



IPOPI

**INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES**

X-LIITELINE AGAMMAGLOBULINEEMIA

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Publikatsioon oli võimalik tänu CSL Behring üldisele koolitusprogrammile



X-LIITELINE AGAMMAGLOBULINEEMIA

See brošüür on ette nähtud patsientidele ja nende perekondadele ja ei asenda kliinilise immunoloogi nõuandeid.



TEISED BROSÜÜRID:

.ÜLDINE VARIAABEL IMMUUNPUUDULIKKUS

.KROONILINE GRANULOMATOOSTÕBI

.HÜPER IgM SÜNDROOM

.WISKOTT ALDRICH'I SÜNDROOM

.RASKE KOMBINEERITUD IMMUUNPUUDULIKKUS

Esimene väljaanne (2008) graafiline projekt ja trükkimine Graphic Project & Printing: TIP, ALA sns (Italia)
Teine väljaanne (2014) graafilise projekti uuendamine, Portugal



X-LIITELINE AGAMMAGLOBULINEEMIA

X-liitelise agammaglobulineemia peamiseks defektiks on B-lümfotsüütide eellaste diferentseerumise häire kूपseteks B-lümfotsüütideks ja lõpuks plasmarakkudeks. Kuna neil haigetel puuduvad rakud, mis produtseerivad immuunglobuliine, siis haigetel esineb immuunglobuliinide väljendunud puudulikkus.

DEFINITSIOON

X-liitelist agammaglobulineemiat (XLA) kirjeldas esimesena Ogden Bruton 1952 aastal. See haigus, mida vahel nimetatakse ka Brutoni agammaglobulineemiaks või kaasasündinud agammaglobulineemiaks, on üheks esimestest kindlaks tehtud immuunpuudulikkuse vormidest. XLA on kaasasündinud immuunpuudulikkus, mille puhul haigetel puudub võime moodustada antikehi; valke, mis moodustab vereplasma gammaglobuliini e immuunglobuliini fraktsiooni.

Antikehad on organismi kaitsemehhanismide oluline osa mikroorganismide suhtes (näiteks bakterid, viirused). Antikehad on olulised infektsioonide paranemisel ja samuti väldivad mõnede infektsioonide korduva põdemise. Antikehad seostuvad spetsiifiliselt kindla mikroorganismiga – nagu lukk ja võti. Kui mikroorganismid, näiteks bakterid satuvad limaskestale või tungivad organismi, siis antikeha molekulid, mis on suunatud selle mikroorganismi vastu, seostuvad mikroorganismi pinnaga. Neil mikroorganismiga seostunud antikehadel on mitu kasulikku toimet organismile. Näiteks mõned mikroorganismid peavad seostuma keha rakkudega selleks, et esile kutsuda infektsiooni, ja nii antikeha takistab mikroorganismi seostumist vastavate rakkudega. Antikeha mõnede mikroorganismide pinnal põhjustab ka teiste kaitsemehhanismide aktivatsiooni (näiteks verevalkude grupi, mida nimetatakse komplemendiks), mis võib otseselt hävitada baktereid ja viirusi. Lõpuks baktereid antikehadega on tunduvalt

X-Liiteline Agammaglobulineemia

kergem haarata ja hävitada valgelibledel (fagotsüütidel) kui baktereid ilma antikehadeta. Kõik need mehhanismid takistavad mikroorganismide sissetungimist organismi kudedesse, kus nad võivad põhjustada raskeid infektsioone.

XLA puhul on peamiseks defektiks, et patsient ei ole võimeline moodustama antikehi. Antikehad on valgud, mida produtseerivad keha spetsiaalsed rakud – plasmarakud. Normaalselt arenevad plasmarakud tüvirakust luuüdis. Tüvirakkudest arenevad alguses mitteküpsed lümfotsüüdid – pro-B-lümfotsüüdid. Viimased diferentseeruvad pre-B-lümfotsüütideks ja edasi B-lümfotsüütideks. Iga B-lümfotsüüdi pinnal on immuunglobuliini molekul, mida rakk on võimeline produtseerima. See pindmine immuunglobuliin võib siduda võõraineid, mida nimetatakse antigeenideks. Kui B-lümfotsüüt seostub spetsiifilise antigeeniga, näiteks pneumokokiga või teetanuse toksoidiga, siis B-lümfotsüüt diferentseerub antikehi produtseerivaks plasmarakuks. Iga B-rakk valmistab mõnevõrra erinevaid antikehi (e immuunglobuliine), mistõttu inimene on võimeline vastama miljonitele erinevatele võõrainetele.

Enamusel haigetest X-liitelse agammaglobulineemiaga on B-lümfotsüütide eellased, aga väga väike osa neist diferentseerub B-lümfotsüütideks. See on X-liitelse agammaglobulineemia korral esineva defekti tulemus: B-lümfotsüütide eellased ei ole võimelised diferentseeruma B-rakkudeks. Neil haigetel esineb geeni mutatsioon, mis on vajalik B-lümfotsüütide normaalseks arenemiseks. See geen, mis avastati 1993 a, nimetati BTK e Brutoni türosiin kinaasiks selle immuunpuudulikkuse vormi avastaja kolonel Ogden Brutoni auks. Nagu selle häire nimetus juba viitab, asub geen X-kromosoomil.

KLIINILISED TUNNUSED

Haiged X-liitelise agammaglobulineemiaga (XLA) on vastuvõtlikud infektsioonide suhtes, kuna neil puuduvad antikehad. Infektsioonid esinevad enamasti limaskestadel või nende läheduses, nagu keskkõrv, ninakõrvalkoopad ja kopsud, aga mõnikord levib infektsioon ka vereringesse või siseelunditesse. Seetõttu haigetel X-liitelise agammaglobulineemiaga võivad olla infektsioonid, mis haaravad ninakõrvalkoopaid (sinusiit), silmi (konjunktiviit), kõrvu (otiit), nina (riniit), hingamisteid (bronhiit) või kopse (pneumoonia). Probleemiks võivad olla ka mao-sooletrakti infektsioonid, eriti parasiidi *Giardia* põhjustatud infektsioon. *Giardia* võib põhjustada kõhuvalu, kõhulahtisust, kaaludefitsiiti või seerumvalkude nagu gammaglobuliinide kadu. Mõnel haigel X-liitelise agammaglobulineemiaga on sageli nahainfektsioonid.

Haigetel ilma antikehadeta võib iga nimetatud infektsioon levida vereringe kaudu teistesse sügavamal asetsevatesse elunditesse – luudesse, liigestesse või ajju. X-liitelise agammaglobulineemiaga haigetel on infektsioonid põhjustatud enamasti mikroorganismide poolt, mis hävitatakse normaalselt efektiivselt antikehade poolt. Kõige sagedasemaks infektsioonide põhjustajaks on bakteritest pneumokokid, streptokokid, stafülokokid ja *Hemophilus influenzae*. Mõned viirused võivad ka kutsuda esile raskeid infektsioone agammaglobulineemiaga haigetel.

X-liitelise agammaglobulineemiaga haigetel on väga väikesed kurgumandlid ja lümfisõlmed, kuna suure osa nende elundite koost moodustavad B-lümfotsüüdid. B-lümfotsüütide puudumisel väheneb nende elundite suurus.

DIAGNOOSIMINE

X-liitelise agammaglobulineemia võimalusega tuleb arvestada korduvate või raskete bakteriaalsete infektsioonidega poisil, eriti kui kurgumandlid ja lümfisõlmed on väikesed või puuduvad.

Esimeseks sõeltestiks on immuunglobuliinide määramine vereseerumis. Enamusel haigetest X-liitelise agammaglobulineemiaga on kõik immuunglobuliinide põhiklassid (IgG, IgM ja IgA) tunduvalt langenud või puuduvad. Siiski on erandid: mõnel haigel esineb vähesel määral IgM või IgG. Lisaks sellele normaalsed imikud moodustavad ainult väikesi hulki immuunglobuliine elu esimesel mõnel kuul, mistõttu võib olla raske eristada normaalset imikut immuunglobuliinide moodustumise mõningase hilinemisega imikust tõelise immuunpuudulikkusega. Kui seerumi immuunglobuliinid on madalad või kui arst väga kahtlustab X-liitelist agammaglobulineemiat, siis tuleb määrata B-rakkude hulk perifeerses veres. B-lümfotsüütide vähene sisaldus (peaaegu puuduvad) veres on kõige iseloomulikum ja käepärasem laboratoorne näitaja haigetel X-liitelise agammaglobulineemiaga.

Kui imiku poisslapse vennal, emapoolisel onu- või tädipojal või ema onul on X-liiteline agammaglobulineemia, siis on vastsündinul suur risk agammaglobulineemia suhtes ja tema raviarstid peaksid laskma määrata vastsündinul B-rakkude hulga veres, et vajadusel saaks alustada ravi enne, kui tekivad infektsioonid.

X-liitelise agammaglobulineemia diagnoosi saab kinnitada, näidates BTK proteiini puudumist haige monotsüütides või trombotsüütides või määrates BTK mutatsiooni haige DNA preparaadis. Peaaegu igas perekonnas



X-liitelise agammaglobulineemiaga esineb erinev BTK mutatsioon; ühe perekonna liikmetel täheldatakse aga enamasti samasugust mutatsiooni.

PÄRILIKKUS

X-liiteline agammaglobulineemia (XLA) on geneetiline haigus ja võib edasi kanduda perekonnas. See haigus kandub üle X-liiteliselt retsessiivselt. Oluline on teada pärilikkuse tüüpi, et perekond saaks paremini aru, miks lapsel on see haigus ja milline on risk, et järgmine laps võiks olla ka haige või milline võiks olla teiste pereliikmete haaratus.

Praegu, kui on teada täpne geen, mis põhjustab X-liitelist agammaglobulineemiat, on võimalik uurida X-liitelise agammaglobulineemiaga haige õdesid ja teisi naissoost sugulasi (lapse emapoolseid tädisid) haiguse kandluse suhtes. XLA kandjatel ei esine haigustunnuseid, kuid on 50% võimalus, et haigus kandub edasi nende poegadele. Mõnel juhul on ka võimalik määrata enne sündi, kas XLA geenimutatsiooni kandjal naisel laps sünnib XLA-ga. Praegu viiakse läbi selliseid uuringuid ainult väheses laboratooriumides.

RAVI

Praegu ei ole võimalik terveks ravida haigeid X-liitelise agammaglobulineemiaga. Defektset geeni ei saa asendada ega indutseerida B-lümfotsütide eellaste diferentseerumist B-lümfotsütideks ja plasmarakkudeks. Haigetele X-liitelise agammaglobulineemiaga saab aga manustada puuduvaid antikehi. Antikehad saadakse immuunglobuliinidena (või gammaglobuliinidena) ja manustatakse otse vereringesse (intravenosselt) või naha alla (subkutaanselt). Immuunglobuliini preparaadid sisaldavad



X-Liiteline Agammaglobulineemia

antikehi, mis asendavad neid antikehi, mida haige X-liitelse agammaglobulineemiaga ei ole võimeline ise produtseerima. Immuunglobuliin on eriti efektiivne infektsioonide leviku tõkestamisel vereringes, sügavates kudedes ja elundites. Mõnel haigel on sobiv kasutada lisaks regulaarset suukaudset antibiootikumravi infektsioonide vältimiseks või kroonilise sinusiidi või kroonilise bronhiidi raviks.

Haigeid X-liitelse agammaglobulineemiaga ei või vaksineerida elusvaktsiinidega, nagu poliomüeliidi elusvaktsiin või leetrite, mumps, punetiste (MMR) vaktsiin. Harvadel juhtudel on võimalik, et elusvaktsiinid (eriti suukaudne poliomüeliidivaktsiin) võivad haigele X-liitelse agammaglobulineemiaga üle kanda haiguse, mida nad pidid vältima.



KULG

Enamus haigeid X-liitelse agammaglobulineemiaga, kes saavad regulaarset asendusravi immuuglobuliinidega, elavad suhteliselt normaalselt. Nad ei pea elama isoleeritult ega piirama oma tegutsemist. Tuleb soovitada aktiivset tegelemist spordiga. Infektsioonid võivad olla aeg-ajalt oluliseks probleemiks, kuid lapsed X-liitelse agammaglobulineemiaga käivad regulaarselt koolis ja osalevad huvialaringides. Täiskasvanud haiged võivad teha head karjääri ja luua perekonna. Soovitatud on aktiivne elustiil ja loodetakse, et haiged saavad seda järgida.

Rahvusvaheline organisatsioon tegutseb,
selleks et parandada primaarse immuunpuudulikkusega
patsientide elukvaliteeti

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI on heategevuslik mittetulundusühing,
registreeritud Ühendkuningriigis, registreerimisnumber 1058005



Copyright 2007 Immune Deficiency Foundation, USA

Patsiendi & perekonna käsiraamat primaarse immuunpuudulikkusega haigustest,
millest pärineb lubatud materjal, töötas välja Immune Deficiency Foundation ja toetas
Baxter Healthcare Corporation