

# ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΜΕΤΑΜΦΙΕΣΜΕΝΗ ΩΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΤΟΠΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (PADs)

Παρασκευή Μαγγίνα, MD, PhD, Παιδίατρος – Παιδοαλλεργιολόγος, ΙΑΣΩ ΠΑΙΔΩΝ

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιστημονικός Συνεργάτης Μονάδας Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας Β' ΠΠΚ

Γραμματέας Ελληνικής Παιδοαλλεργιολογικής Εταιρείας

Οι Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες ή Εγγενή Λάθη της Ανοσίας (IEI, Inborn Errors of Immunity) προκαλούνται από μονογονιδιακές διαταραχές στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα από τα οποία προκύπτουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [1]. Προκύπτουν από διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα είτε στα πλαίσια του συστήματος της φυσικής (μη ειδικής) είτε της ειδικής ανοσίας. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ταξινόμηση της Διεθνούς Ένωσης Ανοσολογικών Εταιρειών που δημοσιεύτηκε το 2022, αναγνωρίζονται 485 Ενδογενή Λάθη της Ανοσίας, αριθμός που αυξάνεται ραγδαία χάρη στην χρήση των νεότερων γονιδιακών τεχνικών [1]. Ανάλογα με την υποκείμενη ανοσολογική διαταραχή, αυτά τα Ενδογενή Λάθη της Ανοσίας ταξινομούνται σε 10 κατηγορίες [1]. Για την έγκαιρη αναγνώριση αυτών των διαταραχών σε κλινικό επίπεδο, έχουν θεσπιστεί τα '10 προειδοποιητικά σημεία για τις Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες' από το Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board [2]. Δύο οι περισσότερα από αυτά θέτουν ισχυρή υποψία και κατευθύνουν προς περαιτέρω έλεγχο. Τα προειδοποιητικά αυτά σημεία εστιάζουν κατά κύριο λόγο σε λοιμώξεις (αυξημένος αριθμός λοιμώξεων, συστηματικές λοιμώξεις με κακή/δύσκολη ανταπόκριση στα συνήθη αντιβιοτικά, λοιμώξεις από ευκαιριακά παθογόνα). Ωστόσο, όπως διαπιστώθηκε και από δημοσίευση στο JACI του 2021 [3], δεν είναι μόνο οι λοιμώξεις που μπορεί να καταδεικνύουν μια υποκείμενη Ανοσοανεπάρκεια. Πολλές φορές οι πρώτες ή/και οι μοναδικές εκδηλώσεις Ανοσοανεπαρκειών μπορεί να προκύπτουν από δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Immune Dysregulation) και να προβάλλουν ως Αυτοανοσία, Αυτοφλεγμονή, Κακοήθεια ή/και Αλλεργία [3,4]. Η αλλεργική φλεγμονή, μαζί με άλλες μορφές ανοσοσολογικής απορρύθμισης (immune dysregulation), παρουσιάζεται συχνά σε ασθενείς με IEI. Η σοβαρή αλλεργική φλεγμονή μπορεί να είναι η μόνη ή η πιο πρόωμη εκδήλωση μιας μονογονιδιακής ανοσολογικής διαταραχής. Ο όρος Πρωτοπαθείς Ατοπικές Διαταραχές (**primary atopic disorders, PADs**) χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα κληρονομικών μονογονιδιακών αλλεργικών νοσημάτων. Μέχρι σήμερα φαίνεται ότι από 485 μονογονιδιακά αίτια IEI, τουλάχιστον 39 είναι PADs [5]. Πολλές PADs έχουν περιγραφεί πρόσφατα, περίπου 50% αυτών την προηγούμενη δεκαετία και 25% τα τελευταία 5 έτη. Οι υπάρχουσες διαγνωστικές κατευθυντήριες οδηγίες μπορεί να μην επαρκούν για την κατάλληλη αναγνώριση της γενετικής και φαινοτυπικής πολυπλοκότητας που υπάρχει στις PADs.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες του ξενιστή συμβάλλουν στην ετερογένεια των κλινικών εκδηλώσεων ακόμα και σε ασθενείς με την ίδια γονιδιακή διαταραχή, με αποτέλεσμα την ποικίλη διεισδυτικότητα. Τα ατοπικά χαρακτηριστικά μεμονωμένων ασθενών με PADs μπορεί να ποικίλουν στην διάρκεια της ζωής τους και νέα ατοπικά στοιχεία μπορεί να εμφανίζονται καθώς οι ασθενείς μεγαλώνουν. Αν και η διεισδυτικότητα και η εκφρασιμότητα

των PADs ποικίλουν, το θετικό οικογενειακό ιστορικό IEs ή PADs είναι πολύτιμο προειδοποιητικό σημείο κατευθύνοντας τον έλεγχο για υποκείμενη μονογονιδιακή ανοσολογική διαταραχή. Τα παραδοσιακά 'προειδοποιητικά σημεία' των IEs δίνουν έμφαση στην παρουσία **λοιμώξεων**, παραλείποντας άλλα σοβαρά σημεία IEs όπως είναι η **κακοήθεια, η αυτοανοσία και η αλλεργία**. Καταλήγουμε σε 7 κλινικά red flags για υποκείμενη PAD, μια υποομάδα των IEs που προβάλλει με ανοσολογική απορρύθμιση & αλλεργική φλεγμονή [6]. Η πρόωμη αναγνώριση και διάγνωση των PADs μπορεί να μεταβάλλει δραματικά την θεραπευτική παρέμβαση σε αυτούς τους ασθενείς βελτιώνοντας την επιβίωση και την ποιότητα της ζωής τους. Κοινά χαρακτηριστικά των PADs είναι: 1. Η πρόωμη εμφάνιση ατοπικής νόσου, συνήθως κατά τη γέννηση ή στους πρώτους μήνες της ζωής, 2. Σοβαρή ατοπική νόσος που δεν ανταποκρίνεται στην συνήθη αγωγή, 3. Πολύ υψηλές τιμές Th2 βιοδεικτών (Ηωσινόφιλα και IgE), 4. Παρουσία αντιστοιχίας νόσου και σε άλλα μέλη της οικογένειας ή ιστορικό αιμομιξίας, 5. Τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά όπως προσωπείο, 6. Ανοσολογικές διαταραχές, 7. Αποτελεσματικότητα στοχευμένων θεραπειών όπως ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες. Κλινικά Red Flags για αυτές τις διαταραχές παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

Σύμφωνα με τα επικρατούντα κλινικά & εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους, οι **PADs** ταξινομούνται σε 6 διαφορετικούς φαινοτύπους:

**[1] Omenn syndrome (OS)**

**[2] Hyper-IgE syndromes (HIES)**

**[3] Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) & WAS-like conditions**

**[4] Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) & IPEX-like conditions**

**[5] CBM-opathies λόγω μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν για iCaspase recruitment domain (CARD) proteins – B-cell CLL/lymphoma 10 (BCL10) – MALT1 paracaspase (MALT1), όλα μαζί υπό τον όρο CBM complexes**

**[6] διάφορες άλλες IEs που προβάλλουν με αλλεργικές εκδηλώσεις**

## Red flags to suspect inborn errors of immunity with atopic phenotypes

Serum total IgE >2000 kU/L, especially in the first 3 months of life

Neonatal erythroderma

Congenital ichthyosis

AD  
+ Serum total IgE >2000 kU/L  
+ recurrent skin and pulmonary infections  
± skeletal abnormalities  
± neurodevelopmental delay

Atopic diathesis  
+ recurrent/severe infections (especially due to opportunistic pathogens and Herpesviridae, including CMV, EBV, HHV-6)

AD  
+ autoimmunity  
± recurrent infections

Atopic diathesis  
+ lymphopenia

Atopic diathesis  
+ cytopenias (neutropenia/thrombocytopenia/anemia)

AD  
+ diarrhea  
+ endocrinopathy  
± failure to thrive

AD  
+ diarrhea  
+ bleeding  
± failure to thrive

EGID  
+ severe eosinophilia (>1500 cells/mm<sup>3</sup>)  
± atopic diathesis

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Stuart G et al. 'Human Inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Committee' JACI 2022.
- [2]. JEFFREY MODELL FOUNDATION MEDICAL ADVISORY BOARD. 10 Warning signs of Primary Immunodeficiency. Available at [WWW.INFO4PI.ORG/ABOUTPI/PDF/](http://WWW.INFO4PI.ORG/ABOUTPI/PDF/).
- [3]. Thalhammer J. et al. 'Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations' JACI 2021.
- [4]. Chan A.Y. et al. 'Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation' Curr Opin Allergy Clin Immunol 2020.
- [5]. Vaseghi-Shanjani M. et al. 'Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders' JACI 2021.
- [6]. Castagnoli R. et al. 'Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists' World Allergy Organ J 2021