

Захворювання при первинному імунодефіциті: уточнення класифікації від Експертного Комітету з питань первинного імунодефіциту Міжнародного Союзу імунологічних товариств

Валід Аль-Херці^{1,2}, Азіз Босфіхаз, Жан-Лоран Казанова^{4,5}, Талал Шатіла⁶, Мері Елен Конлі⁴, Шарлот Каннінгхем-Рандлез⁷, Амос Еціоніс, Жозе Луї Франко⁸, Г. Бобі Гаспаріо^{*}, Стівен М. Холланд¹¹, Крістоф Клейніс¹², Шигікі Нонойма¹³, Ганс Д. Оши¹⁴, Ерік Оксенхендлер^{15,16}, Капуцин Пікард^{5,17}, Дженніфер М. Пакіс, Кейт Салліван¹⁹ та Мімі Л. К. Танг^{20,21,22}

1 Факультет педіатрії, Університет Кувейту, місто Кувейт, Кувейт

2 Відділення алергії та клінічної імунології, відділ педіатрії, лікарня Аль-Саба, місто Кувейт, Кувейт

3 Відділення клінічної імунології, дитяча лікарня Касабланки, медичний коледж Ібн Рошда, Університет імені Короля Хасана II, Касабланка, Марокко

4 Лабораторія генетики інфекційних захворювань людини Сент-Джайлза, Рокфеллерівське відділення Рокфеллерівського Університету, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

5 Лабораторія генетики інфекційних захворювань людини, Неккерівське відділення, INSERM UMR1163, Інститут Imagine, Медичний коледж Неккера, Паризький Декартівський Університет, Париж, Франція

6 Імунологічний підрозділ, Бостонська дитяча лікарня, Бостон, Массачусетс, США

7 Факультет медицини та педіатрії, Медичний коледж Маунт Сінай, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

8 Дитяча лікарня Мейсра-Техніон, Хайфа, Ізраїль

9 Група з питань первинних імунодефіцитів, Університет Антьюокія, Медельїн, Колумбія

10 Інститут дитячого здоров'я Лондонського університетського коледжу, Лондон, Великобританія

11 Лабораторія клінічних інфекційних захворювань, Національний інститут алергії та інфекційних захворювань, Бетезда, Меріленд, США

12 Дитяча лікарня доктора вон Хонера, Мюнхенський Університет Людвіга-Максиміліана, Мюнхен, Німеччина

13 Відділення педіатрії, Медичний коледж національної оборони, Сайтама, Японія

14 Відділення педіатрії, Інститут дослідження дитини Сіетла, Вашингтонський Університет, Сіетл, штат Вашингтон, США

15 Відділення клінічної імунології, лікарня Сент-Луї, Паризька державна лікарня, Париж, Франція

16 Париж-Сорбона, Паризький Університет Дідро, Париж, Франція

17 Центр дослідження імунодефіцитів (CEDI), дитяча лікарня Неккера, Паризька державна лікарня, Париж, Франція

18 Відділення педіатрії, дитяча лікарня Беньйоф Університету Каліфорнії у Сан-Франциско, Каліфорнійський Університет Сан-Франциско, Сан-Франциско, Каліфорнія, США

19 Відділення педіатрії, відділ алергічної імунології, Філадельфійська дитяча лікарня, Філадельфія, Пенсільванія, США

20 Дослідницький інститут дитини Мердока, Мельбурн, Вікторія, Австралія

21 Відділення педіатрії, Мельбурнський Університет,

22 Відділення алергології та імунології, Королівська дитяча лікарня, Мельбурн, Вікторія, Австралія

Редактор:

Джордан Орандж, Медичний коледж

Бейлора, США

Рецензенти:

Джордан Орандж, Медичний коледж

Бейлора, США

Франциско А. Бонілла, Бостонська

дитяча лікарня, США

Томас Артур Флейшер, Національний

Інститут охорони здоров'я, США

Фішер Елейн, INSERM, Франція

*Кореспонденція:

Г. Бобі Гаспар, Відділ

молекулярної імунології, Університетський

коледж Лондону, Інститут здоров'я

дитини, адреса: 30 Guilford Street,

London WC1N 1EH, UK

e-mail: h.gaspar@ucl.ac.uk

Ми представляємо оновлену класифікацію первинних імунодефіцитів (ПІД), що складена Експертним Комітетом Міжнародного Союзу імунологічних товариств (МСІТ). У порівнянні з попередньою версією, у даній версії класифікації повідомляється про більше ніж 30 нових генетичних дефектів. Окрім цього, ми додали таблицю надбаних дефектів, що є фенотипами ПІД. Для кожного захворювання надаються основні клінічні та лабораторні характеристики. Дана класифікація є найновішим оновленим каталогом усіх відомих ПІД та служить чинним посиланням на відомості про такі захворювання, а також є основним довідником при молекулярній діагностиці пацієнтів з такими рідкими захворюваннями.

Ключові слова: первинні імунодефіцити, МСІТ, класифікація, генетичні дефекти, генотип

ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ

Експертний Комітет з питань первинних імунодефіцитів Міжнародного Союзу імунологічних товариств (МСІТ) збирався у Нью-Йорку 19–21 квітня 2013 року з метою оновлення класифікації первинних імунодефіцитів людини (ПІД). Цей звіт представляє собою найсучасніший та найповніший каталог відомих ПІД. Він служить у якості посилання на такі захворювання та забезпечує рамки діагностичного підходу до пацієнтів, які підозрюються на ПІД.

Як і у попередньому звіті, ми класифікували захворювання за основними групами ПІД, тут вони представлені у дев'яти www.frontiersin.org

різних таблицях. У кожній з таблиць міститься назва захворювання, відомі генетичні дефекти, а також основні імунологічні та, для деяких захворювань, неімунологічні порушення, що пов'язані з цими захворюваннями. Цьогорічна класифікація дещо відрізняється від попереднього видання, наприклад, у **Таблиці 1** перелічуються об'єднані імунодефіцити без неімунологічних фенотипів, а у **Таблиці 2** перелічуються об'єднані імунодефіцити з синдромними ознаками, тому що такий вид ПІД виявляється найчастіше. Назви та класифікація **Таблиць 3–8** стосуються тих самих основних груп ПІД, що й у попередньому звіті.

Таблиця 1 | Комбіновані імунodefіцити

Захворювання	Генетичний дефект/доведений патогенез	Спадковість	Циркулюючі Т-клітини	Циркулюючі В-клітини	ІГ сироватки	Пов'язані ознаки	Номер онлайн-ого Каталогу генетичних маркерів у людини
1. Т- В+ тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД)							
(a) $\gamma\delta$ дефіцит	Мутація IL-2RG Дефект у γ -ланцюзі рецепторів для IL-2,-4,-7,-9,-15,-21	XL	Значне зниження	Норма або підвищення	Зниження	Значне зниження клітин NK	300400
(b) JAK3 дефіцит	Мутація JAK3 Дефект у активуючій Янус-кіназі 3	AR	Значне зниження	Норма або підвищення	Зниження	Значне зниження клітин NK	600173
(c) IL7R α дефіцит	Мутація IL7RA Дефект у α -ланцюзі рецептора IL-7	AR	Значне зниження	Норма або підвищення	Зниження	Норма клітин NK	146661
(d) CD45 дефіцита	Мутація PTPRC Дефект у CD45	AR	Значне зниження	Норма	Зниження	Норма Т клітин γ/δ	151460
(e) CD3 δ дефіцит	Мутація CD3D Дефект у CD3 δ ланцюзі рецепторного комплексу антигену Т клітин	AR	Значне зниження	Норма	Зниження	Норма клітин NK Немає Т клітин γ/δ	186790
(f) CD3 ϵ дефіцита	Мутація CD3E Дефект у CD3 ϵ ланцюзі рецепторного комплексу антигену Т клітин	AR	Значне зниження	Норма	Зниження	Норма клітин NK Немає Т клітин γ/δ	186830
(g) CD3 ζ дефіцита	Мутація CD3Z Дефект у CD3 ζ ланцюзі рецепторного комплексу антигену Т клітин	AR	Значне зниження	Норма	Зниження	Норма клітин NK Немає Т клітин γ/δ	186740
(h) Coronin-1A дефіцита	Мутація CORO1A, пошкодження тимусного виходу Т клітин та пошкодження руху Т клітин	AR	Значне зниження	Норма	Зниження	Помітний тимус Проникнення у лімфу В клітин, що пов'язане з вірусом Епштейна-Бара (ВЕБ)	605000
2. Т- В- ТКІД							
(i) Рекombінаційні дефекти ДНК							
(a) RAG1 дефіцит	Мутація RAG1 Дефективна рекомбінатія VDJ; дефект рекомбінази, що активує ген (RAG) 1	AR	Значне зниження	Значне зниження	Зниження		601457
(a) RAG2 дефіцит	Мутація RAG2 Дефективна рекомбінатія VDJ; дефект рекомбінази, що активує ген (RAG) 2	AR	Значне зниження	Значне зниження	Зниження		601457
(b) DCLRE1C (artemis) дефіцит	Мутація ARTEMIS Дефективна рекомбінатія VDJ; дефект у оновлюючому протеїні рекомбінази artemis ДНК	AR	Значне зниження	Значне зниження	Зниження	Радіаційна чутливість	602450
(c) PKcs ДНК	Мутація PRKDC-	AR	Значне	Значне	Зниження	Радіаційна	600899

дефіцита	Дефективна рекомбінація VDJ; дефект у оновлюючому протеїні рекомбінази PKcs ДНК		зниження	зниження		чутливість, мікроцефалія та дефекти розвитку	
(ii) Дефіцит стовбурових клітин АК2 дефіцит	Мутація АК2 Дефект розвитку лімфатичних та мієлоїдних клітин (дефект стовбурових клітин) Дефект у мітохондріальній аденілаткіназі 2	AR	Значне зниження	Зниження або норма	Зниження	Гранулоцитопенія та глухота	103020
(iii) Дефіцит аденозіндезамінази (ADA)	Мутація ADA, відсутність діяльності ADA, підвищення рівня лімфотоксичних метаболітів (dATR, S-аденозіл гомоцистеїн)	AR	Немає від народження (нульові мутації) або прогресуюче зниження	Немає від народження або прогресуюче зниження	Прогресуюче зниження	Зниження клітин NK, часто з розширенням реберно-хрящового з'єднання, неврологічними ознаками, погіршенням слуху, виявленням хвороб легень та печінки; частковий дефіцит ADA може призвести до відстроченого або слабкішого прояву	102700
Комбіновані імунodefіцити зазвичай не так сильно виражені, як тяжкі комбіновані імунodefіцити							
3. Дефіцит CD40 ліганду	Мутація <i>CD40LG</i> дефекти у ліганді CD40 (<i>CD40L</i> ; також називається TNFSF5 або CD154) викликають пошкодження у переключенні ізо типу та послаблення передачі синглілів у дендритових клітин	XL	Норма; може бути прогресуюче зниження	Присутні sIgM+ та sIgD+ клітини, інші клітини позитивного поверхневого ізо топу відсутні	Підвищення або норма IgM, інші ізо топи знижені	Нейтропенія, тромбоцитопенія; гемолітична анемія, захворювання жовчних шляхів та печінки, опортуністичні інфекції	300386
4. CD40 дефіцита	Мутація CD40 (також називається TNFRSF5) Дефекти у CD40 викликають пошкодження у переключенні ізо типу та послаблення передачі синглілів у дендритових клітин	AR	Норма	Присутні IgM+ та IgD+ клітини, інші ізо топи відсутні	Підвищення або норма IgM, інші ізо топи знижені	Нейтропенія, захворювання ШКТ, жовчних шляхів/печінки, опортуністичні інфекції	109535
5. Дефіцит пурин-нуклеозидфосфорил ази (PNP)	Мутація PNP, відсутність PNP, та дефекти неврологічні та Т клітин, що виникають внаслідок підвищення токсичних метаболітів, особливо, dGTP	AR	Прогресуюче зниження	Норма	Норма або зниження	Автоімунна гемолітична анемія, неврологічне погіршення	164050

6. CD3γ дефіцита	Мутація CD3G Дефект у компоненті CD3γ рецепторного комплексу антигену Т клітини	AR	Норма але зниження експресії TCR	Норма	Норма		186740
7. CD8 дефіцита	Мутація CD8A, дефекти у α-ланцюзі CD8 – важливого для розвитку та функціонування Т клітин CD8	AR	Відсутність CD8, клітини CD4 у нормі	Норма	Норма		186910
8. ZAP70 дефіцит	Мутація у внутрішньоклітинній сигнальній кіназі ZAP70, діє на виході TCR	AR	Зниження CD8, клітини CD4 у нормі	Норма	Норма	Аутоімунність у деяких випадках	269840
9. Дефіцит MHC 1 класу	Мутація у генах TAP1, TAP2 або TAPBP (тапасін), що викликає дефіцит MHC 1 класу	AR	Зниження CD8, клітини CD4 у нормі	Норма	Норма	Васкуліти; гангренозна піодермія	604571
10. Дефіцит MHC 2 класу	Мутація у факторах транскрипції для протеїнів MHC 2 класу (гени CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK)	AR	Нормована кількість, зниження клітин CD4	Норма	Норма або зниження	Затримка у наборі ваги, діарея, інфекції респіраторного тракту, захворювання жовчних шляхів та печінки	209920
11. ITK дефіцита	Мутація у кодуєчій ITK IL-2-індукованій кіназі Т клітин, що потрібна для активації завдяки TCR	AR	Прогресуюче зниження	Норма	Норма або зниження	Проникнення В клітин у лімфу внаслідок ВЕБ, лімфома. IgG у нормі або знижений	613011
12. Дефіцит SH2D1A (XLP1)	Мутація у SH2D1A, що кодує адапторний протеїн, який регулює внутрішньоклітинні сигнали	XL	Норма або підвищення активованих Т клітин	Зниження клітин пам'яті В	Частково пошкоджені NK клітини та CTL цитотоксична активність	Клінічні та імунологічні характеристики, що викликані інфекцією ВЕБ; лімфоцитарний гістіоцитоз, проліферація лімфоїдних клітин, апластична анемія, лімфома, синдром дефіциту антитіл, відсутність клітин iNKT	308240
13. Хрящово-волосяна гіпоплазія	Мутації у RMRP (рибонуклеазній MRP РНК), що залучається до обробки мітохондриальної РНК та контроль клітинного циклу	AR	Змінюється від сильного зниження (ТКІД) до норми; пошкоджено проникнення лімфоцитів	Норма	Норма або зниження. Антитіла знижені у різний ступінь	Може бути лише у вигляді комбінованого імунодефіциту без інших ознак синдрому «короткононого карлику». Див. також Таблицю 2.	250250
14. MAGT1 дефіцита	Мутації у MAGT1, пошкодження виділення Mg ⁺⁺ , що призводить до погіршення передачі сигналів TCR	XL	Зменшення CD4 клітин, зменшення кількості RTE, погіршення проникнення Т клітин у відповідь на CD3	Норма	Норма	Інфекція ВЕБ, лімфома; вірусні інфекції, респіраторні та інфекції ШКТ	300715
15. Дефіцит	Мутації у DOCK8	AR	Зниження та	Зниження,	Низький	Низький рівень	243700

DOCK8	– регулятор реорганізації актину всередині клітини		погіршення проникнення Т лімфоцитів	низький рівень клітин пам'яті CD27+	В	рівень IgM, підвищення IgE	NK клітин з пошкодженою функцією, гіпереозінофілія, рецидивні інфекції; сильна атопія, сильні шкірні вірусні та бактеріальні (стаф.) інфекції, схильність до раку	
16. RhoH дефіцита	Мутації у RHOH – атипова Rho GTPase, що передає сигнали нижче, різноманітним рецепторам мембрани	AR	Норма Низький рівень вихідних Т клітин та RTE, обмежений набір Т клітин та погіршення проникнення Т клітин у відповідь на стимуляцію CD3	Норма	Норма	Норма	Інфекції вірусу папіломи людини, лімфома, легенева гранульома, навколо нігтьові бородавки	602037
17. MST1 дефіцит	Мутації у STK4 – серин/теонін кіназа	AR	Зниження /збільшення пропорції клітин пам'яті кінцевих диференційованих ефektorів (TEMRA), низький рівень вихідних Т клітин, обмежений набір Т клітин у популяції TEMRA. А також погіршення проникнення Т клітин	Зниження		Високий рівень	Рецидивні бактеріальні, вірусні та грибові інфекції; переривчаста нейтропенія; проліферація лімфоїдних клітин, що викликана ВЕБ; лімфома; вроджений порок серця, автоімунна цитопенія; інфекції вірусу папіломи людини	614868
18. TCRα дефіцита	Мутації у TRAC – основний компонент рецептору Т клітини	AR	Норма для усіх клітин CD3T, що виражають TCRγδ (або краще сказати, дефіцит TCRαβ Т клітин), погіршення проліферації Т клітин	Норма		Норма	Рецидивні вірусні, бактеріальні та грибові інфекції, стійка дисрегуляція автоімунітету та діарея	615387
19. LCK дефіцита	Дефекти у LCK – проксимальна тирозинкіназа, що взаємодіє з TCR	AR	Загальна кількість у нормі, але лімфопенія CD4+ Т клітин, низька кількість Treg, обмежений спектр Т клітин, погіршення передачі сигналів TCR	Норма		IgG та IgA у нормі, підвищення IgM	Діарея, рецидивні інфекції, стійка дисрегуляція автоімунітету	153390
20. MALT1 дефіцита	Мутації у MALT1 – каспазна цистеїн протеаза, що є важливою для активації ядерного фактору каппа-частки В	AR	Норма, погіршення проліферації Т клітин	Норма		Норма, погіршення реакції антитіл	Бактеріальні, грибові та вірусні інфекції	604860
21. IL-21R дефіцита	Дефекти у IL-21R – разом зі звичайними зв'язками гамма-	AR	Нетипове виробництво цитокіну Т клітинами;	Норма		Норма, але погіршення специфічної реакції	Схильність до криптоспоридозу, пневмоцистозу	605383

	ланцюгу IL-21		нетипове проникнення Т клітин до специфічного сигналу збудження			ї пневмонії та холагітів	
22. UNC119 дефіцита	Дефекти у UNC119 – активатор src тирозин кінази	AD	Низький рівень Т клітин, лімфопенія CD4+ Т клітин, погіршення передачі сигналів TCR	Здебільшого низький рівень	Норма	Рецидивні бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції	604011
23. CARD11 дефіцита	Дефекти у CARD11 – підтримує активність NF-κB при адаптивній імунній реакції	AR	Домінування вихідних Т лімфоцитів у нормі, погіршення проліферації Т клітин	Домінування перехідних В лімфоцитів у нормі	Немає /низький рівень	Пневмоцистна пневмонія Йерсвеца, бактеріальні інфекції	615206
24. OX40 дефіцита	Дефекти у OX40 – коstimуляційна молекула, що виражається на активованих Т клітинах	AR	Нормальна кількість Т клітин, низькі рівні специфічних для антигену клітин пам'яті CD4+	Нормальна кількість В клітин, низька частота пам'яті В	Норма	Саркома Капоши, погіршення імунітету до HHV8	615593
25. ІКВКВ дефіцита	Дефекти у ІКВКВ – кодове ІκВ кінази 2, компонент шляху NF-κB	AR	Загальна кількість Т клітин у нормі; немає регуляторних та gd Т клітин; погіршення активації TCR	Кількість В клітин у нормі; погіршення активації BCR	Зниження	Рецидивні бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції; клінічний фенотип ТКІД	615592
26. P13K-δ у активованому стані	Мутації у P13KCD, P13K-δ	AD	Знижена загальна кількість Т клітин	Знижена загальна кількість периферійних В клітин та переключених клітин пам'яті В; збільшення перехідних В клітин	Зменшення IgG2 та погіршення антитіл до пневмококів та гемофільних бактерій	Респіраторні інфекції, бронхоектазія, автоімунітет, хронічний ВЕБ та інфекції ЦМВ	602839
27. Дефіцит LRBA	Мутації у LRBA (ліпосахаридний реактивний анкерний протеїн)	AR	Норма або зниження кількості клітин CD4; дисрегуляція Т клітин	Кількість В клітин у нормі або нижча за норму	У більшості випадків зниження IgG та IgA	Рецидивні інфекції, запальні хвороби кишечника, автоімунітет, інфекції ВЕБ	606453
28. CD27 дефіцита	Мутації у CD27, кодує член надродини генів, що є необхідним для вироблення та тривалої підтримки імунітету Т клітин	AR	Норма	Немає клітин пам'яті	Зниження рівня гамма-глобулінів крові внаслідок інфекції ВЕБ	Клінічні та імунологічні властивості внаслідок інфекції ВЕБ, апластична анемія НЛН, лімфома, зниження рівня гамма-глобулінів крові, низька кількість	615122

29.Синдром Омена	Гіпоморфні мутації у RAG1, RAG2, artemis, IL7RA, RMRP, ADA, DNA ligase IV, IL-2RG, AK2 або пов'язані з синдромом Ді Георге; у деяких випадках немає визначеної генної мутації	Присутні; обмежений набір Т клітин, погіршення функції	Норма або зниження	Зниження, але підвищення ІgE	клітин iNKT Еритродермія, еозінофілія, аденопатит, гепато- та спленомегалія	603554
<p><i>XL, X-зв'язане наслідування; AR, рецесивне, аутосомальне наслідування; AD, домінантне аутосомальне наслідування; ТКІД, тяжкий комбінований імунodefіцит; ВЕБ, вірус Епіштейна-Бара; Са++, кальцій; МНС, основний комплекс істосумісності, RTE, нецодавні тимусні емігранти, HPV, вірус папіломи людини (ВПЛ).</i></p> <p><i>У літературі повідомляється про десять або менше непов'язаних випадків.</i></p> <p><i>Діти з ТКІД, яким трансплантували материнські Т клітини, можуть мати Т клітини, які функціонують ненормально; ці клітини можуть викликати автоімунну цитопенію або реакцію трансплантата проти хазяїна. Гіпоморфні мутації у декількох генах, що викликають ТКІД, можуть походити з синдрому Омена (СО), або внаслідок ТКІД, «що протікає», або внаслідок менш вираженого фенотипу СІD. Як СО, так і ТКІД, «що протікає», можуть бути пов'язаними зі збільшенням кількості Т клітин та зменшенням, але не відсутністю, реакцій на активацію, у порівнянні з типовим ТКІД, що викликається мутаціями. Діапазон клінічних результатів, включаючи типовий ТКІД, СО, ТКІД, «що протікає», гранульоми з Т лімфопенією, автоімунітет та CD4+ Т лімфопенію, можуть відноситися до дефектів гену RAG. Дефіцит RAC2 є порушенням рухливості лейкоцитів, про що повідомляється у Таблиці 5; однак у одного пацієнта з дефіцитом RAC2 виявлено відсутність кола видалення Т клітин (TREC) при перевірці новонародженого, але кількість Т клітин та мітогенні реакції не були ушкодженими. Додаткова інформація про синдромі захворювання при лімфопенії Т клітин, наприклад, дефекти поновлення ДНК, хрящово-волосся гіпоплазія, дефіцит IKAROS та синдром NEMO, надається у Таблицях 2 та 6; однак, необхідно відзначити, що особи з найсильнішими проявами цих захворювань можуть мати клінічні ознаки та симптоми ТКІД. Сильний дефіцит фолату (наприклад, порушення всмоктування внаслідок дефектів у носії фолату або транспортуючих генах SLC10A1 або PCFT) та деякі метаболічні розлади, наприклад, метилмалонова ацидурія, можуть проявлятися зі зворотною вираженою лімфопенією, окрім характерних проявів.</i></p>						

У цій оновленій версії ми додали нову категорію до **Таблиці 9**, в якій перераховуються фенотипи ПІД. Це є результатом нашого розуміння та вивчення захворювань при спадкових імунodefіцитах, але які виникли не внаслідок генеративних мутацій, вони виникають з надбаних механізмів. Приклади цього включають соматичні мутації у специфічних популяціях імунних клітин, що викликають фенотип аутоімунного лімфопроліферативного синдрому (АЛПС), а також аутоантитіла проти специфічних цитокінів або імунологічних факторів, зниження яких призводить до імунodefіциту. Вірогідно, що збільшення кількості фенотипів ПІД буде визначеним у майбутньому, та це може стати початком складання значно довшої таблиці. Як і у випадку з усіма комплексними захворюваннями, не можна чітко дотримуватися будь-якої класифікації. Певні захворювання підходять більше, ніж під одну категорію, отже, вони з'являються у декількох таблицях, наприклад, дефіцит ліганду CD40 зазначається у **Таблицях 1 та 3**, тому що він був визначений як дефект ізотопу перемикання В

клітин, але зараз відомо, що це є дефектом допомоги та функції костимуляторної Т клітини. Також, XLP1, внаслідок дефектів у SH2D1A, зазначається у **Таблиці 1** – комбіновані імунodefіцити, внаслідок дефектів цитотоксичності Т клітин, допомоги Т клітин та розвитку В клітин, але також і у **Таблиці 4** – захворювання імунної дисрегуляції, внаслідок схильності до гемофагоцитозів. Все більше вважається, що може існувати широка фенотипова змінюваність у певному генотипі, що є продуктом різноманітних специфічних мутацій у різних пацієнтів, а також іншого хазяїна та/або факторів навколишнього середовища. Ускладнення при цих захворюваннях відносно клінічних та імунологічних проявів та їх гетерогенності не можна з легкістю викласти у обмеженому просторі табличного формату. Внаслідок цього, в останній колонці зліва міститься посилання на онлайн-вий Каталог фенетичних маркерів у людини (OMIM) щодо кожного з захворювань, щоб забезпечити доступ до набагато детальнішої та оновленої інформації.

Таблиця 2 | Комбіновані імунodefіцити з пов'язаними або синдромними ознаками

Захворювання	Генетичний дефект/доведений патогенез	Спадковість	Циркуючі Т-клітини	Циркуючі В-клітини	ІГ сироватки	Пов'язані ознаки	Номер онлайн-ого Каталогу генетичних маркерів у людини
1. Вроджена тромбоцитопенія (а) Синдром Віскота-Олдріча (WAS)	Мутації у <i>WAS</i> ; цитоскелетний та імунологічний дефект синапсу, що впливає на гематопоетичні похідні стовбурових клітин	XL	Прогресуюче зниження, ненормальна реакція лімфоцитів на анти-CD3	Норма	Зниження ІgM: антитіла до полісахаридів особливо знижені; часто підвищення ІgA та ІgE	Тромбоцитопенія з маленькими тромбоцитами; екзема; лімфома; аутоімунне захворювання; ІgA нефропатія; бактеріальні та вірусні інфекції. XL тромбоцитопенія є слабкою формою WAS, а XL нейтропенія викликається місенс-мутаціями у GTPазі, що зв'язує домен WASP Рецидивні інфекції; екзема; тромбоцитопенія. Фенотип подібний до WAS	301000
(б) WIP дефіцит	Мутації у <i>WIPF1</i> ; цитоскелетний та імунологічний дефект синапсу, що впливає на гематопоетичні похідні стовбурових клітин	AR	Зниження, дефективна реакція лімфоцитів на анти-CD3	Низький рівень	Низький рівень, окрім підвищення ІgE		614493
2. Дефекти оновлення ДНК (окрім тих, що зазначаються у Таблиці 1)							
(а) Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар)	Мутації у <i>ATM</i> ; розлад контрольної точки клітинного циклу; та поновлення двохниткового розриву ДНК	AR	Прогресуюче зниження	Норма	Часто зниження підкласів ІgA, ІgE та ІgG; збільшення мономерів ІgM; антитіла знижуються по-різному	Атаксія; телеангіектазія; легеневі інфекції; лімфоретикулярні та інші захворювання; підвищення альфа-, фетопротеїну та підвищення радіочутливості; хромосомна нестабільність	208900
(б) Подібне до атаксії-телеангіектазії захворювання (ATLD) _a	Гіпоморфні мутації у <i>MRE11</i> ; розлад контрольної точки клітинного циклу та поновлення двохниткового розриву ДНК	AR	Прогресуюче зниження	Норма	Антитіла знижуються по-різному	Помірна атаксія; легеневі інфекції; сильне підвищення радіочутливості	604391
(с) Синдром Ніймегена	Гіпоморфні мутації у <i>NBS1 (Nibrin)</i> ; розлад контрольної точки клітинного циклу та поновлення двохниткового розриву ДНК	AR	Прогресуюче зниження	Різноманітне зниження	Часто зниження підкласів ІgA, ІgE та ІgG; підвищення ІgM; антитіла знижуються по-різному	Мікроцефалія; «пташине» обличчя; лімфоми; тверді пухлини; підвищена радіочутливість; хромосомна нестабільність	251260
(д) Синдром Блума	Мутації у <i>BLM</i> ; RecQ-подібна геліказ	AR	Норма	Норма	Зниження	Малий зріст; «пташине» обличчя; чутлива до сонця еритема; ураження кісткового мозку; лейкемія; лімфома; хромосомна нестабільність	210900
(е) Імунodefіцит з центромірною нестабільністю та аномаліями обличчя (ICF)	Мутації у метилтрансферазі ДНК <i>DNMT3B (ICF1)</i> , що призводять до порушення метилування ДНК	AR	Зниження або норма; реакція на РНА може бути зниженою	Зниження або норма	Синдром дефіциту антитіл; різноманітний ступінь дефіциту антитіл	Дисморфічні риси обличчя; макрогловія; бактеріальні/опортуністичні інфекції; порушення всмоктування; цитопенія; злоякісні пухлини; мультирадикальні	242860

(f) Імунодефіцит з центромірною нестабільністю та аномаліями обличчя (ICF)	Мутації у <i>ZBTB24</i> (ICF2)	AR	Зниження або норма; реакція на РНА може бути зниженою	Зниження або норма	Синдром дефіциту антитіл; різноманітний ступінь дефіциту антитіл	конфігурації хромосом 1, 9, 16; немає розривів ДНК Дисморфічні риси обличчя; макроглосія; бактеріальні/опортуністичні інфекції; порушення всмоктування; цитопенія; злоякісні пухлини; мультирадикальні конфігурації хромосом 1, 9, 16	242860
(g) Дефіцит PMS2	Мутації у <i>PMS2</i> , що призводять до дефіциту на етапі переключення внаслідок погіршення репарації помилково спарених основ	AR	Норма	Скорочення переключення та не переключення в клітин	Низький рівень IgG та підвищення IgM, ненормальна реакція антитіл	Рецидивні інфекції; плями кольору кави з молоком; лімфома, колоректальна карцинома, пухлини головного мозку	600259
(h) RNF168 дефіцит	Мутації у <i>RNF168</i> , що призводять до погіршення поновлення двохниткового розриву ДНК	AR	Норма	Норма	Низький рівень IgG або IgA	Малий зріст; помірний моторний контроль до атаксії та нормальні розумові здібності до труднощів у навчанні помірний диморфізм обличчя до мікроцефалії; підвищена радіочутливість	611943
(i) MCM4 дефіцит	Мутації у <i>MCM4</i> (мініхромосомний компонент комплексу обслуговування 4) гені, що залучений до реплікації та поновлення ДНК	AR	Норма	Норма	Норма	Вірусні інфекції (ВЕБ, ВПГ, ВВ3) Адренальна недостатність Малий зріст	609981
3. Тимусні дефекти з додатковими вродженими аномаліями							
(a) Аномалія Ді Георга	Суміжний генний дефект, що у 90% вражає тим усний розвиток; може також виникати внаслідок гетерозиготної мутації у <i>TBX1</i> (делеція хромосоми 22q11.2 або <i>TBX1</i> синдром гаплонедостатності)	<i>De novo</i> дефект (більшість) або AD	Зниження або норма; 5% мають <1500 CD3T клітин/μл	Норма	Норма або зниження	Гіпопаратиреоз, конотрункальні дефекти; атипові обличчя; значна делеція (3 Mb) у 22q11.2 (або делеція у 10p, рідко)	188400
(b) Синдром CHARGE	Різноманітні дефекти тимусу та пов'язані з цим аномалії Т клітин, часто внаслідок делецій або мутацій у <i>CHD7, SEMA3E</i> , або у ще невідомих генах	<i>De novo</i> дефект (більшість) або AD	Зниження або норма; у деяких <1500 CD3T клітин/μл	Норма	Норма або зниження	Коломба, серцеві аномалії, атрезія хоан, ретардація, аномалії геніталій та вух	214800 608892
4. Імунно-кісткова дисплазія							
(a) Хрящово-волоссяна дисплазія	Мутації у <i>RMRP</i> (РНАза MRP РНК), що залучений до обробки мітохондриальної РНК та контроль клітинного циклу	AR	Змінюється від сильного зниження (ТКІД) до норми; ушкодження проліферації лімфоцитів	Норма	Норма або зменшення. Антитіла знижуються по-різному	Синдром карлика з короткими ногами з метафізарним дизостозом, рідке волосся, недостатність кісткового мозку, аутоімунітет, схильність до лімфоми та інших видів раку, уражений сперматогенез, нейронна дисплазія кишкового тракту	250250

(b) Синдром Шимке	Мутації у <i>SMARCAL1</i> , що залучений до хроматинового реструктурування	AR	Зниження	Норма	Норма	Низький зріст, спонділофізарна дисплазія, затримка внутрішньоутробного розвитку, нефропатія; бактеріальні, вірусні та грибові інфекції; може проявлятися як ТКІД; недостатність кісткового мозку	242900
5. Гіпер-IgE-синдром (синдром Джоба) (HIES)							
(a) AD-HIES (синдром Джоба)	Домінантно-негативні гетерозиготні мутації у <i>STAT3</i>	AD Часто <i>novo</i> дефект	<i>De</i> Норма Th-17 та T фолікулярні хелпери знижені	Норма Переключені та не переключені клітини пам'яті B знижені; Рівень BAFF підвищений	Підвищення рівня IgE; зниження виробництва специфічних антитіл	Характерні риси обличчя (широке перенісся), екзема, остеопороз та переломи, сколіоз, затримка у випадінні молочних зубів, гіперрозтягнутість суглобів, бактеріальні інфекції (шкірні та легеневі абсцеси, пневмоцеле) внаслідок <i>Staphylococcus aureus</i> , кандидоз, формування аневризми	147060
(i) Тук2 дефіциту	Мутації у <i>TYK2</i>	AR	Норма, але багато дефектів передачі сигналів цитокіном	Норма	(±) Підвищення IgE	Схильність до внутрішньоклітинних бактерій (<i>Mycobacteria</i> , <i>Salmonella</i>), грибків та вірусів	611521
(ii) DOCK8 дефіцит	Мутації у <i>DOCK8</i> – регулятор внутрішньоклітинну реорганізації актину	AR	Зниження Погіршення проліферації лімфоцитів T	Зниження, низький рівень CD27C клітин пам'яті B	Низький рівень IgM, підвищений рівень IgE	Низький вміст NK клітин з погіршеною функцією, гіпереозінофілія, рецидивні інфекції; сильна атопія, надмірні шкірні вірусні та бактеріальні (стаф.) інфекції, схильність до раку	243700
6. Вроджений дискератоз (DKC)							
(a) XL-DKC	Мутації у дискерині (<i>DKC1</i>) (синдром Хойсраал-Хрейдарсона)	XL	Прогресуюче зниження	Прогресуюче зниження	Різне	Затримка внутрішньоутробного розвитку, мікроцефалія, дистрофія нігтів, рецидивні інфекції, залучення травного тракту, панцитопенія, зниження кількості та функції NK клітин	305000
(b) AR-DKC внаслідок дефіциту NHP2	Мутація у <i>NOLA2 (NHP2)</i>	AR	Зниження	Різне	Різне	Панцитопенія, рідке волосся на голові та очах, виразна переорбітальна телеангіектазія та гіпоплазія/дисплазія нігтів	613987
(c) AR-DKC внаслідок дефіциту NOP10	Мутація у <i>NOLA3 (NOP10 PCFT)</i>	AR	Зниження	Різне	Різне	Панцитопенія, рідке волосся на голові та очах, виразна переорбітальна телеангіектазія та гіпоплазія/дисплазія нігтів	224230
(d) AR-DKC внаслідок дефіциту RTEL1	Мутація у (<i>RTEL1</i>)	AR	Зниження	Різне	Різне	Панцитопенія, рідке волосся на голові та очах, виразна переорбітальна телеангіектазія та гіпоплазія/дисплазія нігтів	608833
(e) AD-DKC внаслідок дефіциту TERC	Мутація у <i>TERC</i>	AD	Різне	Різне	Різне	Ретикулярна гіперпігментація шкіри, дистрофія нігтів, остеопороз, передракова лейкоплакія слизової рота, гіперкератоз долонь, анемія,	127550

(f) AD-DKC внаслідок дефіциту TERT	Мутація у <i>TERT</i>	AD	Різне	Різне	Різне	панцитопенія Ретикулярна гіперпігментація шкіри, дистрофія нігтів, остеопороз, передракова лейкоплакія слизової рота, гіперкератоз долонь, анемія, панцитопенія	614742
(g) AD-DKC внаслідок дефіциту TINF2	Мутація у <i>TINF2</i>	AD	Різне	Різне	Різне	Ретикулярна гіперпігментація шкіри, дистрофія нігтів, остеопороз, передракова лейкоплакія слизової рота, гіперкератоз долонь, анемія, панцитопенія	613990
7. Дефекти метаболізму вітаміну B12 та фолату							
(a) TCN2 дефіцит	Мутація у <i>TCN2</i> ; кодує транскобаламін, що транспортує кобаламін у клітини крові	AR	Норма	Різне	Зниження	Мегалобластична анемія, панцитопенія, якщо не лікувати протягом довгого періоду часу, це призводить до розумової відсталості	275350
(b) SLC46A1 дефіцит	Мутація у <i>SLC46A1</i> ; протон- зв'язаний транспортер фолату	AR	Різні кількості та профіль активації	Різне	Зниження	Мегалобластична анемія, затримка у розвитку, якщо не лікувати протягом довгого періоду часу, це призводить до розумової відсталості	229050
(c) MTHFD1- дефіцит	Мутації у <i>MTHFD1</i> ; важливий для обробки одновуглецеві похідні фолату	AR	Низький	Низький	Зниження	Мегалобластична анемія, затримка у розвитку, нейтропенія, судоми, розумова відсталість	
8. Синдром Комель- Незертона	Мутації у <i>SPINK5</i> , що призводять до нестачі інгібітору серин протеази LEKTI, який виділяється у епітеліальні клітини	AR	Норма	Зниження переключен е та не переключен их В клітин	Підвищені рівні IgE та IgA Антитіла знижуються по-різному	Вроджений іхтіоз, розщеплення волосся, атопічний діатез, збільшення бактеріальних інфекцій, неможливість набору ваги.	256500
9. Дефіцит летючої спіралі (Winged Helix Nude) (Нюд) ^a	Дефекти у виделкоподібній коробці N1 фактор транскрипції якої закодований <i>FOXN1</i>	AR	Значне зниження	Норма	Зниження	Алопеція, нетиповий епітелій тимусу, погіршення розвитку Т клітин	600838
10. ORAI-1 дефіцит	Мутація у <i>ORAI1</i> , а Ca ⁺⁺ канал, що активується випуском (CRAC), модулюючий компонент	AR	Нормальна кількість, але пошкоджен о активацію, що спричиняла ся TCR	Норма	Норма	Автоімунітет, антигідротична ектодермальна дисплазія, непрогресуюча міопатія, пошкодження активацію, що спричинялася TCR	610277
11. STIM1 дефіцит	Мутації у <i>STIM1</i> , а молекула стромальної взаємодії 1	AR	Нормальна кількість, але пошкоджен о активацію, що спричиняла ся TCR	Норма	Норма	Автоімунітет, антигідротична ектодермальна дисплазія, непрогресуюча міопатія, пошкодження активацію, що спричинялася TCR	605921
12. STAT5b дефіцит	Мутації у <i>STAT5B</i> , перетворювач сигналу та фактор транскрипції, що є важливим для нормальної	AR	Стримане зниження	Норма	Норма	Нечутлива до гормону росту карликовості Дисморфічні ознаки екзема Лімфоцитарний інтерстиціальний пневмоніт, аутоімунітет	245590

13. Первинний тромбоз печінкових вен з імунodefіцитом (VODI)	передачі сигналів від IL-2 та 15, ключовий фактор росту для клітин T та NK Мутації у <i>SP110</i>	AR	Норма (зниження клітин пам'яті T)	Норма (зниження клітин пам'яті B)	Зниження рівнів IgG, IgA, IgM, відсутність зародкових центрів, відсутність плазмочитів тканини	Первинний тромбоз печінкових вен; <i>Pneumocystis jiroveci</i> пневмонія; схильність до ЦМВ, <i>Candida</i> ; тромбоцитопенія; гепатоспленомегалія	235550
14. IKAROS дефіцита	Мутація у <i>IKAROS</i>	<i>AD de novo</i>	Норма, але погіршення проліферації лімфоцитів	Немає	Вірогідне зниження	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія	Не призначено
15. FILS синдрому	Мутація у <i>POLE1</i> ; пошкодження реплікації ДНК	AR	Низький рівень первинних T клітин; зниження проліферації T клітин	Низький рівень клітин пам'яті B	Зниження IgM та IgG; нестача антитіл до антигенів полісахаридів	Слабкий диморфізм обличчя (гіпоплазія вилиць, високе чоло), мармурова шкіра, низький зріст; рецидивні інфекції верхнього та нижнього дихальних шляхів, рецидивні легеневі інфекції та рецидивний менінгіт	615139
16. Імунodefіцит з численними кишковими атрезіями	Мутація у <i>TTC7A</i> [домен повторення тетрапептиду у (TPR) 7A] протеїн невідомої функції	AR	По-різному, але іноді відсутні	Норма	Зниження	Численні кишкові атрезії, часто з внутрішньоматковим полігідрамніоном та ранньою смертю; у деяких є фенотип ТКІД	243150
<p><i>XL, X-зв'язане наслідування; AR, рецесивне, аутосомальне наслідування; AD, домінуюче аутосомальне наслідування; ТКІД, тяжкий комбінований імунodefіцит; MSMD, схильність до мікробактеріального захворювання за Менделем.</i></p> <p><i>«У літературі повідомляється про десять або менше непов'язаних випадків. Кількість та функція T та B клітин при таких розладах демонструють широкий діапазон аномалій; найсерйозніші випадки відповідають діагностичним критеріям ТКІД або ТКІД, «що протікає», та вимагають терапії з поновлення імунної системи, наприклад, трансплантація аlogenних клітин утворення крові. В той час, як не усі пацієнти з дефіцитом <i>DOCK8</i> демонструють підвищення сироваткових рівнів IgE, більшість з них страждають на рецидивні вірусні інфекції та злякисні утворення у результаті комбінованого імунodefіциту. AR-HIES, внаслідок дефіциту <i>Tyk2</i>, також зазначається у Таблиці 6, внаслідок зв'язку з атипичним мікробактеріальним захворюванням, що призводить до MSMD. Синдром Рідла викликається мутаціями у гені, що залучений до поновлення розриву двониткової ДНК, та пов'язаний з синдромом дефіциту антитіл. Аутосомна домінуюча та аутосомна рецесивна форми вродженого дискератоza включені у цю таблицю. Дефіцит <i>IKAROS</i> представлений у одній недоношеній дитині, яка померла у віці 87 днів, та у якій не було клітин B та NK, та вона мала нефункціональні T клітини.</i></p>							

Таблиця 3 | Дефіцити переважних антитіл

Захворювання	Генетичний дефект/доведений патогенез	Спадковість	ІГ сироватки	Пов'язані ознаки	Номер онлайнного Каталогу фенетичних маркерів у людини
1. Різке скорочення в усіх ізотипах імуноглобуліну сироватки з помітним зниженням або відсутністю В клітин					
(a) ВТК дефіцит	Мутації у <i>BTK</i> , цитоплазматична тирозин кіназа, що активується шляхом поперекового зв'язування BCR	XL	У більшості пацієнтів знижені рівні усіх ізотипів; у деяких пацієнтів відмічаються імуноглобуліни	Сильні бактеріальні інфекції; кількість про-В клітин у нормі	300300
(b) μ Дефіцит важкого ланцюгу	Мутації у μ важкому ланцюгу; важливий компонент пре-BCR	AR	Зниження усіх ізотипів	Сильні бактеріальні інфекції; кількість про-В клітин у нормі	147020
(c) $\lambda 5$ дефіцита	Мутації у <i>I5</i> ; частина сурогатного легкого ланцюгу у пре-BCR	AR	Зниження усіх ізотипів	Сильні бактеріальні інфекції; кількість про-В клітин у нормі	146770
(d) <i>Igα</i> дефіцита	Мутації у <i>Igα</i> (<i>CD79a</i>); частина пре-BCR та BCR	AR	Зниження усіх ізотипів	Сильні бактеріальні інфекції; кількість про-В клітин у нормі	112205
(e) <i>Igβ</i> дефіцита	Мутації у <i>Igβ</i> (<i>CD79b</i>); частина пре-BCR та BCR	AR	Зниження усіх ізотипів	Сильні бактеріальні інфекції; кількість про-В клітин у нормі	147245
(f) BLNK дефіцита	Мутації у <i>BLNK</i> ; каркасний білок, який зв'язується з ВТК	AR	Зниження усіх ізотипів	Сильні бактеріальні інфекції; кількість про-В клітин у нормі	604615
(g) Дефіцит <i>PI3</i> кінази	Мутації у <i>PIK3R1</i> ; кіназа, що залучена до передачі сигналів у багатьох типах клітин	AR	Зниження усіх ізотипів	Сильні бактеріальні інфекції; кількість про-В клітин у нормі	171833
(h) Дефіцит E47 фактору транскрипції	Мутації у <i>TCF3</i> ; фактор транскрипції, що є необхідним для контролю розвитку В клітин	AD	Зниження усіх ізотипів	Рецидивні бактеріальні інфекції	147141
(i) Мієлодисплазія з синдромом дефіциту антитіл	Може бути моносомія 7, трисомія 8 або вроджений дискератоз	По-різному	Може бути зниженим один або кілька ізотипів	Інфекції; знижена кількість про-В клітин	Не призначено
(j) Тимомом з імунодефіцитом	Невідомо	Немає	Може бути зниженим один або кілька ізотипів	Бактеріальні та опортуністичні інфекції; аутоімунітет; знижена кількість про-В клітин	Не призначено
2. Різке скорочення, щонайменш, двох ізотипів імуноглобулінів сироватки крові з нормальною або низькою кількістю В клітин					
(a) Варіабельні імунодефіцити, що не підлягають класифікації	Невідомо	По-різному	Низький рівень <i>IgG</i> та <i>IgA</i> та/або <i>IgM</i>	Клінічні фенотипи різні: у більшості рецидивні інфекції, у деяких поліклональна лімфопроліферація, аутоімунні цитопенії, та/або гранулематоз	Не призначено
(b) <i>ICOS</i> дефіцита	Мутації у <i>ICOS</i> ; костимуляційна молекула, що виражається на Т клітині	AR	Низький рівень <i>IgG</i> та <i>IgA</i> та/або <i>IgM</i>	Рецидивні інфекції; аутоімунітет, гастроентерити, у деяких гранульома	604558
(c) <i>CD19</i> дефіцита	Мутації у <i>CD19</i> ; трансмембранний протеїн, що підсилює сигнал через BCR	AR	Низький рівень <i>IgG</i> та <i>IgA</i> та/або <i>IgM</i>	Рецидивні інфекції; може бути гломерулонефрит	107265
(d) <i>CD81</i> дефіцита	Мутації у <i>CD81</i> ; трансмембранний протеїн, що підсилює сигнал через BCR	AR	Низький рівень <i>IgG</i> , низький рівень або норма <i>IgA</i> та <i>IgM</i>	Рецидивні інфекції; може бути гломерулонефрит	186845
(e) <i>CD20</i> дефіцита	Мутації у <i>CD20</i> ; рецептор поверхні В клітин, що залучений до розвитку В клітин та диференціації клітин плазми	AR	Низький рівень <i>IgG</i> , нормальна або підвищена кількість <i>IgM</i> та <i>IgA</i>	Рецидивні інфекції	112210
(f) <i>CD21</i> дефіцита	Мутації у <i>CD21</i> ; відомий також як додатковий рецептор 2 та формує частину комплексу <i>CD19</i>	AR	Низький рівень <i>IgG</i> ; пошкодження антипневмококової реакції	Рецидивні інфекції	614699

(g) TAC1 дефіцит	Мутації у <i>TNFRSF13B</i> (TAC1); член родини рецептора TNF, що знаходиться у В клітинах та є рецептором для BAFF та APRIL	AD або AR або комплекс	Низький рівень IgG та IgA та/або IgM	Різні клінічні прояви	604907
(h) LRBA дефіцит	Мутації у <i>LRBA</i> (ліпополісахаридний реактивний якірний білок)	AR	Зниження IgG та IgA у більшості	Рецидивні інфекції, запальні захворювання кишкового тракту; аутоімунітет; інфекції ВЕБ	606453
(i) Дефіцит рецептору BAFF _a	Мутації у <i>TNFRSF13C</i> (BAFF-R); член родини рецептора TNF, що знаходиться у В клітинах та є рецептором для BAFF	AR	Низький рівень IgG та IgM	Різні клінічні прояви	606269
(j) TWEAK _a	Мутації у <i>TWEAK</i>	AD	Низький рівень IgM та IgA; недостатність анти пневмококових антитіл	Пневмонія, бактеріальні інфекції, бородавки; тромбоцитопенія, нейтропенія	602695
(k) NFKB2 дефіцита	Мутації у <i>NFKB2</i> ; важливий компонент небов'язкового шляху NF-kB	AD	Низький рівень IgG та IgA та IgM	Рецидивні інфекції	615577
(l) Бородавки, синдром дефіциту антитіл, інфекції, синдром мієлокатексісу (WHIM)	Мутації, що поновлюються, у <i>CXCR4</i> , рецептор для rCXCL12	AD	Пангіпогаммаглобулінемія, зниження В клітин	Бородавки/вірус папіломи людини (HPV) Нейтропенія Зменшення кількості В клітин Гіпогаммаглобулінемія	193670
3. Різке скорочення IgG та IgA у сироватці з нормальним/підвищеним рівнем IgM та нормальною кількістю В клітин					
(a) CD40L дефіцит	Мутації у <i>CD40LG</i> (також називається <i>TNFSF5</i> або <i>CD154</i>)	XL	Зниження IgG та IgA; IgM може бути у нормі або підвищеним; кількість В клітин може бути у нормі або підвищеною	Бактеріальні та опортуністичні інфекції, нейтропенія, аутоімунні захворювання	300386
(b) CD40 дефіцита	Мутації у <i>CD40</i> (також називається <i>TNFRSF5</i>)	AR	Низький рівень IgG та IgA; норма або підвищений рівень IgM	Бактеріальні та опортуністичні інфекції, нейтропенія, аутоімунні захворювання	109535
(c) AID дефіцит	Мутації у гені <i>AICDA</i>	AR	Зниження IgG та IgA; IgM підвищений	Бактеріальні інфекції, збільшення лімфовузлів та гермінативних центрів	605257
(d) UNG дефіцит	Мутації у <i>UNG</i>	AR	Зниження IgG та IgA; IgM підвищений	Збільшення лімфовузлів та гермінативних центрів	191525
4. Дефіцит ізотопу або легкого ланцюгу з, взагалі, нормальною кількістю В клітин					
(a) Мутації та делеція Ig важкого ланцюгу	Мутація або хромосомна делеція у 14q32	AR	Один або більше підкласів IgG та/або IgA, а також IgE можуть бути відсутніми	Може не мати симптомів	Не призначено
(b) Дефіцит к ланцюга _a	Мутації у постійному гені к	AR	Усі імуноглобуліни мають л легкий ланцюг	Симптомів немає	147200
(c) Дефіцит ізольованого підкласу IgG	Невідомо	По-різному	Зниження у одному або більше підкласів IgG	Зазвичай симптомів немає; у меншості погана реакція антитіл на специфічні антигени та рецесивні вірусні/бактеріальні інфекції	Не призначено
(d) Дефіцит підкласу IgA з IgG	Невідомо	По-різному	Скорочення IgA зі зниженням одного або більше підкласів IgG	Рецидивні бактеріальні інфекції	Не призначено
(e) PRKC δ дефіцита	Мутація у <i>PRKCD</i> ; що кодує члена родини протеїн кінази С, важливого для регуляції виживання клітини, проліферації та апоптозу	AR	Низькі рівні IgG; IgA та IgM перевищують норму	Рецидивні інфекції; хронічна інфекція ВЕБ Лімфопроліферація подібний до SLE аутоімунітет (нефротичний та антифосфоліпідний синдроми)	615559
(f) Активований P13K-δ	Мутація у <i>PIK3CD</i> , P13K-δ	AD з підсиленням	Скорочення IgG2 та погіршення антитіл до пневмококів та	Респіраторні інфекції, бронхоектази; аутоімунітет;	602839

(g) Вибірковий дефіцит IgA	Невідомо	По-різному	гемоглобінофільних бактерій IgA зниження/відсутність	хронічний ВЕБ, інфекція ЦМВ Зазвичай, симптомів немає; можуть бути рецидивні інфекції з поганою реакцією антитіл до вуглеводневих антигенів; можуть бути алергічні або аутоімунні захворювання. У дуже рідких випадках прогресує до варіабельного імунodefіциту, що не класифікується, інші співіснують з варіабельним імунodefіцитом, що не класифікується, у родині	137100
5. Дефіцит специфічних антитіл з нормальними концентраціями Ig та нормальною кількістю В клітин	Невідомо	По-різному	Норма	Зниження здатності продукувати антитіла до певних антигенів	Не призначено
6. Перехідна гіпогаммаглобулінемія раннього дитинства з нормальною кількістю В клітин	Невідомо	По-різному	IgG та IgA знижені	Нормальна здатність продукувати антитіла до антигенів вакцин, зазвичай, не пов'язано зі значними інфекціями	Не призначено
<p><i>XL, X-зв'язане наслідування; AR, рецесивне, аутосомальне наслідування; AD, домінантне аутосомальне наслідування; BTK, брутон тирозин кіназа; BLNK, протеїн зв'язування В клітин; AID, цитидин дезаміназа, що активується збудженням; UNG, урацил-ДНК глікозилаза; ICOS, коstimулятор, що індукується; Ig(κ), імуноглобулін або κ тип легкого ланцюгу.</i></p> <p><i>«У літературі повідомляється про десять або менше непов'язаних випадків.</i></p> <p><i>До Таблиці 3 були додані деякі аутосомальні рецесивні порушення, які до цього могли відноситися до варіабельних імунodefіцитів, що не підлягають класифікації. CD81 зазвичай виражається разом з CD19 на поверхні В клітин. Щодо мутації CD19, мутації у CD81 призводять до нормальної кількості В клітин периферичної крові, низького рівня у сироватці IgG та збільшення випадків виникнення гломерулонефритів. Повідомлялося про одного пацієнта з гомозиготною мутацією у CD20 та CD21. Варіабельний імунodefіцит, що не підлягає класифікації (CVID), включає декілька клінічних та лабораторних фенотипів, що можуть викликатися певними генетичними та/або факторами навколишнього середовища. Деякі пацієнти з ТКІД та невідомим генетичним дефектом мають значно знижену кількість В клітин, а також гіпогаммаглобулінемію. Зміни у послідовностях TNFRSF13B (TAC1) та TNFRSF13C (BAFF-R) можуть представляти собою мутації, що змінюють захворювання, а не викликають їх. Дефіцити CD40L та CD40 включені до Таблиці 1, також як і до цієї таблиці. Дуже невелика кількість пацієнтів з XLP (Таблиця 4), синдромом WHIM (Таблиця 6), ICF (Таблиця 2), VOD1 (Таблиця 2), тимомою з імунodefіцитом (синдром Гуда), або мієлодисплазією вперше потрапили до імунолога внаслідок рецидивних інфекцій, гіпогаммаглобулінемії та нормальної або скороченої кількості В клітин. Пацієнти з мутаціями GATA2 (Таблиця 5) можуть мати значно знижену кількість В клітин, а також зниження моноцитів та NK клітин, а також схильність до мієлодисплазії, але у них, зазвичай, немає синдрому дефіциту антитіл.</i></p>					

Таблиця 4| Захворювання внаслідок імунної дисрегуляції

Захворювання	Генетичний дефект/доведений патогенез	Спадковість	Циркулюючі Т-клітини	Циркулюючі В-клітини	Функціональний дефект	Пов'язані ознаки	Номер онлайн-Каталогу генетичних маркерів у людини
1. Синдроми родинних гемофагоцитарних лімфоцитарних гістіоцитозів (FHL)							
1.1 Синдроми FHL без гіпопигментації							
(a) Дефіцит перфоринів (FHL2)	Мутації у <i>PRF1</i> ; перфорин є основним цитолітичним протеїном	AR	Підвищений рівень активованих Т клітин	Норма	Зниження або відсутність активності NK та CTL (цитотоксичність)	Лихоманка, гепатоспленомегалія (HSMG), гемофагоцитарний лімфоцитарний гістіоцитоз (HLH), цитопенія	603553
(b) Дефіцит UNC13D/Munc13-4 (FHL3)	Мутації у <i>UNC13D</i> ; необхідний для синтезу везикулів	AR	Підвищений рівень активованих Т клітин	Норма	Від зниження до відсутності активності NK та CTL (цитотоксичність та/або дегрануляція)	Лихоманка, гепатоспленомегалія (HSMG), гемофагоцитарний лімфоцитарний гістіоцитоз (HLH), цитопенія	608898
(c) Дефіцит синтаксину 11 (FHL4)	Мутації у <i>STX11</i> , необхідний для синтезу секреторних везикулів з мембраною клітини	AR	Підвищений рівень активованих Т клітин	Норма	Зниження активності NK (цитотоксичність та/або дегрануляція)	Лихоманка, гепатоспленомегалія (HSMG), гемофагоцитарний лімфоцитарний гістіоцитоз (HLH), цитопенія	603552
(d) Дефіцит STXBP2/Munc18-2 (FHL5)	Мутації у <i>STXBP2</i> , необхідний для синтезу секреторних везикулів з мембраною клітини	AR	Підвищений рівень активованих Т клітин	Норма	Зниження активності NK та CTL (цитотоксичність та/або дегрануляція)	Лихоманка, гепатоспленомегалія (HSMG), гемофагоцитарний лімфоцитарний гістіоцитоз (HLH), цитопенія	613101
1.2. Синдроми FHL з гіпопигментацією							
(a) Синдром Чедіака-Хігасі	Мутації у <i>LYST</i> Прогрішення спрямованої міграції лізосом	AR	Підвищений рівень активованих Т клітин	Норма	Зниження активності NK та CTL (цитотоксичність та/або дегрануляція)	Частковий альбінізм Рецидивні інфекції, лихоманка HSMG, HLH Гігантські лізосоми, нейтропенія, цитопенія Тенденція до кровотеч Прогресуюча неврологічна дисфункцію	214500
(b) Синдром Гріцелі, тип 2	Мутації у <i>RAB27A</i> , що кодує GTPазу, яка сприяє фіксації секреторних везикулів на клітинній мембрані	AR	Норма	Норма	Зниження активності NK та CTL (цитотоксичність та/або дегрануляція)	Частковий альбінізм, лихоманка, HSMG, HLH, цитопенія	607624
(c) Синдром Германські-Пудлока, тип 2	Мутації у гені <i>AP3B1</i> , що кодує b елемент комплексу AP-3	AR	Норма	Норма	Зниження активності NK та CTL (цитотоксичність та/або дегрануляція)	Частковий альбінізм Рецидивні інфекції Пульмонарний фіброз, збільшення кровотечі Нейтропенія HLH	608233
2. Лімфопролиферативні синдроми							
(a) SH2D1A	Мутації у	XL	Норма або	Скорочення	Часткове	Клінічні та	308240

дефіцит (XLP1)	<i>SH2D1A</i> , що кодує адапторний білок, який регулює внутрішньоклітинну передачу сигналів		підвищений рівень активованих Т клітин	клітин В пам'яті	пошкодження НК клітин та цитотоксичної діяльності CTL	імунологічні характеристики, що викликані інфекцією ВЕБ: HLH Лімфопроліферація, апластична анемія, лімфома Гіпогаммаглобулінемія Відсутність iNKT клітин	
(b) XIAP дефіцит (XLP2)	Мутації у <i>XIAP/BIRC4</i> , що кодує інгібітор апоптозу	XL	Норма або підвищений рівень активованих Т клітин; низький рівень/норма iNK T клітин	Норма або скорочення клітин пам'яті В	Підвищена схильність Т клітин до апоптозу CD95 та збільшення випадків клітинного некрозу, що викликаний активацією (AICD)	Інфекція ВЕБ, спленомегалія, Лімфопроліферація, HLH, коліти, IBD, гепатити Низький рівень iNKT клітин	300635
(c) ІТК дефіцита	Мутації у <i>ITK</i> , що кодує IL-2 кіназу Т клітин, що індукується, яка потрібна для активації завдяки TCR	AR	Прогресуюче зниження	Норма	Зниження активації Т клітин	Пов'язана з ВЕБ лімфо проліферація В клітин, лімфома Норма або зниження рівня IgG	613011
(d) CD27 дефіцита	Мутації у <i>CD27</i> , що кодує TNF-R члена над родини, необхідного для вироблення та тривалої підтримки імунітету Т клітини	AR	Норма	Немає клітин пам'яті В	Низьке функціонування Т та НК клітин	Клінічні та імунологічні характеристики, що викликані інфекцією ВЕБ: HLH Апластична анемія, лімфома, гіпогаммаглобулінемія Низький рівень iNKT клітин	615122
3. Генетичні дефекти регуляторних Т клітин							
(a) ІРЕХ, імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, Х-зв'язана	Мутації у <i>FOXP3</i> , що кодує фактор транскрипції Т клітин	XL	Норма	Норма	Нестача (та/або погіршення функціонування) регуляторних Т клітин CD4C CD25C FOXP3C (Tregs)	Аутоімунна ентеропатія Юнацький діабет Тиреодит, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, екзема Підвищення рівня IgE, IgA	304790
(b) CD25 дефіцита	Мутації у <i>IL-2RA</i> , що кодує ланцюг IL-2R α	AR	Від норми до зниження	Норма	Немає CD4+ C25+ клітин з погіршенням функції Tregs	Лімфопроліферація, аутоімунітет. Погіршення проліферації Т клітин	606367
(c) STAT5b дефіцита	Мутації у <i>STAT5B</i> , перетворювач сигналів, а також фактор транскрипції, важливий для нормальної передачі сигналів від IL-2 та 15, основні фактори росту для Т та НК клітин	AR	Стримане зниження	Норма	Погіршення розвитку та функції $\gamma\delta$ T клітин, Tregs, та НК клітин Низька проліферація Т клітин	Нечутлива до гормону росту карликовість Дисморфічні риси Екзема Лимфоцитарний інтерстиціальний пневмоніт, аутоімунітет	245590
4. Аутоімунітет з лімфопроліферацією							
(a) АРЕСД (APS-1), аутоімунна поліендокринопатія з кандидозом та	Мутації у <i>AIRE</i> , що кодує регулятор транскрипції, який є необхідним для	AR	Норма	Норма	AIRE-1 є пунктом контролю у тимусі для негативного відбору	Аутоімунітет: гіпаратирозидизм, гіпотирозидизм, адrenalна недостатність, діабет, статева	240300

ектодермальною дистрофією	встановлення тимусної аутоolerантності					аутореактивних Т клітин та для вироблення Tregs	дисфункція та інші ендокринні аномалії Хронічний кандидоз шкіри та слизових Гіпоплазія зубної емалі Осередкова aloпеція Ентеропатія, дефіцитна анемія		
(b) дефіцита	ITCH	Мутації у <i>ITCH</i> , E3 убіквітін лігаза, що каталізує передачу убіквітін до сигнального протеїну у клітині, включаючи фосфоліпазу Cγ1 (PLCγ1)	AR	Не оцінено	Не оцінено	Дефіцит Itch може викликати імунну дисрегуляції шляхом впливу на збудження енергії у аутореактивному у ефекторі Т клітин та вироблення Tregs	Юнацьке хронічне захворювання легень (інтерстиціальний пневмоніт) Аутоімунні розлади (тироїдит, діабет I типу, хронічна діарея/ентеропатія та гепатіт) Нездатність набрати вагу, затримка розвитку, дисморфічні риси обличчя	613385	
5. Аутоімунний лімфопроліферативний синдром (ALPS)									
(a) ALPS–FAS		Гермінальні мутації у <i>TNFRSF6</i> , що кодує CD95/Рецептор апоптозу Fas поверхні клітин	AD ARc	Підвищення CD4-CD8-TCRα/β подвійно негативні (DN) Т клітини	Норма, низький рівень клітин пам'яті В	Спричинений FAS дефект апоптозу	Спленомегалія, аденопатити, аутоімунна цитопенія Підвищений ризик лімфому Рівень IgG та А у нормі або підвищений Підвищення FasL та IL-10, вітаміну B12	601859	
(b) ALPS–FASLG		Мутації у <i>TNFSF6</i> , Fas ліганд для апоптозу CD95	AR	Підвищення DN Т клітин	Норма	Спричинений FAS дефект апоптозу	Спленомегалія, аденопатити, аутоімунна цитопенія, SLE Рівень розчинного FasL не підвищується	134638	
(c) ALPS – каспаза10a		Мутації у <i>CASP10</i> , внутрішньоклітинну шлях апоптозу	AD	Підвищення DN Т клітин	Норма	Ушкодження апоптозу лімфоцитів	Спленомегалія, аденопатити, аутоімунітет	603909	
(d) ALPS – каспаза 8a		Мутації у <i>CASP8</i> , внутрішньоклітинну апоптоз та шлях активації	AR	Дещо підвищений рівень DN Т клітин	Норма	Ушкодження апоптозу лімфоцитів та активації	Аденопатія, спленомегалія, бактеріальні та вірусні інфекції, гіпогаммаглобулінемія	607271	
(e) FADD дефіцита		Мутації у <i>FADD</i> , що кодує адапторну молекулу, яка взаємодіє з FAS, а також спричинює апоптоз	AR	Підвищення DN Т клітин	Норма	Ушкодження апоптозу лімфоцитів	Функціональна гіпоспленія, бактеріальні та вірусні інфекції Рецидиви енцефалопатії та печінкової дисфункції	613759	
(f) CARD11 мутації, що нарощуються (GOF)a		GOF мутації у <i>CARD11</i> , що кодує протеїн, необхідний для спричиненої рецептором антигену активації NF-κB у лімфоцитах В та Т	AD	Норма	Підвищення рівнів M+D+CD19+C D20+ В клітин	Конститутивна активація NF-κB у В та Т клітинах	Лімфопроліферація Бактеріальні та вірусні інфекції Хронічна інфекція ВЕБ Аутоімунна цитопенія Гіпогаммаглобулінемія	606445	

(g) PRKCδ дефіцита	Мутації у <i>PRKCD</i> , що кодує члена родини протеїн кінрази С, важливого для регуляції клітинного виживання, проліферації та апоптозу	AR	Норма	Низький рівень клітин пам'яті В та підвищення В клітин CD5	Дефект апоптозу у В клітинах	Рецидивні інфекції; хронічна інфекція ВЕБ Лімфопроліферація SLE-подібний аутоімунітет (нефротичний та антифосфоліпідний синдроми) ГіпоIgG	615559
6. Імунна дисрегуляція з колітами							
(a) IL-10 дефіцита	Мутації у <i>IL-10</i> , що кодує IL-10	AR	Норма	Норма	Немає секреції функціонального IL-10	Запальна хвороба кишечника (ЗХК), рецидивні респіраторні захворювання Артрит ЗХК, фолікуліт	Не призначено
(b) IL-10Rα дефіцит	Мутації у <i>IL-10RA</i> , що кодує IL-10R1	AR	Норма	Норма	Лейкоцити, немає реакції на IL-10	Рецидивні респіраторні захворювання Артрит ЗХК, фолікуліт	613148
(c) IL-10Rβ дефіцит	Мутації у <i>IL-10RB</i> , що кодує IL-10R2	AR	Норма	Норма	Лейкоцити, немає реакції на IL-10, IL-22, IL-26, IL-28A, IL-28B та IL-29	Рецидивні респіраторні захворювання Артрит, лімфома ЗХК, фолікуліт	612567
7. Інтерферонопатія 1 типу							
(a) TREX1 дефіцит, синдром Айкарді-Гут'єреса (AGS1)	Мутації у <i>TREX1</i> , що кодує нуклеазу, яка залучена до очищення від клітинних нуклеотинових уламків	AR	Не оцінено	Не оцінено	Внутрішньоклітинне скупчення атипових одониткових (ss) видів ДНК, що призводить до підвищення виробництва альфа-інтерферону у СМР	Прогресивна енцефалопатія, внутрішньочерепний кальциноз Атрофія головного мозку, лейкодистрофія, HSMG, тромбоцитопенія Підвищення гепатичних трансаміназ Хронічний лімфоцитоз спинномозкової рідини (СМР)	606609
(b) RNASEH2B дефіцит, AGS2	Мутації у <i>RNASEH2B</i> , що кодує одиницю нуклеази, яка залучена до очищення від клітинних нуклеотинових уламків	AR	Не оцінено	Не оцінено	Внутрішньоклітинне скупчення атипових одониткових (ss) видів ДНК, що призводить до підвищення виробництва альфа-інтерферону у СМР	Прогресивна енцефалопатія, внутрішньочерепний кальциноз Атрофія головного мозку, лейкодистрофія, HSMG, тромбоцитопенія Підвищення гепатичних трансаміназ Хронічний лімфоцитоз спинномозкової рідини	610326
(c) RNASEH2C дефіцит, AGS3	Мутації у <i>RNASEH2C</i> , що кодує одиницю нуклеази, яка залучена до очищення від клітинних нуклеотинових уламків	AR	Не оцінено	Не оцінено	Внутрішньоклітинне скупчення атипових одониткових (ss) видів ДНК, що призводить до підвищення виробництва альфа-інтерферону у СМР	Прогресивна енцефалопатія, внутрішньочерепний кальциноз Атрофія головного мозку, лейкодистрофія, HSMG, тромбоцитопенія Підвищення гепатичних трансаміназ Хронічний лімфоцитоз спинномозкової рідини	610330
(d) RNASEH2A	Мутації у	AR	Не оцінено	Не оцінено	Внутрішньоклітинне скупчення атипових одониткових (ss) видів ДНК, що призводить до підвищення виробництва альфа-інтерферону у СМР	Прогресивна енцефалопатія, внутрішньочерепний кальциноз Атрофія головного мозку, лейкодистрофія, HSMG, тромбоцитопенія Підвищення гепатичних трансаміназ Хронічний лімфоцитоз спинномозкової рідини	606034

дефіцит, AGS4 _a	<i>RNASEH2A</i> , кодує одиницю нуклеази, яка залучена до очищення від клітинних нуклеотинових уламків				инне скупчення атипових одноститкових (ss) видів ДНК, що призводить до підвищення виробництва альфа-інтерферону у СМР		
(e) SAMHD1 дефіцит, AGS5	Мутації у <i>SAMHD1</i> , що кодує негативний регулятор імуностимуляторної реакції ДНК	AR	Не оцінено	Не оцінено	Збудження внутрішньої противірусної реакції клітини, апоптоз та руйнування мітохондріальної ДНК, що призводить до підвищення виробництва альфа-інтерферону у СМР	Прогресивна енцефалопатія, внутрішньочерепний кальциноз Атрофія головного мозку, лейкодистрофія, HSMG, тромбоцитопенія, анемія, підвищення рівня лактатів, Хронічний лімфцитоз спинномозкової рідини, Шкірний васкуліт, виразки рота, артропатія	612952
(f) ADAR1 дефіцит, AGS6	Мутації у <i>ADAR1</i> , що кодує РНК-специфічну аденозин деаміназу	AR	Не оцінено	Не оцінено	Каталізує дезамінування аденозина до інозина у двониткових субстратах РНК, значне підвищення інтерферону-альфа у СМР	Прогресивна енцефалопатія, внутрішньочерепний кальциноз, Сильна затримка розвитку, лейкодистрофія	615010
(g) Спондилохондродисплазія з імунною дисрегуляцією (SPENCD)	Мутації у <i>ACP5</i> , що кодує кислу фосфатазу, що стійка до тартрату (TRAP)	AR	Не оцінено	Не оцінено	Підвищення регуляції інтерферону-альфа та генів, що стимулюються інтерфероном, 1 типу	Рецидивні бактеріальні та вірусні інфекції, внутрішньочерепний кальциноз SLE-подібний аутоімунітет (синдром Шьогрена, гіпотирозидизм, запальний міозит, хвороба Рейно та вітіліго), гемолітична анемія, тромбоцитопенія, скелетна дисплазія, низький зріст	607944

XL, X-зв'язане наслідування; *AR*, рецесивне, аутосомальне наслідування; *AD*, домінуюче аутосомальне наслідування; *FHL*, родинні гемофагоцитарні лімфоцитарні гістіоцитози; *HLH*, гемофагоцитарні лімфогістоцитози; *HSMG*, гепатоспленомегалія; *DN*, подвійно негативна; *SLE*, системний еритемний (червоний) вовчак; *ZIK*, запальна хвороба кишечника; *СМР*, хронічна спинномозкова речовина.

^aУ літературі повідомляється про десять або менше непов'язаних випадків.

^bСоматичні мутації *TNFRSF6* викликають подібний фенотип (*ALPS-sFAS*), див. **Таблицю 9**. Гермінальні та соматичні мутації *TNFRSF6* можуть також бути пов'язаними з декількома пацієнтами з *ALPS-FAS*.

^cПацієнти з *AR ALPS-FAS* мають найсильніший клінічний фенотип.

^dСоматичні мутації у *KRAS* або *NRAS* можуть надати цьому клінічному фенотипу пов'язане аутоімунне лейкопроліферативне захворювання (*RALD*). Вони включені до **Таблиці 9** під назвою фенотипу ПІД.

Повідомлялося про *De novo* домінуючі *TREX1* мутації.

Чотирнадцять нових розладів додано до **Таблиці 4**. Два нових записи додано до цієї таблиці, включаючи імунну дисрегуляцію з колітами та інтерферопатією 1 типу. Викликана ВЕБ лімфопроліферація також розглядається у дефіциті *MAGT1* (**Таблиця 1**).

Таблиця 5| Вроджені дефекти кількості та функції фагоцитів

Захворювання	Генетичний дефект/доведений патогенез	Спадковість	Уражені клітини	Уражена функція	Пов'язані ознаки	Номер онлайнного Каталогу генетичних маркерів у людини
1. Дефекти функції нейтрофілів						
(а) Тяжкий спадковий агранулоцитоз 1 (ELANE дефіцит)	Мутація у <i>ELANE</i> : реакція невірно упакованого білку, підвищений апоптоз	AD	N	Мієлоїдна диференціація	Схильність до МДС/лейкемії	202700
(b) SCN2 _a (GFI 1 дефіцит)	Мутація у <i>GFI1</i> : втрата пригнічення <i>ELANE</i>	AD	N	Мієлоїдна диференціація	В/Т лімфопенія	613107
(c) SCN3 (хвороба Костмана)	Мутація у <i>HAX1</i> : контроль апоптозу	AR	N	Мієлоїдна диференціація	Вроджені та неврологічні дефекти у пацієнтів з дефектами у обох ізоформах <i>HAX1</i> , схильність до МДС/лейкемії	610738
(d) SCN4 (G6PC3 дефіцит)	Мутація у <i>G6PC3</i> : скасування ферментативної активності глюкоза-6-фосфатази, порушення гліколізування та підвищення апоптозу N та F	AR	N+F	Мієлоїдна диференціація, хемотаксис, виробництво O ₂	Структурні пороки серця, сечостатеві порушення, глухота внутрішнього вуха та розширення вен тулуба та кінцівок	612541
(e) SCN5	Мутація у <i>VPS45</i> , що контролює везикулярну міграцію	AR	N+F	Мієлоїдна диференціація, міграція	Екстремедулярний гемопоєз, фіброз кісткового мозку, нефромегалія	615285
(f) Глікогеноз типу 1b	Мутація у <i>G6PT1</i> : транспортер глюкоза-6-фосфату 1	AR	N+M	Мієлоїдна диференціація, хемотаксис, виробництво O ₂	Гіпоглікемія натщесерце, лактоцидоз, гіперліпемія, гепатомегалія	232220
(g) Циклічний агранулоцитоз	Мутація у <i>ELANE</i> : реакція невірно упакованого білку	AD	N	Диференціація	Осциляція інших лейкоцитів та тромбоцитів	162800
(h) Х-зв'язана нейтропенія/а мієлодисплазія	Мутація у <i>WAS</i> : регулятор клітинного скелету актину (втрата самопригнічення)	XL, з наростанням	N+M	Мітоз	Моноцитопенія	300299
(i) P14/LAMTOR 2 дефіцит	Мутація у <i>ROBLD3/LAMTOR2</i> : ендозомальний адапторний протеїн 14	AR	N+M Мел	Ендозомальний біогенез	Нейтропенія Гіпогаммаглобулінемія ↓CD8 цитотоксичність	610389
(j) Синдром Барта	Мутація у гені <i>tafazzin (TAZ)</i> : атипова ліпідна структура мітохондріальної мембрани, ушкоджений метаболізм карнітину	XL	N	Мієлоїдна диференціація	Порушення росту Кардіоміопатія, міопатія, затримка росту	302060
(k) Синдром Коена	Мутація у гені <i>COH1</i> : патогенез невідомий	AR	N	Мієлоїдна диференціація	Ретинопатія, затримка розвитку, диморфізм обличчя	216550
(l) Синдром Клерікуціо, пойкилодермія	Мутація у <i>C16ORF57</i> , впливає на геномну цілісність	AR	N	Мієлоїдна диференціація	Пойкілодермія, нейтропенія, МДС	613276
с нейтропенією						
2. Дефекти рухомості						
(a) Дефіцит порушення адгезії лейкоцитів 1 типу (LAD1)	Мутація у <i>ITGB2</i> : протеїн зчеплення (CD18)	AR	N+M+ L+NK	Адгезія, хемотаксис, ендочитоз, цитотоксичність	Затримка відшарування корду, шкірні виразки Періодонтит Лейкоцитоз	116920
(b) Дефіцит порушення адгезії лейкоцитів 2 типу (LAD2) _a	Мутація у <i>FUCT1</i> : GDP-транспортер фукози	AR	N+M	Розгортання, хемотаксис	Помірні ознаки LAD типу 1 плюс hh група крові плюс затримка розумового та фізичного розвитку	266265

(с) Дефіцит порушення адгезії лейкоцитів 3 типу (LAD3)	Мутація у <i>KINDLIN3</i> : Rap1-активація b1-3 інтегринів	AR	N+M+L+NK	Адгезія, хемотаксис	LAD типу 1 плюс тенденція до виникнення кровотеч	612840
(d) дефіцита Rac2	Мутація у <i>RAC2</i> : регуляція цитоскелету актину	AD	N	Адгезія, хемотаксис, виробництво O ₂	Погане гоєння ран, лейкоцитоз	602049
(e) б-актин дефіцита	Мутація у <i>ACTB</i> : цитоплазматичний актин	AD	N+M	Рухомість	Розумова затримка, малий зріст	102630
(f) Локалізований юнацький пародонтит	Мутація у <i>FPR1</i> : рецептор хемокіну	AR	N	Хемотаксис, спричинений формілпептидом	Лише пародонтит	136537
(g) Синдром Папійона-Лефевра	Мутація у <i>CTSC</i> : катепсін С активація серин-протеази	AR	N+M	Хемотаксис	Періодонтит, гіперкератоз долонь та ступнів у деяких пацієнтів	245000
(h) Дефіцит певних гранула	Мутація у <i>C/EBPE</i> : фактор мієлоїдної транскрипції	AR	N	Хемотаксис	Нейтрофіли з білобарним ядром; відсутність вторинних гранул та дефензинів	145480
(i) Синдром Швахмана-Даймонда	Мутація у <i>SBDS</i> : ушкодження синтезу рибосом	AR	N	Хемотаксис	Панцитопенія, екзокринна недостатність підшлункової залози, хондродисплазія	260400
3. Дефекти окислювального вибуху зв'язаний хронічний гранульоматоз (CGD)	(a) X- Мутація у <i>CYBB</i> : протеїн транспорту електрону (gp91phox)	XL	N+M	Знищення (патологічне виробництво O ₂)	Рецидивна бактеріальна інфекція, схильність до грибкової інфекції, ознаки запалення кишкового тракту Фенотип МакЛеоду у пацієнтів з делеціями, що поширюються на сусідній локус Кела	306400
(b) Аутосомальний рецесивний CGD – p22 phox дефіцит	Мутація у <i>CYBA</i> : протеїн транспорту електрону (p22phox)	AR	N+M	Знищення (патологічне виробництво O ₂)	Рецидивна бактеріальна інфекція, схильність до грибкової інфекції, ознаки запалення кишкового тракту	233690
(c) Аутосомальний рецесивний CGD – p47 phox дефіцит	Мутація у <i>NCF1</i> : адапторний протеїн (p47phox)	AR	N+M	Знищення (патологічне виробництво O ₂)	Рецидивна бактеріальна інфекція, схильність до грибкової інфекції, ознаки запалення кишкового тракту	233700
(d) Аутосомальний рецесивний CGD – p67 phox дефіцит	Мутація у <i>NCF2</i> : активуючий протеїн (p67phox)	AR	N+M	Знищення (патологічне виробництво O ₂)	Рецидивна бактеріальна інфекція, схильність до грибкової інфекції, ознаки запалення кишкового тракту	233710
(e) Аутосомальний рецесивний CGD-p40 phox дефіцита	Мутація у <i>NCF4</i> : активуючий протеїн (p40phox)	AR	N+M	Знищення (патологічне виробництво O ₂)	Лише ознаки запалення кишкового тракту	601488
4. Схильність до мікробактеріального захворювання за Менделем (MSMD)						
(a) Дефіцит β1 ланцюгу рецептора IL-12 та IL-23	Мутація у <i>IL-12RB1</i> : β1 та IL-23	AR	L+NK	Секреція інтерферону-γ	Схильність до <i>Mycobacteria</i> та <i>Salmonella</i>	209950
(b) IL-12p40 дефіцит	Мутація у <i>IL-12B</i> : елемент p40 IL-12/IL-23	AR	M	Секреція інтерферону-γ	Схильність до <i>Mycobacteria</i> та <i>Salmonella</i>	161561
(c) Дефіцит рецептору 1 інтерферону-γ	Мутація у <i>IFNGR1</i> : ланцюг зв'язування ліганду інтерферону-γR	AR, AD	M+L	Зв'язування інтерферону-γ та передача сигналів	Схильність до <i>Mycobacteria</i> та <i>Salmonella</i>	107470
(d) Дефіцит	Мутація у <i>IFNGR2</i> :	AR	M+L	Передача сигналів	Схильність до	147569

рецептору інтерферону- γ (е) дефіцит (AD форма) ^a	вторинний ланцюг інтерферону- γ R Мутація у <i>STAT1</i> (втрата функції)	AD	M+L	Передача сигналів інтерферону- γ	<i>Mycobacteria</i> та <i>Salmonella</i> Схильність до <i>Mycobacteria</i>	600555
(f) Дефіцит макрофагу <i>gp91 phox</i> ^a	Мутація у <i>CYBB</i> : протеїн транспорту електрону (<i>gp91phox</i>)	XL	Лише Mf	Знищення (патологічне виробництво O ₂)	Ізольована схильність до <i>Mycobacteria</i>	306400
(g) дефіцит (AD форма) ^a	Мутація у <i>IRF8</i> : IL-12 виробництво CD1c+ MDC	AD	CD1c+M DC	Диференціація підгрупи CD1c+ MDC	Схильність до <i>Mycobacteria</i>	601565
(h) ISG15	Мутація у <i>ISG15</i> ; інтерферон (IFN) α/β -індукований, подібний до убікітину внутрішньоклітинний протеїн	AR	M+N+L	Секреція інтерферону- γ	Схильність до <i>Mycobacteria</i>	14751
5. Інші дефекти						
(a) дефіцит (AR форма) ^a	Мутація у <i>IRF8</i> : IL-12 виробництво	AR	Периферична DC моноцити в	Цитопенія	Схильність до <i>Mycobacteria</i> , <i>Candida</i> , мієлопроліферація	614893
(b) дефіцит (синдром моно MAC)	Мутація у <i>GATA2</i> : втрата стовбурових клітин	AD	Периферична DC+NK+V моноцити в	Цитопенія змішаних колоній	Схильність до <i>Mycobacteria</i> , вірусів папіломи, гістоплазмоз, альвеолярний протеїноз, MDS/AML/CMML	137295
(c) Легенево-альвеолярний протеїноз ^a	Мутація у <i>CSF2RA</i>	Біалельні і мутації у псевдоаутосомальному гені	Альвеоларні макрофаги	GM-CSF передача сигналів	Альвеолярний протеїноз	306250

XL, X-зв'язане наслідування; AR, рецесивне, аутосомальне наслідування; AD, домінантне аутосомальне наслідування; ACTB, актин бета; B, В лімфоцити; SEBPE, CCAAT/епілон протеїну збільшення та зв'язування; CMML, хронічна мієломоноцитарна лейкемія; CTSC, катепсін С; CYBA, елемент цитохрому b альфа; CYBB, елемент цитохрому b бета; DC, дендритні клітини; ELANE, елестаза нейтрофіл-виражена; GATA2, GATA протеїн зчеплення 2; IFN, інтерферон; IFNGR1, елемент 1 рецептору інтерферону-гамма; IFNGR2, елемент 2 рецептору інтерферону-гамма; IL-12B, бета-елемент інтерлейкіну-12; IL-12RB1, бета 1 рецептор інтерлейкіну-12; IFR8, регулюючий інтерферон фактор 8; F, фібробласти; FPR1, рецептор 1 форміл-пептиду; FUCT1, транспортер фукози 1; GF11, незалежний фактор росту 1; HAX1, HLC51-зв'язаний протеїн X1; ITGB2, інтегринбета-2; L, лімфоцити; M, моноцити-макрофаги; MDC, мієлоїдні дендритні клітини; MDS, мієлодисплазія; Мел, меланоцити; Mф, макрофаги; MSMD, Схильність до мікробактеріального захворювання за Менделем; N, нейтрофіли; NCF1, цитозольний фактор нейтрофілів 1; NCF2, цитозольний фактор нейтрофілів 2; NCF4, цитозольний фактор нейтрофілів 4; NK, клітини – природні вбивці; ROBLD3: що містить контрольню-пропускну домену 3; SBDS, Синдром Швахмана-Бодіана-Даймонда; STAT, перетворювач сигналів та активатор транскрипції.

^aУ літературі повідомляється про десять або менше непов'язаних випадків.

Таблиця 5 включає сім вперше описаних генетичних дефектів кількості та/або функції фагоцитів, включаючи синдром Барта, синдром Коена та поїкілодермію з нейтропенією. Пояснюються генетичні дефекти при цих трьох добре відомих захворюваннях, хоча їх молекулярний патогенез все ще невизначений. Новий випадок аутосомального рецесивного хронічного гранульоматозу, а саме, дефіцит цитозольного протеїну активації 4*Orhox*, тепер виявлений у двох пацієнтів з CGD та включений у розділ класифікації дефектів окислювального вибуху. Під заголовком «Схильність до мікробактеріального захворювання за Менделем (MSMD)» додано два нових випадки: (a) підгрупа X-зв'язаного дефіциту *gp91phox* з ізольованою схильністю до *Mycobacteria* та дефект окислювального вибуху лише у макрофагах; (b) аутосомальна домінантна форма дефіциту *IRF8*, що виникає внаслідок нестачі CD1c+ мієлоїдних дендритних клітин, які, зазвичай, виділяють IL-12. Клінічний фенотип MSMD може бути різним, залежно від характеру генетичного дефекту. Та, нарешті, дефіцит *GATA2* був нещодавно виявлений як причина синдрому моно MAC, з цитопенією змішаних колоній (моноцити, периферичні дендритові клітини, NK- та В-лімфоцити), що призводить до виникнення опортуністичних інфекцій (включаючи *Mycobacteria*), альвеолярного протеїнозу та злоякісних новоутворень.

Таблиця 6| Дефекти вродженого імунітету

Захворювання	Генетичний дефект/доведений патогенез	Спадковість	Уражені клітини	Уражена функція	Пов'язані ознаки	Номер онлайнного Каталогу генетичних маркерів у людини
1. Ангідрозна ектодермальна дисплазія з імунodefіцитом (EDA-ID)						
(a) EDA-ID, X-зв'язана (NEMO дефіцит)	Мутації <i>NEMO (IKBKKG)</i> , модулятор активації NF-κB	XL	Лімфоцити + моноцити	Шлях передачі сигналів NF-κB	Різні інфекції (бактеріальні, <i>Mycobacteria</i> , вірусні та грибові) Коліти EDA (не в усіх пацієнтів) Гіпогаммаглобулінемія до специфічного антитіла, дефіцит полісахаридів	300248
(b) EDA-ID, аутосомальна домінантна	Наростаючі мутації <i>IKBA</i> , що призводять до погіршення активації NF-κB	AD	Лімфоцити + моноцити	Шлях передачі сигналів NF-κB	Різні інфекції (бактеріальні, вірусні та грибові) EDA Дефіцит Т клітин	612132
2. Дефіцит шляху передачі сигналів TIR						
(a) дефіцит IRAK-4	Мутації <i>IRAK-4</i> , компонент TLR- та IL-1R-шляху передачі сигналів	AR	Лімфоцити + гранулоцити + моноцити	Шлях передачі сигналів TIR-IRAK	Бактеріальні інфекції (агенти, що викликають гноїння)	607676
(b) MyD88 дефіцит	Мутації <i>MYD88</i> , компонент TLR та IL-1R шляху передачі сигналів	AR	Лімфоцити + гранулоцити + моноцити	Шлях передачі сигналів TIR-MyD88	Бактеріальні інфекції (агенти, що викликають гноїння)	612260
3. NOIL1 дефіцит	Мутація <i>NOIL1</i> , компонент LUBAC	AR	Лімфоцити + гранулоцити + моноцити	Шлях передачі сигналів NF-κB	Бактеріальні інфекції (агенти, що викликають гноїння) Самозапалення Амілопектиноз	Не призначено
4. Синдром WHIM (бородавки, гіпогаммаглобулінемія, інфекції, мієлокатексіс (БГМ))	Наростаючі мутації <i>CXCR4</i> , рецептор для <i>CXCL12</i>	AD	Лімфоцити + гранулоцити	Підвищення реакції рецептора хемокіну CXCR4 на свій ліганд CXCL12 (SDF-1)	Бородавки/вірус папіломи людини (ВПЛ) Нейтропенія Зниження кількості В клітин Гіпогаммаглобулінемія	193670
5. Вроджені бородавки						
EVER1 дефіцит	Мутації <i>EVER1</i>	AR	Кератиноцити та лейкоцити	EVER протеїни можуть залучатися до регуляції клітинного гомеостазу цинку у лімфоцитах	Інфекції ВПЛ (група В1) та рак шкіри (типовий EV)	226400
EVER2 дефіцит	Мутації <i>EVER2</i>	AR	Кератиноцити та лейкоцити	EVER протеїни можуть залучатися до регуляції клітинного гомеостазу цинку у лімфоцитах	Інфекції ВПЛ (група В1) та рак шкіри (типовий EV)	226400
6. Схильність до сильних вірусних інфекцій						
(a) дефіцит STAT2	Мутації <i>STAT2</i>	AR	Т та NK клітини	STAT2-залежна реакція інтерферону-α та -β	Сильні вірусні інфекції (кір дисемінованого вакцинного штаму)	Не призначено
(b) MCM4 дефіцит	Мутації у <i>MCM4</i>	AR	NK клітини	Порушення поновлення ДНК	Вірусні інфекції (ВЕБ, ВПГ, ВВЗ) Адренальна недостатність Низький зріст	609981
7. Енцефаліт простого герпесу (HSE)						
(a) дефіцит TLR3	(b) Мутації <i>TLR3</i>	AD AR	Постійні клітини централь	Залежна від TLR3 індукція IFN-α, -β, та -λ	Енцефаліт вірусу простого герпесу 1 (неповне клінічне проявлення генів для усіх	613002

				ної нервової системи (ЦНС) та фібробласти		перелічених тут етіологій)		
(b) UNC93B1 дефіцита	(a) Мутації <i>UNC93B1</i>	AR	Постійні клітини ЦНС та фібробласти	Залежна від UNC-93B індукція IFN- α , - β , та - λ	від	Енцефаліт вірусу простого герпесу 1	610551	
(c) TRAF3 дефіцита	(c) Мутації <i>TRAF3</i>	AD	Постійні клітини ЦНС та фібробласти	Залежна від TRAF3 індукція IFN- α , - β , та - λ	від	Енцефаліт вірусу простого герпесу 1	614849	
(d) TRIF дефіцита	(c) Мутації <i>TRIF</i>	AD AR	Постійні клітини ЦНС та фібробласти	Залежна від TRIF індукція IFN- α , - β , та - λ	від	Енцефаліт вірусу простого герпесу 1	614850	
(e) TBK1 дефіцита	(c) Мутації <i>TBK1</i>	AD	Постійні клітини ЦНС та фібробласти	Залежна від TBK1 індукція IFN- α , - β , та - λ	від	Енцефаліт вірусу простого герпесу 1	Не призначено	
8. Схильність до інвазивних грибкових захворювань								
CARD9 дефіцит	Мутації <i>CARD9</i>	AR	Мононуклеарні фагоцити	Шлях передачі сигналів CARD9		Інвазивні кандидоз Глибокі дерматофітози	212050	
9. Хронічний кандидоз шкіри та слизових (СМС)								
(a) IL-17RA дефіцита	(a) Мутації у <i>IL-17RA</i>	AR	Епітеліальні клітини, фібробласти, мононуклеарні фагоцити	Шлях передачі сигналів IL-17RA		СМС Фолікуліти	605461	
(b) IL-17F дефіцита	(b) Мутації у <i>IL-17F</i>	AD	T клітини	Димери, що містять IL-17F-Зростання мутацій		СМС Фолікуліти	606496	
(c) STAT1 з наростанням	(c) Зростання мутацій у <i>STAT1</i>	AD	T клітини	STAT1, що пошкоджують розвиток T клітин, які продукують IL-17		СМС Різноманітні грибкові, бактеріальні та вірусні (ПВГ) інфекції Аутоімунітет (тироїдит, діабет, цитопенія) Ентеропатія	614162	
(d) ACT1 дефіцита	(c) Мутації у <i>ACT1</i>	AR	Фібробласти T клітин	Фібробласти не реагують на IL-17A та IL-17F, їх T клітини T на -IL-17E		СМС Блефарит, фолікуліт та макроглосія	615527	
10. Трипаносо моза	Мутації у <i>APOL-I</i>	AD		APOL-I		Трипаносомоз	603743	
11. Ізольований вроджений аспленізм (ICA)	Мутації у <i>RPSA</i>	AD	Селезінка	RPSA кодує рибосомальний протеїн SA, компонент невеликого елемента рибосоми		Бактеріємія (капсульовано бактерії) Відсутність селезінки	271400	

XL, X-зв'язане наслідування; AR, рецесивне, аутосомальне наслідування; AD, домінантне аутосомальне наслідування; NF-кВ, нуклеарний фактор кВ; TIR, toll - подібний та рецептор інтерлейкіну 1; IFN, інтерферон; HVP, вірус папіломи людини; TLR, Toll-подібний рецептор; IL, інтерлейкін.

аУ літературі повідомляється про десять або менше непов'язаних випадків.

*До Таблиці 6 додано шість нових розладів. До таблиці додано три нових записи. Одним з них є новий ПІД, пов'язаний з рецидивними бактеріальними інфекціями, самоzapаленням та амілопектинозом, що викликається мутаціями *ARHOL1*, виявленими у двох родинних групах. Другим є сильна вірусна інфекція, щодо якої виявлено три генетичні етіології. Дефіцити *AR-STAT2* та *AR-CD16* виявлені в одній родинній групі кожний. Дефіцит *ARMCM4* виявлений у декількох ірландських родинних групах. Третім є ізольована вроджена аспленія, що виявлена у 18 пацієнтів з 8 родинних груп.*

XR-EDA-ID є дуже гетерогенним клінічно, як стосовно характеристик розвитку (деякі пацієнти демонстрували остеопетроз та лімфедему, окрім EDA, а у інших не було жодних характеристик розвитку), так і інфекційних захворювань (деякі демонстрували багато інфекцій, вірусних, грибкових та бактеріальних, а інші демонстрували лише один тип інфекції). Різноманітні позначення ОМІМ відповідають цим визначеним клінічним захворюванням.

Таблиця 7 | Розлади самозапалення.

Захворювання	Генетичний дефект/доведений патогенез	Спадковість	Уражені клітини	Функціональний дефект	Пов'язані ознаки	Номер онлайнного Каталогу генетичних маркерів у людини
1. Дефекти, що впливають на інфламасоми (а) Родинна середземноморська лихоманка	Мутації <i>MEFV</i> (ведуть до посилення пирину, що призводить до невідповідного впуску <i>IL-1β</i>)	AR	Дорослі гранулоцити, моноцити, що активуються цитокіном	Зниження виробництва пирину дозволяє обробку <i>IL-1</i> , що індукується <i>ASC</i> , та сприяє запаленню після субклінічного серозного ушкодження; апоптоз макрофагів знижується	Рецидивна лихоманка, серозит та запалення, що реагує на колхіцин. Схильність до васкулітів та запальної хвороби кишечника	249100
(б) Дефіцит мевалонаткінази (синдром гіпер IgD)	Мутації <i>MVK</i> (веде до блокування шляху мевалонату). <i>Интерлейкін-1β</i> сприяє запальному фенотипу	AR		Впливає на синтез холестерину; патогенез захворювання неясний	Періодична лихоманка та лейкоцитоз з високими рівнями IgD	260920
(с) Синдром Макла-Уелса	Мутації <i>CIAS1</i> (також називається <i>PYPAF1</i> або <i>NALP3</i>) ведуть до послідовної активації <i>NLRP3</i> інфламасом	AD	Моноцити ПМЯ	Дефект криопірину, що залучений у апоптоз лейкоцитів та передачу сигналів <i>NF-κB</i> та обробку <i>IL-1</i>	Кропивниця, SNHL, амілоїдоз	191900
(д) Родинний синдром холодової кропивниці	Мутації <i>CIAS1</i> (див. вище) Мутації <i>NLRP12</i>	AD	Моноцити ПМЯ	Див. вище	Кропивниця без свербіння, артрит, лихоманка, простуда та лейкоцитоз після впливу низьких температур	120100
5. Неонатальне мультисистемну запальне захворювання (NOMID) або хронічний дитячий неврологічний, шкірний та суглобовий синдром (CINCA)	Мутації <i>CIAS1</i> (див. вище)	AD	Хондроцити ПМЯ	Див. вище	Неонатальний сип, хронічний менінгіт та артропатія з лихоманкою та запаленням	607115
2. Захворювання, що не пов'язані з інфламасомами (а) Періодичний синдром, що пов'язаний з рецептором TNF (TRAPS)	Мутації <i>TNFRSF1</i> (призводять до підвищення передачі запальних сигналів TNF)	AD	Моноцити ПМЯ	Мутації 55-kDa рецептора TNF, що призводить до внутрішньоклітинного утримання рецептора або зменшення розчинного рецептору цитокіну, доступного для зв'язування TNF	Рецидивна лихоманка, серозит, сип та запалення, очей або суглобів	142680
(б) Запальне захворювання кишечника з раннім початком	Мутації у <i>IL-10</i> (призводять до підвищення багатьох прозапальних цитокінів)	AR	Моноцит/макрофаг, активовані T клітини	Дефіцит <i>IL-10</i> призводить до підвищення TNFγ та інших прозапальних цитокінів	Ентероколіт з раннім початком, свищи тонкого кишечника, періанальні абсцеси, хронічні фолікуліти	124092
(б) Запальне захворювання кишечника з раннім початком	Мутації у <i>IL-10</i> (див. вище)	AR	Моноцит/макрофаг, активовані T клітини	Мутації у рецепторі <i>IL-10 α</i> призводять до підвищення TNFγ та інших	Ентероколіт з раннім початком, свищи тонкого кишечника, періанальні абсцеси, хронічні фолікуліти	146933

(b) Запальне захворювання кишечника з раннім початком	Мутації у <i>IL-10RB</i> (див. вище)	AR	Моноцит/макрофаг, активовані Т клітини	прозапальних цитокінів Мутації у рецепторі <i>IL-10β</i> призводять до підвищення <i>TNFγ</i> та інших прозапальних цитокінів	Ентероколіт з раннім початком, свищи тонкого кишечника, періанальні абсцеси, хронічні фолікуліти	123889
(c) Синдром піогенного стерильного артрити, гангренозної піддермії, акне (PAPA)	Мутації <i>PSTPIP1</i> (також називається <i>C2BP1</i>) (вражає пірин та протеїн тирозин фосфатази для регуляції внутрішньої та адаптивної імунної відповіді)	AD	Кровотворні тканини з підвищеною регуляцією у активованих Т клітинах	Безладна реорганізація актину, що призводить до порушення передачі фізіологічних сигналів під час запальної відповіді	Деструктивний артрит, запальний шкірний сип, міозит	604416
(d) Синдром Блау	Мутації <i>NOD2</i> (також називається <i>CARD15</i>) (залучений до різноманітних запальних процесів)	AD	Моноцити	Мутації у нуклеотиді, що є місцем зчеплення з <i>CARD15</i> , можливо, з порушенням взаємозв'язків з ліпосахаридами та передачею сигналів <i>NF-κB</i>	Увеїт, гранульоматозний синовіт, камптодактилія, сип та черепні невротатії, у 30% розвивається хвороба Крона	186580
10. Хронічний рецидивний множинний остеомиєліт та вроджена дизеритропоетична анемія (Синдром Мажиди) ^a	Мутації <i>LPIN2</i> (підвищення вираження прозапальних генів)	AR	Нейтрофіли, клітини кісткового мозку	Не визначено	Хронічний рецидивний множинний остеомиєліт, залежна від переливання анемія, шкірні запальні розлади	609628
11. DIRA (дефіцит антагоністу рецептору інтерлейкіну 1) ^a	Мутації <i>IL-1RN</i> (див. функціональні дефекти)	AR	Моноцити ПМЯ	Мутації у антагоністі рецептору <i>IL-1</i> дозволяють інтерлейкіну 1 діяти безперешкодно	Неонатальний стерильний множинний остеомиєліт, періостит та пустульоз	612852
12. DITRA – дефіцит антагоніста рецептора <i>IL-36</i>	Мутації у <i>IL-36RN</i> (див. функціональні дефекти)	AR	Кератиноцити і лейкоцити	Мутації у <i>IL-36RN</i> призводять до підвищення виробництва <i>IL-8</i>	Пустульозний псоріаз	614204
13. SLC29A3 мутація	Мутація у <i>SLC29A3</i> (?)	AR	Лейкоцити, клітини кісток	Активация макрофагу?	Гіперпігментація гіпертрихоз	602782
14. CAMPS (CARD14 спричинений псоріаз)	Мутація у <i>CARD14</i> (див. функціональні дефекти)	AD	В основному у кератиноцити	Мутації у <i>CARD14</i> активують виробництво <i>IL-8</i> шляху передачі сигналів <i>NF-κB</i>	Псоріаз	173200
15. Херувізм	Мутація у <i>SH3BP2</i> (див. функціональні дефекти)	AD	Клітини стромы, кісток	Гіперактивовані макрофаги та підвищення <i>NF-κB</i>	Деградація кісток щелепи	11840
16. CANDLE (хронічний атипичний нейтрофільний дерматит з ліподистрофією)	Мутація у <i>PSMB8</i> (див. функціональні дефекти)	AD	Кератиноцити, жирові клітини В клітин	Мутації викликають збільшення продукування <i>IL-6</i>	Дистрофія, панікуліт	256040
17. HOIL1 дефіцит	Мутація у <i>HOIL1</i> (див. функціональні дефекти)	AR	ПМЯ, фібробласт	Мутація у <i>HOIL1</i> призводить до дисфункції <i>IL-1β</i>	Імунодефіцит автозапалення амілопектиноз	609924
18. PLAID (імунна дисрегуляція та дефіцит антигін)	Мутація у <i>PLCG2</i> (див. функціональні дефекти)	AD	В клітини, НК, лаброцити	Мутації викликають активацию шляхів <i>IL-1</i>	Холодова кропивниця гіпогаммаглобулінемія	614878

внаслідок
PLCγ2)

AR, рецесивне, аутосомальне наслідування; AD, домінантне аутосомальне наслідування; ПМЯ, поліморфноядерні клітини; ASC, зв'язаний з апоптозом плямоподібний протеїн з доменом поповнення каспази; CARD, домен поповнення каспази; CD2BP1, CD2 зв'язуючий протеїн 1; PSTPIP1, пролін/серин/треонін фосфатаза-взаємодіючий протеїн 1; SNHL, сенсорно-неврична втрата слуху; CIAS1, викликаний холодом синдром самозапалення 1.

У літературі повідомляється про десять або менше непов'язаних випадків.

Самозапальні захворювання є клінічними розладами, що відмічаються нетипово збільшеним запаленням, що спричиняється, у першу чергу, клітинами та молекулами вродженої імунної системи, зі значною схильністю хазяїна. Хоча генетичний дефект одного з найпоширеніших розладів самозапалення, PFAPA, є невідомим, результати нещодавніх досліджень передбачають, що він пов'язаний з активацією шляху IL-1 та реакцією на антагоністів IL-1β. Синдром Макла-Уелса, синдром родинного самозапалення внаслідок холоду та неонатальне багатосистемне запальне захворювання (NOMID), що також називається хронічним дитячим неврологічним, шкірним та суглобовим синдромом (CINCA), викликані подібними мутаціями у CIAS1. Фенотип захворювання у будь-якої людини, як виявилось, залежить від змінного ефекту інших генів та факторів навколишнього середовища.

Таблиця 8 | Недостатність компліменту.

Захворювання	Генетичний дефект/доведений патогенез	Спадковість	Функціональний дефект	Пов'язані ознаки	Номер онлайнного Каталогу фенетичних маркерів у людини
1. Дефіцит C1q	Мутація у компоненті класичного шляху компліменту	<i>CIQA, CIQB, CIQC:</i> AR	Відсутня гемолітична активність CH50, пошкодження активації класичного шляху Зменшення отвору апоптичних клітин	SLE, інфекції з капсульованими організмами	120550; 601269; 120575
2. Дефіцит C1r	Мутація у компоненті класичного шляху компліменту	<i>C1R:</i> AR	Відсутня гемолітична активність CH50, пошкодження активації класичного шляху	SLE, інфекції з капсульованими організмами	216950
3. Дефіцит C1s	Мутація у компоненті класичного шляху компліменту	<i>C1S:</i> AR	Відсутня гемолітична активність CH50, пошкодження активації класичного шляху	SLE, інфекції з капсульованими організмами	120580
4. Дефіцит C4	Мутація у компоненті класичного шляху компліменту	<i>C4A, C4B:</i> AR	Відсутня гемолітична активність CH50, пошкодження активації класичного шляху, пошкодження гуморальної імунної реакції на вуглеводні антигени у деяких пацієнтів	SLE, інфекції з капсульованими організмами	120810 120820
5. Дефіцит C2	Мутація у компоненті класичного шляху компліменту	<i>C2:</i> AR	Відсутня гемолітична активність CH50, пошкодження активації класичного шляху	SLE, інфекції з капсульованими організмами, атеросклероз	217000
6. Дефіцит C3	Мутація у центральний компліментарний компонент	<i>C3:</i> AR, наростаюча AD	Відсутність гемолітичної активності CH50 та AH50, пошкодження опосонізації Пошкодження гуморальної імунної реакції	Інфекції; гломерулонефрит Атиповий гемолітично-уремічний синдром з наростаючими мутаціями	120700
7. Дефіцит C5	Мутація у термінальний компліментарний компонент	<i>C5:</i> AR	Відсутність гемолітичної активності CH50 та AH50; пошкодження бактерицидної активності	Інфекції, що викликаються родом <i>Neisseria</i>	120900
8. Дефіцит C6	Мутація у термінальний компліментарний компонент	<i>C6:</i> AR	Відсутність гемолітичної активності CH50 та AH50; пошкодження бактерицидної активності	Інфекції, що викликаються родом <i>Neisseria</i>	217050
9. Дефіцит C7	Мутація у термінальний компліментарний компонент	<i>C7:</i> AR	Відсутність гемолітичної активності CH50 та AH50; пошкодження бактерицидної активності	Інфекції, що викликаються родом <i>Neisseria</i>	217070
10. Дефіцит C8 α-γ	Мутація у термінальні компліментарні компоненти	<i>C8A, C8G:</i> AR	Відсутність гемолітичної активності CH50 та AH50; пошкодження бактерицидної активності	Інфекції, що викликаються родом <i>Neisseria</i>	120950
11. Дефіцит C8b	Мутація у термінальний компліментарний компонент	<i>C8B:</i> AR	Відсутність гемолітичної активності CH50 та AH50; пошкодження бактерицидної активності	Інфекції, що викликаються родом <i>Neisseria</i>	120960
12. Дефіцит C9	Мутація у термінальний компліментарний компонент	<i>C9:</i> AR	Відсутність гемолітичної активності CH50 та AH50; пошкодження бактерицидної активності	Помірна схильність до інфекцій, що викликаються родом <i>Neisseria</i>	613825
13. Дефіцит інгібітору C1	Мутація у регуляція кінинів та компліментарної активності	<i>SERPING1:</i> AD	Спонтанна активність компліментарного шляху зі споживанням C4/C2 Спонтанна активність контактної системи з виробництвом брадикініну з кіноногену з великою молекулярною вагою	Спадковий ангіоневротичний набряк	138470
15. Дефіцит фактору D	Мутація у регуляція альтернативного компліментарного шляху	<i>CFD:</i> AR	Відсутність гемолітичної активності CH50	Інфекції, що викликаються родом <i>Neisseria</i>	134350
14. Фактор Ва	Мутація у альтернативного шляху активація	<i>CFB:</i> AD	Наростаюча мутація з підвищенням спонтанності AH50	Атиповий гемолітично-уремічний синдром	138470
16. Дефіцит пропердину	Мутація у регуляція альтернативного компліментарного шляху	<i>CFP:</i> XL	Відсутність гемолітичної активності CH50	Інфекції, що викликаються родом <i>Neisseria</i>	312060
17. Дефіцит фактора I	Мутація у регуляція	<i>CFI:</i> AR	Спонтанна активація альтернативного	Інфекції, що викликаються родом <i>Neisseria</i> , атиповий	610984

	альтернативного компліментарного шляху		компліментарного шляху зі споживанням C3	гемолітично-уремічний синдром, преекламсія, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит (МПГН)	
18. Дефіцит фактору Н	Мутація у регуляція альтернативного компліментарного шляху <i>CFH</i> : AR		Спонтанна активація альтернативного компліментарного шляху зі споживанням C3	Інфекції, що викликаються родом <i>Neisseria</i> , атиповий гемолітично-уремічний синдром, преекламсія, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит (МПГН)	609814
19. Дефіцит протеїну, зв'язаного з фактором Н	Мутація у зв'язування C3b <i>CFHR1-5</i> : AR		CH50, AH50 у нормі, автоантитіла до фактору Н	Атиповий гемолітично-уремічний синдром	235400
20. Тромбодуліна	Мутація у регуляція компліментарної та коагуляційної активації <i>THBD</i> : AD		CH50, AH50 у нормі	Атиповий гемолітично-уремічний синдром	188040
21. Дефіцит MASP1	Мутація у гідролізація C2 та активація MASP2 <i>MASP1</i> : AR		Нестача активації шляху активації лектину, міграція клітин	Інфекції, синдром ЗМС	600521
22. Дефіцит MASP2 _a	<i>MASP2</i> : гідролізація C2 та C4 AR		Нестача активації шляху активації лектину	Гнійні інфекції; запальне захворювання легенів, аутоімунітет	605102
23. Синдром ЗМС дефіциту COLEC11 _d	Мутація у зв'язування MASP1, MASP3 <i>COLEC11</i> : AR		Втрата сигналів міграції клітин нервового гребінця	Синдром диморфізму обличчя, пов'язаний з розвитком, розщеплення гути та/або піднебіння, краніосиностоз, нездатність до навчання та аномалії статевих органів, кінцівок та везіко-ренальні (ЗМС синдром)	612502
24. Дефіцит компліментарного рецептора 2(CR2) _a	Мутація у <i>CD21</i> AR		Див. дефіцит CD21 у Таблиці 3		120650
25. Дефіцит компліментарного рецептора 3 (CR3)	Мутація у <i>ITGB2</i> AR		Див. LAD1 у Таблиці 5		116920
Дефіцит мембранного кофакторного протеїну (CD46)	Мутація у дисоціація C3b та C4b <i>CD46</i> : AD		Інгібітор компліментарного альтернативного шляху, зниження зв'язування C3b	Атиповий гемолітично-уремічний синдром, інфекції, преекламсія	120920
Дефіцит інгібітору мембраноатакуючого уючого комплексу (CD59) _a	Мутація у регуляція формування мембраноатакуючого комплексу <i>CD59</i> : AR		Еритроцити дуже схильні до лізису, що опосередкований компліментом	Гемолітична анемія, поліневропатія	107271
Дефіцит фіколіну 3 _a	Мутація у активація класичного компліментарного шляху <i>FCN3</i> : AR		Відсутність компліментарної активації шляху фіколіну 3	Респіраторні інфекції, абсцеси	604973

XL, X-зв'язане наслідування; AR, рецесивне, аутосомальне наслідування; AD, домінантне аутосомальне наслідування; MAC, мембраноатакуючий комплекс; SLE, системний червоний вовчак; MBP, протеїн зв'язування манози; MASP2, зв'язана з MBP серин протеаза 2.
аУ літературі повідомляється про десять або менше непов'язаних випадків.
Нові дані, що додані до Таблиці 8, демонструють важливу роль регуляторів компліменту у групі добре описаних запальних порушень. А саме, ми додали мутації у мембранному зв'язуванні, а також у приєднанні до поверхні розчинних протеїнів регуляції компліменту, що визнано у гемолітично-уремічному синдромі, пов'язані з віком дистрофії жовтої плями та преекламсії. З'єднувальною ланкою у цих, як здається, непов'язаних клінічних випадках, є надмірна активація або недостатня регуляція C3; це призводить до залучення лейкоцитів та сприяє секреції запальних та антиангіогенних медіаторів, які порушують мережу судин цільового органу. Зміни у генах щодо фактору В (CFB), фактору І (CFI), фактору Н (CFH) та CD46 роблять гени, скоріш, схильними до мутацій, а не самими мутаціями, що викликають захворювання. Дослідження не виявили помітного збільшення інфекцій у дорослих з дефіцитом MBP (також відомий як зв'язуючий манозу лектин – MBL). Синдром ЗМС, синдром розвитку, називається по-різному, синдромом Карневала, Мінгареллі, Малюєка та Міхельса.

Таблиця 9 | Фенокопії ПД.

Захворювання	Генетичний дефект/доведений патогенез	Циркуючі Т-клітини	Циркуючі В-клітини	ІГ сироватки	Пов'язані ознаки/Подібні ПД
Пов'язані з соматичними мутаціями					
(а) Синдром аутоімунної лімфопроліферації (ALPS-SFAS)	Соматична мутація у <i>TNFRSF6</i>	Підвищення CD4- CD8- подвійно негативних альфа/бета Т клітин	Норма, але підвищена кількість клітин CD5+ В	Норма або підвищення	Спленомегалія, лімфаденопатія, аутоімунна цитопенія Пошкоджений апоптоз лімфоцитів/ <i>ALPS-FAS (=ALPS mun Im)</i>
(b) RAS-пов'язане аутоімунне лейкопроліферативне захворювання (RALD)	Соматична мутація у <i>KRAS</i> (наростаюча)	Норма	Лімфоцитоз В клітин	Норма або підвищення	Спленомегалія, лімфаденопатія, аутоімунна цитопенія, гранулоцитоз, моноцитоз/ <i>ALPS-подібний</i>
(c) RAS-пов'язане аутоімунне лейкопроліферативне захворювання (RALD)	Соматична мутація у <i>NRAS</i> (наростаюча)	Підвищення CD4- CD8- подвійно негативних альфа/бета Т клітин	Лімфоцитоз		Спленомегалія, лімфаденопатія, аутоантитіла/ <i>ALPS-подібне</i>
Пов'язані з аутоімунними антитілами					
(а) Хронічний кандидоз шкіри та слизових (ізоляований або з синдромом APECED)	Генеративна мутація у <i>AIRE</i> Аутоантитіла до IL-17 та/або IL-22	Норма	Норма	Норма	Ендокринопатія, хронічний кандидоз шкіри та слизових/ <i>CMC</i>
(b) Дорослий імунodefіцит	Аутоантитіла до IFN-гамма	Зниження вихідних Т клітин	Норма	Норма	Мікобактеріальні, грибові, <i>Salmonella</i> інфекції, інфекції ВВ3/ <i>MSMD</i> або <i>CID</i>
(c) Рецидивні шкірні інфекції	Аутоантитіла до IL-6	Норма	Норма	Норма	Стафілококові інфекції/ <i>STAT3 дефіцит</i>
(d) Легенево-альвеолярний протеїноз	Аутоантитіла до GM-CSF	Норма	Норма	Норма	Легенево-альвеолярний протеїноз, криптококовий менінгіт/ <i>CSF2RA дефіцит</i>
(e) Надбаний набряк Квінке	Аутоантитіла до інгібітору CI	Норма	Норма	Норма	Ангіоедема/ <i>C1 INH дефіцит</i> (спадкова ангіоедема)

Швидкі просування у технології ідентифікації гену, включаючи широке застосування секвенування усього ексому та геному, означають, що можливість визначити дефекти гену у вражених родинах, та навіть у однієї людини зі спадковими захворюваннями, значно зростає. До цього звіту додано більше 30 нових дефектів гену, що були визначені з моменту попередньої класифікації у листопаді 2011 року. Ці дефекти виявляються в усіх основних групах ПД, що включені до даного звіту. У багатьох випадках мутації не завжди виникають у гені, офіційно зв'язаному з імунною клітинною функцією, а у генах, що залучені до важливих клітинних процесів. Більш детальний аналіз та функціональні наслідки таких дефектів, відповідно до зазначених ПД, сприятимуть кращому розумінню нами взаємодії між різними клітинними процесами та функціями імунної системи. Серед нещодавно визначених багато дефектів гену, які є специфічними для однієї генеалогічної схеми або людини; такі дефекти можуть виявитися дуже рідкісними, або зовсім не виявленими у інших людей. Ми відмічали стани, щодо яких зверталось 10 або менше людей, «зірковою», хоча історично, після опису перших кількох випадків, були ще додатково визначені особи з подібним фенотипом та генотипом ПД.

Вірогідно, що ми виявимо набагато більше «персональних» або дуже рідкісних дефектів гену з часом, та що спектр ПД стане дуже різноманітним та складним, внаслідок впливу як навколишніх факторів, так і генетичних змін кожної окремої особи. Отже, цінність цього звіту полягає у зборі та каталогізації повного спектру, що у будь-який момент часу стає все більш важливим.

Метою Експертного Комітету з питань ПД МСІС є збільшення поінформованості, сприяння впізнанню та просування оптимального лікування для пацієнтів з ПД. Окрім чинного звіту та попередніх публікацій «класифікаційної таблиці» Комітет також розробив «Фенотиповий підхід для класифікації та діагностики ПД МСІС: Інструкції для профільних практикуючих лікарів», з метою приведення лікарів до певних груп ПД, починаючи з клінічних ознак, та об'єднуючи звичайні імунологічні дослідження. Ми сподіваємося, що усі ці джерела дозволять створити практичні клінічні рамки для діагностики ПД. Комітет також має на меті встановлення класифікації ПД на основі інших аспектів та працюватиме над публікацією подальших інструкцій у робочому порядку.

Конфлікт інтересів: Автори заявляють, що дослідження було проведеним за відсутності будь-яких комерційних або фінансових відносин, що можуть потенційно трактуватися як конфлікт інтересів.

Отримано: 16 грудня 2013 року; прийнято: 27 березня 2014 року; опубліковано у мережі: 22 квітня 2014 року.

Посилання: Аль-Херц В., Босфіхаз А., Казанова Ж.Л., Шатіла Т., Конлі М.Е., Каннінгхем-Рандлез Ш., Еціоні А., Франко Ж.Л., Гаспар Г.Б., Холланд С.М., Клейн К., Нонойяма Ш., Ош Г.Д., Оксенхендлер Е., Пікард К., Пак Дж. М., Салліван К. та Танг М.Л.К. (2014) *Захворювання при первинному імунodefіциті: оновлена класифікація від Міжнародного Союзу імунологічних товариств, Експертний Комітет з питань первинних імунodefіцитів. Нові галузі імунології* 5:162. Номер документу: 10.3389/fimm.2014.00162

Ця стаття надана для друку у розділі «Первинні імунodefіцити» журналу «Нові галузі імунології».

Нові галузі імунології | Первинні імунodefіцити

Авторські права © 2014 Аль-Херц, Босфіхаз, Казанова, Шатіла, Конлі, Каннінгхем-Рандлез, Еціоні, Франко, Гаспар, Холланд, Клейн, Нонойяма, Ош, Оксенхендлер, Пікард, Пак, Салліван та Танг. Дана стаття знаходиться у відкритому доступі та розповсюджується згідно з умовами Ліцензії визначення загальних творчих прав (CC BY). Використання, розповсюдження або відтворення на інших форумах дозволяються, але за умови зазначення оригінального автора(-ів) або власника ліцензії, та посилання на оригінальну публікацію у цьому журналі, згідно з прийнятою академічною практикою. Якщо ці умови не виконуються, цю статтю забороняється використовувати, розповсюджувати та відтворювати.

Квітень 2014/Том 5| Стаття 162

