



IPOPI

**INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES**

SINDROMUL DE HIPER - IgM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Publicarea acestei broșuri a fost posibilă datorită unui generos grant educațional din partea CSL Behring



SINDROMUL DE HIPER - IgM

Această broșură se adresează pacienților și familiilor acestora,
și nu înlocuiește recomandările medicului imunolog



ALTE BROȘURI LA DISPOZIȚIA DUMNEAVOASTRĂ:

- .IMUNODEFICIENȚA COMUNĂ VARIABILĂ
- .BOALA GRANULOMATOASĂ CRONICĂ
- .AGAMAGLOBULINEMIA X-LINKATĂ
- .SINDROMUL WISKOTT-ALDRICH
- .IMUNODEFICIENȚA COMBINATĂ SEVERĂ

Prima editie (2008) Grafic Project si printare Graphic Project & Printing: TIP, ALA snc (Italia) www.tipolito-ala.it
Doua editie (2014) Graphic Project modernizare: luisbordalo.com (Portugalia)



SINDROMUL DE HIPER - IgM

Pacienții cu Sindromul de Hiper-IgM prezintă incapacitatea de a comuta producția de anticorpi (imunoglobuline) din IgM în IgG, IgA și IgE. Prin urmare, acești pacienți au un nivel redus de IgG și IgA și un nivel normal sau ridicat de IgM. Sindromul de hiper-IgM este determinat de mai multe tipuri de defecte genetice. Cea mai comună formă se transmite X-linkat și deci afectează numai băieții. Cea mai mare parte a celorlalte forme de boală se transmit autozomal recesiv și afectează atât fetele cât și băieții.

DEFINIȚIE

Pacienții cu sindrom de hiper-IgM prezintă incapacitatea de a comuta producția lor de anticorpi (imunoglobuline) din IgM în IgG, IgA și IgE. În consecință, pacienții cu această imunodeficiență primară, au un nivel scăzut de IgG și IgA seric și un nivel normal sau ridicat de IgM. Limfocitele B pot produce proprii anticorpi IgM, dar este necesară cooperarea cu limfocitele T pentru a comuta producția de anticorpi de tip IgM în IgG, IgA și IgE. Sindromul de hiper-IgM este determinat de mai multe tipuri de defecte genetice care perturbă interacțiunea dintre limfocitele B și T.

Forma cea mai comună a sindromului de hiper-IgM este cauzată de deficitul unei proteine care se găsește pe suprafața limfocitelor T activate. Această proteină se numește “CD40 ligand”, deoarece se leagă de o proteină de pe limfocitul B, numită CD40. CD40 ligandul este codificat de o genă de pe cromozomul X. Prin urmare, această imunodeficiență primară se transmite recesiv X-linkat și afectează de obicei numai băieții. Ca o consecință a deficienței lor în CD40 ligand, limfocitele T ale acestor pacienți sunt incapabile de a instrui limfocitele B să comute producția de imunoglobuline din IgM în IgG, IgA și IgE. De asemenea, CD40 ligandul

Sindromul De Hiper - IgM

este important pentru alte funcții ale limfocitului T, și prin urmare, pacienții cu sindrom de hiper IgM X-linkat (XHIM), au și defecte ale funcției limfocitelor T.

Celelalte forme ale sindromului HIM se transmit autozomal recesiv și afectează atât femeile cât și bărbații. Pentru unele forme ale sindromului HIM au fost identificate bazele moleculare. Aceste forme sunt determinate de defecte la nivelul genelor implicate în calea de semnalizare a CD40. Defectele genetice la nivelul CD40 sunt foarte rare și au fost descrise doar în câteva familii. Boala este similară sindromului XHIM, deoarece, deși CD40 ligandul este prezent pe limfocitul T, CD40 situat pe limfocitul B și pe alte celule ale sistemului imun, fie nu există, fie nu funcționează normal. Alte două gene (AID și UNG) sunt necesare limfocitului B în comutarea producției de anticorpi din IgM în IgG, IgA și IgE. Defecte ale acestor două gene au fost identificate la pacienți cu sindrom HIM. Deoarece funcția acestor gene este limitată doar la comutarea sintezei de anticorpi, celelalte funcții ale CD40 ligandului de pe limfocitele T nu sunt afectate, și prin urmare acești pacienți nu sunt susceptibili la infecțiile controlate de celulele T.

De asemenea, s-a mai identificat un defect la nivelul unei gene X-linkate necesară activării moleculei de semnalizare NF- κ B care determină o formă de HIM ce se asociază cu modificări ale pielii, numită displazie ectodermală. Pacienții prezintă pe lângă alte anomalii imunodeficiență, păr rar și dinți conici. NF- κ B este activat de CD40 și este necesar pentru calea de semnalizare implicată în comutarea sintezei de anticorpi. NF- κ B este activat, de asemenea, de alte căi de semnalizare care sunt importante în apărarea contra infecțiilor. De aceea, acești băieți afectați sunt susceptibili la diverse infecții severe.

PREZENTARE CLINICĂ

La cei mai mulți pacienți cu sindrom HIM simptomele clinice apar în primul sau cel de-al doilea an de viață. Manifestarea cea mai frecventă constă în susceptibilitatea crescută la infecții recurente ale tractului respirator inferior sau superior. Cei mai frecvenți agenți infecțioși sunt bacteriile. O varietate de alte microorganisme pot, de asemenea, să producă infecții grave. De exemplu, pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci* (carinii), o infecție oportunistă, este frecvent întâlnită în primul an de viață, iar prezența sa poate fi primul indiciu asupra faptului că acel copil prezintă forma X-lincată a sindromului HIM. Infecțiile pulmonare pot fi cauzate și de viruși, cum ar fi Cytomegalovirusul și funghi, de exemplu *Cryptococcus*. Unii pacienți pot prezenta probleme gastrointestinale, cel mai frecvent diaree și malabsorbție. Una dintre problemele cele mai serioase întâlnite la pacienții cu XHIM este colangita sclerozantă, o boală severă a ficatului, determinată de *Cryptosporidium*.

Aproximativ jumătate din pacienții cu XHIM dezvoltă neutropenie (număr scăzut al globulelor albe), care poate fi tranzitorie sau persistentă. Cauza neutropeniei este necunoscută deși cei mai mulți pacienți răspund la tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare, G-CSF. Neutropenia se asociază adesea cu ulcerații orale, proctită (inflamația și ulcerația rectului) și infecții ale pielii. Mărirea ganglionilor limfatici este mai frecvent întâlnită la pacienții cu sindrom HIM autozomal recesiv comparativ cu multe alte imunodeficiențe primare. Ca urmare, pacienții vor avea adesea amigdale mărite, splina și ficatul mari, și ganglioni limfatici măriți. De asemenea, pacienții cu HIM pot prezenta boli autoimune. Acestea se manifestă prin artrită cronică, scăderea numărului trombocitelor (trombocitopenie), anemie hemolitică, hipotiroidism și boli renale.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de sindrom HIM X-lincat trebuie luat în considerare la orice băiat care prezintă hipogamaglobulinemie, caracterizată prin IgG și IgA scăzute sau absente și valori normale sau ridicate ale IgM. Caracteristic este faptul că limfocitele T activate nu exprimă CD 40 ligandul .

De remarcat faptul că unii pacienți cu alte forme de imunodeficiență pot avea expresie semnificativ scăzută a CD40 ligand-ului cu deosebirea că la aceștia gena pentru CD40 ligand este perfect normală. De aceea, diagnosticul final de sindrom XHIM depinde de identificarea mutației la nivelul genei care afectează CD40 ligandul. Această analiză a ADN-ului poate fi realizată în câteva laboratoare specializate.

Formele de HIM autozomal recesive pot fi suspectate în cazurile în care un pacient are caracteristicile XHIM, dar este fie pacient de sex feminin și / sau are gena pentru CD40 ligand normală, cu o expresie normală a CD40 ligandului pe limfocitele T activate.

Displazia Ectodermală cu Imunodeficiență, o altă formă X-lincată a HIM, poate fi suspectată la un băiat care are trăsături de displazie ectodermală (de exemplu păr rar și dinți conici) și infecții recurente, valori normale sau ridicate ale IgM și scăzute ale IgG, IgA și IgE.

Diagnosticul diferitelor forme de HIM autosomal recesiv sau al Displaziei Ectodermale cu Imunodeficiență poate fi confirmat prin identificarea mutației la nivelul genei responsabile de apariția bolii respective.

TRANSMITEREA BOLII

Sindromul HIM X-lincat și Displazia Ectodermală cu Imunodeficiență se transmit similar bolilor recesive X-lincate. Prin urmare, doar băieții sunt afectați. Din moment ce acestea sunt boli ce se pot moșteni, transmise recesiv X-lincat, în familie pot exista frați sau unchi materni (frați ai mamei) care au manifestări clinice similare. Ca și în alte boli X-lincate, pot exista în familie și membrii neafecțați.

Deoarece formele autozomal recesive ale sindromului HIM necesită ca genele de pe ambii cromozomi să fie afectate, aceste boli sunt mai puțin frecvente decât formele X-lincate.

Dacă într-o familie se cunoaște mutația genei afectate, este posibil să se efectueze diagnosticul prenatal sau să se testeze membrii familiei pentru a se cunoaște dacă sunt purtători ai mutației.

TRATAMENT

Pacienții cu sindrom HIM au deficit sever de IgG. Tratamentul substitutiv regulat cu imunoglobuline la fiecare 3 - 4 săptămâni este eficient în reducerea numărului de infecții. Imunoglobulinele înlocuiesc lipsa de IgG și, de cele mai multe ori, duc la o reducere sau o normalizare a nivelului de IgM seric. Deoarece pacienții cu sindrom XHIM au o susceptibilitate marcată la pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci* (carinii), mulți medici sunt de părere că este important să se inițieze tratamentul profilactic sau preventiv al pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci* cu trimetoprim-sulfametoxazol (Sumetrolim sau Biseptol) de îndată ce diagnosticul de sindrom XHIM a

Sindromul De Hiper - IgM

fost stabilit. Uneori, neutropenia se ameliorează în timpul tratamentului cu IVIG. Pacienții cu neutropenie persistentă pot răspunde la terapia cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF). Cu toate acestea, tratamentul cu G-CSF trebuie efectuat numai la anumiți pacienți și nu este recomandat pe o perioadă lungă de timp. Băieții cu sindrom HIM, ca și alți pacienți cu imunodeficiență primară, nu trebuie să primească vaccinuri cu virusuri vii, deoarece există posibilitatea ca virusul să producă boala. Este de asemenea important să se prevină consumul de apă contaminată cu *Cryptosporidium*, deoarece expunerea la acest organism poate cauza simptome gastrointestinale grave și boală hepatică cronică. Familia ar trebui să contacteze autoritățile responsabile de alimentarea locală cu apă și să întrebe dacă apa este sigură și testată pentru *Cryptosporidium*.

Pacienții cu XHIM au defecte ale funcției limfocitelor T , pe lângă deficitul de anticorpi, iar pacienții cu Displazie Ectodermală cu Imunodeficiență prezintă și alte defecte ale sistemului imun. De aceea tratamentul cu imunoglobuline nu poate să protejeze complet acești pacienți împotriva tuturor infecțiilor. Acesta este motivul pentru care în ultimii ani se recomandă transplantul de maduvă hematogenă sau cel cu celule stem hematopoietice recoltate din sângele de cordon ombilical. Mulți pacienți cu sindrom XHIM au efectuat transplant de maduvă de la donator înrudit și HLA identic (frate), cu rezultate excelente. Aceasta a făcut posibil un tratament care să vindece această boală. Transplantul de celule stem hematopoietice din sângele de cordon ombilical, integral sau parțial compatibil, a fost efectuat, de asemenea, cu succes, conducând la reconstituirea întregului

sistem imun. Transplantul compatibil de la un donator neînrudit (MUD) oferă rezultate aproape similare transplantului înrudit. Deoarece pacienții cu XHIM inițiază un răspuns puternic, mediat de limfocitele T, împotriva organelor transplantate și deci și a măduvei transplantate, este necesară administrarea de tratament imunosupresor sau de iradiere cu doze mici.

PROGNOSTIC

Deși pacienții cu sindrom de Hiper IgM pot avea defecte în producerea anticorpilor IgG și IgA și ale funcției limfocitelor T (XHIM), există o serie de tratamente eficiente care permit acestor copii să crească și să ajungă adulți fericiți și de succes.

Organizația globală care luptă pentru ameliorarea calitatii vietii pacientilor cu imunodeficiențe primare.

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI este o organizație caritabilă din UK, număr de înregistrare 1058005



www.arpid.ro

octapharma

Versiunea in limba romana a fost realizata cu sprijinul Octapharma.



Copyright © 2007 de către Fundația pentru Imunodeficiențe, USA
Ghidul pacientului & familiei sale cu imunodeficiențe primare, din care acest material
este autorizat, a fost conceput de către Fundația pentru Imunodeficiențe și susținut
de către Baxter Healthcare Corporation