

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡ-IgM

**Hyper-IgM Syndrome
(HIgM)**



**INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES**

**ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ**



INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

www.ipopi.org
info@ipopi.org

Copyright © 2007, Immune Deficiency Foundation, ΗΠΑ
Απόσπασμα από το έντυπο
"Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases"



Μετάφραση Έλλη Μανωλακάκη

"ΑΡΜΟΝΙΑ"

Φίλοι Ασθενών με Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες –
Παιδιατρικής Ανοσολογίας



Επιμέλεια Μαρία Κανάριου
Σχεδιασμός Πηνειώ Κάσσαρη

Νοσοκομείο Παίδων "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"
Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς
για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειών &
Παιδιατρικής Ανοσολογίας

www.paed-anosia.gr

Αθήνα 2009

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡ-IgM

Hyper-IgM Syndrome (HIgM)

Το φυλλάδιο αυτό δεν υποκαθιστά την άποψη Ιατρού Ανοσολόγου



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡ-IgM

Hyper-IgM Syndrome (HIgM)

Οι ασθενείς με Σύνδρομο Υπέρ-IgM (HIgM) δεν έχουν την ικανότητα να μεταστρέφουν τα αντισώματα ανοσοσφαιρίνης που παράγουν από IgM σε IgG, IgA ή IgE. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να έχουν μειωμένα επίπεδα IgG και IgA και φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα IgM. Μια σειρά γενετικών ελαττωμάτων μπορεί να προκαλέσει το (HIgM). Η πιο κοινή μορφή κληρονομείται με το X χρωμόσωμα και επηρεάζει μόνο αγόρια. Οι περισσότερες από τις υπόλοιπες μορφές κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και επηρεάζουν αγόρια και κορίτσια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με Σύνδρομο Υπέρ-IgM (HIgM) δεν έχουν την ικανότητα να μεταστρέφουν τα αντισώματα που παράγουν από IgM σε IgG, IgA ή IgE. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να έχουν μειωμένα επίπεδα IgG και IgA στον ορό του αίματος και φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα IgM. Τα B-λεμφοκύτταρα μπορούν να παράγουν αντισώματα IgM από μόνα τους, όμως χρειάζονται την αλληλεπίδραση με τα T-λεμφοκύτταρα για να μετατρέψουν τα αντισώματα IgM που παράγουν σε IgG, IgA και IgE. Το HIgM προκύπτει από μια ποικιλία γενετικών ελαττωμάτων που επηρεάζουν αυτήν την αλληλεπίδραση μεταξύ των T-λεμφοκυττάρων και των B-λεμφοκυττάρων.

Η πιο κοινή μορφή του HIgM προκύπτει από ένα έλλειμα/απουσία μιας πρωτεΐνης που βρίσκεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων. Η προσβεβλημένη πρωτεΐνη λέγεται «Συνδέτης CD40 - CD40L» επειδή συνδέεται με μια πρωτεΐνη πάνω στα B-λεμφοκύτταρα που ονομάζεται CD40. Η πρωτεΐνη «Συνδέτης CD40» κωδικοποιείται από ένα γονίδιο στο X χρωμόσωμα. Για τον λόγο αυτόν, η πρωτοπαθής αυτή ανοσοανεπάρκεια κληρονομείται με το X χρωμόσωμα (XHIgM) και συνήθως υπάρχει μόνο σε αγόρια. Εξ αιτίας της ανεπάρκειάς τους σε Συνδέτη CD40, τα T-λεμφοκύτταρα αδυνατούν να στείλουν μήνυμα στα B-λεμφοκύτταρα για να μετατρέψουν τις ανοσοσφαιρίνες τους από IgM σε IgG, IgA και IgE. Επιπλέον η πρωτεΐνη «Συνδέτης CD40» είναι σημαντική για άλλες λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων, συνεπώς ασθενείς με το φυλοσύνδετο (κληρονομούμενο με το χρωμόσωμα X) HIgM επίσης έχουν ανεπάρκειες σε κάποιες από τις προστατευτικές λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων τους.

Άλλες μορφές HIgM μπορούν να κληρονομούνται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς και των δύο φύλων. Η μοριακή βάση για κάποιες από τις αυτοσωματικές μορφές HIgM έχουν αναγνωρισθεί. Αυτές οι μορφές του HIgM προκύπτουν από μεταλλάξεις στα γονίδια που εμπλέκονται στην οδό σηματοδότησης της πρωτεΐνης CD40. Γενετικά ελαττώματα στην CD40 είναι πολύ σπάνια και έχουν περιγραφεί σε ελάχιστες οικογένειες. Η πάθηση που προκύπτει είναι



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡ-IgM

Hyper-IgM Syndrome (HIgM)

σχεδόν όμοια με το σύνδρομο HIgM επειδή, παρόλο που ο «Συνδέτης CD40» είναι παρών στα T-λεμφοκύτταρα, η πρωτεΐνη CD40 που βρίσκεται στα B-λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος είτε δεν λειτουργεί σωστά είτε λείπει. Έχουν εντοπιστεί δύο άλλα γονίδια (AID και UNG) που είναι απαραίτητα ώστε τα B-λεμφοκύτταρα να μπορούν να μετατρέψουν τα αντισώματα IgM σε IgG, IgA και IgE. Ελαττώματα και στα δύο αυτά γονίδια έχουν βρεθεί σε ασθενείς με HIgM. Αφού η λειτουργία των γονιδίων αυτών περιορίζεται στην μετατροπή των αντισωμάτων, οι υπόλοιπες λεμφοκυτταρικές λειτουργίες του συνδέτη CD40 δεν επηρεάζονται και οι ασθενείς αυτοί είναι λιγότερο πιθανό να προσβληθούν από λοιμώξεις οι οποίες προκαλούνται από μικροοργανισμούς που ελέγχονται από τα T-λεμφοκύτταρα.

Τέλος, ένα ελάττωμα σε ένα άλλο φυλοσύνδετο (κληρονομούμενο με το χρωμόσωμα X) γονίδιο που είναι αναγκαίο για τη σηματοδότηση του μορίου NF-kB έχει προσδιοριστεί σε μια άλλη μορφή HIgM που συσχετίζεται με μια δερματική κατάσταση που ονομάζεται Εξωδερμική Δυσπλασία. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς παρουσιάζουν ανοσοανεπάρκεια, αραιή τριχοφυΐα και κωνικά δόντια, μαζί με άλλες ανωμαλίες. Το μόριο NF-kB ενεργοποιείται από την CD40 και είναι απαραίτητο για την οδό σηματοδότησης που έχει ως αποτέλεσμα την μεταστροφή των αντισωμάτων. Το μόριο NF-kB ενεργοποιείται επίσης και από άλλες οδούς σηματοδότησης που είναι σημαντικές στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Κατά συνέπεια, τα αγόρια που πάσχουν από το Σύνδρομο αυτό είναι ευαίσθητα σε μια σειρά σοβαρών λοιμώξεων.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι περισσότεροι ασθενείς με HIgM αναπτύσσουν κλινικά συμπτώματα κατά το πρώτο ή το δεύτερο έτος της ζωής τους. Το πιο σύνηθες πρόβλημα είναι μια αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι πιο συχνοί παθογόνοι παράγοντες είναι βακτήρια. Μια ποικιλία άλλων μικροοργανισμών μπορεί επίσης να προκαλέσει σοβαρές λοιμώξεις. Για παράδειγμα, η πνευμονία από *Pneumokystis jirovecii* (carinii), μια ευκαιριακή λοίμωξη, είναι σχετικά κοινή κατά τον πρώτο χρόνο ζωής και η εμφάνισή της μπορεί να η πρώτη ένδειξη πως το παιδί έχει τον τύπο φυλοσύνδετου (με το χρωμόσωμα X) HIgM. Πνευμονικές λοιμώξεις μπορούν επίσης να προκληθούν από ιούς όπως ο Κυτταρομεγαλιός και μύκητες όπως ο Κρυπτόκοκκος. Γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως διάρροια και δυσσαπορρόφηση έχουν αναφερθεί σε κάποιους ασθενείς. Ένας από τους κύριους μικροοργανισμούς που ευθύνονται για τα γαστρεντερικά συμπτώματα στο HIgM είναι το Κρυπτοσπορίδιο το οποίο μπορεί να προκαλέσει Σκληρυνική Χολαγγειίτιδα, μια οξεία ηπατική πάθηση.

Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με HIgM αναπτύσσουν ουδετεροπενία (χαμηλές τιμές λευκών αιμοσφαιρίων), άλλοτε παροδικά και άλλοτε



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡ-IgM

Hyper-IgM Syndrome (HIgM)

επίμονα. Η αιτία της ουδετεροπενίας είναι άγνωστη, αν και οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται θετικά στον αυξητικό παράγοντα G-CSF. Η ουδετεροπενία συχνά συνδέεται με στοματικά έλκη, πρωκτίτιδα (φλεγμονή και εξέλκωση του ορθού) και δερματικές λοιμώξεις. Διόγκωση των λεμφαδένων παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με αυτοσωματικό υπολειπόμενο HIgM από ότι στους περισσότερους ασθενείς με άλλες ανοσοανεπάρκειες. Αυτοάνοσες εκδηλώσεις μπορεί επίσης να συμβούν και αυτές συμπεριλαμβάνουν χρόνια αρθρίτιδα, θρομβοκυττοπενία χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων, αιμολυτική αναιμία, υποθυροειδισμό και νεφρική νόσο.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του Φυλοσύνδετου (με το χρωμόσωμα X) HIgM (XHIgM) θα έπρεπε να εξετάζεται σε κάθε αγόρι που εμφανίζει υπογαμμασφαιριναιμία, σε συνδυασμό με χαμηλά ή καθόλου αντισώματα IgG και IgA και κανονικά ή υψηλά επίπεδα IgM. Χαρακτηριστικό εύρημα είναι η αδυναμία έκφρασης του συνδέτη της CD40 πάνω σε ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα. Πάντως, ορισμένοι ασθενείς με άλλες μορφές ανοσοανεπάρκειας μπορεί να έχουν μια έκδηλα μειωμένη έκφραση του συνδέτη της CD40, ενώ το γονίδιό τους για τη CD40 είναι απόλυτα φυσιολογικό. Για τον λόγο αυτό, η τελική διάγνωση του XHIgM καθορίζεται από την μετάλλαξη που προσβάλλει τον συνδέτη της CD40. Αυτό το είδος ανάλυσης DNA μπορεί να γίνει σε εξειδικευμένα εργαστήρια.

Μπορεί να δημιουργηθεί υποψία για αυτοσωματικό υπολειπόμενο HIgM εάν ο ασθενής έχει μεν τα χαρακτηριστικά του HIgM αλλά είτε είναι θηλυκού γένους είτε/και έχει φυσιολογικό συνδέτη CD40 με φυσιολογική έκφραση στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων.

Εξωδερμική Δυσπλασία με Ανοσοανεπάρκεια, μια άλλη μορφή του XHIgM, μπορεί να θεωρηθεί πιθανή σε έναν ασθενή με χαρακτηριστικά Εξωδερμικής Δυσπλασίας (π.χ. αραιή τριχοφυΐα και κωνικά δόντια) και επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgM και χαμηλά IgG, IgA και IgE.

Η διάγνωση για τις διάφορες μορφές αυτοσωματικού υπολειπόμενου HIgM ή Εξωδερμικής Δυσπλασίας με Ανοσοανεπάρκεια μπορεί να επιβεβαιωθεί με ανάλυση της μετάλλαξης των γονιδίων που προκαλούν τα προβλήματα αυτά.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Το XHIgM, και η Εξωδερμική Δυσπλασία με Ανοσοανεπάρκεια κληρονομούνται ως φυλοσύνδετες υπολειπόμενες διαταραχές. Για τον



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡ-IgM

Hyper-IgM Syndrome (HIgM)

λόγο αυτό προσβάλλουν μόνον αγόρια. Καθώς αυτές είναι κληρονομικές παθήσεις, οι οποίες μεταφέρονται ως στίγμα συνδεδεμένο με το Χ χρωμόσωμα, μπορεί να υπάρχουν αδερφοί ή θείοι από την πλευρά της μητέρας με παρόμοια κλινικά ευρήματα. Όμως, όπως συμβαίνει και σε άλλες φυλοσύνδετες διαταραχές, μπορεί να μην παρουσιάζεται νόσος σε άλλα μέλη της οικογένειας.

Αφού για την ύπαρξη του αυτοσωματικού υπολειπόμενου HIgM απαιτείται να έχουν προσβληθεί τα γονίδια και στα δύο χρωμοσώματα, είναι πιο σπάνια από τις φυλοσύνδετες μορφές

Εάν είναι γνωστή η ακριβής μετάλλαξη του προσβεβλημένου γονιδίου σε μια οικογένεια, είναι δυνατόν να γίνει προγεννητική διάγνωση ή να πραγματοποιηθεί έλεγχος σε όλα τα μέλη της οικογένειας για να διαπιστωθεί εάν είναι φορείς της μετάλλαξης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ασθενείς με HIgM έχουν σοβαρή ανεπάρκεια της IgG. Συστηματική αγωγή με χορήγηση ανοσοσφαιρίνης κάθε 3 ή 4 εβδομάδες είναι αποτελεσματική στο να περιορίζει τον αριθμό των λοιμώξεων. Η ανοσοσφαιρίνη αναπληρώνει την έλλειψη του IgG και μειώνει ή εξομαλύνει τα επίπεδα της IgM στον ορό του αίματος. Καθώς οι ασθενείς με ΧHIgM έχουν διαπιστωμένη ευαισθησία στην πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (carinii), πολλοί γιατροί θεωρούν σημαντικό να ξεκινούν προφυλακτική ή αποτρεπτική αγωγή, χορηγώντας στα παιδιά τριμεθοπίνη-σουλφαμεθοξαζόλη (Bactrimel, Septrin) μόλις γίνει η διάγνωση ΧHIgM. Κάποιες φορές, η ουδετεροπενία μπορεί να βελτιωθεί κατά την θεραπεία με γ-σφαιρίνη. Ασθενείς με επίμονη ουδετεροπενία μπορεί επίσης να ανταποκριθούν σε θεραπεία με παράγοντα διεγέρσεως κοκκιοκυτταρικών αποικιών (G-CFS). Παρ' όλα αυτά, η θεραπεία με G-CFS είναι απαραίτητη μόνον σε συγκεκριμένους ασθενείς και κατά κανόνα μακροχρόνια θεραπεία με τον παράγοντα αυτόν δεν συνιστάται. Τα αγόρια με ΧHIgM, όπως άλλοι ασθενείς με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, δεν θα πρέπει να δέχονται εμβόλια με ζωντανούς ιούς, αφού υπάρχει μια ελάχιστη πιθανότητα το στέλεχος του ιού που περιέχεται στο εμβόλιο να προκαλέσει ασθένεια. Είναι επίσης σημαντικό να μειωθεί η πιθανότητα να καταναλωθεί νερό με Κρυπτοσπορίδια, διότι έκθεση στον οργανισμό αυτό μπορεί να προκαλέσει οξεία γαστρεντερικά συμπτώματα και χρόνιες ηπατικές παθήσεις. Η οικογένεια πρέπει να λειτουργήσει προληπτικά και να επικοινωνήσει με τους τοπικούς παρόχους νερού και να ρωτήσει αν το πόσιμο νερό είναι ελεγμένο για Κρυπτοσπορίδιο.

Οι ασθενείς με HIgM έχουν ελαττωματικές λειτουργίες στα Τ-λεμφοκύτταρα επιπλέον της ανεπάρκειάς τους σε αντισώματα, ενώ



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡ-IgM

Hyper-IgM Syndrome (HIgM)

ασθενείς με Εξωδερμική Δυσπλασία και Ανοσοανεπάρκεια μπορεί να έχουν ελλείψεις σε άλλα στοιχεία του ανοσοποιητικού τους συστήματος. Η θεραπεία με ανοσοσφαιρίνες μπορεί να μην προστατεύει απόλυτα αυτούς τους ασθενείς από όλες τις λοιμώξεις. Τα τελευταία χρόνια, η μεταμόσχευση του μυελού των οστών ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από ομφαλοπλακουντιακό αίμα έχουν υποστηριχθεί ως προτιμότερες λύσεις. Περισσότεροι από 12 ασθενείς με HIgM έχουν δεχθεί μεταμόσχευση μυελού των οστών, με τα ίδια αντιγόνα λευκοκυττάρων (HLA) από πλήρως ιστοσυμβατό αδελφό, με εξαιρετική επιτυχία. Επομένως, είναι δυνατή μια μόνιμη θεραπεία της πάθησης αυτής. Μεταμοσχεύσεις βλαστοκυττάρων από τον ομφάλιο λώρο, απολύτως ή μερικώς συμβατών, έχουν επίσης γίνει με επιτυχία, καταλήγοντας σε ολοκληρωτική ανοσολογική ανασύσταση. Μεταμοσχεύσεις από συμβατούς μη-συγγενικούς δότες είναι σχεδόν εξίσου πετυχημένες με εκείνες συμβατών συγγενών δοτών. Επειδή οι ασθενείς με HIgM μπορεί να έχουν έντονες αντιδράσεις των T-λεμφοκυττάρων κατά των οργανικών μοσχευμάτων, συμπεριλαμβανομένου και του μοσχεύματος μυελού των οστών, συνήθως θεωρούνται απαραίτητα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Αν και οι ασθενείς με HIgM έχουν έλλειμμα στην παραγωγή των αντισωμάτων IgG και IgA και σε ορισμένες από τις λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων τους (XHIgM), υπάρχει μια σειρά αποτελεσματικών θεραπειών, που δίνουν τη δυνατότητα σε αυτά τα παιδιά, μεγαλώνοντας να έχουν μια ευτυχισμένη και επιτυχημένη ζωή.



**INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES**

**ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ**

Παγκόσμιος Οργανισμός με σκοπό
τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ανθρώπων
με Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

**www.ipopi.org
info@ipopi.org**