



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

**СИНДРОМ ГИПЕРИММУНО-
ГЛОБУЛИНЕМИИ M**

Biotherapies for Life™

CSL Behring

Данная публикация стала возможной благодаря щедрому образовательному гранту компании CSL Behring.

СИНДРОМ ГИПЕРИММУНО- ГЛОБУЛИНЕМИИ M

Данный буклет предназначен для пациентов и членов их семей и не должен заменять совета клинициста-иммунолога.



СИНДРОМ ГИПЕРИММУНО-ГЛОБУЛИНЕМИИ М

Также в наличии:

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ХРОНИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ

Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

ТЯЖЕЛАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА



СИНДРОМ ГИПЕРИММУНО- ГЛОБУЛИНЕМИИ М

Пациенты с синдромом гипериммуноглобулинемии М не способны переключать образование антител (иммуноглобулинов) с IgM на IgG, IgA и IgE. В результате этого у них снижены уровни IgG и IgA при нормальных или повышенных уровнях IgM. Синдром гипериммуноглобулинемии М может быть вызван многими различными генетическими нарушениями. Наиболее распространенная форма наследуется как признак, сцепленный с X-хромосомой и поражает только мальчиков. Большинство других форм наследуются как аутосомно-рецессивные признаки и поражают как мальчиков, так и девочек.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пациенты с синдромом гипериммуноглобулинемии М (ГИГМ) не способны переключать образование антител с IgM на антитела с IgG, IgA и IgE. В результате этого пациенты с таким первичным иммунодефицитным заболеванием имеют сниженные уровни IgG и IgA сыворотки крови при нормальных или повышенных уровнях IgM. В-лимфоциты могут самостоятельно вырабатывать антитела IgM, однако для переключения с образования IgM на образование IgG, IgA и IgE им требуется помощь взаимодействующих с ними Т-лимфоцитов. Синдром гипериммуноглобулинемии М является результатом многих генетических нарушений, которые влияют на взаимодействие Т-лимфоцитов с В-лимфоцитами.

Наиболее частая форма синдрома гипериммуноглобулинемии М является результатом дефекта или недостаточности белка, находящегося на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Этот белок называется лигандом CD40, так как он связывается с белком на В-лимфоцитах, называемым CD40. Лиганд CD40 кодируется геном на X-хромосоме. Поэтому данное первичное иммунодефицитное заболевание наследуется как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой, и обычно обнаруживается только у мальчиков. Вследствие недостаточности лиганда CD40 Т-лимфоциты таких пациентов не могут дать В-лимфоцитам



СИНДРОМ ГИПЕРИММУНО-ГЛОБУЛИНЕМИИ М

команду переключить образование иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA и IgE. Кроме того, лиганд CD40 важен для других функций Т-лимфоцитов, и поэтому пациенты с X-сцепленным синдромом гипериммуноглобулинемии М (Х-ГИГМ) также имеют недостаточность некоторых других защитных функций Т-лимфоцитов.

Другие формы синдрома ГИГМ наследуются как аутосомно-рецессивные признаки и наблюдаются как у мужчин, так и у женщин. Определены молекулярные основы некоторых других форм ГИГМ. Эти формы синдрома ГИГМ являются следствием дефекта генов, участвующих в сигнальном пути CD40. Генетические дефекты CD40 очень редки и описаны в небольшом числе семей. Вызываемое ими заболевание почти идентично ГИГМ, так как, несмотря на то, что лиганд CD40 присутствует на Т-лимфоцитах, CD40 на В-лимфоцитах и других клетках иммунной системы либо отсутствует, либо не функционирует нормально. Обнаружены два других гена (AID и UNG), которые необходимы В-лимфоцитам для переключения производства антител с IgM на IgG, IgA или IgE. Дефекты обоих этих генов обнаружены у больных с синдромом ГИГМ. Поскольку функция этих генов ограничивается переключением антител, другие функции Т-лимфоцитов, связанные с лигандом CD40, не нарушены, и эти пациенты реже подвергаются инфекциям, причиной которых являются микроорганизмы, с которыми борются Т-клетки.

Наконец, при форме ГИГМ, связанной с кожным заболеванием, которое называется эктодермальной дисплазией, обнаружен дефект другого сцепленного с X-хромосомой гена, необходимого для активации сигнальной молекулы NF-κB. Кроме других нарушений, у таких пациентов имеется иммунодефицитное состояние с нарушением роста волос и конической формой зубов. Молекула NF-κB активируется CD40 и необходима для функционирования сигнального пути, приводящего к переключению антител. NF-κB также активируется другими сигнальными путями, необходимыми для борьбы с инфекциями. Поэтому мальчики с подобным заболеванием подвержены многим тяжелым инфекциям.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У большинства больных с синдромом гипериммуноглобулинемии М (ГИГМ)



СИНДРОМ ГИПЕРИММУНО-ГЛОБУЛИНЕМИИ M

клинические симптомы развиваются на первом или втором году жизни. Наиболее часто наблюдается повышенная подверженность инфекциям, в том числе рецидивирующим инфекциям верхних дыхательных путей и бронхов. Чаще всего возбудителями этих инфекций являются бактерии. Кроме того, тяжелые инфекции могут быть вызваны многими другими микроорганизмами. Например, пневмония, вызванная оппортунистическим микроорганизмом *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*), относительно часто встречается на первом году жизни, а ее появление может быть первым признаком наличия у ребенка синдрома ГИГМ, сцепленного с X-хромосомой (X-ГИГМ). Легочные инфекции могут быть также вирусными (например, цитомегаловирусными) или грибковыми (криптококковыми). У некоторых пациентов также обнаружены желудочно-кишечные нарушения, чаще всего понос и нарушение всасывания. Одним из основных возбудителей нарушений желудочно-кишечного тракта при ГИГМ является *Cryptosporidium*, способный вызвать склерозирующий холангит - тяжелое поражение печени.

Примерно у половины больных синдромом ГИГМ развивается преходящая или постоянная нейтропения (снижение числа белых клеток крови). Причина нейтропении не известна, но большинство пациентов отвечают на лечение колониестимулирующим фактором Г-КСФ. При нейтропении часто бывают язвы слизистой оболочки рта, проктит (воспаление и изъязвление прямой кишки) и инфекции кожи. Увеличение лимфатических узлов чаще происходит у пациентов с аутосомно-рецессивным синдромом ГИГМ, чем при большинстве других первичных иммунодефицитов. Поэтому у таких пациентов часто увеличены миндалины, селезенка и печень, а также лимфатические узлы. При синдроме ГИГМ также бывают аутоиммунные нарушения. К их проявлениям относятся хронический артрит, снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения), гемолитическая анемия, гипотиреоз и поражение почек.

ДИАГНОЗ

Диагноз синдрома гипериммуноглобулинемии M, сцепленного с X-хромосомой (X-ГИГМ), вероятен у любого мальчика, имеющего гипогаммаглобулинемию с низкими уровнями или отсутствием IgG и IgA и нормальным или повышенным уровнем IgM. Характерным признаком



СИНДРОМ ГИПЕРИММУНО-ГЛОБУЛИНЕМИИ M

является отсутствие экспрессии лиганда CD40 на активированных Т-клетках. Однако у некоторых пациентов с другими формами иммунодефицита экспрессия лиганда CD40 может быть значительно сниженной при совершенно нормальном гене лиганда CD40. Поэтому окончательный диагноз синдрома X-ГИГМ зависит от обнаружения мутации гена лиганда CD40. Такой анализ ДНК возможен в нескольких специализированных лабораториях.

Подозрение на аутосомно-рецессивные формы ГИГМ возникает при наличии признаков X-ГИГМ у пациентки женского пола и/или при наличии нормального гена лиганда CD40 с нормальной экспрессией на активированных Т-лимфоцитах.

Подозрение на эктодермальную дисплазию с иммунной недостаточностью - другую форму ГИГМ, сцепленную с X-хромосомой - может возникнуть в случае пациента с эктодермальной дисплазией (например, редкими волосами и конической формой зубов) и рецидивирующими инфекциями при нормальном или повышенном уровне IgM с низкими уровнями IgG, IgA и IgE.

Диагноз различных форм аутосомно-рецессивной ГИГМ или эктодермальной дисплазии с иммунной недостаточностью можно подтвердить анализом мутаций генов, которые вызывают эти нарушения.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Сцепленная с X-хромосомой ГИГМ (X-ГИГМ) и эктодермальная дисплазия с иммунной недостаточностью наследуются как рецессивные признаки, сцепленные с X-хромосомой. Поэтому ими страдают только мальчики. Поскольку эти болезни являются наследственными и передаются как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой, аналогичные клинические проявления могут быть обнаружены у братьев пациента или братьев матери пациента. Как и другие X-сцепленные нарушения, они могут отсутствовать у других членов семьи.

Поскольку для наследования аутосомно-рецессивных форм ГИГМ необходимо поражение этого гена на обеих хромосомах, эти формы



наблюдаются реже других X-сцепленных нарушений.

Если в конкретной семье точно выявлена мутация соответствующего гена, возможна диагностика этого нарушения до рождения ребенка или обследование членов этой семьи - возможных носителей этой мутации.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с синдромом гипериммуноглобулинемии M (ГИГМ) имеют тяжелую недостаточность IgG. Регулярное, т. е. каждые 3 или 4 недели, заместительное введение иммуноглобулинов эффективно для снижения числа инфекций. Эти иммуноглобулины замещают недостающие IgG и часто позволяют снизить или нормализовать уровень IgM сыворотки крови. Поскольку пациенты с синдромом ГИГМ обладают также повышенной чувствительностью к пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci* (carinii), многие врачи считают важным назначение профилактического лечения этой пневмонии у детей раннего возраста введением препарата триметоприм-сульфаметоксазол (Бактрим, Септра) сразу после постановки диагноза синдрома ГИГМ. Иногда внутривенное введение иммуноглобулинов может облегчить нейтропению. Пациенты с постоянной нейтропенией могут также ответить на введение гранулоцит-колониестимулирующего фактора (ГКСФ). Однако введение ГКСФ необходимо лишь отдельным пациентам, и длительное введение ГКСФ обычно не рекомендуется. Мальчики с ГИГМ, как и другие больные первичными иммунодефицитами, не должны подвергаться вакцинации живыми вирусами, поскольку существует вероятность того, что вакцинный штамм вируса может в дальнейшем вызвать заболевание. Важно также снизить вероятность употребления питьевой воды, зараженной *Cryptosporidium*, поскольку этот микроорганизм может вызвать тяжелые желудочно-кишечные нарушения и хроническое поражение печени. Члены семьи должны заранее обратиться в органы власти, отвечающие за местное водоснабжение, с запросом о безопасности воды и ее контроле на содержание *Cryptosporidium*.

У пациентов с синдромом ГИГМ помимо дефицита антител нарушена функция Т-лимфоцитов, а при эктодермальной дисплазии с иммунной недостаточностью также имеются другие нарушения иммунной системы.



СИНДРОМ ГИПЕРИММУНО-ГЛОБУЛИНЕМИИ М

Введение иммуноглобулинов может не полностью защитить таких пациентов от всех инфекций. В последние годы была предложена трансплантация костного мозга или стволовых клеток крови пуповины. Более чем десятку пациентов с ГИГМ была выполнена весьма успешная трансплантация костного мозга от HLA-идентичных сибсов. Таким образом, возможно добиться стойкого выздоровления. Трансплантация стволовых клеток крови пуповины, совместимых полностью или частично, также приводила к успешным результатам с полным восстановлением иммунитета. Трансплантация от совместимых доноров-неродственников почти так же успешна, как трансплантация от совместимых сиблингов. Поскольку у больных с синдромом ГИГМ возможны сильные реакции Т-клеток на трансплантацию органов, в том числе костного мозга, обычно необходимо введение иммунодепрессантов или применение низких доз облучения.

ПРОГНОЗ

Несмотря на то, что пациенты с синдромом ГИГМ могут иметь нарушения выработки антител IgG и IgA, а также некоторых функций Т-лимфоцитов (Х-ГИГМ), существуют несколько эффективных методов лечения, позволяющих этим детям стать счастливыми и успешными взрослыми людьми.

Всемирная организация, работающая для
повышения качества жизни людей с
первичным иммунодефицитом

Авторские права 2007® принадлежат фонду Immune Deficiency Foundation, США.
"Руководство по первичным иммунодефицитным заболеваниям для больных и членов их семей",
•л взят по лицензии,