



IPOPI

**INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES**

HYPER IGM SYNDRÓM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Táto publikácia vznikla vďaka štedrému edukačnému grantu poskytnutému spoločnosťou CSL Behring.



HYPER IGM SYNDRÓM

Táto príručka je určená pacientom a ich rodinám a nenahrádza odporúčania klinického imunológa.



K DISPOZÍCII SÚ TIEŽ:

- .BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA
- .CHRONICKÁ GRANULÓMOVÁ CHOROBA
- .X-VIAZANÁ AGAMAGLOBULINÉMIA
- .WISKOTTOV - ALDRICHOV SYNDRÓM
- .ŤAŽKÁ KOMBINOVANÁ IMUNODEFICIENCIA

Grafické spracovanie a tlač: TIP. ALA snc (Taliansko)
www.tipolito-ala.it



HYPER IGM SYNDRÓM

Pacienti s Hyper IgM (HIM) syndrómom nedokážu tzv. prepnúť tvorbu protilátok (imunoglobulínov) z IgM na IgG, IgA a IgE. Dôsledkom sú znížené hodnoty IgG a IgA a normálne alebo zvýšené hodnoty IgM. Príčinou Hyper IgM syndrómu je viacero rozličných genetických porúch. Najčastejšia forma je zdedená ako porucha viazaná na chromozóm X a postihuje iba chlapcov. Väčšina ostatných typov tohto syndrómu je dedičná autozómovo recesívne a môžu nimi trpieť obe pohlavia. Autozómovo recesívna dedičnosť znamená, že osoba musí zdediť dve zmenené (mutované) kópie určitého génu (t.j. od každého z rodičov dostane po jednej zmenenej kópii génu) na to, aby sa choroba prejavila.

DEFINÍCIA

Pacienti s Hyper IGM (HIM) syndrómom nedokážu tzv. prepnúť tvorbu protilátok (imunoglobulínov) z IgM na IgG, IgA a IgE. Dôsledkom sú znížené hodnoty IgG a IgA a normálne alebo zvýšené hodnoty IgM. B lymfocyty dokážu vytvárať protilátky typu IgM samostatne, no aby dokázali „prepnúť“ tvorbu protilátok z IgM na IgG, IgA a IgE potrebujú aktívnu pomoc T lymfocytov. Hyper IgM syndróm je dôsledkom viacerých genetických porúch, ktoré ovplyvňujú spoluprácu medzi T lymfocytmi a B lymfocytmi.

Príčinou najčastejšej formy HIM je nedostatok alebo porucha proteínu, ktorý sa nachádza na povrchu aktivovaných T lymfocytov. Tento proteín sa volá „CD40 ligand“, pretože sa viaže na proteín CD40 na B lymfocytoch. CD40 ligand je produkovaný génom na chromozóme X. Preto sa táto primárna imunodeficiencia dedí ako ochorenie viazané na chromozóm X a zvyčajne sa vyskytuje iba u chlapcov. Kvôli nedostatku CD40 ligandu, T lymfocyty postihnutých chlapcov nedokážu dať pokyn B lymfocytom, aby „prepli“ produkciu imunoglobulínov z IgM na IgG, IgA a IgE. CD40 ligand hrá dôležitú úlohu aj pri plnení ďalších úloh T lymfocytmi, preto T lymfocyty pacientov s XHIM nedokážu poskytnúť organizmu dostatočnú ochranu.

HYPER IGM SYNDRÓM

Iné formy HIM syndrómu sa dedia autozómovo recesívne a postihujú mužov aj ženy. Molekulárne príčiny niektorých iných foriem HIM sú už tiež známe. Vznikajú ako dôsledok mutácií génov, ktoré sú súčasťou signálnej dráhy CD40. Genetické mutácie CD40 sú veľmi zriedkavé a popísané iba v niekoľkých rodinách. Výsledné ochorenie je temer totožné s XHIM, pretože napriek prítomnosti CD40 ligandu, na T lymfocytoch, na B lymfocytoch a ďalších bunkách imunitného systému sa CD40 vôbec nenachádza alebo riadne nefunguje. Na prepnutie produkcie protilátok z IgM na IgG, IgG a IgA potrebujú B lymfocyty dva gény – AID a UNG. U pacientov s HIM syndrómom nachádzame mutácie v oboch. Funkcia týchto génov sa obmedzuje na prepínanie tvorby protilátok, preto neznemožňujú ďalšie funkcie T lymfocytov viazané na CD40 ligand. Pacienti s týmito syndrómami pravdepodobne nebudú trpieť infekciami, proti ktorým bojujú T bunky.

Pri jednej z foriem HIM spojenej s ochorením kože, ktoré sa volá ektodermálna dysplázia, bola zistená mutácia iného na X viazaného génu, potrebného pre aktiváciu signálnej molekuly NF- κ B. Pacienti s touto imunodeficienciou majú okrem ďalších abnormalít aj riedke vlasy a kužeľovité zuby. NF- κ B sa aktivuje prostredníctvom CD40 a je nevyhnutnou súčasťou signálnej dráhy vedúcej k prepnutiu protilátok. Aktivuje sa tiež inými signálnymi dráhami dôležitými pre boj s infekciami. Preto sú chlapci postihnutí týmto ochorením náchylní na viaceré vážne infekcie.

KLINICKÝ OBRAZ

U väčšiny pacientov s Hyper IgM (HIM) syndrómom sa klinické prejavy rozvinú v prvom alebo druhom roku života. Najčastejším problémom je zvýšená náchylnosť na infekcie vrátane opakovaných infekcií horných a dolných dýchacích ciest. Infekcie sú vo väčšine prípadov spôsobené baktériami, príčinou vážnych infekcií však môže byť celá škála iných mikroorganizmov. Napríklad pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci* je oportúnna infekcia, ktorá sa relatívne často vyskytuje počas prvého roka života a môže

byť prvým náznakom, že dieťa trpí na chromozóm X viazanou formou HIM syndrómu (XHIM).

Vírusy ako cytomegalovírus a kvasinky, napríklad *Cryptococcus* môžu byť príčinou pľúcnych infekcií. U niektorých pacientov sa stretávame s ťažkosťami v oblasti tráviaceho traktu, najčastejšie hnačkou a malabsorpciou. Jednou z hlavných príčin gastrointestinálnych symptómov pri XHIM je parazit kryptosporídium, spôsobujúci cholangitídu, závažné ochorenie pečene.

U približne polovice pacientov s XHIM sa vyvinie neutropénia (nízky počet bielych krviniek), a to buď prechodne alebo trvalo. Príčina neutropénie nie je známa, väčšina pacientov však reaguje na liečbu G-CSF, rastovým faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov. Neutropénia je často sprevádzaná vredmi v ústach, proktitídou (zápalom a vredmi v análnom otvore) a kožnými infekciami. Zväčšenie lymfatických uzlín sa u pacientov s autozómne recesívnym HIM syndrómom vyskytuje častejšie ako pri iných imunodeficienciách. Pacienti majú zväčšené krčné mandle, veľkú slezinu a pečeň a zväčšené lymfatické uzliny. U pacientov s HIM syndrómom sa môžu vyskytovať autoimunitné ochorenia. Medzi ich prejavy patrí chronická artritída, nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), hemolytická anémia, znížená funkcia štítnej žľazy (hypotyreozmus) a ochorenie obličiek.

DIAGNOSTIKA

Diagnózu X viazaného Hyper IgM (XHIM) syndrómu je potrebné zväziť u každého chlapca s agamglobulinémiou charakterizovanou nízkym alebo nulovým IgG a IGA a normálnym alebo zvýšeným IgM. Charakteristickým nálezom je porucha expresie CD40 ligandu na aktivovaných T lymfocytoch. U niektorých pacientov s inými formami imunodeficiencie sa však stretávame s podstatne zníženou expresiou ligandu CD40, no gén pre CD40 ligand je úplne v poriadku. Konečná diagnóza XHIM syndrómu sa preto opiera o zistenie mutácie génu pre CD40 ligand. Tento typ DNA analýzy sa vykonáva v niekoľkých špecializovaných laboratóriách.

HYPER IGM SYNDRÓM

O autozómne recesívnych formách HIM uvažujeme vtedy, keď má pacient charakteristické symptómy XHIM, no je ženského pohlavia a/alebo má normálny gén pre CD40 ligand s normálnou expresiou na aktivovaných T lymfocytoch. Na ďalšiu X viazanú formu HIM - ektodermálnu dyspláziu s imunitnou nedostatočnosťou poukazujú prejavy ektodermálnej dysplázie (napr. riedke vlasy a kužeľovité zuby) a opakované infekcie, normálna alebo zvýšená hladina IgM a nízka hladina IgG, IgA a IgE.

Diagnózu rozličných foriem autozómne recesívnych HIM alebo ektodermálnej dysplázie s imunodeficitom potvrdí analýza mutácií génov, o ktorých vieme, že tieto ochorenia spôsobujú.

DEDIČNOSŤ

Na X viazaný Hyper IgM syndróm (XHIM) a ektodermálna dysplázia sú imunodeficiencie zdedené ako X-viazané recesívne poruchy. Preto nimi môžu trpieť iba chlapci. Keďže ide o dedičné ochorenia prenášané vo viazanosti na chromozóm X, v rodine sa môžu vyskytovať bratia alebo ujovia z matkinej strany (matkini bratia) s obdobným ochorením. Rovnako ako pri iných na X viazaných poruchách, iní členovia rodiny nemusia byť postihnutí.

Autozómne recesívna forma HIM pre svoj vznik vyžaduje mutáciu oboch chromozómov, preto sa vyskytuje zriedkavejšie ako ochorenia viazané na chromozóm X. Ak vieme, aká konkrétna mutácia sa v danej rodine vyskytuje, môžeme vykonať prenatálnu diagnostiku alebo vyšetrením členov rodiny zistiť, či sú prenášačmi tejto mutácie.

LIEČBA

Pacienti trpiaci Hyper IgM (HIM) syndrómom majú závažný nedostatok IgG. Pravidelné podávanie imunoglobulínu každé 3 až 4 týždne veľmi účinne znižuje počet infekcií. Liečbou sa nahrádza chýbajúci IgG a často vedie aj k normalizácii hladiny IgM v sére. Pacienti s XHIM syndrómom sú vo zvýšenej miere náchylní na zápal pľúc (pneumóniu) spôsobenú *Pneumocystis jiroveci*, preto lekári často zahajujú profylaktickú (preventívnu) liečbu tejto pneumónie antibiotikom trimetoprim-sulfametoxazol ihneď po stanovení diagnózy XHIM syndrómu. Liečba intravenózne podávanými imunoglobulínmi priaznivo ovplyvňuje aj neutropéniu. Pacientom s pretrvávajúcou neutropéniou môžu pomôcť lieky stimulujúce granulocytové kolónie (G-CSF). Liečba G-CSF je vhodná iba pre niektorých pacientov a dlhodobo sa neodporúča. Chlapci trpiaci HIM, rovnako ako iní pacienti s primárnymi imunodeficienciami by nemali byť zaočkovaní živými vírusovými vakcínami, kvôli teoretickej možnosti, že kmeň vírusu vo vakcína vyvolá ochorenie. Dôležité je tiež zabrániť kontaminácii pitnej vody kryptosporídiom, keďže tento parazit môže vyvolať vážne problémy v tráviacom trakte a chronické ochorenie pečene. Rodina by sa mala obrátiť na úrady zodpovedné za dodávku pitnej vody do oblasti, v ktorej žijú a zistiť, či je voda bezpečná a bola testovaná na kryptosporídiom.

HYPER IGM SYNDRÓM

Pacienti s XHIM okrem protilátkovej deficiencie trpia aj poruchami funkcie T lymfocytov, pacienti s ektodermálnou dyspláziou a imunodeficienciou majú postihnuté aj iné zložky imunitného systému. Liečba imunoglobulínom ich preto nemusí úplne ochrániť pred všetkými infekciami. V ostatnom období sa presadzuje transplantácia kmeňových buniek kostnej drene alebo pupečníkovej krvi. Viac ako tucet pacientov s XHIM podstúpilo s vynikajúcimi výsledkami transplantáciu kmeňových buniek od HLA zhodného darcu – súrodenca. Úplné vyliečenie tohto ochorenia je teda možné. Úspešne sa tiež realizovali transplantácie kmeňových buniek z pupečníkovej krvi, pri úplnej alebo čiastočnej zhode, ktoré viedli k úplnej obnove imunity. Zhodné nepríbuzenské transplantácie sú temer také úspešné ako transplantácie medzi zhodnými súrodencami. Po transplantácii pacientov s XHIM syndrómom je kvôli veľmi silným reakciám T buniek proti transplantovaným orgánom zvyčajne potrebné podávanie imunosupresív (liekov potláčajúcich imunitu) alebo nízкодávková rádioterapia.

PROGNÓZA

Napriek tomu, že pacienti s Hyper IgM syndrómom v nedostatočnej miere vytvárajú protilátky IgG a IgA a v niektorých prípadoch sú postihnuté aj ďalšie funkcie T lymfocytov (XHIM), k dispozícii je množstvo účinných metód liečby, vďaka ktorým môžu tieto deti vyrásť v šťastných a úspešných dospelých.

Celosvetová organizácia usilujúca sa o zlepšenie kvality života ľudí s primárnymi imunodeficienciami.

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI je charitatívna organizácia registrovaná vo Veľkej Británii,
registračné číslo 1058005



Copyright 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.

Sprievodca primárnymi imunodeficienciami pre pacientov a ich rodiny, na základe ktorej vznikol tento materiál, bol vytvorený Immune Deficiency Foundation za podpory Baxter Healthcare Corporation.