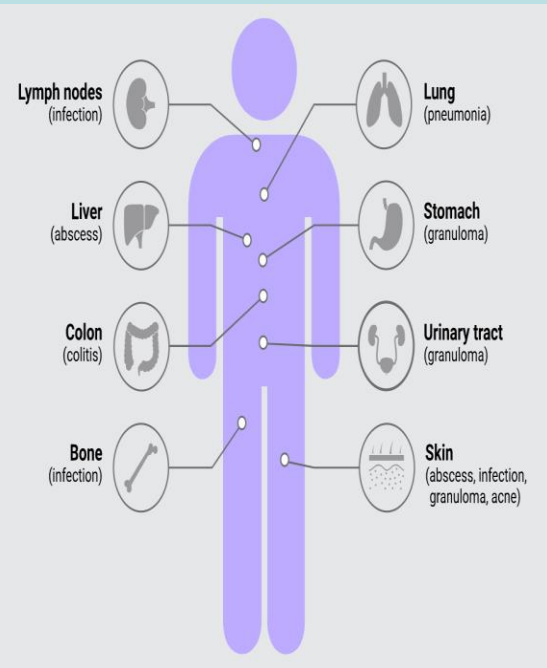
# ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



## Κυριότερες λοιμώξεις:

- **Πνευμονία** (50% των πνευμονιών σε ασθενείς με CGD προκαλούνται από μύκητες, ιδιαίτερα Ασπέργιλλο, Άλλοι μικροοργανισμοί που επίσης συχνά προκαλούν πνευμονία είναι οι *Burkholderia cepacia*, *Serratia marsens*, *Klebsiella pneumoniae* και *Nocardia*.)
- **Λεμφαδενίτιδα**
- **Αποστήματα** (ιστών , δέρματος, οργάνων: περιπρωκτικά αποστήματα και ορθικά συρίγγια, αποστήματα ήπατος)
- **Οστεομυελίτιδα**
- **Δερματικές λοιμώξεις** (κυτταρίτιδα-μολυσματικό κηρίο)
- **Βακτηριαμία** (*B. cepacia* complex , *S. marcescens*, *Chromobacterium violaceum*) –**Μυκηταιμία**

# Κλινικές εκδηλώσεις ανά σύστημα



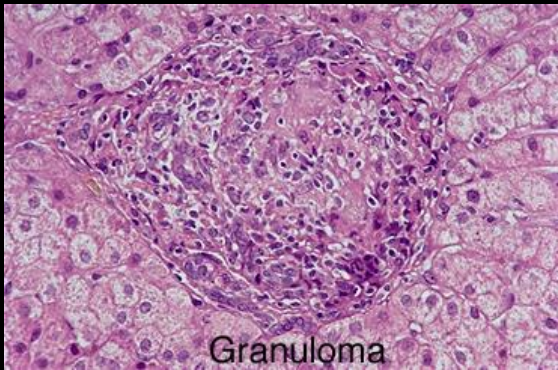
- **Γαστρεντερικό:** Κοιλιακό άλγος, διάρροια, κολίτιδα, πρωκτίτιδα, στενώσεις, συρίγγια, και απόφραξη
- **Ήπαρ:** Αύξηση ηπατικών ενζύμων, φαρμακευτική ηπατίτιδα, κοκκιώματα, λοβαία ηπατίτιδα, προσβολή της πυλαίας φλέβας με σπληνομεγαλία, ηπατικά αποστήματα, ηπατομεγαλία, Πυλαία υπέρταση
- **Ουρογεννητικό:** Ουρητηρικές και ουρηθρικές στενώσεις, ουρολοιμώξεις, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, και κοκκιωμάτωση ουροδόχου κύστεως.
- **Στοματικές:** Περιοδοντίτιδα, ουλίτιδα, στοματίτιδα, αφθώδη έλκη και υπερτροφία ούλων.
- **Διαταραχές της ανάπτυξης**
- **Δερματικές:** Μη λοιμώδεις δερματικές εκδηλώσεις της CGD περιλαμβάνουν φωτοευαισθησία, δισκοειδή λύκο, κοκκιωματώδεις βλάβες και αγγειίτιδα.

Οι λοιμώξεις στην CGD μπορεί να εμπλέκουν οποιοδήποτε όργανο, σύστημα ή ιστό του σώματος, όμως το δέρμα, οι πνεύμονες, οι λεμφαδένες, το ήπαρ, τα οστά και, μερικές φορές, ο εγκέφαλος είναι συνήθως τα σημεία εντόπισης της λοίμωξης.

## Συχνότεροι μικροοργανισμοί

- S.aureus
- Serratia marcescens
- Burkholderia cepacia
- Nocardia
- Actinomyces
- Salmonella
- Mycobacteria, Bacillus Calmette-Guérin (BCG)
- Mycobacterium tuberculosis
- Candida albicans
- Aspergillus

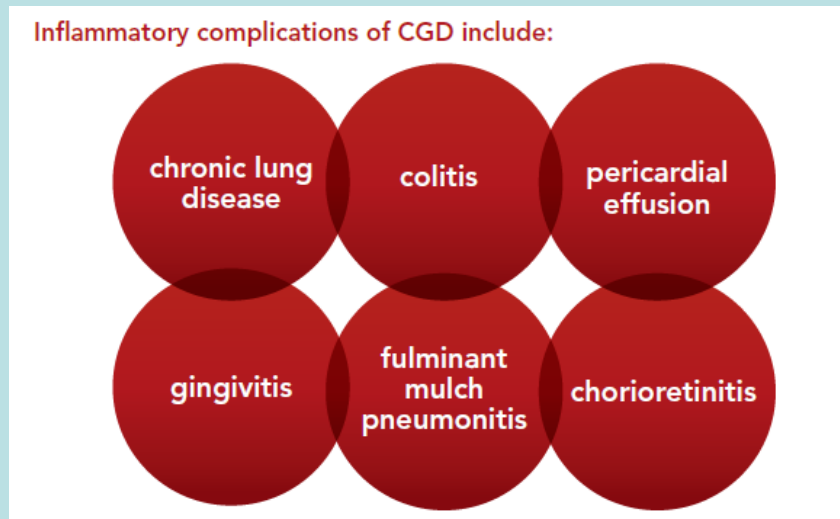
## Κοκκιώματα



Κυρίως στο γαστρεντερικό και το ουροποιητικό σύστημα, και σε άλλους ιστούς, όπως ο αμφιβληστροειδής, το ήπαρ, οι πνεύμονες και οστά.

Κοκκιωματώδης φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε **στένωση** σε πολλά κοίλα όργανα → πυλωρική στένωση, στένωση οισοφάγου, ουρητηρικές και ουρηθρικές στενώσεις

Λόγω των επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων στα παιδιά με ΧΚΝ υπάρχει μία συνεχής φλεγμονώδης διεργασία → φλεγμονώδεις εκδηλώσεις της νόσου



Οι ασθενείς με CGD παράγουν μεγάλο αριθμό αντισωμάτων-αυτοαντισωμάτων → 10-15% εμφανίζουν ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

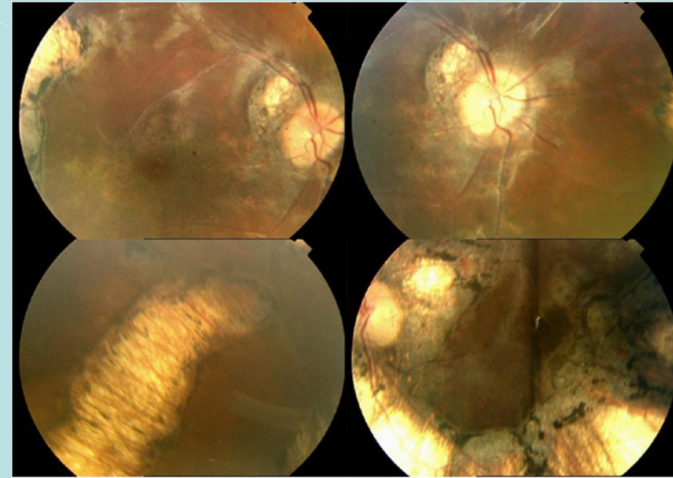
Δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος και ΣΕΛ

Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

Ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα

Αυτοάνοσες πνευμονικές παθήσεις, IgA νεφροπάθεια, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα

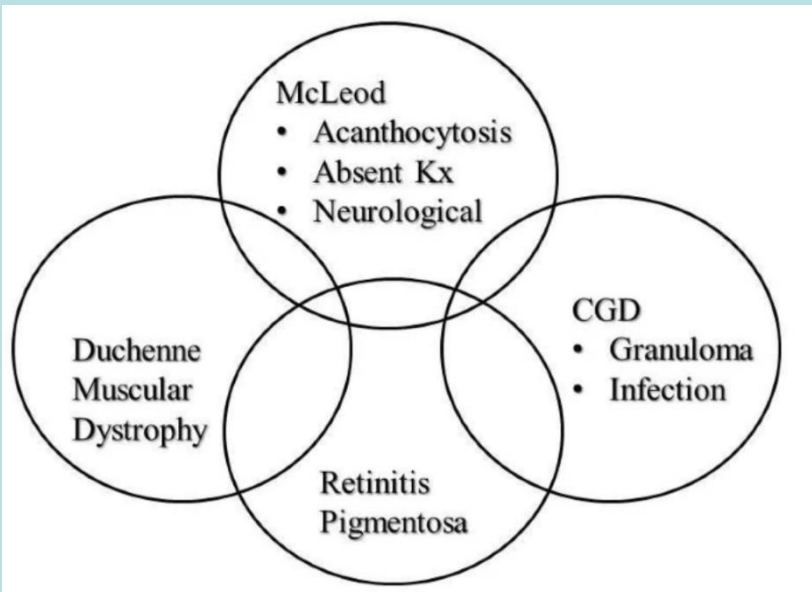
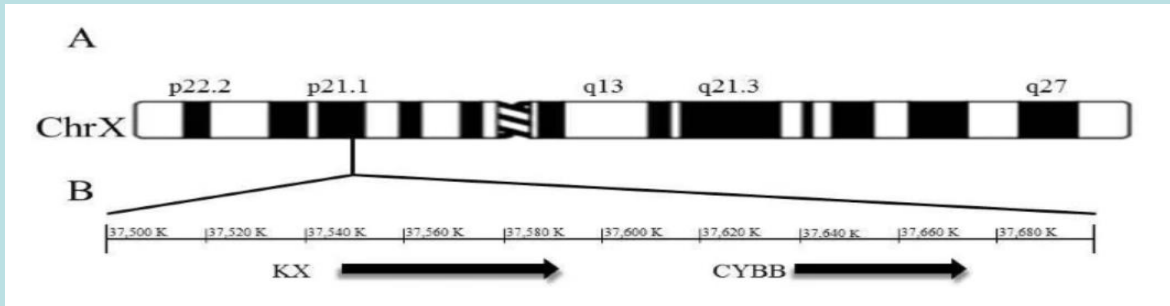
## Οφθαλμικές βλάβες



- Χοριοαμφιβληστροειδικές βλάβες  
Αγνώστου αιτιολογίας  
Συνιστάται επανέλεγχος κάθε 2-3 χρόνια  
με βυθοσκόπηση για την εξέλιξη των  
βλαβών  
Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν  
οδηγούν σε απώλεια όρασης
- Κοκκιώματα στον αμφιβληστροειδή
- Ραγοειδίτιδα



# Πιθανή συνύπαρξη με άλλα σύνδρομα Contiguous Gene Deletion Syndrome



## • **Mc Leod σύνδρομο:**

ασθενής έκφραση Kell αντιγόνων στα ερυθρά → ακανθοκύτταρα

Εκδηλώσεις: αιμολυτική αναιμία μετά από μετάγγιση με Kell + RBC

Στη 4η δεκατία της ζωής με νευρολογικές (μυοπάθεια, χορεία, περιφερική νευροπάθεια), ψυχιατρικές ή καρδιαγγειακές εκδηλώσεις (καρδιομυοπάθεια, αρρυθμίες)

Διάγνωση μπορεί να γίνει σε τυχαίο έλεγχο – ακανθοκυττάρωση και αυξημένη CPK

## • **Μυϊκή δυστροφία Duchenne**

## • **Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια**

## Φορείς της μετάλλαξης στο X χρωμόσωμα

- Οι θηλυκοί φορείς της συνδεδεμένης με X-CGD έχουν 2 υποπληθυσμούς φαγοκυττάρων λειτουργικά και μη λειτουργικά – επομένως κίνδυνος λοίμωξης τύπου CGD αναλόγως με το ποσοστό των μη λειτουργικών φαγοκυττάρων
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις προοδευτικής με την ηλικία αδρανοποίησης X-χρωμοσωμάτων στις οποίες οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο για μολύνσεις τύπου CGD
- Φορείς με λιγότερο από 20% λόγω προοδευτικής αδρανοποίησης του X-χρωμοσώματος εκφράζουν μέτρια προς σοβαρή CGD
- Έχουν δημοσιευτεί αναφορές θηλυκών φορέων με δισκοειδή ερυθρηματώδη λύκο, εξανθήματα φωτοευαισθησίας, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και άλλα αυτοάνοσα φαινόμενα
- Αυτά τα ευρήματα δημιουργούν ερωτήματα σχετικά με τη μακροχρόνια υγεία των γυναικών φορέων της νόσου και την καταλληλότητά τους ως δότες για μεταμόσχευση μ.ο. στα πάσχοντα μέλη της οικογένειάς τους

## Εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών με CGD

- Αναιμία χρόνιας νόσου, συνήθως υπόχρωμη-μικροκυτταρική
- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ , CRP) συνήθως κατά την διάρκεια των λοιμώξεων
- Λευκοκυττάρωση
- Υπεργαμμασφαιριναιμία , πιθανόν λόγω χρόνιας φλεγμονής
- Υποαλβουμιναιμία , στο 70% των ασθενών με συμμετοχή του γαστρεντερικού και στο 25 % χωρίς γαστρεντερικές εκδηλώσεις.



## Γενετικός έλεγχος

- Σε κάθε περίπτωση απαιτείται γενετικός έλεγχος για την επιβεβαίωση της νόσου

# Θεραπεία - Αντιμετώπιση

- Οι στόχοι της αντιμετώπισης της CGD είναι:

1. έγκαιρη  
διάγνωση και  
θεραπεία

2. η αντιμικροβιακή  
και  
ανοσοτροποποιητική  
προφύλαξη

3. η επιθετική  
αντιμετώπιση των  
επιπλοκών των  
λοιμώξεων

4. Οριστική  
αντιμετώπιση της  
νόσου

## Προφυλακτική θεραπεία

- Προφυλακτική χορήγηση **τριμεθοπρίμης-σουλφομεθοξαζόλης** (που επιτυγχάνει ικανοποιητική ενδουκυττάρια συγκέντρωση). Δόση 5 mg/kg/ημέρα, με βάση την τριμεθοπρίμη από του στόματος
- Αντιμυκητιασική προφύλαξη με **ιτρακοναζόλη** 5mg/kg/24h
- Αποφυγή έκθεσης σε περιβάλλον που προδιαθέτει σε ανάπτυξη λοιμώξεων από μύκητες
- Προσθήκη **ιντερφερόνης –γ** στην προφύλαξη. Προτεινόμενη δόση 50 mcg/m<sup>2</sup> υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα, για παιδιά < 0.5 m<sup>2</sup>, 1.5 mcg/kg
- Εμβολιαστική κάλυψη σε παιδιά/βρέφη με CGD: αντένδειξη αποτελεί μόνο η χορήγηση BCG, συνίσταται ετήσιος εμβολιασμός με αντιγριπτικό εμβόλιο

# Θεραπεία οξείας λοίμωξης

- Κάθε εμπύρετη λοίμωξη πρέπει να αντιμετωπίζεται **επιθετικά με αντιβιοτική αγωγή**
- Αφού έχουν ληφθεί καλλιέργειες οι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται εμπειρικά για gram-αρνητικές, gram-θετικές, Nocardia λοιμώξεις και αντιμικροβιακά που εισχωρούν ενδοκυττάρια μέχρι να ταυτοποιηθεί το υπεύθυνο παθογόνο
- Αν απομονωθεί σταφυλόκοκκος αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη πχ κλοξακιλλίνη ή κλινδαμυκίνη
- Πάντα πρέπει να τίθεται η υποψία μυκητιασικής λοίμωξης, ειδικά αν δεν υπάρξει ανταπόκριση στην αντιβιοτική αγωγή – βορικανοζόλη είναι η θεραπεία εκλογής σε λοίμωξη από ασπέργιλλο
- Χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στις φλεγμονώδεις εκδηλώσεις της νόσου και σε απόφραξη κοίλων οργάνων (θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ηπατικών αποστημάτων, πνευμονίας από Νοκάρδια και σε κολίτιδα)
- Χειρουργική παροχέτευση αποστημάτων σε λεμφαδένες, ήπαρ, ορθού, νεφρών ή άλλων εντοπίσεων

## CGD κολίτιδα

- Ανταπόκριση σε στεροειδή, αλλά συνήθως υποτροπιάζει η κολίτιδα μετά τη διακοπή τους
- TNF-αναστολείς (infliximab) αντενδείκνυται στη CGD
- azathioprine, and 6-mercaptopurine καθώς και Anakinra (αναστολείς υποδοχέα τύπου I της ιντερλευκίνης-1) έχουν δοκιμαστεί σε κάποιους ασθενείς με θετικά αποτελέσματα
- Η μεταμόσχευση μ.ο. είναι θεραπευτική και οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν υποχώρηση της κολίτιδας μετά την μεταμόσχευση



# Παρακολούθηση

Τακτική παιδιατρική  
παρακολούθηση

Έλεγχος σίτισης και  
παρακολούθηση  
ανάπτυξης

Τακτικός εργαστηριακός έλεγχος  
(γ/α, CRP, ΤΚΕ, ηπατική  
λειτουργία)

Οφθαλμολογικός έλεγχος ανά 2-3 χρόνια,  
Σε ασθενείς με χοριοαμφιβληστροειδικές  
βλάβες συχνότεροι επανέλεγχοι



# Μεταμόσχευση μυελού των οστών

- Η επιτυχής μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι η οριστική θεραπεία της νόσου
- Μπορεί αναστρέψει και τις φλεγμονώδεις επιπλοκές της νόσου
- Η μεταμόσχευση θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν να προγραμματιστεί άμεσα αν βρεθεί συμβατός δότης, καθώς υπάρχει μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας όσο νωρίτερα γίνει η μεταμόσχευση και όσο λιγότερες επιπλοκές της νόσου έχει εμφανίσει ο ασθενής

## Γονιδιακή θεραπεία



- Μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική για ασθενείς που δεν έχουν συμβατό δότη

# Πρόγνωση

- Η νοσηρότητα και η θνητότητα έχει βελτιωθεί τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της προωιμότερης διάγνωσης της νόσου, με τη χορήγηση αντιμικροβιακής και αντιμυκητιασικής προφύλαξης και της έγκαιρης αντιμετώπισης των επιπλοκών της νόσου
- Τα ποσοστά επιβίωσης μετά από μεταμόσχευση ΜΟ έχουν αυξηθεί την τελευταία 20ετία.