

**Ανεπάρκεια του υποδοχέα
της ιντερφερόνης-γ
(IFNγR ανεπάρκεια) σε δύο παιδιά
Ελληνικής οικογένειας**

Μ. Κανάριου,¹ Α. Μήτσικα,¹
Μ. Λιάτσης,¹ Ν. Μανωλιάκη²

.....
¹Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας,
²1η Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία»

Interferon-γ deficiency (IFNγR)
in two children of a Greek family

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Ανεπάρκεια του υποδοχέα 1
της ιντερφερόνης-γ (IFNγR),
Mycobacterium fortuitum, *Salmonella*
enteritidis

Υποβλήθηκε 7.9.2004
Εγκρίθηκε 7.10.2004

Στην ανάπτυξη, λειτουργία και ιδιαίτερος στη ρύθμιση του ανοσιακού συστήματος σημαντικό ρόλο παίζουν οι κυτταροκίνες. Γονιδιακές μεταλλάξεις που επηρεάζουν αυτές τις ίδιες ή τους υποδοχείς τους έχουν ως αποτέλεσμα σοβαρές κλινικές συνέπειες. Η ιντερφερόνη- γ (IFN γ), ομοδιμερής πρωτεΐνη με πολλαπλές δράσεις, είναι μια από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες που παράγεται από τα Τ-κύτταρα, η οποία διεγείρει και ενεργοποιεί τα μακροφάγα. Η IFN γ δρα μέσω ενός ευρέως διαδεδομένου στις κυτταρικές επιφάνειες υποδοχέα, ο οποίος αποτελείται από 2 αλυσούς: την IFN γ R₁, που είναι η αλυσός σύνδεσης, και την IFN γ R₂, η οποία χρειάζεται για τη μετάδοση του μηνύματος. Έχουν περιγραφεί διάφορες μεταλλάξεις, οι οποίες προκαλούν πλήρη ή μερική έλλειψη της μίας από τις δύο αλυσούς του υποδοχέα με υπολειπόμενη ή επικρατούσα αυτόσωμη κληρονομικότητα.¹⁻⁵ Στους ασθενείς με πλήρη έλλειψη του IFN γ R₁ τα μονοκύτταρα δεν μπορούν να ενεργοποιηθούν από την IFN γ και να εκκρίνουν τον παράγοντα ανέκρωσης του όγκου (TNF- α), ώστε να εξουδετερώσουν ορισμένα φαγοκυτταρωμένα μικρόβια.² Η νόσος χαρακτηρίζεται από μεγάλη ευπάθεια στα χαμηλής λοιμογόνου δύναμης μυκοβακτηρίδια, όπως ο βάκιλλος Calmette-Guerin (BCG) και τα άτυπα μυκοβακτηρίδια (NTM), καθώς και σε άλλα ενδοκυττάρια βακτήρια, όπως η *Salmonella*.

Περιγράφονται οι περιπτώσεις δύο αδελφών με πλήρη έλλειψη του IFN γ R₁, στους οποίους η ακριβής διάγνωση της νόσου έγινε 10 χρόνια περίπου μετά το θάνατό τους, με DNA ανάλυση του γονιδίου IFN γ R₁ σε κατεψυγμένο ολικό αίμα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

1η Περίπτωση

Ο πρώτος ασθενής ήταν το πρώτο παιδί φαινοτυπικά υγιών και χωρίς συγγένεια μεταξύ τους γονέων. Η εγκυμοσύνη, ο τοκετός και η περιγεννητική περίοδος ήταν φυσιολογικά. Το παιδί μεγάλωνε χωρίς προβλήματα ως την ηλικία των 2,5 χρόνων, οπότε, μία εβδομάδα μετά από ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, παρουσίασε γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και ηπατοσπληνική διόγκωση.

Από το ατομικό ιστορικό αναφέρονταν ουρολοίμωξη σε ηλικία 2 μηνών, βρογχίτιδα σε ηλικία 1 έτους, για την οποία νοσηλεύτηκε σε νοσοκομείο, και ήπια επεισόδια βρογχίτιδας το 2ο χρόνο ζωής.

Κατά την εισαγωγή του, το παιδί ήταν απύρετο, σε καλή γενική κατάσταση, αλλά λεπτόσωμο (βάρος σώματος στην 3η εκατοστιαία θέση και ύψος σώματος στην 50ή). Αντικειμενικά,

παρουσίαζε ήπια ηπατοσπληνομεγαλία και διόγκωση τραχηλικών, υπερκλειδίων, μασχαλαίων και βουβωνικών λεμφαδένων (2-3 cm ο καθένας), χωρίς παθολογικά ευρήματα από άλλο σύστημα.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αναιμία (Ht: 24%), λευκοκυττάρωση (λευκοκύτταρα: 37-500/mm³), αυξημένοι δείκτες φλεγμονής και αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών. Ο βιοχημικός έλεγχος, ο μυελός των οστών και η οστεομυελική βιοψία ήταν φυσιολογικά. Με τον ακτινολογικό έλεγχο αποκαλύφθηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο και την κοιλιά παρα-αορτικά και οπισθοπεριτοναϊκά. Ο πλήρης ιολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός για ιογενή λοίμωξη, όπως και ο έλεγχος για αυτοάνοσο νόσημα. Με ερευνητική λαπαροτομία και βιοψίες από λεμφαδένες, ήπαρ και σπλήνα διαπιστώθηκε λεμφοπενία και αύξηση των ηωσινοφίλων. Αποκλείστηκε η νόσος Hodgkin ή άλλου τύπου λέμφωμα. Η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική. Ακολούθησε έλεγχος για τυχόν πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια. Οι ανοσοσφαιρίνες (IgG, IgA, IgM) ήταν αυξημένες, καθώς και οι υποτάξεις IgG₂ και IgG₃. Ο ολικός αριθμός των Τ-λεμφοκυττάρων ήταν ελαφρά μειωμένος, με φυσιολογικά όμως ποσοστά των Τ-βοηθητικών και Τ-κατασταλτικών/κυτταροτοξικών υποπληθυσμών. Φυσιολογικός ήταν ο αριθμός και το ποσοστό των Β-λεμφοκυττάρων και των φυσικών κυτταροκτόνων.

Ένα μήνα αργότερα, το παιδί παρουσίασε πόνο και οίδημα στο δεξιό μηρό και άρνηση βάδισης. Η ακτινογραφία του δεξιού μηρού έδειξε εκσεσημασμένη οστεοπόρωση και το σπινθηρογράφημα οστών αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφάρμακου μόνο στο δεξιό μηρό. Η βιοψία οστού αποκάλυψε μη ειδική φλεγμονή και στην καλλιέργεια δεν απομονώθηκε μικροοργανισμός. Αντιμετωπίστηκε ως οστεομυελίτιδα με αντιβιοτικά σχήματα, χωρίς όμως βελτίωση.

Λόγω επιβάρυνσης της γενικής του κατάστασης με αδυναμία βάδισης, επίταση της διόγκωσης κυρίως των υπερκλειδίων λεμφαδένων (τεράστιο οίδημα της αριστερής παρεϊάς), αποφασίστηκε η μετάβασή του σε Παιδιατρικό Νοσοκομείο του Λονδίνου (Great Ormond Street Hospital for Sick Children). Από τον εκεί εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε στο σπινθηρογράφημα οστών (4 μήνες μετά από το προηγούμενο) «αυξημένη απορροφητικότητα» του ραδιοφάρμακου στο δεξιό μηρό, την κάτω γνάθο, το θόλο του κρανίου, την αριστερή ημιπέλο, τη μεσότητα της δεξιάς κλείδας και, πιθανόν, το Θ₁₁ σπόνδυλο, εικόνα ενδεικτική πολυεστιακής μυελίτιδας. Στο γαστρικό έκπλυμα απομονώθηκε *Mycobacterium fortuitum* ανθεκτικό σε πολλά αντιβιοτικά. Στην ανακαλλιέργεια ιστού από εξαιρεθέντα λεμφαδένα αναπτύχθηκαν οξείαντοχοί άτυποι βάκιλοι. Με τη διάγνωση της χρόνιας πολυεστιακής οστεομυελίτιδας από άτυπο *Mycobacterium fortuitum*, το παιδί καλύφθηκε με συνδυασμό αντιμυκοβακτηριακών αντιβιοτικών. Προοδευτικά, βελτιώθηκε η γενική του κατάσταση. Άρχισε να κερδίζει βάρος, να περπατά και παρουσίασε σημαντική υποχώρηση στις διογκώσεις λεμφαδένων, ήπατος και σπλήνα.

Πέντε μήνες αργότερα και ενώ συνέχιζε την αντιβιοτική αγωγή, παρουσίασε υποτροπή. Δεν περπατούσε και επανεμφάνισε τεράστια διόγκωση τραχηλικών, υπερκλειδίων και βουβωνικών λεμφαδένων, καθώς και μεγάλη διόγκωση ήπατος και σπλήνα. Ο εργαστηριακός έλεγχος, εκτός από την αναιμία, τη λευκοκυττάρωση και τους αυξημένους δείκτες φλεγμονής, έδειξε στην ακτινογραφία και την αξονική τομογραφία της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης καθίζηση και σφηνοειδή παραμόρφωση των O_1 , O_2 και O_5 σπονδυλικών σωμάτων. Δόθηκε νέος συνδυασμός αντιβιοτικών και το παιδί βελτιώθηκε. Μία εβδομάδα αργότερα περπατούσε και πάλι.

Στη συνέχεια, ο ασθενής παρουσίασε συχνές υποτροπές, κυρίως της οστεομυελίτιδας της γνάθου και του μηρού, που πάντα συνοδεύονταν με επίταση της λεμφαδενικής διόγκωσης. Δύο χρόνια περίπου μετά την αρχική κλινική προβολή και πιθανολογώντας μειονεκτική λειτουργία των μακροφάγων, στη θεραπεία του παιδιού προστέθηκε και $IFN\gamma$, χωρίς να υπάρξει βελτίωση. Έζησε για 3 χρόνια με υφέσεις και εξάρσεις της νόσου, χωρίς να καταστεί δυνατή η αναγνώριση της υποκείμενης ανοσιακής διαταραχής.

2η Περίπτωση

Το δεύτερο παιδί της οικογένειας γεννήθηκε 1,5 χρόνο μετά από το θάνατο του αδελφού του, με φυσιολογικό τοκετό, μετά από τελειόμηνη, φυσιολογική κύηση. Η περιγεννητική περίοδος ήταν φυσιολογική και αναπτυσσόταν χωρίς προβλήματα έως την ηλικία των 15 μηνών, οπότε εισήχθη στο νοσοκομείο μας λόγω εμπυρέτου από 8ημέρου.

Κατά την εισαγωγή του το παιδί ήταν καλά αναπτυγμένο για την ηλικία του (βάρος και ύψος σώματος στην 50ή θέση) και σε καλή γενική κατάσταση. Από την κατά συστήματα εξέταση δεν παρουσίαζε παθολογικά ευρήματα, εκτός από ψηλαφητό ήπαρ, περίπου 2 cm, και σπλήνα μόλις ψηλαφητό. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αναιμία (Hb: 8,8 g/L), λευκοκυττάρωση (λευκά: 40.000/mm³), αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, Mantoux (-), ενώ ο βιοχημικός έλεγχος και ο έλεγχος για ιούς και αυτοάνοσα νοσήματα ήταν αρνητικός. Ο έλεγχος για ανοσοανεπάρκεια έδειξε αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών και υποτάξεων IgG_2 και IgG_3 . Τα ολικά T-λεμφοκύτταρα και οι υποπληθυσμοί T-λεμφοκυττάρων ήταν φυσιολογικά, καθώς και τα B-λεμφοκύτταρα και τα φυσικά κυτταροκτόνα. Από τον έλεγχο των κυτταροκινών βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα $IFN\gamma$ (>30 IU/mL). Τα ευρήματα αυτά ήταν ανάλογα με εκείνα του αδελφού του.

Με τη διαγνωστική σκέψη μη διευκρινισμένης λοίμωξης, το παιδί καλύφθηκε με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, χωρίς όμως θεραπευτικό αποτέλεσμα. Συνέχισε να έχει πυρετό και η γενική του κατάσταση προοδευτικά επιδειωνόταν, με απώλεια βάρους, επίταση της ηπατοσπληνικής διόγκωσης και εμφάνιση γενικευμένης διόγκωσης λεμφαδένων. Την 35η ημέρα νοσηλείας, στην εικόνα του παιδιού προστέθηκαν θρομβοπενία και βλεννοαιματηρές κενώσεις. Από την καλλιέργεια κοπράνων

και αίματος απομονώθηκε *Salmonella enteritidis*. Θεραπεία με υποστηρικτική αγωγή και πολλαπλούς συνδυασμούς αντιβιοτικών με βάση τα αντιβιογράμματα απέτυχε να ελέγξει τη λοίμωξη. Μετά από 3 μήνες νοσηλείας, ο ασθενής, σε βαριά γενική κατάσταση, με σηψαιμικό πυρετό, σπλήνα περίπου 12 cm, ήπαρ 5 cm και γενικευμένη διόγκωση λεμφαδένων, κατέληξε από καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια.

Στις αρχές του 1990 η ακριβής διάγνωση δεν ήταν εφικτή και μόνο μετά από μια δεκαετία επιτεύχθηκε ο έλεγχος του γονιδίου *IFN\gamma R_1*, που έγινε με DNA ανάλυση σε κατεψυγμένο πλάσμα από τον Jean-Laurent Casanova και τους συνεργάτες του στο "Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades", Paris, και αποκάλυψε την ύπαρξη της ίδιας μετάλλαξης (*CS:106_107 insT/197A>G*, *PS:106_107 insT/197A>G*) και στα δύο παιδιά.

ΣΧΟΛΙΟ

Η εκλεκτική ευπάθεια στα χαμηλής λοίμογονου δύναμης μυκοβακτηρίδια, όπως το BCG και τα NTM, είναι σπάνιο και κλινικά ετερογενές σύνδρομο. Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων κυμαίνεται από διάχυτη θανατηφόρο λοίμωξη από BCG μέχρι εντοπισμένη και υποτροπιάζουσα λοίμωξη από NTM. Από παλαιότερα υπήρχε η υποψία ότι επρόκειτο για κληρονομική διαταραχή, αλλά η γενετική βάση παρέμενε αδιευκρίνιστη.⁶ Πρόσφατα, διάφορες μεταλλάξεις σε 5 γονίδια (*IFN\gamma R_1*, *IFN\gamma R_2*, *STAT_1*, *IL_12B* και *IL_12RB_1*) έχουν αναγνωριστεί σε ασθενείς με βαριά BCG ή NTM-λοίμωξη. Αυτά προκαλούν εννέα δυσδιάκριτα μεταξύ τους κληρονομικά νοσήματα, στα οποία κοινή παθογόνος οδός είναι η μειονεκτική ανοσία μέσω $IFN\gamma$.⁷⁻⁹ Η βαρύτητα του κλινικού φαινοτύπου εξαρτάται από το γονότυπο. Πλήρης έλλειψη της *IFN\gamma R_1* και *IFN\gamma R_2* προδιαθέτει σε κεραυνοβόλο λοίμωξη από την πρώτη παιδική ηλικία (συχνά πριν από την ηλικία των 3 χρόνων). Το εμβόλιο BCG και τα NTM είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή νόσο σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά. Οι περισσότερες ανοσοανεπάρκειες οδηγούν σε λοιμώξεις από διάφορους παθογόνους παράγοντες, όπως ιούς, βακτηρίδια, μύκητες και πρωτόζωα.

Ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό των ασθενών με πλήρη έλλειψη του υποδοχέα της $IFN\gamma$ είναι το ότι δεν εμφανίζουν άλλες βακτηριδιακές λοιμώξεις, εκτός από αυτές που οφείλονται σε μυκοβακτηρίδια ή *Salmonella*, η οποία αναφέρεται σε λιγότερο από τις μισές περιπτώσεις. Λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό, *Listeria monocytogenes*, *Histoplasma*, καθώς και σοβαρή λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα έχουν επίσης περιγραφεί.^{3-5,10} Δεν έχουν παρατηρηθεί άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις

και οι κοινές παιδικές λοιμώξεις ακολουθούν φυσιολογική πορεία.^{6,7} Οι ασθενείς μας μεγάλωναν χωρίς προβλήματα έως την ηλικία των 2,5 χρόνων και 15 μηνών, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο παιδί, στο οποίο υπήρχε συνεχής παρακολούθηση για 3 χρόνια, δεν παρουσίαζε ιδιαίτερες λοιμώξεις από άλλα βακτήρια, ιούς, ακόμη και σε περιόδους έξαρσης της οστεομυελίτιδας, όταν η γενική του κατάσταση ήταν επηρεασμένη. Οι Jouanguy et al μελέτησαν 18 ασθενείς με λοιμώξεις από BCG και μυκοβακτηρίδια και διαπίστωσαν ότι μόνο 4 από τους 18 ασθενείς είχαν λοίμωξη από NTM περιορισμένη μόνο στα οστά,¹¹ όπως και στον ασθενή μας.

Η έγκαιρη διάγνωση της πλήρους έλλειψης του *IFN γ R* είναι σημαντική για το σχεδιασμό της κλινικής αντιμετώπισης των ασθενών. Τα παιδιά με πλήρη έλλειψη του *IFN γ R* παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα *IFN γ* , ενώ οι ασθενείς με άλλα γενετικά ελλείμματα που προδιαθέτουν σε μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις έχουν χαμηλά ή μη προσδιορίσιμα επίπεδα *IFN γ* .⁵ Συνεπώς, η ανεύρεση με ELISA υψηλών τιμών *IFN γ* στο πλάσμα αποτελεί ισχυρή ένδειξη για τη διάγνωση της νόσου.¹² Περισσότερο εξειδικευμένος έλεγχος είναι αναγκαίος και, συγκεκριμένα, η DNA ανάλυση, για να προσδιοριστεί η ακριβής γενετική αιτιολογία της νόσου σε κάθε ασθενή.

Στην περίπτωση των ασθενών μας, από νωρίς είχε γίνει η διαγνωστική σκέψη της ύπαρξης ανοσοποιητικής διαταραχής. Ο έλεγχος για ανοσοανεπάρκεια απέτυχε να αναδείξει ένα αναγνωρίσιμο με τα τότε δεδομένα έλλειμμα στην παραγωγή ανοσοσφαιρινών, στη λειτουργία των T ή B-λεμφοκυττάρων και στη λειτουργία των πολυμορφοκυττάρων. Ο προσδιορισμός της κυτταροκίνης *IFN γ* , δυνατός μόνο στο δεύτερο παιδί, έδειξε πολύ υψηλά επίπεδα. Τα παιδιά κατέληξαν με τη διάγνωση «πιθανή ανεπάρκεια φαγοκυττάρωσης». Περίπου 10 χρόνια αργότερα, ζητήθηκε από τον Jean-Laurent Casanova ο έλεγχος του γονιδίου *IFN γ R₁*, ο οποίος αποκάλυψε την ύπαρξη της ίδιας μετάλλαξης (CS: 106_107insT/197A>G, PS: 106_107insT/197A>G) και στα δύο παιδιά, θέτοντας τη διάγνωση της διαταραχής των μακροφάγων και διευκρινίζοντας την αιτιολογία της.

Θεραπευτικά, καίριας σημασίας είναι η κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή βάσει της ευαισθησίας των απομονούμενων τύπων του μυκοβακτηριδίου. Η πλήρης έλλειψη των *IFN γ R₁* και *IFN γ R₂* προδιαθέτει σε κεραυνοβόλο λοίμωξη, που μπορεί να είναι ανθεκτική στα αντιβιοτικά. Ορισμένοι ασθενείς ανταποκρίνονται αρχικά, ωστόσο πλήρης ύφεση επιτυγχάνεται σπάνια. Αν διακοπούν τα αντιβιοτικά, οι υποτροπές αποτελούν τον κανόνα. Συνιστάται η χορήγηση χημειοπροφύλαξης για παρατεταμέ-

νες περιόδους. Εμβολιασμός με BCG αντενδείκνυται απολύτως και συνιστάται η αποφυγή άλλων εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς. Η χορήγηση *IFN γ* είναι αναποτελεσματική, λόγω έλλειψης των ειδικών λειτουργικών υποδοχέων. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών θεωρείται θεραπεία εκλογής. Γονιδιακή θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί στο μέλλον, αλλά χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να γίνει πραγματικότητα η πιθανότητα αυτή.^{3,7}

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε πολύ τους Καίτη Μανταλενάκη, Μαρία Καλμαντή και Stefan Strobel για τις διαγνωστικές σκέψεις και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών, τον Jean-Laurent Casanova για την DNA ανάλυση και την Κ. Χωραφοπούλου για τη γραμματειακή υποστήριξη. Ο εξειδικευμένος εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με την κάλυψη του προγράμματος "European Initiative for Primary Immunodeficiencies" (EURO-PID).

ABSTRACT

Interferon- γ deficiency (IFN γ R) in two children of a Greek family

M. KANARIOU,¹ A. MITSIKA,¹ M. LIATSI,¹ N. MANOLAKI²

¹Department of Immunology-Histocompatibility,
²1st Pediatric Clinic, University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(3):302-306

The cases of two male siblings with interferon- γ (IFN γ) receptor deficiency are described. In the early '90s, the boys died early with the diagnosis of "possible macrophage deficiency", as the identification of the disorder was not feasible at that time. Both children developed normally up to the ages of 2.5 years and 15 months respectively, when they presented with fever, weight loss, lymphadenopathy, increased levels of inflammation markers and raised immunoglobulins. The diagnosis of chronic multifocal osteomyelitis due to *Mycobacterium fortuitum* was confirmed in the elder child, who responded, initially, to antimycobacterium chemotherapy and lived with relapses and remission for the next 3 years. The younger child developed *Salmonella enteritidis* septicemia and despite antibiotic treatment died 3 months later.

Key words: Interferon- γ receptor (IFN γ R) deficiency, *Mycobacterium fortuitum*, *Salmonella enteritidis*

Βιβλιογραφία

1. JOUANGUY E, ALTERE F, LAMHAMEDIS, REVY P, EMILE JF, NEWPORT M ET AL. Interferon- γ receptor deficiency in an infant with fatal *Bacillus calmette-Guerin* infection. *N Engl J Med* 1996, 335:1956–1961
2. NEWPORT MJ, HUXLEY CM, HUSTON S, HAWRYLOWICZ CM, OOSTRA AB, WILLIAMSON R ET AL. A mutation in the interferon- γ receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996, 335:1941–1949
3. ROESLER J, KOFINK B, WENDISCH J, HEYDEN S, PAUL D, FRIEDRICH W ET AL. *Listeria monocytogenes* and recurrent mycobacterial infections in a child with complete interferon- γ receptor (IFN γ R1) deficiency: Mutational analysis and evaluation of therapeutic options. *Exp Hematol* 1999, 27:1368–1374
4. VILLELA A, PICARD C, JOUANGUY E, DUPUIS S, POPKO S, ABUGHALI N ET AL. Recurrent *Mycobacterium avium* osteomyelitis associated with a novel dominant interferon gamma receptor mutation. *Pediatrics* 2001, 107:e47
5. HOLLAND SM, DORMAN SE, KWON A, PITHA-ROWE IF, FRUCHT DM, GERSTBERGER SM ET AL. Abnormal regulation of interferon- γ , interleukin-12 and tumor necrosis factor- α in human interferon- γ receptor 1 deficiency. *J Infect Dis* 1998, 178:1095–1104
6. LEVIN M, NEWPORT MJ, D'SOUZA S, KALABALIKIS P, BROWN IN, LENICKER HM ET AL. Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood: A human mycobacterial susceptibility gene? *Lancet* 1995, 345:79–83
7. REMUS N, REICHENBACH J, PICARD C, RIETSCHEL C, WOOD P, LAMMAS D ET AL. Impaired interferon gamma mediated immunity and susceptibility to mycobacterial infection in childhood. *Pediatr Res* 2001, 50:8–13
8. CASANOVA JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Swiss Med Wkly* 2001, 131:445–454
9. DOFFINGER R, DUPUIS S, PICARD C, FIESCHI C, FEINBERG J, BARNAS-MORALES G ET AL. Inherited disorders of IL-12 and IFN-gamma mediated immunity: a molecular genetics update. *Mol Immunol* 2002, 38:903–909
10. DORMAN SE, UZEL G, ROESLER J, BRADLEY JS, BASTIAN J, BILLMAN G ET AL. Viral infections in interferon-gamma receptor deficiency. *J Pediatr* 1999, 135:640–643
11. JOUANGUY E, LAMHANMEDI S, LAMMAS D. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 1999, 21:370–378
12. FIESCHI C, DUPUIS S, SMITH E, HOLLAND SM, CASANOVA JL. High levels of interferon gamma in the plasma of patients with complete interferon gamma-receptor deficiency. *Pediatrics* 2001, 107:e48

Corresponding author:

M.G. Kanariou, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Thivon and Papadiamadopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: mkanariou@hol.gr