

ΜΕΡΟΣ 15: Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, φλεγμονώδεις και ρευματολογικές διαταραχές

ΤΜΗΜΑ 1 ΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ

372e Εισαγωγή στο ανοσοποιητικό σύστημα

Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg,
Anthony S. Fauci

Πρόκειται για ένα ψηφιακό κεφάλαιο. Διατίθεται στο DVD που συνοδεύει αυτό το βιβλίο.

ΟΡΙΣΜΟΙ

- **Επίκτητο (ειδικό) ανοσοποιητικό σύστημα** – το πιο πρόσφατα εξελιγμένο σύστημα ανοσολογικών αποκρίσεων που διαμεσολαβείται από τα Τ και Β λεμφοκύτταρα. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις μέσω αυτών των κυττάρων βασίζονται στην αναγνώριση ειδικών αντιγόνων από κλωνοτυπικούς υποδοχείς που εκφράζονται από γονίδια τα οποία αναδιατάσσονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του οργανισμού. Επιπλέον κύτταρα που συμμετέχουν στην επίκτητη ανοσία περιλαμβάνονται και διάφοροι τύποι αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.
- **Αντισώματα** – μόρια τα οποία παράγονται από Β κύτταρα και κωδικοποιούνται από γονίδια που αναδιατάσσονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των Β κυττάρων και αποτελούνται από βαριές και ελαφρές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών που μαζί σχηματίζουν την κεντρική υπομονάδα του υποδοχέα των Β κυττάρων για τα αντιγόνα. Τα αντισώματα μπορεί να εμφανίζονται επί της επιφάνειας των Β κυττάρων ως μόρια αναγνώρισης αντιγόνων ή ως εκκρινόμενα μόρια στο πλάσμα και σε άλλα σωματικά υγρά.

373e Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας

Gerald T. Nepom

Πρόκειται για ένα ψηφιακό κεφάλαιο. Διατίθεται στο DVD που συνοδεύει αυτό το βιβλίο.

ΤΟ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ HLA ΚΑΙ ΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΟΥ

Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MHC) του ανθρώπου, που συνήθως αποκαλείται σύμπλεγμα ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (human leukocyte antigen, HLA), εκφράζεται από περιοχή 4 Mb στο χρωμόσωμα 6 (6p21.3) στην οποία έχουν συγκεντρωθεί με μεγάλη πυκνότητα τα εκφραζόμενα γονίδια. Τα γονίδια της περιοχής αυτής που έχουν μελετηθεί καλύτερα είναι τα γονίδια HLA τάξης I και τάξης II, τα προϊόντα των οποίων διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο τόσο στην ανοσολογική εξειδίκευση και στην ιστοσυμβατότητα των μοσχευμάτων όσο και στην προδιάθεση για την εμφάνιση ορισμένων αυτοάνοσων νοσημάτων. Πολλά άλλα γονίδια της HLA περιοχής είναι επίσης ουσιώδη για την έμφυτη και αντιγονο-ειδική λειτουργία του ανοσοποιητικού

συστήματος. Η περιοχή HLA παρουσιάζεται συντηρημένη μεταξύ των άλλων θηλαστικών ως προς την οργάνωση του γονιδιώματος, τη γονιδιακή αλληλουχία, καθώς και ως προς τη δομή και τη λειτουργία των πρωτεϊνών.

374 Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

Alain Fischer

Η ανοσία είναι έμφυτη στον οργανισμό και αποτελεί σημαντικό εργαλείο στη μάχη επιβίωσης έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών. Το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου μπορεί να διαχωριστεί σε δυο κύρια συστατικά: το εγγενές (έμφυτο) και το ειδικό (επίκτητο) ανοσοποιητικό σύστημα (**Κεφάλαιο 372e**). Η φυσική ανοσία πυροδοτεί ταχείες φλεγμονώδεις αντιδράσεις όταν αναγνωρίσει (στην επιφάνεια ή στο εσωτερικό των κυττάρων) μόρια που εκφράζονται από τους μικροοργανισμούς ή μόρια που απελευθερώνονται από προσβαλλόμενα κύτταρα και δρουν ως «σήματα κινδύνου». Αυτές οι αλληλεπιδράσεις υποδοχέα/προσδέματος πυροδοτούν σήματα που τελικά οδηγούν στη φλεγμονή. Σχεδόν όλες οι κυτταρικές γραμμές (και όχι μόνο τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος) συμμετέχουν στις εγγενείς ανοσοαποκρίσεις· εντούτοις, τα μυελοειδή κύτταρα (δηλαδή ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα) ασκούν σημαντικότερο ρόλο λόγω της φαγοκυτταρικής τους ικανότητας. Το ειδικό ανοσοποιητικό σύστημα δρα μέσω κλωνικής αναγνώρισης των αντιγόνων, που ακολουθείται από τη σημαντική αύξηση των αντιγονο-αντιδρώντων κυττάρων και την επαγωγή ενός ανοσοδραστικού προγράμματος. Τα περισσότερα δραστικά κύτταρα πεθαίνουν σύντομα, ενώ τα κύτταρα μνήμης διατηρούνται. Μολονότι τόσο τα Τ όσο και τα Β λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν διαφορετικές χημικές δομές και ασκούν διαφορετικές ειδικές ανοσοαποκρίσεις, τα τελευταία βασίζονται σε μεγάλο βαθμό από τα πρώτα για να δημιουργήσουν μακρόβια χυμική ανοσία. Οι ειδικές αποκρίσεις χρησιμοποιούν στοιχεία της έμφυτης ανοσίας· για παράδειγμα, οι αντιγονοπαρουσιαστικές ικανότητες των δενδριτικών κυττάρων βοηθούν στον καθορισμό του τύπου της ανοσοαπόκρισης. Όπως είναι φυσικό, οι ανοσοαποκρίσεις ελέγχονται από μία σειρά ρυθμιστικών μηχανισμών.

Εκατοντάδες προϊόντα γονιδιακής έκφρασης έχουν χαρακτηριστεί ως εκτελεστές ή διαμεσολαβητές του ανοσοποιητικού συστήματος (**Κεφάλαιο 372e**). Όταν η έκφραση ή η λειτουργία ενός εξ αυτών των προϊόντων παρουσιάζει γενετική ανωμαλία (υπό την προϋπόθεση ότι η λειτουργία είναι βασική), εμφανίζεται πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια (primary immunodeficiency, PID).

Οι PID είναι γενετικές νόσοι που ακολουθούν μενδελική, κατά κύριο λόγο, κληρονομικότητα. Μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί περισσότερες από 250 παθήσεις, ενώ έχουν καταγραφεί επιβλαβείς μεταλλάξεις σε περίπου 210 γονίδια. Ο συνολικός επιπολασμός των PID στις διάφορες χώρες εκτιμάται ότι είναι 5 ανά 100.000 άτομα· παρ' όλα αυτά λόγω της δυσκολίας διάγνωσης αυτών των σπάνιων και σύνθετων παθήσεων, ο επιπολασμός μάλλον έχει υποτιμηθεί. Οι PID μπορούν να επηρεάσουν όλες τις πιθανές εκδηλώσεις των ανοσοαποκρίσεων, από τις φυσικές έως τις επίκτητες, την κυτταρική διαφοροποίηση και τη δραστική λειτουργία και ρύθμιση. Για λόγους σαφήνειας, οι PID ταξινομούνται

ΠΙΝΑΚΑΣ 374-1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ

Ανεπάρκειες του φυσικού ανοσοποιητικού συστήματος	
- Φαγοκύτταρα: - Μειωμένη παραγωγή: βαριά συγγενής ουδετεροπενία (SCN) - Ασπληνία - Μειωμένη προσκόλληση: ανεπάρκεια προσκόλλησης λευκοκυττάρων (LAD) - Μειωμένη ικανότητα θανάτωσης: χρόνια κοκκιωματώδης νόσος (CGD) - Υποδοχείς εγγενείς ανοσίας και μεταγωγή σήματος: - Ελαττώματα στη σηματοδότηση μέσω των υποδοχέων τύπου Toll - Κληρονομική επιρρέπεια σε μυκοβακτηριδιακή νόσο - Ανεπάρκειες του συμπληρώματος: - Κλασική, εναλλακτική οδός και οδός λεκτίνης - Λυτική φάση	
Ανεπάρκειες του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος	
- Τ λεμφοκύτταρα: - Μειωμένη ανάπτυξη - Βαριές συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες (SCID) - Σύνδρομο DiGeorge - Μειωμένη επιβίωση, μετανάστευση, λειτουργία - Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες - Σύνδρομο υπερ-IgE (αυτοσωματικό επικρατές) - Ανεπάρκεια DOK8 - Ανεπάρκεια CD40 προσδέματος - Σύνδρομο Wiskott-Aldrich - Αταξία-ηλλαγγιεκτασία και άλλες διαταραχές στην επιδιόρθωση του DNA - Β λεμφοκύτταρα: - Μειωμένη ανάπτυξη - XL και AR αγαμμασφαιριναιμία - Μειωμένη λειτουργία - Σύνδρομο υπερ-IgM - Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (CVID) - Ανεπάρκεια IgA	
Διαταραχές στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς	
- Φυσική ανοσία - Αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο (δεν εμπίπτει στο πεδίο ενδιαφέροντος αυτού του κεφαλαίου) - Σοβαρή κολίτιδα - Επίκτητη ανοσία - Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση (HLH) - Σύνδρομο αυτοάνοσης λεμφοϋπερπλασίας (ALPS) - Αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις νόσοι (IPEX, APECED)	

Συντομογραφίες: APECED, αυτοάνοση πολυενδοκρινολογική καντιντίαση και εξωδερμική δυσπλασία· AR, αυτοσωματική υπολειπόμενη· IPEX, φυλοσύνδετη ανοσοποιητική δυσλειτουργία, πολυενδοκρινολογική και εντεροπάθεια· XL, φυλοσύνδετος.

σύμφωνα με (1) τον κλάδο του ανοσοποιητικού συστήματος που είναι ελαττωματικός και (2) τον μηχανισμό του ελαττώματος (όταν είναι γνωστός). Σύμφωνα με αυτό, στον Πίνακα 374-1 ταξινομούνται οι πιο συχνές PID· ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η ταξινόμηση των PID μερικές φορές είναι αυθαίρετη λόγω αλληλοεπικαλύψεων και, σε ορισμένες περιπτώσεις, έλλειψης στοιχείων.

Οι συνέπειες των PID ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τη λειτουργικότητα των ελαττωματικών μορίων. Αυτό μεταφράζεται σε πολλαπλά επίπεδα ευπάθειας για ευκαιριακές λοιμώξεις και λοιμώξεις από παθογόνους μικροοργανισμούς, η οποία κυμαίνεται από εξαιρετικά ευρεία [όπως στη βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (severe combined immunodeficiency, SCID)] έως αυστηρά περιορισμένη σε έναν μόνο μικροοργανισμό [όπως στην κληρονομούμενη επιρρέπεια σε μυκοβακτηριακή λοίμωξη (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)]. Έτσι τα σημεία εντόπισης των λοιμώξεων και οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί που τις προκαλούν θα βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς να προβούν στην σωστή διάγνωση. Οι PID μπορούν επίσης να δημιουργήσουν ανοσοπαθολογικές αποκρίσεις, όπως η αλλεργία (π.χ. στο σύνδρομο Wiskott-Aldrich), η λεμφοϋπερπλασία και η αυτοάνοση. Ο συνδυασμός υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, φλεγμονής και αυτοάνοσης μπορεί να παρατηρηθεί σε διάφορες PID, δημιουργώντας προφανείς θεραπευτικές προκλήσεις. Τέλος, ορισμένες PID αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, κυρίως –αλλά όχι αποκλειστικά– λεμφοκυτταρικών καρκίνων, π.χ. λεμφώματος.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ

Το πιο συχνό σύμπτωμα που οδηγεί στη διάγνωση της PID είναι οι υποτροπιάζουσες ή οι ασυνήθιστα βαριές λοιμώξεις. Όπως προαναφέρθηκε, οι υποτροπιάζουσες αλλεργικές ή αυτοάνοσες εκδηλώσεις μπορούν επίσης να προειδοποιήσουν τον ιατρό για πιθανή διάγνωση PID. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να ληφθεί λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό του ασθενούς. Είναι υψίστης σημασίας η συλλογή όσο το δυνατόν περισσότερων ιατρικών πληροφοριών και αρκετών προγονικών γενεών. Εκτός από την προφανή εστίαση στα κύρια συμπτώματα, η κλινική εξέταση πρέπει να εκτιμήσει το μέγεθος των λεμφικών οργάνων και, εάν χρειαστεί, να αναζητήσει χαρακτηριστικές εκδηλώσεις ορισμένων σύνθετων συνδρόμων που ενδέχεται να σχετίζονται με PID.

Η διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων πρέπει να καθοδηγείται σε κάποιον βαθμό από τα κλινικά ευρήματα. Οι λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού (βρόγχοι, παραρρινιοί κόλποι) ως επί το πλείστον υποδηλώνουν ανεπαρκή απόκριση των αντισωμάτων. Γενικά, οι διηθητικές βακτηριακές λοιμώξεις μπορεί να προέλθουν από ανεπάρκειες του συμπληρώματος, ελαττωματική σηματοδότηση των εγγενών ανοσοαποκρίσεων, ασπληνία, ή από ατελείς αποκρίσεις των αντισωμάτων. Ιογενείς λοιμώξεις, υποτροπιάζουσα καντιντίαση και οι ευκαιριακές λοιμώξεις είναι γενικά ενδείξεις διαταραχών της Τ κυτταρικής ανοσίας. Οι δερματικές λοιμώξεις και τα εν τω βάθει αποστήματα υποδεικνύουν πρωτίστως ανωμαλίες της φυσικής ανοσίας (π.χ. χρόνια κοκκιωματώδης νόσος)· μπορεί όμως να εμφανιστούν και στο αυτοσωματικό επικρατές υπερ-IgE σύνδρομο. Στον Πίνακα 374-2 συνοψίζονται οι πιο συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις για τις PID. Στη συνέχεια, για την οριστική διάγνωση, γίνονται πιο εξειδικευμένες εξετάσεις (κυρίως γενετικές).

Οι PID που εξετάζονται στη συνέχεια έχουν ομαδοποιηθεί σύμφωνα με τα προσβεβλημένα κύτταρα και τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς (Πίνακας 374-1, Εικόνα 374-1).

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΤΟΥ ΦΥΣΙΚΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι PID του φυσικού ανοσοποιητικού συστήματος είναι σχετικά σπάνιες και αποτελούν το 10% περίπου του συνόλου των PID.

ΒΑΡΙΑ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ (SCN)

Η SCN (severe congenital neutropenia) περιλαμβάνει μία ομάδα κληρονομικών νόσων που χαρακτηρίζονται από σοβαρή ελάττωση του αριθμού των ουδετεροφίλων [<500 πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα (PMN) ανά μL αίματος]. Η πάθηση συνήθως εκδηλώνεται από τη γέννηση. Η SCN μπορεί επίσης να είναι κυκλική (με περιοδικότητα 3 εβδομάδων), ενώ άλλα σύνδρομα ουδετεροπενίας μπορεί επίσης να είναι διαλείποντα. Μολονότι ο συχνότερος τύπος κληρονομικότητας της νόσου είναι ο αυτοσωματικός επικρατής, υπάρχουν επίσης και αυτοσωματικές υπολειπόμενες και φυλοσύνδετες υπολειπόμενες περιπτώσεις. Οι βακτηριακές λοιμώξεις που οφείλονται στην επαφή του σώματος με το εξωτερικό περιβάλλον (π.χ. στόμια, τραύματα και αναπνευστική οδός) είναι συνηθείς εκδηλώσεις. Οι λοιμώξεις αυτές μπορούν να εξελιχθούν γρήγορα μέσω των μαλακών μορίων όπου ακολουθεί διασπορά τους στην κυκλοφορία του αίματος. Είναι επίσης δυνατόν να εμφανίσουν βαριές σπλαγγικές μυκητιάσεις. Η απουσία πύον είναι το χαρακτηριστικό στοιχείο αυτής της πάθησης.

Η διάγνωση της SCN απαιτεί την εξέταση του μυελού των οστών. Οι περισσότερες SCN σχετίζονται με αναστολή της κοκκιοποίησης στο στάδιο του προμυελοκυττάρου (Εικόνα 374-1). Η SCN έχει πολλαπλές αιτιολογίες και μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί μεταλλάξεις σε 11 διαφορετικά γονίδια. Οι περισσότερες από αυτές τις μεταλλά-

ΠΙΝΑΚΑΣ 374-2 ΟΙ ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (PID)

Εξέταση	Εύρημα	Νόσος PID
• Αριθμός και μορφολογία κυττάρων του αίματος	Αριθμός ουδετερόφιλων ^a Αριθμός λεμφοκυττάρων ^a Ηωσινοφιλία Σωματίδια Howell-Jolly	↓Σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία, ↑↑LAD ID T κυττάρων WAS, υπερ-IgE σύνδρομο Ασπληνία
• Ακτινογραφία θώρακα	Σκιά στο θύμο αδένα Πλευροχονδρική συνάρθρωση	SCID, σύνδρομο DiGeorge Ανεπάρκεια απαμινάσης της αδενοσίνης
• Ακτινογραφία οστών	Άκρα μεταφύσεων	Υποπλασία χόνδρων-τριχών
• Επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού	IgG, IgA, IgM IgE	ID B κυττάρων Υπερ-IgE σύνδρομο, WAS, ID T κυττάρων
• Φαινότυπος λεμφοκυττάρων	Αριθμός T, B λεμφοκυττάρων	ID T κυττάρων, αγαμμασφαιριναιμία
• Μέθοδος φθορισμού διυδροροδαμίνης (DHR) Μέθοδος νιτροκυανό του τετραζολίου (NBT)	Παραγωγή από τα PMN δραστικών ριζών οξυγόνου	Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος
• CH50, AP50	Κλασική και εναλλακτική οδός του συμπληρώματος	Ανεπάρκειες του συμπληρώματος
• Υπερηχογράφημα κοιλίας	Μέγεθος του σπλήνα	Ασπληνία

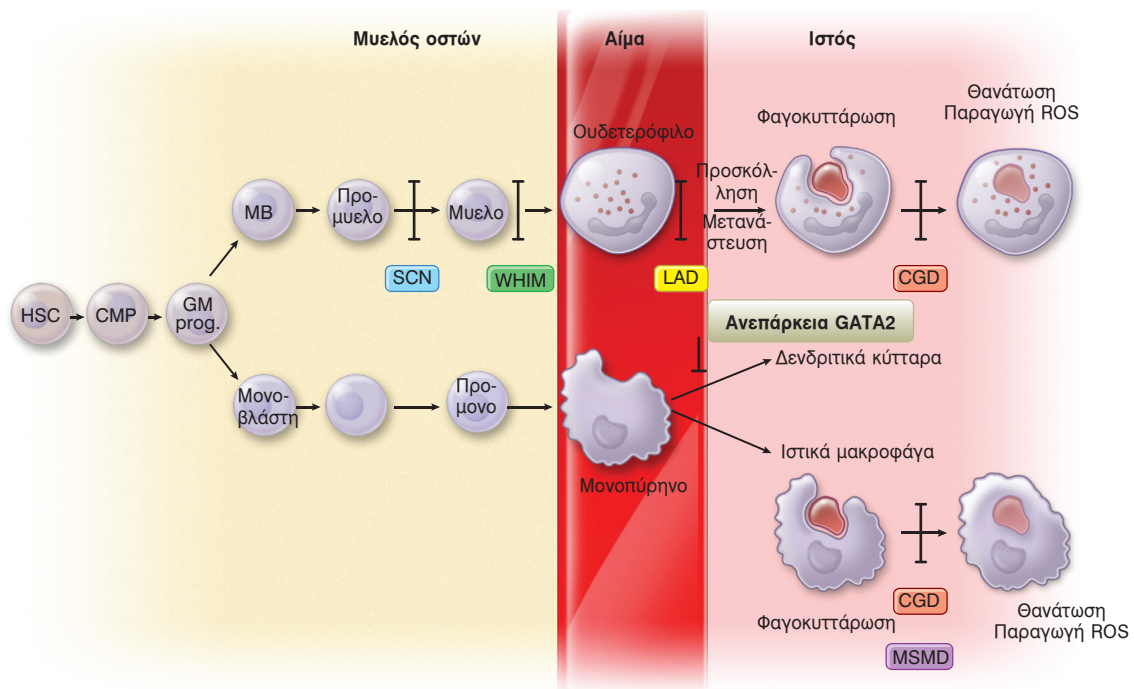
^aΟι φυσιολογικές τιμές ποικίλλουν με την ηλικία (π.χ. τα λεμφοκύτταρα είναι μεταξύ 3.000 και 9.000/μL αίματος κάτω από την ηλικία των 3 ετών και μεταξύ 1.500 και 2.500/μL στους ενηλίκους).

Συντομογραφίες: ID, ανοσοανεπάρκεια· LAD, ανεπαρκής προσκόλληση λευκοκυττάρων· PMN, πολυμορφοπύρρηνα· SCID, βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια· WAS, σύνδρομο Wiskott-Aldrich.

Ξεις προκαλούν μεμονωμένο SCN, ενώ άλλες προκαλούν σύνδρομο (Κεφάλαιο 80). Οι πιο συνηθισμένες μορφές SCN είναι αποτέλεσμα του πρόωρου κυτταρικού θανάτου πρόδρομων κοκκιοκυττάρων, όπως συμβαίνει στις ανεπάρκειες των GFI1, HAX1 και ελασάσης 2 (ELANE), με την τελευταία να ευθύνεται για το 50% των πασχόντων από SCN. Συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο ELANE προκαλούν το σύνδρομο κυκλικής ουδετεροπενίας. Μία μετάλλαξη αύξησης

λειτουργικότητας στο γονίδιο WASP (βλ. την ενότητα «Σύνδρομο Wiskott-Aldrich» παρακάτω) προκαλεί φυλοσύνδετη SCN, η οποία σχετίζεται και με μονοκυτταροπενία.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η SCN εκθέτει τον ασθενή σε επικίνδυνες για τη ζωή του, διάχυτες βακτηριακές και μυκητιακές λοιμώξεις, η αντιμετώπιση των οποίων απαιτεί μέτρα υγιεινής, ιδίως στα βρέφη. Αργότερα στη ζωή, είναι απαραίτητη η διατήρηση της



ΕΙΚΟΝΑ 374-1 Διαφοροποίηση των φαγοκυττάρων και σχετιζόμενες πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (PID). Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (HSC) διαφοροποιούνται σε κοινά προγονικά μυελοειδή κύτταρα (CMP) και ύστερα σε προγονικά κοκκιοκύτταρα-μονοκύτταρα (μονοκύτταρων) (GM-prog.), τα οποία στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε ουδετερόφιλα (MB: μυελοβλάστες· Προμυελο: προμυελοκύτταρα· Μυελο: μυελοκύτταρα) ή μονοκύτταρα (μονοβλάστες και προμονοκύτταρα). Όταν ενεργοποιηθούν, τα ουδετερόφιλα προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο, μεταναστεύουν και φαγοκυτταρώνουν τους στόχους. Ενεργές ρίζες οξυγόνου (ROS) εισάγονται σε φαγοσώματα που περιέχουν τους μικροοργανισμούς. Τα μακροφάγα των ιστών θανατώνουν με τον ίδιο μηχανισμό. Μετά την ενεργοποίησή τους από την ιντερφερόνη γ (δεν δείχνεται εδώ), τα μακροφάγα γίνονται ικανά να θανατώνουν ενδοκυτταρικά παθογόνα, π.χ. μυκοβακτηρίδια. Για λόγους απλοποίησης δεν παρουσιάζονται όλα τα στάδια της κυτταρικής διαφοροποίησης. Οι συντμήσεις για τις PID εμφανίζονται εντός πλαισίου στα αντίστοιχα στάδια της οδού. CGD, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος· GATA2, μεταγραφικός παράγων δακτύλων ψευδαργύρου· LAD, ανεπάρκεια στην προσκόλληση λευκοκυττάρων· MSMD, κληρονομική επιρρέπεια σε μυκοβακτηριδιακή νόσο· SCN, βαριά συγγενής ουδετεροπενία· WHIM, ακροχορδώνες, υπογαμμασφαιριναιμία, λοιμώξεις και μυελοκάθεξη.

2450 υγιεινής του στόματος και των δοντιών, καθώς και η πρόληψη των βακτηριακών λοιμώξεων μέσω προφυλακτικής χορήγησης τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης. Η υποδόρια ένεση της κυτταροκίνης G-CSF [granulocyte colony-stimulating factor (παράγων διέγερσης των αποικιών κοκκιοκυττάρων)] βελτιώνει συνήθως την ανάπτυξη των ουδετερόφιλων και έτσι αποτρέπει τις λοιμώξεις στις περισσότερες SCN. Υπάρχουν όμως δύο περιορισμοί: (1) κάποιες περιπτώσεις SCN με *ELANE* μετάλλαξη είναι ανθεκτικές στη χορήγηση G-CSF και μπορεί να χρειαστούν θεραπεία με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)· και (2) μια μερίδα ασθενών που λαμβάνουν G-CSF και φέρουν την *ELANE* μετάλλαξη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν οξεία μυελογενή λευχαιμία σχετιζόμενη (τις περισσότερες φορές) με σωματικές μεταλλάξεις αύξησης της λειτουργικότητας του γονιδίου που εκφράζει τον υποδοχέα G-CSF.

ΑΣΠΛΗΝΙΑ

Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια ανάπτυξης του σπλήνα είναι μία εξαιρετικά σπάνια νόσος, που εμφανίζεται είτε ως σύνδρομο (σύνδρομο Ivemark) είτε μεμονωμένη με αυτοσωματική επικρατή έκφραση· στην τελευταία περίπτωση, προσφάτως βρέθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο της ριβοσωματικής πρωτεΐνης SA, καθώς απουσιάζει η φυσική διήθηση των μικροβίων στο αίμα, η ασπληνία προδιαθέτει τους ασθενείς σε λοιμώξεις από ελυτροφόρα βακτήρια. Μολονότι οι περισσότερες λοιμώξεις εμφανίζονται στα πρώτα έτη της ζωής, υπάρχουν και περιπτώσεις σε ενηλίκους. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με υπερηχογράφημα κοιλίας και την παρατήρηση σωματίων Howell-Jolly στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα αποτελεσματικά προφυλακτικά μέτρα (δύο φορές την ημέρα πενικιλίνη δια στόματος και κατάλληλος εμβολιασμός) συνήθως αποτρέπουν την θανατηφόρο έκβαση της νόσου.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ GATA2

Προσφάτως μια ανοσοανεπάρκεια χαρακτηριζόμενη από μονοκυτταροπενία μαζί με ανεπάρκεια στα δενδριτικά και λεμφοειδή [B και κύτταρα φυσικοί φονείς (NK)] κύτταρα, επανομαζόμενη και μονοκυτταροπενία με μη φυσιολογικές μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις (monomac), περιγράφηκε ως αποτέλεσμα μιας επικρατούς μετάλλαξης στο γονίδιο *GATA2*, που κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που συμμετέχει στην αιμοποίηση. Αυτή η πάθηση επίσης προδιαθέτει σε λεμφοειδή, μυελοδυσπλασία και οξεία μυελοειδή λευχαιμία. Οι λοιμώξεις (βακτηριακές και ιογενείς) είναι επικίνδυνες για τη ζωή και παραπέμπουν, μαζί με τον κίνδυνο κακοήθειας, σε HSCT.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (LAD)

Η LAD (leukocyte adhesion deficiency) περιλαμβάνει τρεις αυτοσωματικές υπολειπόμενες καταστάσεις (LAD I, II και III) (Κεφάλαιο 80), η συνηθέστερη από τις οποίες (LAD I) προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της β2 ιντεγκρίνης, μετά την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, η β2 ιντεγκρίνη μεσολαβεί για την προσκόλληση στο φλεγμαίον ενδοθήλιο που εκφράζει συγγενή προσδέματα. Η LAD III οφείλεται σε ανεπάρκεια μιας ρυθμιστικής πρωτεΐνης (κιντλίνη, ή *Fermt 3*) που συμβάλλει στην ενεργοποίηση της συγγένειας προσδέματος των β2 ιντεγκρινών. Η εξαιρετικά σπάνια LAD II είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας ανεπάρκειας στην μεσολαβούμενη από την selektίνη κινητικότητα των λεμφοκυττάρων και η οποία προηγείται της σύνδεσης της β2 ιντεγκρίνης. Υπάρχει μία πρωτογενής βλάβη στον μεταφορέα φουκόζης με αποτέλεσμα τα ολιγοσακχαρικά προσδέματα της selektίνης να λείπουν σε αυτό το σύνδρομο.

Επειδή τα ουδετερόφιλα αδυνατούν να φτάσουν στους προσβεβλημένους ιστούς, η LAD καθιστά το άτομο εύαλοτο σε βακτηριακές και μυκητιακές λοιμώξεις κατά τρόπο όμοιο με τους πάσχοντες από βαριά συγγενή ουδετεροπενία (SCN). Η LAD προκαλεί επίσης επιβράδυνση της επούλωσης των τραυμάτων και καθυστερημένη αποκοπή του ομφάλιου λώρου. Η διάγνωση πιθανολογείται από την απουσία πύου στις μολύνσεις του δέρματος/ιστών και τη μαζική υπερλευκοκυττάρωση (>30.000/μL) στο αίμα (κυρίως κοκκιοκυττάρων). Οι ασθενείς με LAD III παρουσιάζουν επίσης αιμορραγίες, επειδή η β2 ιντεγκρίνη των αιμοπεταλίων δεν είναι λειτουργική. Η χρήση ανοσοφθορισμού και οι λειτουργικές δοκιμασίες για την ανίχνευση

β2 ιντεγκρίνης βοηθούν στη διάγνωση. Οι βαριές μορφές LAD μπορεί να χρειαστούν HSCT, μολονότι τώρα εξετάζεται και η δυνατότητα γονιδιακής θεραπείας. Η ειδική για τα ουδετερόφιλα ανεπάρκεια των κοκκίων (μία πολύ σπάνια πάθηση που προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα C/EBPα) οδηγεί σε μια κατάσταση που κλινικά είναι όμοια με τη LAD.

ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ (CGD)

Η CGD (chronic granulomatous disease) χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων για φαγοκυτταρική θανάτωση των μικροοργανισμών (Κεφάλαιο 80). Η εμφάνισή της είναι περίπου 1 ανά 200.000 ζώντα νεογνά. Το 70% περίπου των περιπτώσεων οφείλονται σε φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα έναντι της αυτοσωματικής κληρονομικότητας στο υπόλοιπο 30%. Η CGD προκαλεί εν τω βάθει βακτηριακά και μυκητιακά αποστήματα σε όργανα πλούσια σε μακροφάγα, π.χ. λεμφαδένες, ήπαρ και πνεύμονες. Οι υποτροπιάζουσες δερματικές λοιμώξεις (π.χ. θυλακίτιδα) είναι συχνές και μπορούν να συντελέσουν στην πρόωγη διάγνωση μιας CGD. Οι λοιμώδεις παράγοντες είναι κατά κανόνα βακτήρια θετικά για καταλάση (π.χ. *Staphylococcus aureus* και *Serratia marcescens*), αλλά και *Burkholderia cepacia*, παθογόνα μυκοβακτηρίδια (σε ορισμένες περιοχές του κόσμου), και μύκητες (κυρίως νηματοειδείς ευρωτομύκητες, όπως ο *Aspergillus*).

Η CGD προκαλείται από την ελαττωματική παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) στη μεμβράνη του φαγολυσosomalίου μετά τη φαγοκυττάρωση των μικροοργανισμών. Αυτό είναι αποτέλεσμα της έλλειψης ενός συστατικού της NADPH οξειδάσης (gp91phox ή p22phox) ή των σχετικών προσαρμοστικών/ενεργοποιητών πρωτεϊνών (p47phox, p67phox ή p40phox) που μεσολαβούν για τη μεταφορά ηλεκτρονίων στο φαγολυσosomalίο προκειμένου να παραχθούν ROS κατά την αλληλεπίδραση με οξυγόνο. Υπό κανονικές συνθήκες, οι εν λόγω ROS είτε θανατώνουν απευθείας τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς είτε επιτρέπουν την αύξηση του pH στα επίπεδα που απαιτούνται για την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών του φαγοσωματίου που συμβάλλουν στη θανάτωση των μικροβίων. Η διάγνωση της CGD βασίζεται σε τεχνικές υπολογισμού της παραγωγής ROS σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα (Πίνακας 374-2). Όπως υποδηλώνει και η ονομασία της, η CGD είναι και κοκκιωματώδης νόσος. Μακροφάγα πλούσια σε κοκκίωμα μπορούν συχνά να σχηματιστούν στο ήπαρ, στον σπλήνα και σε άλλα όργανα. Πρόκειται για στείρα κοκκίωμα που μπορούν να αποβούν παθογόνα λόγω απόφραξης (ουροδόχου κύστης, πλωρού κ.λπ.) ή φλεγμονής (κολίτιδα, περιοριστική πνευμονική νόσος).

Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων στους πάσχοντες από CGD δεν είναι απλή υπόθεση. Στις βακτηριακές λοιμώξεις βασίζεται σε συνδυασμό αντιβιοτικών που μπορούν να διεισδύσουν στα κύτταρα, ενώ στις μυκητιάσεις απαιτείται επιθετική, και μακροχρόνια χρήση αντιμυκητιασικών. Οι φλεγμονώδεις/κοκκιωματώδεις βλάβες είναι συνήθως ευαίσθητες στα στεροειδή, αλλά τα γλυκοκορτικοειδή συχνά συμβάλλουν στη διασπορά των λοιμώξεων. Συνεπώς υπάρχει επείγουσα ανάγκη για νέες θεραπευτικές επιλογές για μια νόσο που δεν είναι πλήρως κατανοητή.

Η αντιμετώπιση της CGD βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην πρόληψη των λοιμώξεων. Αποδείχθηκε ότι η προφυλακτική χρήση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης είναι καλώς ανεκτή και πολύ αποτελεσματική στην ελάττωση του κινδύνου από βακτηριακές λοιμώξεις. Η καθημερινή χορήγηση παραγώγων των αζολών (ειδικά ιτρακοναζόλης) ελαττώνει επίσης τη συχνότητα των μυκητιακών επιπλοκών. Από μακρόν έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η χορήγηση ιντερφερόνης γ είναι χρήσιμη, αν και εμπειρογνώμονες ιατροί συνεχίζουν να έχουν αντίθετη γνώμη. Οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν αρκετά από την προφυλακτική και προσεκτική αντιμετώπιση. Άλλοι όμως ασθενείς εμφανίζουν σοβαρές και εμμένουσες μυκητιάσεις ή/και χρόνιες φλεγμονώδεις επιπλοκές, που τελικά δημιουργούν την ανάγκη για HSCT, η οποία είναι μια καθιερωμένη ιαματική προσέγγιση στην CGD. Πάντως πρέπει να εκτιμηθεί με προσοχή η σχέση κινδύνου προς όφελος σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Οι γονιδιακές θεραπείες αξιολογούνται επίσης.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΕΠΙΡΡΕΠΕΙΑ ΣΕ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟ (MSMD)

Οι MSMD (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) είναι ομάδα νόσων που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια στον άξονα ιντερλευκίνης-12 (IL-12)–ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) [συμπεριλαμβάνονται οι ανεπάρκειες IL-12p40, υποδοχέας της IL-12 (R) β1, IFN-γ R₁ και R₂, STAT1, IRF8 και ISG515], το οποίο τελικά περιορίζει την εξαρτώμενη από τη IFN-γ ενεργοποίηση των μακροφάγων. Η κληρονομικότητα είναι τόσο επικρατής όσο και υπολειπόμενη. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτής της PID είναι μια ειδική και περιορισμένου εύρους ευπάθεια σε μυκοβακτηρίδια, φυματιώδη και μη. Ο πιο σοβαρός φαινότυπος (στην πλήρη έλλειψη υποδοχέα της IFN-γ) χαρακτηρίζεται από διάχυτη λοίμωξη που μπορεί να αποβεί θανάσιμη ακόμη και μετά τη χορήγηση επιθετικής και κατάλληλης αντιμυκοβακτηριδιακής θεραπείας. Εκτός από μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις, οι ασθενείς με MSMD (ειδικά αυτοί με ανεπάρκεια IL-12/IL-12 R) είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις από *Salmonella*. Μολονότι οι MSMD είναι πολύ σπάνιες, πρέπει να θεωρούνται πιθανές σε ασθενείς με εμμένοντα μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη. Η χορήγηση IFN-γ μπορεί να θεραπεύσει αποτελεσματικά την ανεπάρκεια IL-12/IL-12R.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΤΗΣ ΟΔΟΥ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΥΠΟΥ TOLL (TLR)

Σε ορισμένη ομάδα ασθενών με πρώιμη έναρξη της νόσου, διεισδυτικές λοιμώξεις από *Streptococcus pneumoniae* ή (λιγότερο συχνά) *Staphylococcus aureus* ή άλλες πυογόνες λοιμώξεις, οι συνήθεις εξετάσεις για PID δεν προσδιορίζουν το αίτιο της ανεπάρκειας στην άμυνα του ξενιστή. Έχει καθιερωθεί η άποψη ότι αυτοί οι ασθενείς φέρουν υπολειπόμενες μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν σημαντικά μόρια-προσαρμοστές (IRAK4 και MYD88), τα οποία συμμετέχουν στις σηματοδοτικές οδούς της πλειονότητας των υποδοχών τύπου Toll (Toll-like receptors, TLR) (Κεφάλαιο 372e). Είναι αξιοσημείωτο ότι η ευπάθεια στις λοιμώξεις φαίνεται να ελαττώνεται μετά τα πρώτα έτη της ζωής – ίσως μια ένδειξη ότι η επίκτητη ανοσία (αφότου πυροδοτηθεί από μια αρχική μικροβιακή πρόκληση) είναι έκτοτε ικανή να εμποδίσει τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις.

Ορισμένοι TLR (TLR-3, -7, -8 και -9) συμμετέχουν στην αναγνώριση RNA και DNA και συνήθως συζεύγνυνται κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων. Πολύ ειδική ευπάθεια στην εγκεφαλίτιδα από τον ιό του απλού έρπητος έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ανεπάρκεια του Unc93b (ενός πρωτεϊνικού μορίου που συνδέεται με τους TLR-3, -7, -8 και -9 για τη σωστή μετακίνησή τους εντός του κυττάρου), του TLR-3, ή των σχετικών σηματοδοτικών μορίων TRIF, TBK1 και TRAF3, με αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική παραγωγή της IFN τύπου I. Το γεγονός ότι δεν έχουν αναφερθεί άλλες ανεπάρκειες σε άλλους TLRs –παρά την εκτεταμένη διερεύνηση ασθενών με ανεξήγητες, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις– οδηγεί στο συμπέρασμα ότι αυτοί οι υποδοχείς είναι λειτουργικά υπεράριθμοι. Οι ήπιες μεταλλάξεις (hypomorphic mutations) σε NEMO/IKK-γ (ένα μέλος του συμπλέγματος NF-κβ που ενεργοποιείται μετά τους υποδοχείς TLR) δημιουργούν μια πολυσύνθετη, ποικίλη ανοσοανεπάρκεια και μερικά σχετιζόμενα χαρακτηριστικά. Σε αυτήν τη συγκεκριμένη κατάσταση μπορεί να παρατηρηθεί επιρρέπεια σε διεισδυτικές πυογόνες λοιμώξεις και σε μυκοβακτηρίδια.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

Το σύστημα του συμπληρώματος απαρτίζεται από μια σύνθετη σειρά πρωτεϊνών του πλάσματος (Κεφάλαιο 372e) που οδηγεί στην απόθεση θραυσμάτων C3b στην επιφάνεια σωματιδίων και στον σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων που μπορούν να ενεργοποιήσουν το λυτικό σύμπλεγμα στην επιφάνεια των βακτηρίων. Η αποικοδόμηση του C3 μπορεί να επιτευχθεί μέσω τριών οδών: της κλασικής, της εναλλακτικής και της οδού της λεκτίνης. Το C3b επικαλύπτει σωματίδια στο πλαίσιο της οψωνινοποίησης που διευκολύνει τη φαγοκυττάρωση μετά τη σύνδεση με συγγενείς υποδοχείς. Ανεπάρκεια οποιουδήποτε συστατικού της κλασικής οδού (C1q, C1r, C1s, C4 και C2) μπορεί να προδιαθέσει τους οργανισμούς σε βακτηριακές λοιμώξεις διεισδυτικές στους ιστούς ή σε λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού. Ομοίως, η ανεπάρκεια του C3 ή του παράγοντα 1 (μιας πρωτεΐνης που ρυθμίζει την κατανάλωση του C3 και η απουσία της οδηγεί σε ανεπάρκεια του C3) έχει το ίδιο αποτέλεσμα. Προσφά-

τως αναφέρθηκε ότι μια πολύ σπάνια ανεπάρκεια της φικολίνης-3 προδιαθέτει τα άτομα σε βακτηριακές λοιμώξεις. Ανεπάρκεια της εναλλακτικής οδού (παράγοντες D και προπερδίνη) συσχετίζονται με την εμφάνιση διεισδυτικών λοιμώξεων από *Neisseria*.

Τέλος, η ανεπάρκεια οποιουδήποτε συστατικού του συμπληρώματος που εμπλέκεται στη λυτική φάση (C5, C6, C7, C8 και, σε μικρότερη έκταση, C9) προδιαθέτει τα άτομα σε συστηματικές λοιμώξεις από *Neisseria*. Αυτό εξηγείται από τον κρίσιμο ρόλο του συμπληρώματος στη λύση του παχέος κυτταρικού τοιχώματος αυτής της τάξης βακτηρίων.

Η διάγνωση της ανεπάρκειας του συμπληρώματος βασίζεται πρωτίστως στον έλεγχο της λειτουργικότητας της κλασικής και της εναλλακτικής οδού μέσω λειτουργικών δοκιμασιών, δηλαδή των CH50 και AP50, αντιστοίχως. Όταν η μία από αυτές τις οδούς παρουσιάζει διαταραχή, ο καθορισμός της κατάστασης των σχετικών μορίων της οδού επιτρέπει την ακριβή διάγνωση. Η αποτελεσματική πρόληψη των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων επιτυγχάνεται με εμβολιασμούς και καθημερινή χορήγηση πενικιλίνης από του στόματος. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι ανεπάρκειες αρκετών συστατικών (στην κλασική οδό και στη λυτική φάση) μπορεί επίσης να προδιαθέσουν σε αυτοάνοσα νοσήματα (ιδίως στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο· Κεφάλαιο 378).

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΤΟΥ ΕΠΙΚΤΗΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΤΩΝ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΠΙΝΑΚΑΣ 374-1, ΕΙΚΟΝΕΣ 374-2 ΚΑΙ 374-3)

Λόγω του πρωτεύοντος ρόλου των Τ λεμφοκυττάρων στις επίκτητες ανοσοαποκρίσεις (Κεφάλαιο 372e), οι PID που οφείλονται στα Τ κύτταρα γενικά παρουσιάζουν σοβαρές παθολογικές συνέπειες· αυτό εξηγεί την κακή συνολική πρόγνωση και την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση με την κατάλληλη θεραπεία. Έχουν περιγραφεί αρκετές οδοί διαφοροποίησης των δραστικών Τ κυττάρων, όπου μία ή περισσότερες μπορεί να επηρεαστούν από μία συγκεκριμένη PID (Εικόνα 374-2). Τα θυλακικά βοηθητικά CD4+ Τ κύτταρα στα βλαστικά κέντρα είναι αναγκαία για την εξαρτώμενη από αυτά παραγωγή αντισωμάτων, καθώς και για την παραγωγή υψηλής συγγένειας αντισωμάτων με μετάπτωση της τάξης των Ig. Τα CD4+ Τ_H1 κύτταρα, μέσω κυτταροκινών (κυρίως IFN-γ), βοηθούν τα μακροφάγα στην ενδοκυττάρια θανάτωση διάφορων μικροοργανισμών, μεταξύ των οποίων μυκοβακτηρίδια και *Salmonella*. Τα CD4+ Τ_H2 κύτταρα εκκρίνουν IL-4, IL-5 και IL-13 και έτσι προσελκύουν και ενεργοποιούν τα ηωσινόφιλα και τα άλλα κύτταρα που απαιτούνται για την καταπολέμηση των ελμινθιάσεων. Τα CD4+ Τ_H17 κύτταρα εκκρίνουν τις IL-17 και IL-22 κυτταροκίνες που προσελκύουν τα ουδετερόφιλα στο δέρμα και στους πνεύμονες για να δράσουν έναντι των βακτηριακών και μυκητιακών λοιμώξεων. Τα κυτταροτοξικά CD8+ Τ κύτταρα μπορούν να θανατώσουν μολυσμένα κύτταρα, ιδίως από ιούς. Επιπλέον, ορισμένες ανεπάρκειες των Τ κυττάρων προδιαθέτουν σε πνευμονικές λοιμώξεις από *Pneumocystis jiroveci* στα πρώτα έτη της ζωής και αργότερα σε χρόνιες λοιμώξεις εντέρου/χοληδόχου πόρου/ήπατος από *Cryptosporidium* και συγγενή γένη. Τέλος, τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα που παράγονται φυσιολογικά, ή ύστερα από επαγωγή, είναι αναγκαία για τον έλεγχο της φλεγμονής (αξιοσημείωτη αντιδραστικότητα έναντι συμβιωτικών βακτηρίων του εντέρου) και της αυτοανοσίας. Ο ρόλος άλλων τύπων Τ κυττάρων με περιορισμένη ποικιλία Τ κυτταρικών υποδοχών (TCR) [όπως των γδTCR Τ κυττάρων ή των Τ κυττάρων φυσικών φονέων] στις PID είναι λιγότερο σαφής· ωστόσο αυτοί οι τύποι μπορεί να είναι ελαττωματικοί σε ορισμένες PID, και αυτό το εύρημα μερικές φορές συμβάλλει στη διάγνωση (π.χ. ανεπάρκεια των NK Τ κυττάρων στο φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο). Οι ανεπάρκειες των Τ κυττάρων ευθύνονται για το 20% περίπου των PID.

Σοβαρές συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες (SCID) Οι SCID συνιστούν μια ομάδα σπάνιων PID που χαρακτηρίζονται από ισχυρή καταστολή της ανάπτυξης των Τ κυττάρων, επομένως από πλήρη απουσία αυτών των κυττάρων. Η καταστολή της ανάπτυξης είναι πάντοτε αποτέλεσμα