

**ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ
ΑΓΑΜΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ
(Χ-α-γ-σφαιριναίμια)**

**X-Linked Agammaglobulinaemia
(XLA, Νόσος Bruton)**



**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 Κανάρη
Σχεδιασμός Πηνελόπη Κασσαρη

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

www.paed-anosia.gr

Αθήνα 2009

**ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ
ΑΓΑΜΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ
(Χ-α-γ-σφαιριναιμία)**

**X-Linked Agammaglobulinaemia
(XLA, Νόσος Bruton)**

Το φυλλάδιο αυτό δεν υποκαθιστά την άποψη Ιατρού Ανοσολόγου



**ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΑΓΑΜΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ
(X-α-γ-σφαιριναίμια)
X-Linked Agammaglobulinaemia (XLA, Νόσος Bruton)**

Το βασικό έλλειμμα στη Φυλοσύνδετη Αγαμσφαιριναίμια (XLA) (κληρονομούμενη με το χρωμόσωμα X) είναι η αδυναμία των πρόδρομων Β-λεμφοκυττάρων να ωριμάσουν σε Β-λεμφοκύτταρα και κύτταρα πλάσματος. Μη έχοντας τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ανοσοσφαιρινών, οι ασθενείς αυτοί έχουν σοβαρή ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών με συνέπεια σοβαρή αντισωματική ανεπάρκεια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Φυλοσύνδετη Αγαμσφαιριναίμια (XLA) περιγράφηκε από τον Δρ. Ogden Bruton για πρώτη φορά το 1952. Αυτή η πάθηση, που είναι γνωστή και ως Νόσος Bruton ή Συγγενής Αγαμσφαιριναίμια, είναι από τις πρώτες παθήσεις ανοσοανεπάρκειας που έχουν καθοριστεί. Η XLA είναι μια κληρονομική πάθηση ανοσοανεπάρκειας, στην οποία οι ασθενείς δεν έχουν την ικανότητα να παράγουν αντισώματα, πρωτεΐνες που συνιστούν τη γάμμα σφαιρίνη ή το ανοσοσφαιρικό κλάσμα του πλάσματος αίματος.

Τα αντισώματα είναι μία σημαντικότερη παράμετρος του αμυντικού μηχανισμού του σώματος έναντι ορισμένων μικροοργανισμών (π.χ. βακτήρια, ιούς). Τα αντισώματα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ίαση από τις λοιμώξεις, αλλά και στην προστασία από το να ασθενήσει κανείς από αυτές περισσότερο από μια φορά. Τα αντισώματα είναι ειδικά σχεδιασμένα έτσι ώστε να συνδυάζονται με κάθε μικροοργανισμό ξεχωριστά –όπως μια κλειδαριά με το κλειδί της. Όταν κάποιοι μικροοργανισμοί, όπως τα βακτήρια, “προσγειώνονται” σε έναν βλεννογόνο υμένα ή εισβάλλουν στο σώμα, τα αντισώματα που αντιστοιχούν στον μικροοργανισμό αυτό συνδέονται μαζί του για να εκτελέσουν πάνω από μια λειτουργίες που είναι ευεργετικές για το άτομο. Για παράδειγμα, ορισμένοι μικροοργανισμοί πρέπει να προσκολληθούν στα κύτταρα του σώματος προκειμένου να προκαλέσουν μια λοίμωξη και τα αντισώματα εμποδίζουν τους μικροοργανισμούς από το να “κολλήσουν” στα κύτταρα. Αντισώματα που βρίσκονται προσκολλημένα στην επιφάνεια κάποιων παθογόνων μικροοργανισμών, ενισχύουν την αντίδραση άλλων αμυντικών μηχανισμών του σώματος (όπως μια ομάδα πρωτεϊνών που ονομάζεται συμπλήρωμα ορού του αίματος), οι οποίοι μπορούν άμεσα να σκοτώσουν τα βακτήρια ή τους ιούς. Τέλος, βακτήρια που έχουν επικαλυφθεί με αντισώματα, είναι πολύ πιο εύκολα για τα λευκοκύτταρα (φαγοκύτταρα) να τα περικλείσουν και να σκοτώσουν τον μικροοργανισμό παρά τα βακτήρια που δεν είναι επικαλυμμένα με αντισώματα. Όλες αυτές οι ενέργειες αποτρέπουν την είσοδο των μικροοργανισμών στους ιστούς του σώματος και να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις.

Το βασικό ελάττωμα στην XLA είναι η ανικανότητα του ασθενή να παράγει αντισώματα. Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που παράγονται από εξειδικευμένα κύτταρα του σώματος, που ονομάζονται πλάσματοκύτταρα.



ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΑΓΑΜΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ (X-α-γ-σφαιριναιμία) X-Linked Agammaglobulinaemia (XLA, Νόσος Bruton)

Η ανάπτυξη των πλασματοκυττάρων προχωρά με καθορισμένη σειρά από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα που βρίσκονται μέσα στον μυελό των οστών και εξελίσσονται σε ανώριμα λεμφοκύτταρα που ονομάζονται προγονικά ή πρόδρομα Β-λεμφοκύτταρα. Τα προγονικά Β-λεμφοκύτταρα ωριμάζουν σε προ-Β-λεμφοκύτταρα και αυτά σε Β-λεμφοκύτταρα. Κάθε Β-λεμφοκύτταρο φέρει στην κυτταρική του επιφάνεια δείγμα της ανοσοσφαιρίνης που είναι ικανό να παράγει. Αυτή η ανοσοσφαιρίνη της κυτταρικής επιφάνειας μπορεί να δεσμεύει ξένες ουσίες, οι οποίες ονομάζονται αντιγόνα. Όταν το Β-λεμφοκύτταρο έρχεται σε επαφή με το συγκεκριμένο αντίστοιχο αντιγόνο, όπως ο πολυσακχαρίτης του πνευμονιόκοκκου ή το τοξοειδές του τετάνου, ωριμάζει σε πλασματοκύτταρο και εκκρίνει αντισώματα. Κάθε Β-κύτταρο παράγει ένα ελαφρώς διαφορετικό αντίσωμα (ή ανοσοσφαιρίνη) ώστε να επιτρέψει στον οργανισμό να ανταποκρίνεται στα εκατομμύρια των διαφορετικών ξένων ουσιών.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΛΑ έχουν πρόδρομα Β-λεμφοκύτταρα, όμως πολύ λίγα από αυτά εξελίσσονται σε Β-λεμφοκύτταρα. Συνεπώς, η υποκείμενη ανεπάρκεια στην ΧΛΑ είναι η αδυναμία των πρόδρομων Β-λεμφοκυττάρων να ωριμάσουν σε Β-κύτταρα. Οι ασθενείς με ΧΛΑ έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο που είναι απαραίτητο για την ομαλή εξέλιξη των Β-λεμφοκυττάρων. Το γονίδιο αυτό, που ανακαλύφθηκε το 1993, λέγεται Btk ή Τυροσινική Κινάση του Bruton, προς τιμήν του ιατρού που περιέγραψε τη νόσο, Συνταγματάρχη Ogden Bruton. Όπως υποδηλώνεται από την ονομασία της πάθησης, το γονίδιο Btk εντοπίζεται στο Χ χρωμόσωμα.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ασθενείς με Φυλοσύνδετη Αγαμμασφαιριναιμία (ΧΛΑ) είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση λοιμώξεων επειδή στερούνται αντισωμάτων. Οι λοιμώξεις συχνά συμβαίνουν στους ή κοντά στους βλεννογόννους υμένες, όπως στο έσω ους, τους παραρρινίους κόλπους και τους πνεύμονες, μπορούν όμως να εμπλέκουν το αίμα και τα εσωτερικά όργανα. Οι ασθενείς δηλαδή με ΧΛΑ μπορεί να έχουν λοιμώξεις που αφορούν σε παραρίνο (κολπίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ωτίτιδα, ρινίτιδα, βρογχίτιδα ή πνευμονία). Επίσης οι γαστρεντερικές λοιμώξεις μπορεί να αποτελούν πρόβλημα, ειδικά με το παράσιτο *Giardia*, που μπορεί να προκαλεί κοιλιακό πόνο, διάρροια, μειωμένη ανάπτυξη ή απώλεια πρωτεϊνών του ορού του αίματος όπως η γάμμα-σφαιρίνη. Ορισμένοι πάλι ασθενείς με ΧΛΑ μπορεί να αντιμετωπίζουν προβλήματα με δερματικές λοιμώξεις.

Στους ασθενείς που δεν έχουν αντισώματα, οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις αυτές μπορεί να γενικευθεί με την εισβολή του μικροοργανισμού στην κυκλοφορία του αίματος και να επεκταθεί σε άλλα όργανα, όπως τα οστά, οι αρθρώσεις ή ο εγκέφαλος. Οι λοιμώξεις στους ασθενείς με ΧΛΑ συνήθως προκαλούνται από μικροοργανισμούς που σκοτώνονται ή εξουδετερώνονται



ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΑΓΑΜΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ (X-α-γ-σφαιριναίμια) X-Linked Agammaglobulinaemia (XLA, Νόσος Bruton)

από τα αντισώματα στους φυσιολογικούς ανθρώπους. Τα πιο κοινά βακτήρια που προκαλούν λοιμώξεις είναι ο πνευμονιόκοκκος, ο στρεπτόκοκκος, ο σταφυλόκοκκος και ο Hemophilus της Influenzae. Ορισμένα είδη ιών μπορούν επίσης να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις σε αυτούς τους ασθενείς.

Στην φυσική εξέταση, οι περισσότεροι ασθενείς με XLA έχουν πολύ μικρές αμυγδαλές και λεμφαδένες. Αυτό συμβαίνει επειδή το μεγαλύτερο μέρος των αμυγδαλών και των λεμφαδένων αποτελείται από B-λεμφοκύτταρα. Όταν απουσιάζουν τα B-λεμφοκύτταρα, οι ιστοί αυτοί είναι μειωμένοι σε μέγεθος.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της Φυλοσύνδετης Αγαμμασφαιριναίμιας (XLA) θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε αγόρι με συχνές και βαριές λοιμώξεις, ιδιαίτερα εάν έχει μικρές αμυγδαλές και λεμφαδένες.

Ο πρώτος προσυμπτωματικός έλεγχος θα έπρεπε να είναι μια αξιολόγηση των ανοσοσφαιρινών του ορού αίματος. Στους περισσότερους ασθενείς με XLA όλες οι ανοσοσφαιρίνες (IgG, IgM και IgA) είναι εμφανώς μειωμένες ή απουσιάζουν. Όμως υπάρχουν εξαιρέσεις: κάποιοι ασθενείς παράγουν λίγη IgM ή IgG. Επιπλέον, τα φυσιολογικά βρέφη παράγουν μόνο μικρές ποσότητες ανοσοσφαιρινών κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, κάνοντάς το δύσκολο να διακρίνει κανείς ένα βρέφος με μια φυσιολογική καθυστέρηση στην παραγωγή ανοσοσφαιρινών από το βρέφος με πραγματική ανοσοανεπάρκεια. Εάν οι ανοσοσφαιρίνες στον ορό αίματος είναι χαμηλές ή ο γιατρός έχει έντονες υποψίες για XLA, ο αριθμός των B-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα πρέπει να ελεγχθεί. Ένα χαμηλό ποσοστό B κυττάρων (σχεδόν ανύπαρκτο) στο αίμα είναι το πιο χαρακτηριστικό και αξιόπιστο εργαστηριακό εύρημα σε ασθενείς με XLA.

Αν ένα νεογέννητο αγόρι έχει αδερφό, ξάδερφο ή θείο από την πλευρά της μητέρας με XLA, το παιδί είναι πιθανόν να πάσχει από XLA και η οικογένειά και οι γιατροί του θα πρέπει αμέσως να προσδιορίσουν το ποσοστό των B-κυττάρων στο αίμα έτσι ώστε να ξεκινήσει αγωγή πριν το παιδί αρρωστήσει και έχει σοβαρές συνέπειες.

Η διάγνωση της XLA μπορεί να επιβεβαιωθεί με την απόδειξη της έλλειψης της πρωτεΐνης Btk στα μονοκύτταρα ή στα αιμοπετάλια ή με την ανίχνευση μετάλλαξης του γονιδίου Btk στο DNA. Σχεδόν κάθε οικογένεια έχει μια διαφορετική μετάλλαξη στο Btk, όμως τα μέλη της ίδιας οικογένειας συνήθως έχουν την ίδια μετάλλαξη.



ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΑΓΑΜΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ (X-α-γ-σφαιριναίμια) X-Linked Agammaglobulinaemia (XLA, Νόσος Bruton)

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Η Φυλοσύνδετη Αγαμμασφαιριναίμια (XLA) είναι γενετική πάθηση και μπορεί να κληρονομηθεί ή να μεταφερθεί μέσα σε μια οικογένεια. Κληρονομείται ως Φυλοσύνδετο (με το χρωμόσωμα X) υπολειπόμενο στίγμα. Είναι σημαντικό να είναι γνωστή η μορφή κληρονομικότητας για να μπορέσει να κατανοήσει καλύτερα η οικογένεια γιατί νοσεί το παιδί, πόσο κινδυνεύουν τα παιδιά που θα γεννηθούν αργότερα να αντιμετωπίσουν το ίδιο πρόβλημα και ποιες είναι οι συνέπειες για τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας.

Τώρα που το συγκεκριμένο γονίδιο που προκαλεί την XLA έχει προσδιοριστεί, είναι δυνατό να ελεγχθούν και τα αδέρφια θηλυκού γένους (αδερφές) ενός ασθενή με XLA, καθώς και άλλοι συγγενείς θηλυκού γένους, όπως οι θείες του παιδιού από την πλευρά της μητέρας, για να διευκρινιστεί εάν είναι φορείς της πάθησης. Οι φορείς της XLA δεν έχουν συμπτώματα, έχουν όμως πιθανότητες 50% να μεταδώσουν την πάθηση σε κάθε έναν από τους γιούς τους. Σε ορισμένες περιπτώσεις μάλιστα, είναι δυνατόν να διαπιστωθεί εάν το έμβρυο μητέρας που είναι φορέας θα γεννηθεί με XLA. Αυτήν τη στιγμή, οι γενετικοί αυτοί έλεγχοι γίνονται μόνο σε λίγα εργαστήρια.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει τρόπος να θεραπευθούν ασθενείς με Φυλοσύνδετη Αγαμμασφαιριναίμια (XLA). Το ελαττωματικό γονίδιο δεν μπορεί να επιδιορθωθεί ή να αντικατασταθεί, ούτε μπορεί η ωρίμανση των πρόδρομων Β-λεμφοκυττάρων σε Β-λεμφοκύτταρα να προαχθεί. Είναι όμως δυνατό να δοθούν στους ασθενείς με XLA κάποια από τα αντισώματα που τους λείπουν. Τα αντισώματα δίνονται στη μορφή των ανοσοσφαιρινών (ή γάμμα-σφαιρινών), και μπορούν να χορηγηθούν απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος (ενδοφλέβια) ή κάτω από το δέρμα (υποδόρια). Τα σκευάσματα ανοσοσφαιρίνης περιέχουν αντισώματα που υποκαθιστούν τα αντισώματα που ο ασθενής με XLA δεν μπορεί να παράγει από μόνος του. Περιέχουν αντισώματα για την πλειοψηφία των μικροοργανισμών. Η ανοσοσφαιρίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στο να εμποδίζει την εξάπλωση λοιμώξεων μέσα στην κυκλοφορία του αίματος και στα όργανα και στους ιστούς που βρίσκονται βαθιά στο σώμα. Για μερικούς ασθενείς είναι ωφέλιμη η χορήγηση αντιβιοτικών δια του στόματος καθημερινά για να τους προστατεύει από λοιμώξεις ή για την αντιμετώπιση χρόνιας βρογχίτιδας ή χρόνιας ρινοκολπίτιδας.

Οι ασθενείς με XLA δεν θα πρέπει να δέχονται εμβόλια με ζωντανούς ιούς, όπως της πολιομυελίτιδας, τα ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ερυθράς (MMR). Αν και δεν είναι σύνηθες, είναι δυνατό τα ζωντανά εμβόλια (ιδιαίτερα το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας που λαμβάνεται από το στόμα)



**ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΑΓΑΜΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ
(X-α-γ-σφαιριναίμια)
X-Linked Agammaglobulinaemia (XLA, Νόσος Bruton)**

στους πάσχοντες από αγαμμασφαιριναίμια, να μεταδώσουν την ασθένεια που είχαν σχεδιαστεί να αποτρέψουν.

ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ

Οι περισσότεροι ασθενείς με Φυλοσύνδετη Αγαμμασφαιριναίμια (XLA) στους οποίους χορηγείται ανοσοσφαιρίνη σε τακτική βάση μπορούν να ζουν σχετικά φυσιολογικά. Δεν χρειάζεται να είναι απομονωμένοι ή να περιορίζουν τις δραστηριότητές τους. Ενεργή συμμετοχή σε ομαδικά αθλήματα θα έπρεπε να ενθαρρύνεται. Κατά καιρούς, οι λοιμώξεις μπορεί να απαιτούν κάποια επιπλέον προσοχή, αλλά τα παιδιά με XLA μπορούν να συμμετέχουν σε όλες τις κανονικές σχολικές και εξωσχολικές δραστηριότητες, και μεγαλώνοντας να γίνουν ενήλικες με παραγωγικές σταδιοδρομίες και με οικογένειες. Ένας πλήρης ενεργητικός τρόπος ζωής πρέπει να ενθαρρύνεται και να αναμένεται.



**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**