IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

Синдром Гипериммуно-Глобулинемии М

Biotherapies for Life™ CSL Behring

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

СИНДРОМ ГИПЕРИММУНО-ГЛОБУЛИНЕМИИ М

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

Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it

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 Х-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 Х-хромосоме. Поэтому данное первичное иммунодефицитное заболевание наследуется как рецессивный признак, сцепленный с Х-хромосомой, и обычно обнаруживается только у мальчиков. Вследствие недостаточности лиганда CD40 Т-лимфоциты таких пациентов не могут дать В-лимфоцитам

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 Х-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 Х-хромосомой гена, необходимого для активации сигнальной молекулы NF-kB. Кроме других нарушений, у таких пациентов имеется иммунодефицитное состояние с нарушением роста волос и конической формой зубов. Молекула NF-kB активируется CD40 и необходима для функционирования сигнального пути, приводящего к переключению антител. NF-kB 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)

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

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

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

info@ipopi.org

www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005

IMMUNE DEFICIENCY FOUNDATION

Авторские права 2007® принадлежат фонду Immune Deficiency Foundation, США.
"Руководство по первичным иммунодефицитным заболеваниям для больных и членов их семей",
из которого этот материал взят по лицензии,
было разработано Фондом иммунодефицитных состояний (Immune Deficiency Foundation)
при поддержке компании Baxter Healthcare Corporation.