



Фенотипическая классификация первичных иммунодефицитов.

Платонов Даниил
Дмитриевич
273 группа

- Первичные иммунодефициты вызваны мутацией в геноме, что приводит к увеличению или снижению экспрессии кодируемого белка.
- Мутации могут быть доминантными, рецессивными, аутосомными или связанными с X – хромосомой, с полной или неполной пенетрантностью.
- В результате организм больше подвержен различными инфекционным заболеваниям, аутоиммунным, аллергическим, злокачественным проявлениями.

- На данном момент выявлено 406 различных расстройств, связанных с 430 вариантам генных дефектов.
- С 2013 года экспертный комитет Международного союза иммунологических обществ по врожденным иммунодефицитам опубликовал обновленную фенотипическую классификацию, которая сопровождает и дополняет их генотипическую классификацию.
- Классификация представляет собой 10 таблиц.

I. Иммунодефициты, затрагивающие клеточный и гуморальный иммунитет :

- a) Тяжелые комбинированные иммунодефициты (алимфоцитоз), лимфопении CD3 Т-лимфоцитов.
- b) Менее тяжелые формы комбинированных иммунодефицитов.

II. Иммунодефициты с ассоциированными или синдромальными признаками:

- a) Врожденная тромбоцитопения, другие нарушения репарации ДНК, дисплазия костного мозга, патологии тимуса с др врожденными аномалиями.
- b) Гипер – IgE синдром, нарушения метаболизма vit B12 и фолиевой к-ты, эктодермальная дисплазия, другие.

III. Преимущественно недостаток АТ:

- a) Гипогаммоглобулимия.
- b) Другие дефекты АТ.

IV. Заболевания с иммунной дисрегуляцией:

- a) Гемафагоцитарный Лимфогистоцитоз (HLH) и EBV чувствительность.
- b) Аутоиммунные синдромы и др.

V. Врожденные дефекты кол – ва фагоцитов, их функций (или и того, и другого):

- a) Нейтропения
- b) Функциональные дефекты

VI. Дефекты врожденного иммунитета:

- a) Бактериальные и паразитические инфекции.
- b) MSDM и вирусные инфекции.

VII. Ауто-воспалительные заболевания:

- a) Рецидивирующие воспаления, системные воспаления крапивницы, другие.
- b) Стерильное воспаление (на коже, костях, суставах, интерферопатии).

VIII. Дефицит системы комплимента.

IX. Недостаточность костного мозга.

X. Фенокопии ПИД.

Тяжелые комбинированные иммунодефициты (SCID; алимфоцитоз), лимфопении CD3 Т-лимфоцитов.

CD 19NL: SCID T- B+

CD 19 ↓: SCID T- B-

1. SCID T- B+
NK-

2. SCID T- B+
NK+

3. SCID T- B-
NK-

4. SCID T- B- NK+

1. SCID T- B+ NK-

- XL, CD132 деф., γс деф., IL2RG
- AR, CD132+, JAK – деф., JAK3

2. SCID T- B+ NK+

- IL7Rα (IL7R)
- Нет γ/δ Т-кл (CD3δ, CD3ε, CD3ζ)
- NI γ/δ Т-кл (CD45, PTPRC)
- LAT деф., (типичные SCID или ПИД с аденопатиями, спленоомегалией, аутоиммунизацией. Высокий Ig.
- Coronin – 1A деф.
- Winged helix деф. (тяжелые инфекции, патологии тимусного эпителия, дистрофия ногтей, очень низкий уровень Ig, дефекты нервной трубки).

Микроцефалия

4.1 Да

4.2 Нет

3. SCID T-B-NK-

- ADA деф. (хондростернальная дисплазия, глухота, мб легочный альвеолярный белковая дистрофия, нарушения когнитивных функций).
- Ретикулярная дисгенезия (нейтропения, глхота, у некоторых анемия и тромбоцитопения).
- Деф. Активированного Rac2. (рецидивирующий бактериальный и вирусные инфекции, лимфопролиферация, нейтропения).

4.1 SCID T-B-NK+ (микроцефалией)

Радиационная чувствительность

- С лицевым дисморфизмом
Дефекты ДНК лигазы IV
Cernunnos/XLF
- Без лицевого дисморфизма
Дефекты ДНК PKcs (вариабельные уровни Ig)

4.2 SCID T-B-NK+ (без микроцефалии)

Повышенный риск отторжения трансплантата, возможно из-за активации NK

- RAG 1/2 деф.
- DCLRE1C деф. (+ радиационная чувствительность).

Менее тяжелые формы комбинированных иммунодефицитов.

↓ CD4
(MHC II
секреции
?)

↓ CD8

↓ Bc

Ig часто
NL

↓ Ig

Ig в норме,
но
бедный
ответ
специфич
ескими АТ

1. ↓ CD4 (MHC II секреции ?)

Отсутствует (деф. MHC II) – респираторные и гастроинтестинальные инфекции, заболевания печени и желчевыводящих путей.

Презентация сохраняется

LCK деф. – иммунная дисрегуляция, аутоиммунизация, ограниченные T-кл и TCR

Полимеразы δ деф. (рецидивирующие респираторные инфекции, недостаток Ig)

UNC119 деф.

2. ↓ CD8

CD8 деф. – рецидивирующие инфекции.

NI MHC I на лимфоцитах:

ZAP – 70 деф. (иммунная дисрегуляция, аутоиммунизация)

Комбинированные гипоморфные мутации и патологии активации (сильная аутоиммунизация).

Отсутствие MHC I на лимфоцитах:

3. ↓ Вс

- Бактериальные инфекции, тяжелые ранние колиты, нейтропения, повышенное содержание IgE, сниженное IgM, недостаточное функционирование НК.

4. Ig часто NL

- Аутоиммунизация, инфекции, лимфомы, дефекты TCR, повышение уровня Ig.

5. ↓ Ig

- Ранние поражения вирусом герпеса, недостаточность АТ (их распознавательной способности), рецидивирующие вирусные, грибковые, бактериальные инфекции, гастроэнтериты, нейтропения, инфекции желчевыводящих путей, заболевания печени, низкая продукция Т-кл ЦК.

6. Ig в норме, но бедный ответ специфическими АТ

- Вирусные, грибковые, бактериальные инфекции, малое разнообразие Т – кл: отсутствует распознавание АГ, низкая пролиферация; В-кл: увеличение

Иммунодефициты с ассоциированными или синдромальными признаками:

Врожденная
тромбоцитопени
я

Дефекты
репарации
ДНК, кроме
перечисленн
ых в
таблице 1:
кариотип

Дисплазия
костного
мозга

Патологии
тимуса с др
врожденны
ми
аномалиями

1. Врожденная тромбоцитопения:

XL: Wiskott Aldrich Syndrome или XL тромбоцитопения WAS (LOF).

Рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции; кровавая диарея; экзема; лимфомы; аутоиммунное заболевание; IgA нефропатия; васкулиты. Маленькие тромбоциты; Снижение IgM. часто повышается IgA и IgE. NI Bc. Прогрессивное уменьшение количества T кл; Низкие Tc-ответы на –анти CD3. Пациенты с XL-тромбоцитопенией позже возникают осложнения и изначально более благоприятная картина, но в конечном итоге развить аналогичные осложнения, как наблюдается в WAS

AR: Недостаток WIPF1 .

WIPF1, белок WAS отсутствует. +/- маленькие тромбоциты; повышенный IgE. Bc: NI / до низкого уровня.

AR: Defec ve Arp2 / 3-опосредованное разветвление нити.

ARPC1B. Рецидивирующие инвазивные инфекции, кишечные, сосудистые заболевания. Легкая тромбоцитопения, тромбоциты нормального размера; аутоАТ (ANA, ANCA); эозинофилия. Высокое содержание IgA и IgE.

2. Дефекты репарации ДНК, кроме перечисленных в таблице 1: кариотип

- Существуют различные виды, в результате патологий возникают: величинный α -фетопротеин; повышенная радиочувствительность, хромосомная нестабильность и транслокации. Снижение уровня подклассов IgA, IgE и IgG или же повышение IgM, патологии лица (микроцефалия) и др.

3. Дисплазия костного мозга (различные формы)

- Фенотипические проявления: карликовость, метафизарный дизостоз, редкий волосы, недостаточность костного мозга; аутоиммунные процессы; предрасположенность к лимфомам и другим видам рака; нарушение сперматогенеза; нейрональная дисплазия, катаракта, бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, лимфаденопатия, снижение специфичности антител, патологии гранулоцитов.

4. Патологии тимуса с др врожденными аномалиями

- Дисформизм лица, интеллектуальная недееспособность, Ig в пределах нормы/снижен, почечные болезни, глухота, аномалии сердца.

Иммунодефициты с ассоциированными или синдромальными признаками:

Гипер – IgE синдром

Нарушения метаболизма vit B12 и фолиевой к-ты

Эктодермальная дисплазия

Другие

1. Гипер – IgE синдром.

- бактериальные инфекции (фурункулы и абсцессы легкого,) из-за *S. aureus*, и др; аллергии, экзема; слизисто-кожный кандидоз; гиперэкстензируемые суставы, остеопороз и переломы костей, сколиоз, аневризмы, ретенция зубов, снижение других типов Ig, аутоиммунизация, брахидактилия, эозинофилия, когнитивные нарушения (патологии миелина), лимфомы, большая циркуляция IL-6, В-кл снижены или в норме, мало В-кл памяти.

2. Нарушения метаболизма vit B12 и фолиевой к-ты.

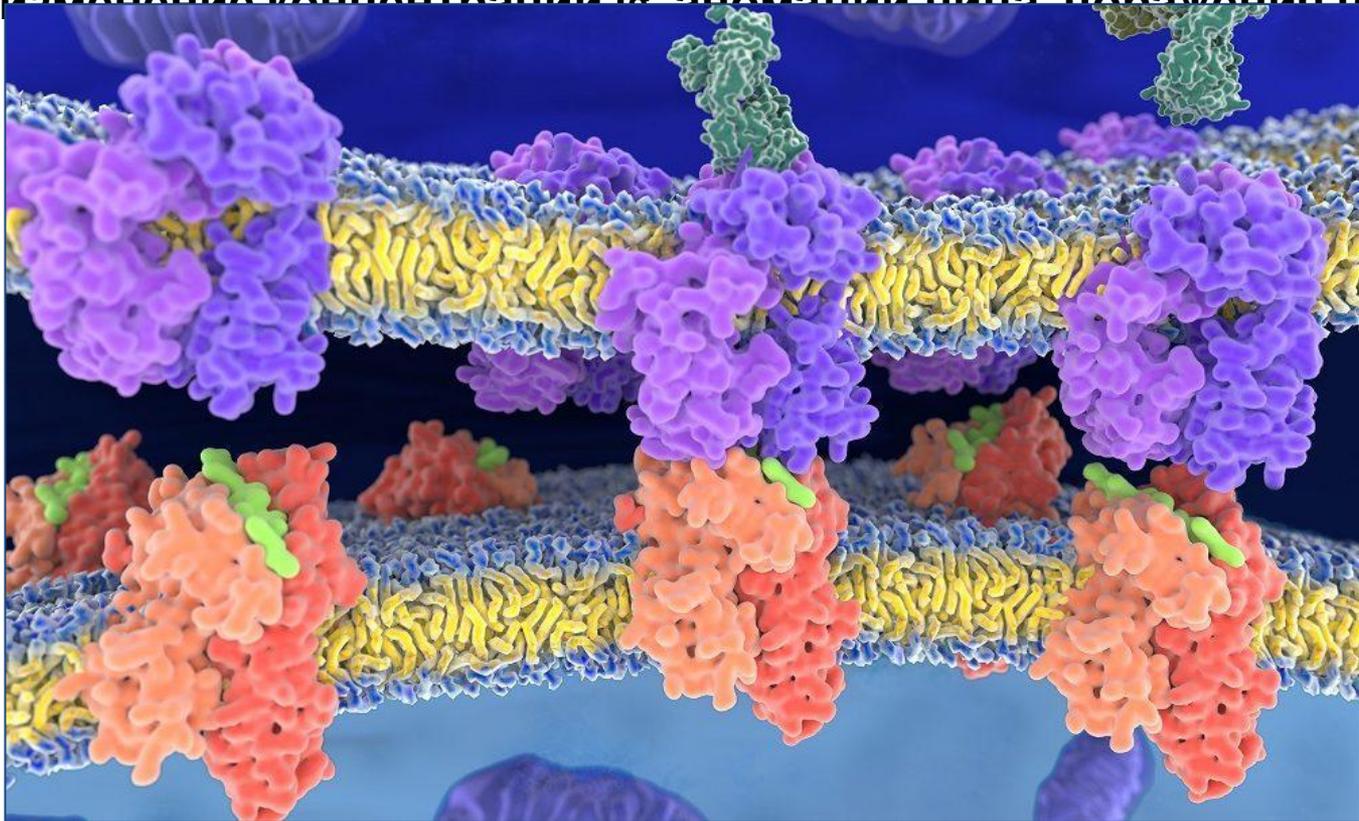
- Мегалобластная анемия, снижение Ig, панцитопения, интеллектуальная недееспособность, судороги, рецидивирующие бактериальные инфекции.

3. Эктодермальная дисплазия.

- Различные инфекции, колиты, дефекты кожи и волос, различные изменения концентраций Ig (в зависимости от формы)

4. Другие.

- ❑ Дефицит пуриновой нуклеозидфосфорилазы (аутоиммунизация – гемолиз – анемия, неврологические нарушения, снижение Ткл)
- ❑ Дефекты Са канала (аутоиммунизация, ЭДА, прогрессирующая миопатия)
- ❑ Различные синдромы с гормональными нарушениями, тромбоцитопенией, экземой, гипергаммоглобулинемией, изменением концентраций Ig, анемией лица, поражением печени.



Преимущественно недостаток АТ: гипогаммоглобулемия

Отсутствие В-кл

В-кл >1%

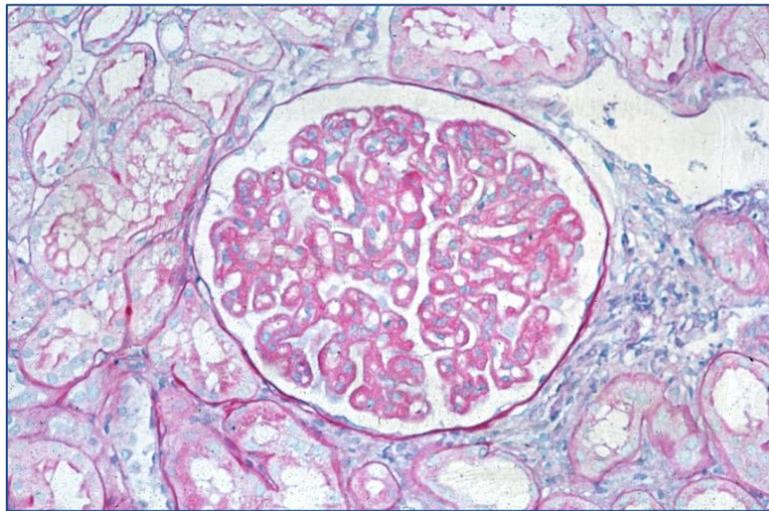
1.Отсутствие В-кл.

- ❑ Тяжелые бактериальные инфекции (отсутствие всех типов Ig), тромбоцитопения, дисморфизм лица и др.

2. В-кл >1%

Различные иммунодефицитные фенотипы:

- ❑ Лимфопролиферация, аутоиммунизация, тяжелые бактериальные инфекции, пневмонии, тромбоцитопения и нейтропении, снижение уровня Ig.
- ❑ Рецидивирующие инфекции, гломерулонефрит, снижение уровня Ig, лейкопения и др.



Преимущественно недостаток АТ: Другие дефекты АТ.

1. Серьезное снижение сывороточных IgG и IgA с нормальным или повышенным уровнем Ig и нормальным числом Вкл. Синдромы гипер-IgM

2. Изотип, легкая цепь или функциональные недостатки с обычно NI числами Вс.

3. Активация NF-κB с высоким числом Вкл.

1. Тяжелые бактериальные инфекции, увеличенные лимфатические узлы и зародышевые центры, семейные формы рака, изменение концентраций Ig.
2. Селективный дефицит IgA/M, приобретенная гипогаммаглобулинемия у младенцев, дефицит IgG, специфический дефицит АТ с нормальным кол-вом Вкл, мутации в тяжелых цепях Ig и др. (мб рецидивирующие бактериальные инфекции, аутоиммунизация, бессимптомно).
3. Спленомегалия, лимфаденопатией, плохая реакция на вакцины.

Заболевания с иммунной дисрегуляцией: Гемафагоцитарный лимфогистоцитоз (HLH) и EBV чувствительность.

Гемафагоцитарный лимфогистоцитоз.

EBV
чувствительность.

Гипопигментация

Семейный
гемафагоцитарный
лимфогистоцитозн
ый синдром.

1. Гипопигментация.

Частичный альбинизм. Снижение NK и CTL активность (цитотоксичность и / или дегрануляция). В-кл и Т-кл NI.

- ❑ Синдром Чидиака Хагаси (связан с нарушением дегрануляции нейтрофилов), с-м Грисцелли, с-м Германского – Пудлака (окологлазной альбинизм, тяжелая нейтропения, рецидивирующие инфекции, фиброз легких).

2. Семейный гемафагоцитарный лимфогистоцитозный синдром.

- ❑ Лихорадка, HSM, цитопения, NI Вс. Увеличение активированных Т-кл. Уменьшено/отсутствие НК и ЦТЛ активность (цитотоксичность и / или

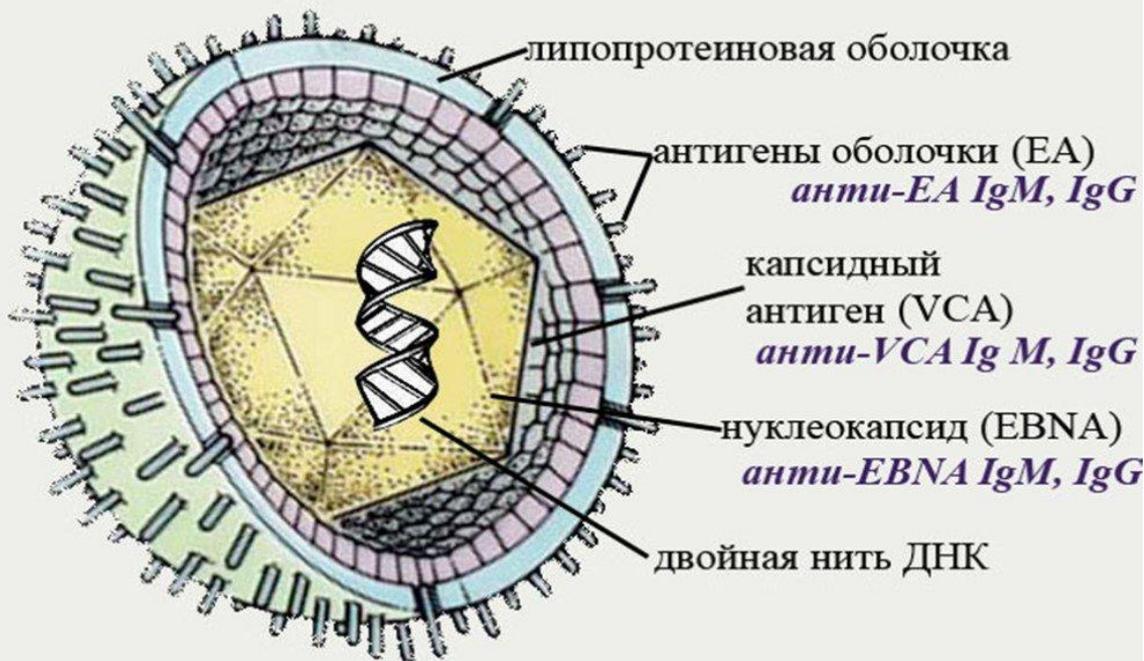
3. EBV чувствительность

- ❑ Рецидивирующая пневмония, герпес, EBV – ассоциированные лимфомы, снижение функции НК, лимфома Ходжкина и др.

4. EBV ассоциированный с HLH

- ❑ Лимфопрлиферация, апластическая анемия, лимфома, нарушение цитотоксичности НК, спленомегалия, колит, гепатит, гипогаммоглобулемия.

Эпштейн – Барр вирус, структура и его диагностические маркёры



Заболевания с иммунной дисрегуляцией: Аутоиммунные синдромы и др.

Аутоиммунные с-мы: Увеличение CD4-CD8- TCR $\alpha\beta$ + (двойные отрицательные (DN) T-клетки)?

Иммунная дисрегуляция с колитом

Да (аутоиммунный лимфопролиферативный с-м)

Нет (нарушение регуляции T-кл ?)

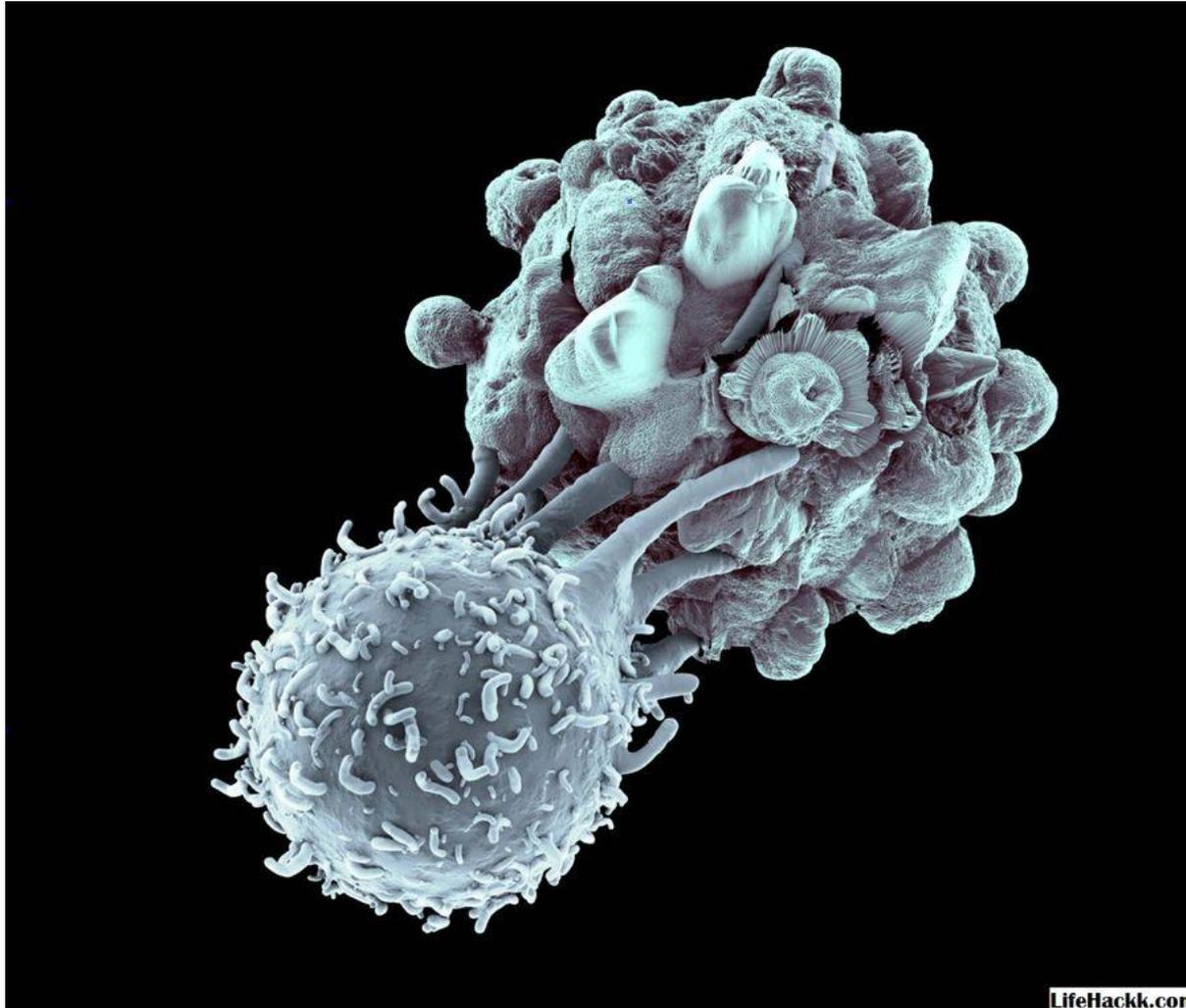
Хроническая аденопатия спленомегалия, апоптоз лимфоцитов, цитопения, повышенный в крови уровень FasL, гипогаммоглобулемии.

Да - Аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальная дистрофия и др. (гипопаратиреоидизм, диабет, дисфункция гонад, диарея, гепатит, гаммоглобулемия, цитопении, аутоиммунизация, хронические язвы на коже, экзема).

Нет - Полиэндокринопатия, диабет, анемия, тромбоцитопения, Недостаток и / или нарушение функции регуляторных T-кл CD4 + CD25 + FOXP3 + (Tregs), нарушение пролиферации T-лимфоцитов, энтериты, пониженный IgG, дерматоз, рецидивирующие инфекции.

3. Иммунная дисрегуляция с колитом.

- ❑ Рецидивирующие респираторные инфекции, нет функционального IL-10, артриты, лимфомы, микроцефалия, отсутствие чувствительности лейкоцитов к ЦК.



Врожденные дефекты кол – ва фагоцитов, их функций (или и того, и другого): Нейтропения

С-м ассоциированные

- С-м Швахмана – Даймонда (Нейтропения и экзокринная недостаточность поджелудочной железы)
- Болезнь накопления гликогена типа 1b (гипогликемия, лактоацидоз, гиперлипидемия, гепатомегалия).
- С-м Козна (Дисморфизм, умственная отсталость, ожирение, глухота).
- 3-метилглутаконовая ацидурия (Нейрокогнитивные нарушения развития, микроцефалия, гипогликемия, гипотония, атаксия, судороги, катаракта)
- С-м Барта

С-м неассоциированные

- Дефицит эластазы (лейкемия, нейтропения)
- Болезнь Костмана (Когнитивные и неврологические дефекты, лейкоз)
- Х-сцепленная нейтропения (миелодисплазия, моноцитопения, различные лимфоидные аномалии)
- Нейтропения с сочетанным иммунодефицитом (легкая тромбоцитопения. Лимфопения).

Врожденные дефекты кол – ва фагоцитов, их функций (или и того, и другого): функциональные дефекты

С-м
ассоциированные

С-м неассоциированные (анализ DHR ?)

Норма

Не норма

1. С-м ассоциированные

- Кистозный фиброз (Недостаточность поджелудочной железы, респираторные инфекции, повышенный хлорида в поту)
- Papillon-Lefèvre (периодонтит, гиперкератоз)
- Локализованный ювенильный периодонтит.
- β -актин (умственная отсталость, низкий рост)
- Дефицит лейкоцитарной адгезии (кожные инфекции развиваются в крупные язвы, лейкоцитоз с нейтрофилией)
- LAD I/II/III (периодонтит; дисморфизм лица, низкий рост, умственная отсталость; тяжелые бактериальные инфекции и тяжелое нарушение свертываемости крови).

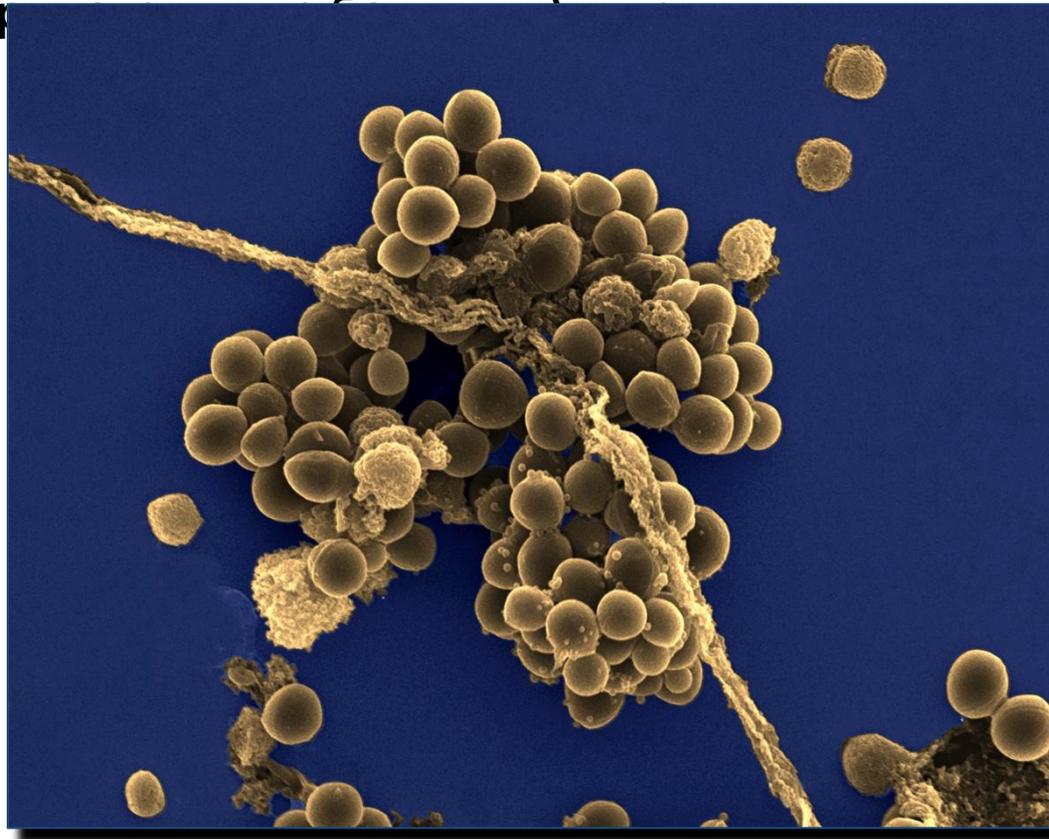
2. С-м неассоциированные

□ DHR – норма

Восприимчивость к микобактериям, папилломе; миелодисплазия, мало НК, поражены альвеолярные макрофаги).

□ DHR – не норма

Гранулемы, препятствующие дыханию, энтериты; патогены: обычно каталаза отрицательные бактерии (*S. aureus* и грамотрицательные бактерии).



Дефекты врожденного иммунитета: Бактериальные и паразитические инфекции.

Предрасположенн
ость к инвазивным
бактериальным
инфекциям

- ❑ Преобладающие м/о: *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*

Предрасположенн
ость к
паразитическим и
грибковым
инфекциям

- ❑ Хронические кандидозы, вирусные грибковые инфекции, глубокие дерматофитозы, макроглоссия.

Другие

- ❑ Мраморная болезнь (остеопетроз), суппуративный гидроденит, острая печеночная недостаточность, энцефалопатия и др.

Дефекты врожденного иммунитета: MSDM и вирусные инфекции.

MSDM
(предрасположенность микобактериальным болезням)

Предрасположенность к вирусным инфекциям

Тяжелая

Умеренная

Эпидермо дисплазия верруциформная (ВПЧ)

К тяжелой вирусной инфекции

Простой герпес, энцефалиты

- ❑ Поражение костей, кожи, легких микобактериями
- ❑ Остеомиелит, кальцификация костного мозга, чувствительность к вирусным инфекциям и др.
- ❑ Инфекции и рак кожи, гипогаммоглобулемия, нейтропения, низкий уровень В кл.
- ❑ Повышенная чувствительность к вирусам, тяжелая болезнь гриппа и др.
- ❑ Доминирующий HSE (энцефалия), раннее инфицирование.

Ауто-воспалительные заболевания.

Рецидивирующие
воспаление

Системное
воспаление при
крапивнице

Другие

1. Рецидивирующие воспаление семейная средиземноморская лихорадка (амилоидоз, эритемалисерозит); дефекты мевалонат киназы (шейный Лимфаденит, диарея, ацидурия); TNF-рецептор-ассоциированный периодический Синдром (длительная лихорадка, периорбитальная эдема).

2. Системное воспаление при крапивнице - семейный ауто-воспалительный синдром простуды (CAPS), Синдром Макла Уэллса, Неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID) или хронический инфаркт неврологических кожных и синдром поражения желудка (CINCA) (Неонатальная сыпь с постоянной лихорадкой, хронический менингиты) и др.

3. Аутоиммунные воспалительные заболевания, Пальмоплантарнозная

Ауто-воспалительные заболевания:

Стерильное воспаление (на коже / кости / суставах)

1 тип
интерферонопатии

На костях, суставах

На коже

❑ Пиогенные стерильные артриты, пиодермия, гангреноз, угревая сыпь (PAPA), гиперцинкемия. Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит и врожденная дизеритропоэзия. DIRA (дефицит антагониста R IL-1) Херувизм.

❑ С-м Блау, DITRA (дефицит антагониста рецептора IL-36), Ранняя диарея и поражения кожи, тяжелые бактериемии, неонатальная рецидивирующая лихорадка, артралгия, липодистрофии.

❑ С-м Aicardi-Goueres (прогрессирующая энцефалопатия, церебральная атрофия, тромбоцитопения, лейкодистрофия). Спондилоэнхндродисплазия иммунной дисрегуляцией. Детская СКВ и др.

Дефицит системы комплимента (восприимчивость к инфекциям).

Высокая

Низкая

Диссеминированная
Нейсерийная
инфекция

Рецидивирующие
периодические
инфекции

СКВ-подобный
синдром.
Инфекции
с
инкапсулированными
микроорганизмами.

Атипичный
и
гемолитический
синдром

Другие

- ❑ Отсутствуют C5 и A50 гемолитическая активность. Дефекты C5-C9.
- ❑ Дефекты фактора D, пропердина.
- ❑ Дефект опсонизации и гуморального ответа, активации альтернативного пути и др.
- ❑ Деф. C1-2, 4 Инфекции инкапсулированными м/о, множественные аутоиммунные заболевания,
- ❑ Деф. Фактора В, H, I, тромбомодулина и др.
- ❑ C1 ингибитор, дефицит МАК, дефицит CD55 и др.

Недостаточность костного мозга

Анемия
Фанкони

Врожденный
дискератоз

Нарушение
работы
костного
мозга SD

Другие

❑ Поражения скелета, ЦНС, кожи, инфаркт, урогенитальные аномалии, панцитопения, больше шанс мутации

❑ Короткие теломеры, миелодисплазия.
Микроцефалия, легочный фиброз, панцитопения, предраковая злокачественная лейкоплакия.
Noyeraal-Hreidarsson Syndrome

❑ Миелодисплазия, Недостаточность костного мозга и врожденный нервная глухота и др.

❑ Аномалия гонад, недостаточность надпочечников, кровотечения ЖКТ, внутричерепной кальцификация, аномальные теломеры.

Фенокопии ПИД.

Ассоциированные с соматическими мутациями

- ❑ Спленомегалия, лимфаденопатия, аутоиммунная цитопения.
Нарушенный апоптоз лимфоцитов.
RAS – ассоциированные аутоиммунные лимфопролиферативные болезни.
Криопиринопатии,
Гиперэозинофильный синдром вследствие соматических мутаций.

Ассоциированные с ауто - АТ

- ❑ Хронический слизисто-кожный кандидоз (к IL-17/22), иммунодефицит у взрослых с предрасположенностью к Микобактериям (к IFNg), рецидивирующие кожные инфекции (к IL-6), легочные альвеолярные белковые дистрофии (к GM-CSF), приобретенный ангионевротический отек (к C1 ингибитору), атипичный гемолитический уремический синдром (к фактору H), тимома с гипогаммаглобулинемией (к различным ЦК).

Список используемой литературы.

- Статья «Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification»



Спасибо за внимание

