

SINDROM POVIŠENOG IgM

*Brošura je namenjena pacijentima i njihovim porodicama
i ne može da zameni savete i predloge za lečenje kliničkog imunologa*

Sindrom povišenog IgM
(Hyper IgM Syndrome)

Druga izdanja :

Obična Promenljiva Imunodeficijencija
(COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY)

Hronična Granulomatozna Bolest
(CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE)

X - vezana Agamaglobulinemija
(X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA)

Viskot-Oldrič sindrom
(WISKOTT-ALDRICH SYNDROME)

Teška kombinovana imunodeficijencija
(SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY)



SINDROM POVIŠENOOG IgM

DEFINICIJA

Sindrom povišenog IgM (Hyper IgM Syndrome) karakteriše nemogućnost imunog sistema u organizmu pacijenta da u vreme odbrane od različitih mikroorganizama koji ga napadaju, preusmeri proizvodnju antitela (tj. imunoglobulina) sa imunoglobulinom M (IgM) na imunoglobuline G, A ili E (IgG, IgA, IgE). Kao rezultat, javlja se smanjena koncentracija IgG i IgA i normalna ili povećana koncentracija IgM u organizmu ovih pacijenata. Brojni genetski faktori mogu uzrokovati pojavu Sindroma povišenog IgM (Hyper IgM Syndrome). Najčešći oblik ovog sindroma je naslednog karaktera, prenosi se preko X hromozoma i pogoda samo dečake. Ostali oblici se nasleđuju uglavnom autozomalnim odstupanjem (autozomal recessive), a pogadaju i dečake i devojčice.

Kod pacijenata sa Sindromom povišenog IgM, B limfociti (celije - prenosnici antitela do mesta infekcije) mogu i sami da proizvode antitela tipa IgM, ali uz određenu pomoć T limfocita (ove celije uništavaju mikroorganizam/antigen-izazivač infekcije, pa ih još zovu „celije ubice“); pomoć je potrebna upravo prilikom preusmeravanja proizvodnje antitela sa IgM na IgG, IgA ili IgE. Kada ovaj mehanizam ne funkcioniše javlja se

Sindrom povišenog IgM sa mnoštvom različitih genetskih defekata koji pogadaju interakciju između T i B limfocita.

Najčešća forma Hyper IgM sindroma (Hyper IgMS) odlikuje se poremećajem ili potpunim nedostatkom određenog proteina koji se nalazi na površini aktiviranog T limfocita. Taj protein se zove "CD40 ligand" i on se zapravo vezuje za protein na površini B limfocita koji se takođe zove CD40. Ligand CD40 nastaje pod uticajem gena koji se nalazi na X hromozomu. Kod pacijenata sa Sindromom povišenog IgM (Hyper IgMS) ovaj gen je oštećen, zbog čega se ova primarna imunodeficijencija nasleđuje recesivno kao X vezana i obično se može ispoljiti samo kod dečaka. Usled nedostatka CD40 liganda, T limfociti kod ovih pacijenata, nisu u mogućnosti da utiču na B limfocite da preusmere proizvodnju antitela sa IgM na IgG, IgA ili IgE. Takođe, ligand CD40 je važan i za druge funkcije T limfocita, tako da pacijenti sa X vezanim sindromom povišenog IgM (X-HIM) imaju poremećaje i nekih drugih (npr. Zaštitnih) funkcija T limfocita.

Ostale forme Hyper IgM sindroma nasleđuju se autozomalno recesivno i mogu se javiti i kod dečaka i kod devojčica. Otkrivene su molekularne osnove i za neke nove forme koje rezultuju pojavom defekata na genima koji kontrolišu put prenošenja signala do CD40 liganda ka CD40 proteinu smeštenom na B limfocitu. Genetski defekti kod CD40 su veoma retki i opisani su samo kod nekoliko porodica, kod kojih se javlja skoro potpuno ista bolest kao Hyper IgM sindrom: iako je CD40 prisutan na T limfocitima, CD40 na B limfocitima ili na drugim ćelijama imunog sistema ili nije prisutan ili ne funkcioniše normalno.

Identifikovana su još dva gena (AID i UNG) koji su neophodni B limfocitima da bi preusmerili proizvodnju antitela sa IgM na IgG, IgA ili IgE. Kod pacijenata sa Hyper IgM sindromom otkriveno je da imaju deficit oba ova gena. Kako je funkcija ovih gena ograničena samo na preusmeravanje proizvodnje antitela, ostale funkcije CD40 liganda na T

limfocitima nisu ugrožene. Zbog toga ovi pacijenti retko bivaju inficirani mikroorganizmima koje kontrolišu T ćelije.

Konačno, defekt jednog drugog, X vezanog gena, neophodnog za aktivaciju signalizacije molekula NF- κ B identifikovan je kod oblika Hyper IgM sindroma koji se ispoljava zajedno sa kožnim oboljenjem zvanim ektodermalna displazija. Pacijenti imaju imunodeficijenciju praćenu retkom kosom i koničnim zubima pored drugih nepravilnosti. NF- κ B se aktivira pomoću CD40 i neophodno je da taj signalni put na kraju rezultuje preusmeravanjem proizvodnje antitela. NF- κ B se takođe može aktivirati i pomoću drugih signalnih puteva koji su bitni u borbi protiv infekcija. Zbog svega ovoga ovi dečaci su osetljivi na veliki broj ozbiljnih infekcija.

KLINIČKA SLIKA

Većina pacijenata sa Hyper IgM sindromom razvije kliničke simptome već tokom prve ili druge godine života. Najčešći problem je povećana osetljivost na infekcije, uključujući ponovljene infekcije gornjih i donjih disajnih puteva. Najčešći uzročnici su bakterije, ali i širok spektar drugih mikroorganizama može izazvati ozbiljne infekcije. Na primer, pneumonija izazvana bakterijom *Pneumocystis jeruvesi* (carinii) relativno je česta u prvoj godini života i ona može biti prvi povod za sumnju da dete ima X vezani oblik Hyper IgM sindroma. Infekcije pluća takođe mogu biti uzrokovane virusima kao što je CMV (Cytomegalovirus) ili gljivicama kao što je *Cryptococcus*. Od gastrointestinalih poremećaja najčešće se javljaju dijareja i malapsorpcija. Jedan od ključnih mikroorganizama uzročnika GIT poremećaja kod pacijenata sa Hyper IgM sindromom je *Cryptosporidium* koji može uzrokovati **sclerosing cholangitis** kao i ozbiljnu bolest jetre.

Otprilike polovina pacijenata sa Hyper IgM sindromom razvije prolaznu ili trajnu neutropeniju (nizak nivo belih krvnih zrnaca). Uzrok pojave

neutropenije je nepoznat iako većina pacijenata pozitivno reaguje na tretman kolonostimulirajućim faktorom G-CSF. Neutropenija se često javlja udružena sa oralnim čirevima (ulcerima), proktitisima (upala i gnojne infekcije rektuma) i infekcijama kože. Uvećanje limfnih čvorova se češće sreće kod pacijenata sa autozomalno recesivnim Hyper IgM sindromom nego kod drugih oblika primarnih imunodeficijencija.

Kao rezultat toga, pacijenti često imaju uvećane tonzile (krajnike), slezinu i jetru kao i uvećane limfne čvorove.

Autoimuni poremećaji se takoče mogu pojaviti kod Hyper IgM pacijenata, koji se manifestuju hroničnim artritisom, trombocitopenijom (smanjen broj krvnih pločica-trombocita), hemolitičkom anemijom, hipotireoidizmom (umanjena funkcija štitaste žlezde) i bolestima bubrega.

DIJAGNOSTIKOVANJE

Dijagnostikovanje X vezanog Hyper IgM sindroma trebalo bi razmotriti kod svakog dečaka kod koga se pojavi hipogamaglobulinemija, koju karakteriše smanjeno prisustvo ili potpuno odsustvo IgG i IgA i normalni ili povećani sadržaj IgM antitela. Takođe, karakteristika ovog sindroma bila bi i nemogućnost ispoljavanja CD40 liganda na aktiviranim T ćelijama. Neki pacijenti sa drugim oblicima imunodeficijencija takođe mogu imati značajno smanjenu ekspresiju liganda CD40 iako je njihov gen za produkciju ovog liganda savršeno normalan. Zbog toga, krajnja dijagnoza Hyper IgM sindroma zavisi od toga da li je utvrđena mutacija gena odgovornog za CD40 ligand. Ova vrsta DNK analize može biti urađena u nekoliko specijalizovanih laboratorijskih ustanova u svetu.

Forma Hyper IgM sindroma koja se nasleđuje autozomalno recesivno može se očekivati ukoliko pacijent ima izložene karakteristike ovog sindroma i ukoliko je u pitanju pacijent ženskog pola koji ima normalne

gene za CD40 ligand sa normalnom ekspresijom na aktiviranim T limfocitima.

Ektodermalna displazija sa imunodeficijencijom - još jedna forma X vezanog Hyper IgM sindroma, može se očekivati kod pacijenta kome je lice zahvaćeno ektodermalnom displazijom (na primer retka kosa i konični zubi) i kod koga se javljaju ponovljene infekcije, koji ima normalni ili povećani nivo IgM kao i nizak nivo IgG, IgA i IgE.

Dijagnoze različitih oblika autozomalno recesivnog Hyper IgM sindroma ili ektodermalne displazije sa imunodeficijencijom mogu biti potvrđene analizama mutacija gena za koje se zna da uzrokuju pojavu ovih poremećaja.

NASLEDJIVANJE

X vezani sindrom povišenog IgM (XHIM) i ektodermalna displazija sa imunodeficijencijom nasleđuju se recesivno kao X-vezani poremećaji, pa zato samo dečaci bivaju pogodjeni ovom bolešću. Pošto su ovo nasledna oboljenja, koja se nasleđuju recesivno, vezano za X hromozom, može se desiti da postoje braća u porodici ili ujaci (mamina braća) koji imaju sličnu kliničku sliku. Takođe, kao i kod drugih X-vezanih poremećaja, i ovde se može desiti da drugih "naslednika" ovog poremećaja u porodici nema.

Pošto su, kod autozomalno recesivnih formi Hyper IgM sindroma, geni oba hromozoma zahvaćeni mutacijom, oni se ređe sreću u odnosu na X vezane poremećaje. Ukoliko je potpuno poznata mutacija na zahvaćenom genu, moguće je postaviti dijagnoze prenatalno ili testirati članove porodice u cilju otkrivanja da li među njima ima nosioca mutacije.

TERAPIJSKI TRETMAN

Osobe sa Hyper IgM sindromom karakteriše u značajnoj meri nedostatak imunoglobulina tipa IgG. Redovna supstitucionna terapija imunoglobulinima, na svake 3-4 nedelje efikasna je u smanjenju broja infekcija. Imunoglobulini nadoknađuju IgG koji nedostaje i vrlo često redukuju ili normalizuju nivo IgM antitela. Obzirom da ove osobe takođe imaju i značajno povećanu osetljivost na bakteriju *Pneumocystis jeruvesi* (carinii) – izazivača pneumonije, mnogi pedijatri smatraju da treba sprovesti profilaksu, tj. preventivni tretman kod dece na bazi trimetoprima-sulfametoksazola (Bactrim, Septra) i to odmah nakon postavljanja dijagnoze X vezane Hyper IgM. Ponekad se i neutropenija može poboljšati tokom tretmana imunoglobulinima.

Osobe sa trajnom neutropenijom takođe mogu dati pozitivan odgovor na terapiju granulocitnim kolonostimulirajućim faktorom (G-CSF). Ipak, terapija GCSF-om je neophodna samo kod određenih, specifičnih pacijenata i obično se ne preporučuje u dužem vremenskom periodu.

Dečaci sa Hyper IgM sindromom, kao i drugi pacijenti sa primarnim imunodeficiencijama, ne bi trebalo da primaju vakcine sa živim virusima pošto postoji mogućnost da izazovu bolest na umesto da njihov organizam imunizuju. Takođe je važno da se maksimalno smanji mogućnost korišćenja vode za piće koja je kontaminirana bakterijom *Cryptosporidium* jer bi to moglo da izazove ozbiljne gastrointestinalne simptome i hroničnu bolest jetre. U tom smislu, porodica bi trebalo da bude proaktivna i da se rasprita kod ovlašćenih za lokalno snabdevanje vodom da li je voda sigurna i da li je testirana na *Cryptosporidium*.

Pacijenti sa Hyper IgM sindromom imaju poremećaj funkcije T limfocita zajedno sa deficitom antitela, ali pacijenti sa ektodermalnom displazijom imaju defekte u drugim aspektima njihovog imunog sistema. Tretman imunoglobulinima, kod ovih drugih, možda neće potpuno zaštititi pacijente od svih infekcija. Poslednjih godina češće se preporučuju transplatacija

kostne srži ili transplantacija matičnih ćelija iz krvi. Više desetina osoba sa Hyper IgM sindromom primila je kostnu srž od HLA identičnog srodnika sa velikim uspehom. Na ovaj način se omogućava trajno izlečenje. Transplantacija matičnih ćelija krvi, delimično ili potpuno odgovarajućih donatora takođe se pokazala uspešnom, rezltujući potpunom rekonstrukcijom imunog sistema. Transplantati donatora koji nisu u srodstvu sa pacijentom (matched unrelated donor transplants-MUD) pokazuju skoro istovetni uspeh kao i transplantati srodnika koji se potpuno poklapaju. Obzirom da osobe sa Hyper IgM sindromom mogu imati snažan odgovor T ćelija na transplantirani organ, uključujući i transplantiranu kostnu srž, u tim slučajevima se preporučuju i imunosupresivni lekovi ili niske doze zračenja.

OČEKIVANJA

Iako pacijenti sa Hyper IgM sindromom mogu imati poremećaj u produkciji IgG i IgA antitela, u nekim aspektima i poremećaj funkcije T limfocita, postoji dovoljan broj efektivnih tretmana za njih, što dozvoljava ovoj deci da porastu u srećne i uspešne ljude.

BELEŠKE

BELEŠKE

BELEŠKE