



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

HÜPER IGM SÜNDROOM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Publikatsioon oli võimalik tänu CSL Behring üldisele koolitusgrantile



HÜPER IGM SÜNDROOM

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



TEISED BROSÜÜRID:

.ÜLDINE VARIAABEL IMMUUNPUUDULIKKUS

.KROONILINE GRANULOMATOOSTÕBI

.X-LIITELINE AGAMMAGLOBULINEEMIA

.RASKE KOMBINEERITUD IMMUUNPUUDULIKKUS

.WISKOTT -ALDRICH'I SÜNDROOM

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



HÜPER IgM SÜNDROOM

Haiged hüper IgM sündroomiga ei ole võimelised ümber lülitama antikehade (immuunglobuliinide) moodustumist IgM klassilt IgG, IgA ja IgE antikehadele. Selle tulemusena patsientidel on IgG ja IgA madal tase, aga IgM tase on normaalne või tõusnud. Mitmed erinevad geenidefektid võivad põhjustada hüper IgM sündroomi. Kõige sagedasem vorm kandub üle X-kromosoomiga seotult ja esineb ainult poistel. Enamus teisi vorme kandub üle autosomaal-retsessiivsel teel ja esinevad nii tüdrukutel kui ka poistel.

DEFINITSIOON

Haiged hüper IgM sündroomiga (HIM) ei ole võimelised ümber lülitama antikehade (immuunglobuliinide) moodustumist IgM klassilt IgG, IgA ja IgE antikehade sünteesiks. Selle tulemusena patsientidel on IgG ja IgA madal tase, aga IgM tase on normaalne või tõusnud. B lümfotsüüdid võivad moodustada IgM antikehi ise, aga nad vajavad kooperasiiooni T lümfotsüütidega, et lülitada ümber antikehade moodustumist IgM klassilt IgG, IgA ja IgE klassile. Hüper IgM sündroom on põhjustatud mitmetest geenidefektidest, mis mõjutavad T lümfotsüütide ja B lümfotsüütide vastastikust seost.

Hüper IgM sündroomi kõige sagedasem vorm on põhjustatud valgu defektist või puudulikkusest, mis esineb aktiveeritud T lümfotsüütide pinnal. Seda muutunud valku nimetatakse „CD40 ligand“, kuna ta seostub B lümfotsüütide pinnal asetseva valguga CD40. CD40 ligandi kodeerib geen X-kromosoomil. Seetõttu see primaarse immuunpuudulikkuse vorm kandub üle X-liiteliselt retsessiivselt ja esineb ainult poistel. CD40 ligandi puudulikkuse tõttu ei ole haige T lümfotsüüdid võimelised suunama B lümfotsüüte ümber lülituma IgM immuunglobuliinide produktsioonilt IgG,



HÜPER IgM SÜNDROOM

IgA ja IgE moodustumiseks. CD40 ligand on oluline ka T lümfotsüütide teistes funktsioonides ja seetõttu haigetel X-liitelise hüper IgM sündroomiga (XHIM) on defektne ka T lümfotsüütide kaitsefunktsioon.

HIM sündroomi teised vormid kanduvad üle autosomaal-retsessiivsel teel ja esinevad nii tüdrukutel kui ka poistel. Mitmete teiste HIM vormide molekulaarne põhjus on selgitatud. Need HIM sündroomi vormid on põhjustatud defektidest geenides, mis osalevad CD40 signaali edastamisel. Geenidefektid CD40-s on väga harvad ja on kirjeldatud ainult mõnes perekonnas. Sellest defektist tingitud haigus on sarnane HIM-le, kuna kuigi CD40 ligand esineb T lümfotsüütidel, CD40 B lümfotsüütidel ja teistel immuunsüsteemi rakkudel kas puudub või ei funktsioneerigi normaalselt. Kaks geeni (AID ja UNG) on kindlaks tehtud, mis on vajalikud B lümfotsüütide jaoks, et ümber lülitada antikehade süntees IgM klassilt IgG, IgA või IgE klassile. Defektid nendes mõlemates geenides on leitud patsientidel HIM sündroomiga. Kuna nende geenide funktsioon piirdub antikehade sünteesi ümberlülitamisega, siis T lümfotsüütide CD40 ligandi teised funktsioonid ei ole häiritud, ja neil patsientidel on vähem infektsioone, mis on põhjustatud T rakkude funktsioonist sõltuvate haigustekitajate poolt.

Lõpuks on kindlaks tehtud veel üks X-liiteline defekt geenis, mis on vajalik signaalmolekuli NF-kB aktivatsiooniks, patsientidel HIM vormiga, mille puhul esinevad ka nahanähud nn ektodermaalne düsplaasia. Haigetel on peale immuunpuudulikkuse teisi haigustunnuseid, nagu hõredad juuksed ja koonilised hambad. NF-kB aktiveeritakse CD40 poolt ja on vajalik signaali edastamiseks, mis põhjustab antikehade ümberlülitamise. NF-kB aktiveeritakse ka teiste signaalteede poolt, mis on olulised võitluses infektsioonidega. Seetõttu haigestunud poisid on vastuvõtlikud erinevate tõsiste infektsioonide suhtes.

KLIINILISED TUNNUSED

Enamusel hüper IgM sündroomiga haigetest tekivad kliinilised sümptomid esimese või teise eluaasta vältel. Kõige sagedasemaks probleemiks on suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonide suhtes, eriti sageli on retsidiiveeruvad ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioonid. Kõige sagedamini põhjustavad infektsioone bakterid. Mitmed mikroorganismid võivad põhjustada raskeid infektsioone. Näiteks Pneumocystis jiruveci (carinii) pneumoonia, oportunistlik infektsioon, on suhteliselt sageli esimese eluaasta vältel ja selle esinemine võib olla esimeseks viiteks, et lapsel on HIM sündroomi X-liiteline vorm. Kopsuinfektsioonid võivad olla põhjustatud ka viiruste poolt, nagu Cytomegaloviirus ja seente poolt, nagu Cryptococcus. Mao-sooletrakti kaebusi, enamasti kõhulahtisust ja malabsorptsiooni, on ka kirjeldatud mõnedel haigetel. Kõige sagedamini põhjustab mao-sooletrakti kaebusi hüper IgM sündroomiga haigetel Cryptosporidium, mis võib põhjustada ka skleroseeruva kolangiidi, raske maksahaiguse.

Ligikaudu pooltel haigetest hüper IgM sündroomiga tekib neutropeenia (leukotsüütide hulga langus) kas ajutiselt või püsivalt. Neutropeenia põhjus pole teada, kuigi enamusel haigetest on ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) efektiivne. Neutropeeniaga kaasuvad sageli haavandid suus, proktiit (põletik ja haavandid pärasooles) ja nahainfektsioonid. Lümfisõlmede suurenemist täheldatakse sagedamini patsientidel autosomaal-retsessiivse hüper IgM sündroomiga kui enamuse teiste primaarse immuunpuudulikkuse vormide puhul. Selle tulemusena on patsientidel sageli suurenenud kurgumandlid, suurenenud põrn ja maks ja suurenenud lümfisõlmed. Haigetel hüper IgM sündroomiga võivad ilmned ka autoimmuunhaigused, mille tunnusteks on kas krooniline liigesepõletik, trombotsüütide arvu langus, hemolüütiline aneemia, hüpotüreoidism või neeruhaigus.

DIAGNOOSIMINE

X-liitelist hüper IgM sündroomi tuleks kahtlustada poisil, kellel esineb hüpo-gammaglobulineemia, kusjuures IgG ja IgA kas puuduvad või on madal tase, aga IgM on normaalne või tõusnud. Iseloomulikuks tunnuseks on CD40 ligandi ekspressiooni puudumine aktiveeritud T rakkudel. Siiski võib olla ka mõnel haigel teiste immuunpuudulikkuse vormidega oluliselt langenud CD40 ligandi ekspressioon, kuid CD40 ligandi geen on normaalne. Seetõttu hüper IgM sündroomi lõplik diagnoos sõltub mutatsiooni kindlakstegemisest CD40 ligandi geenil. Sellist DNA analüüsi teevad mitmed spetsialiseeritud laborid.

Hüper IgM sündroomi autosomaal-retsessiivset vormi võib kahtlustada, kui patsiendil on XHIM iseloomulikud tunnused, aga ta on tüdruk ja/või CD40 ligandi geen on normaalne koos normaalse CD40 ligandi ekspressiooniga aktiveeritud T lümfotsüütidel.

Ektodermaalne düsplaasia immuunpuudulikkusega on teine X-liiteline HIM vorm, mida võib kahtlustada patsiendil, kellel esinevad ektodermaalse düsplaasia tunnused (s o hõredad juuksed ja koonilised hambad) ja korduvad infektsioonid, normaalne või tõusnud IgM tase ja madal IgG, IgA ja IgE tase.

Hüper IgM sündroomi erinevate autosomaal-retsessiivsete vormide või ektodermaalse düsplaasia koos immuunpuudulikkusega diagnoosi kinnitab vastavate geenide mutatsioonianalüüs.



PÄRILIKKUS

X-liiteline hüper IgM sündroom ja ektodermaalne düsplaasia koos immuunpuudulikkusega päranduvad kui X-liitelised retsessiivsed häired. Seetõttu haigestuvad ainult poisid. Kuna need on pärilikud haigused, mis kanduvad üle X-liiteliselt retsessiivselt, siis võib olla perekonnas vendi või emapoolseid onusid (ema vendi), kellel on sarnased kliinilised haigustunnused. Nagu ka teiste X-liiteliste haiguste puhul ei pruugi olla perekonna teistel liikmetel haigustunnuseid.

Kuna HIM autosomaal-retsessiivsete vormide puhul peab olema geen mõlemal kromosoomil muutunud, siis need vormid esinevad harvem kui X-liitelised vormid.

Kui perekonnas on teada geeni täpne mutatsioon, siis on võimalik teha ka prenataalset diagnostikat või teha testid pereliikmetel, et selgitada geeni mutatsiooni kandjaid.

RAVI

Patsientidel hüper IgM sündroomiga on väljendunud IgG taseme langus. Regulaarne immuunglobuliinide asendusravi iga 3 kuni 4 nädala tagant on efektiivne, vähendades infektsioonide sagedust. Immuunglobuliin asendab puuduva IgG ja sageli põhjustab ka IgM taseme vähenemise või normaliseerumise. Kuna patsientidel hüper IgM sündroomiga on ka suurenenud vastuvõtlikkus *Pneumocystis jiroveci* (carinii) pneumoonia

HÜPER IgM SÜNDROOM

suhtes, siis paljud arstid leiavad, et oluline on alustada *Pneumocystis jiruveci* pneumoonia profülaktikaga, manustades trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim, Septra) kohe pärast hüper IgM sündroomi diagnoosimist. Mõnikord võib neutropeenia taanduda IVIG ravi mõjul. Patsientidel püsiva neutropeeniaga võib saada hea efekti granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (G-CSF) raviga. G-CSF ravi on vajalik ainult üksikutele haigetel ja pikaaegset ravi G-CSF-ga tavaliselt ei soovitata. Poistele hüper IgM sündroomiga analoogselt teiste primaarse immuunpuudulikkusega patsientidega ei või manustada elusviirusvaktsiine, kuna on võimalus, et viiruse vaktsiinitüvi põhjustab haiguse. On ka oluline püüda vältida vee joomist, mis on saastatud *Cryptosporidium*iga, kuna kontakt selle mikroorganismiga võib põhjustada tõsiseid mao-sooletrakti häireid ja kroonilist maksahaigust. Perekond peab olema aktiivne ja võtma ühendust ametiga, kes vastutab lokaalse vee kvaliteedi eest, ja selgitama, kas vesi on puhas ja testitud *Cryptosporidium* suhtes.

Patsientidel hüper IgM sündroomiga on lisaks antikehade puudulikkusele ka T lümfotsüütide funktsiooni defekt ja haigetel ektodermaalse düsplasiaga koos immuunpuudulikkusega immuunsüsteemi teist laadi defektid. Immuunglobuliinravi ei pruugi patsiente täielikult kaitsta kõigi infektsioonide suhtes. Viimastel aastatel on tehtud ka luuüdi transplantatsiooni või nabavädi tüvirakkude transplantaatsiooni. Mitmeid patsiente on edukalt ravitud HLA identse luuüdi transplantatsiooniga õelt või vennalt. Nii on võimalik saavutada selle immuunpuudulikkuse püsiv raviefekt. Nabavädi tüvirakkude transplantaatsiooni kas täielikult või osaliselt sobivate rakkudega on ka edukalt läbi viidud ja saavutatud immuunsüsteemi täielik normaliseerumine. Sobitatud doonorilt (mittesugulaselt) transplantatsioonid



on peaaegu sama edukad kui transplantatsioonid sobivalt õelt-vennalt. Kuna patsientidel hüper IgM sündroomiga võib olla väljendunud T rakkude reaktsioon organi transplantaadi vastu, sealjuures luuüdi transplantaadi vastu, siis peab enamasti kasutama immuunsupressiivseid ravimeid või kiiritust madalate doosidega.

KULG

Kuigi patsientidel hüper IgM sündroomiga võib olla puudulik IgG ja IgA antikehade süntees ja häired T lümfotsüütide funktsioonis, on mitmed efektiivsed ravimeetodid, mis lubavad kasvada lastel õnnelikeks ja edukateks täiskasvanuteks.

Rahvusvaheline organisatsioon tegutseb,
selleks et parandada primaarse immuunpuudulikkusega
patsientide elukvaliteeti

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI on heategevuslik mittetulundusühing,
registreeritud Ühendkuningriigis, registreerimisnumber 1058005



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