

PRIMARNE IMUNODEFIJENCIJE



# HRONIČNA GRANULOMATOZNA BOLEST



## SKRAĆENICE KOJE SU KORIŠĆENE

CGD	Hronična granulomatozna bolest (engl. Chronic Granulomatous Disease)
DHR	Dihidrorodamin 123/Dihydrorhodamine 123
TMČH	Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (engl. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate)
NBT	Nitroplavi tetrazolijum (engl. Nitroblue Tetrazolium)
PID	Primarna imunodeficijencija
ROS	Reaktivni oblici kiseonika (engl. Reactive Oxygen Species)
TNF- $\alpha$	Faktor nekroze tumora alfa (engl. Tumour Necrosis Factor Alpha)

Hronična granulomatozna bolest (drugo izdanje)

**IPOPI se zahvaljuje pacijenima i porodicama koji su ustupili svoje fotografije za ilustriranje ove brošure.**

Naslovna strana: **Andrea, Italy** i **Alberto, Portugal**.

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)/Međunarodna organizacija pacijenata za primarne imunodeficijencije, 2022

Izdavač: IPOPI, **IPOPI.org**

## UVOD

**U brošuri je objašnjeno šta je hronična granulomatozna bolest, koji su njeni glavni simptomi, kako se dijagnostikuje i kako se leči.**

Hronična granulomatozna bolest (engl. Chronic Granulomatous Disease, CGD) je genski poremećaj kod kojeg bela krvna zrnca koja se zovu fagociti ne mogu da proizvedu reaktivne oblike kiseonika (engl Reactive Oxygen Species, ROS), koji može da uništi određene bakterije i gljivice. CGD je primarna (urođjena) imunodeficijencija (PID) sa učestalošću od pet do petnaest po jedinaca na svakih milion stanovnika širom sveta. Ljudi sa CGD su vrlo osetljivi na česte i ponekad po život opasne bakterijske i gljivične infekcije koje uglavnom zahvataju kožu, pluća, limfne čvorove i kosti. Bakterije mogu dovesti do stvaranja apscesa u plućima, jetri, slezini, limfnim čvorovima, kostima ili na koži, kao i do stvaranja mase (ili grupe) ćelija, koji se zovu granulomi, zbog nekontrolisane zapaljenske reakcije kao i do upale debelog creva (kolitis) i drugih zapaljenskih procesa. CGD se dijagnostikuje posebnim analizama krvi, koje obično prate genetska ispitivanja kako bi se odredio specifični tip CGD. Ovaj poremećaj se tretira kombinacijom antibiotika i profilakse lekovima protiv gljivica i proteinom koji stimuliše imunski sistem - interferonom-gama (IFN- $\gamma$ ) kako bi se umirila infekcija, izbegavanjem ili eliminisanjem rizika koji nastaju usled izloženosti potencijalnim izvorima infekcije, a transplantacija koštane srži ili matičnih ćelija hematopoeze pokazala se uspešnom kod nekih osoba sa CGD. Uz odgovarajuću medicinsku negu i lečenje, mnogi ljudi sa CGD mogu da imaju solidan kvalitet života.



Francis, China

## ŠTA JE CGD?

Hronična granulomatozna bolest (engl. Chronic Granulomatous Disease, CGD) je poremećaj uzrokovan mutacijom gena kod kojeg određena bela krvna zrnca, nazvana fagociti, nisu u stanju da proizvode vodonik-peroksid i druge reaktivne oblike kiseonika (eng. Reactive Oxigene Species, ROS) potrebne za uništavanje određenih bakterija i gljivica. Genska mutacija u bilo kom od šest različitih gena može izazvati defekt u funkciji enzima fagocitne NADPH oksidaze, koji utiče na proizvodnju ROS neophodnih za uništavanje nekih mikroorganizama.

## SIMPTOMI

Osobe sa CGD su veoma podložni čestim i ponekad opasnim po život, bakterijskim i gljivičnim infekcijama koje obično zahvataju pluća (pneumonija), limfne čvorove (limfadenitis), jetru (apsces), kosti (osteomijelitis) i kožu (apscesi ili celulitis) (Tabela 1). Simptomi se obično prvi put javljaju u detinjstvu ili ranom detinjstvu. Međutim, osobe sa blagim oblicima poremećaja možda neće razviti simptome sve do tinejdžerskih godina ili punoletstva. Kod osoba sa CGD se mogu razviti apscesi (gnojne infekcije/procesi) u plućima, jetri, slezini, kostima ili na koži, kao i grupe (ili nakupine) ćelija, tzv. granulomi, koji mogu opstruirati creva ili urinarni trakt. Kod nekih osoba, zapaljenje i granulomi povezani sa CGD mogu izazvati zapaljensku bolest creva koja je slična Kronovoj bolesti; ova manifestacija je češća kod pacijenata sa X-vezanim oblikom CGD (javlja se kod oko 50% slučajeva). U zemljama u kojima se još uvek sprovodi imunizacija protiv tuberkuloze, teška infekcija izazvana živim atenuisanim virusom može biti prvi znak koji ukazuje na CGD. Pored toga, problemi sa srcem ili bubrežima, dijabetes i autoimunske bolesti se mogu javiti kod osoba sa CGD, što varira u zavisnosti od konkretne genske mutacije. Značajno uvećanje jetre i slezine (hepatosplenomegalija) se takodje može javiti kao deo spektra kliničke prezentacije bolesti. Kod X-vezanog oblika CGD mogu se primetiti horioretinalne lezije, koje mogu uticati na vid.

TABELA 1. Infekcije kod CGD: uobičajeni patogeni i mesta infekcije

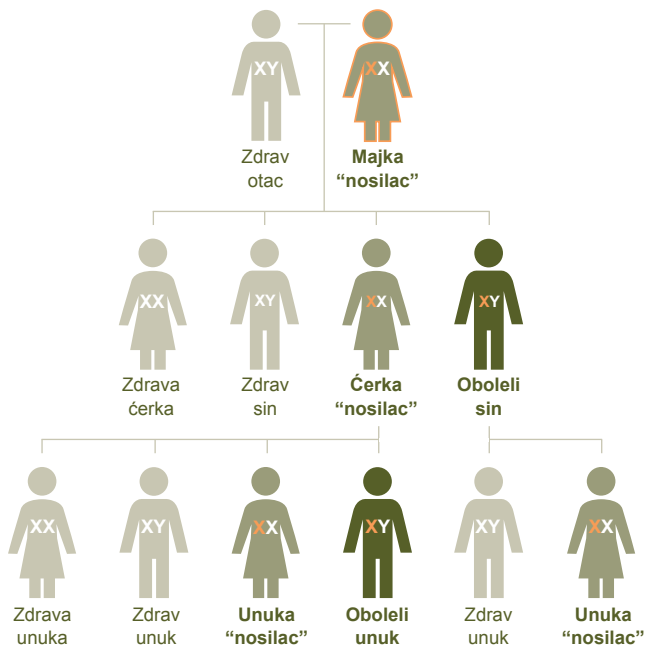
PATOGEN	MANIFESTACIJE
<b>BAKTERIJSKE INFEKCIJE</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infekcija mekih tkiva, limfadenitis, apsces jetre, osteomijelitis, upala pluća, sepsa
<i>Burkholderia species</i>	Upala pluća, limfadenitis, sepsa
<i>Serratia marcescens</i>	Češće infekcije: osteomijelitis, infekcija mekih tkiva Redje: upala pluća, sepsa
<i>Nocardia species</i>	Upala pluća, osteomijelitis, apsces na mozgu, limfadenitis
<i>Granulibacter bethesdensis</i>	Nekrotizirajući limfadenitis, sepsa, meningitis
<i>Chromobacterium violaceum</i>	Sepsa
<i>Francisella philomiragia</i>	Sepsa
<i>Mycobacteria</i> <i>M tuberculosis</i> <i>BCG</i>	Upala pluća, osteomijelitis, apsces na mozgu, limfadenitis
<b>GLJIVIČNE INFEKCIJE</b>	
<i>Aspergillus species</i>	Upala pluća, osteomijelitis, apsces na mozgu, limfadenitis
<i>Paecilomyces species</i>	Upala pluća, infekcija mekih tkiva, osteomijelitis
Ostale plesni	Upala pluća, infekcija mekih tkiva
<b>KVASNE INFEKCIJE</b>	
<i>Candida</i>	Sepsa, infekcija mekih tkiva, apsces na jetri
<i>Trichosporon</i>	Upala pluća, infekcija mekih tkiva

## KO MOŽE DA OBOLI OD HRONIČNE GRANULOMATOZNE BOLESTI?

CGD je genski poremećaj sa incidencom koja se procenjuje na približno 1:200.000 živorođenih u Sjedinjenim Američkim Državama, a najveća učestalost procenjena je na 1,5:100.000 u izraelskoj arapskoj populaciji, što odgovara odnosu 5-15 osoba na milion stanovnika širom sveta.<sup>1</sup>

CGD mogu nastati mutacijom gena: *CIBA*, *CIBB*, *CIBC1*, *NCF1*, *NCF2* ili *NCF4*. Ove mutacije rezultiraju sintezom proteina koji nemaju potpunu funkcionalnu aktivnost u smislu da su disfunkcionalni, ili proizvodnja proteina potpuno izostaje. Produkti mutiranih gena su proteini koji predstavljaju deo NADPH oksidaze, enzima koji je primarno je aktivan u ćelijama imunskog sistema koje se nazivaju fagociti. Postoji šest podtipova CGD koji se razlikuje u zavisnosti od mutacije konkretnog gena. Međutim, neke osobe sa CGD nemaju identifikovanu mutaciju ni u jednom od ovih gena. Mehanizam nastanka bolesti kod ovih osoba je u tom slučaju nepoznat.

Postoje dva oblika bolesti: X-vezani recesivni oblik koji prvenstveno pogađa muškarce i autozomno recesivni oblik, koji se može ispoljiti i kod muškog i kod osoba ženskog pola. X-vezani genski poremećaji su stanja uzrokovana mutacijom gena na X hromozomu i manifestuju se uglavnom kod muškaraca. Žene koje imaju mutaciju gena na jednom od X hromozoma su "nosioci" te mutacije bez ispoljene bolesti. Muškarci imaju jedan X hromozom koji je nasleđen od majke i kada muškarac nasledi X hromozom koji sadrži mutirani gen, on će razviti bolest (Slika 1).



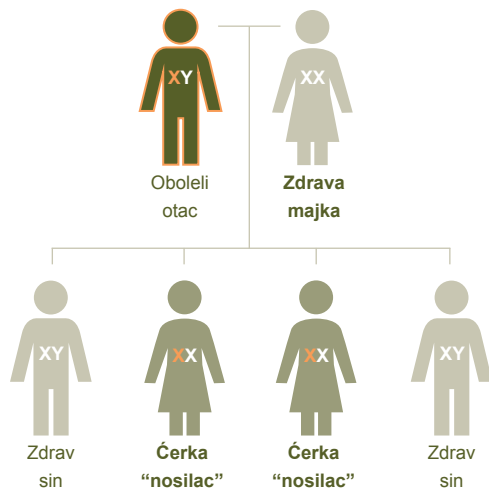
SLIKA 1. Obrazac nasleđivanja X vezanog CGD sa "majkom nosiocem"

## NASLEĐIVANJE

Žene koje su nosioci X-vezanog oblika CGD obično ne ispoljavaju simptome bolesti jer imaju dva X hromozoma, a samo jedan od njih nosi mutirani gen. Međutim, kod nekih osoba koje su nosioci X-vezane CGD mogu se detektovati zapaljenjske promene (stanja) na koži, u gastrointestinalnom traktu, ili ređe, mogu dobiti lupus ili drugi autoimunski poremećaj. Kao što se vidi na gornjoj **Slici 1**:

- Potomci majke “nosioca” X-vezanog poremećaja mogu biti
- U 1 od 4 (25%) slučajeva - ćerka “nosilac” mutiranog gena
- U 1 od 4 (25%) slučajeva - ćerka koja nije “nosilac mutiranog gena
- U 1 od 4 (25%) slučajeva – potomak muškog pola sa CGD
- U 1 od 4 (25%) slučajeva – zdrav potomak muškog pola

Ako muškarac sa X-vezanim formom poremećaja ima potomke, sve njegove ćerke će biti nosioci, dok niko od njegovih sinova neće naslediti mutirani gen. Muškarac koji ima CGD ne može preneti X-vezani gen svojim sinovima jer očevi uvek prenose svoj Y hromozom na muško potomstvo (**slika 2**). Osobama koje imaju CGD i njihovim porodicama se preporučuje savetovanje sa genetičarom/ u genetičkom savetovalištu.



**SLIKA 2.** Obrazac nasljeđivanja X-vezane CGD s obolelim ocem

<sup>1</sup> Yu HH, et al. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol 2021;61(2):101-113. doi: 10.1007/s12016-020-08800-x.



## KAKO SE DIJAGNOSTIKUJE CGD?

CGD se dijagnostikuje specifičnim analizama krvi koje pokazuju koliko dobro fagociti proizvode vodonik peroksid, što može da ukaže da li ispravno funkcionišu. Najprecizniji način za dijagnostikovanje CGD je uz pomoć molekula koji se zove dihidrorodamin 123 (DHR) pomoću kojeg se može utvrditi da li fagociti nakon stimulacije stvaraju oksidanse, uključujući vodonik-peroksid. Oksidansi izazivaju DHR da fluorescira što se može meriti protočnom citometrijom. Kod osobe sa CGD fluorescencija u fagocitima je značajno smanjena ili odsutna.

Još jedna značajna analiza krvi za CGD je nitroplavo tetrazolijum analiza (engl. Nitroblue Tetrazolium). U ovoj analizi, NBT se meša sa fagocitima, koji se potom aktiviraju i proizvode oksidanse koji u kontaktu sa NBT boje isti u tamnoplavu boju. Ako se ova reakcija ne dogodi, onda je to znak da fagociti testirane osobe ne proizvode ove važne oksidanse.

Ako se CGD dijagnostikuje na osnovu defekata u proizvodnji oksidansa krvnih ćelija, genetičke analize i savetovanje sa genetičarom se preporučuje da bi se utvrdilo specifični tip CGD. Postoje klinički dijagnostički kriterijumi Evropskog udruženja za imunodeficijencija (ESID.org). Ipak, i pored toga, potrebne su mikrobiološke studije za ranu dijagnozu uzročnika infekcija kako bi se odredila optimalna antimikrobna terapija.

## KOJA TERAPIJA JE DOSTUPNA ZA CGD?

Osobe sa CGD često doživotno moraju da uzimaju dnevne doze antibiotika i antimikotika za sprečavanje infekcija. To može uključivati trimetoprim/ sulfametoksazol za zaštitu od bakterijskih infekcija i itrakonazol za zaštitu od gljivica. Dostupni su novi antibiotici i antifungalni preparati: karbapenemi ili fluorohinoloni za bakterijske infekcije i azolni lekovi kao što je vorikonazol, posakonazol ili izovukonazol za gljivične infekcije. Primena interferona-gama, proteina koji poboljšava aktivnost fagocita, takođe može pomoći u smanjenju broja i težine infekcija. Apscesi zahtevaju agresivnu negu koja može uključivati perkutanu drenažu ili hirušku intervenciju. Granulomi i apscesi mogu zahtevati kombinovanu terapiju kortikosteroidima.

## LEČENJE AKUTNIH INFEKCIJA

Brza, agresivna upotreba odgovarajućih antibiotika je najbolji način lečenja infekcije u sklopu CGD. Stope izlečenja infekcija kod osoba sa CGD su veoma visoke i znatno se povećavaju ranom dijagnostikom i adekvatnom terapijom. Intravenski antibiotici su ponekad potrebni za ozbiljne infekcije kod osoba sa CGD. Transfuzije fagocita se retko koriste i to samo kada je infekcija posebno opasna po život ili za refraktorne gljivične infekcije.



## TRANSPLANTACIJA MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE

Alogenena transplantacija matičnih ćelija hematopojeze (TMČH) jedini je poznati način za trajno izlečenje osobe sa CGD. Nedavni izveštaji pokazuju odlično preživljavanje bez pojave neželjenih manifestacija (event-free), posebno kada se TMČH sprovodi sa podudarnim donorima i u mlađem uzrastu. TMČH uključuje uzimanje matičnih ćelija od visoko podudarnog donora. Matične ćelije donora se ubacuju u krvotok pacijenta. Presađene matične ćelije nalaze put do koštane srži gde počinju da proizvode nove, zdrave ćelije. Kada je transplantacija uspešna, imunski sistem osobe sa CGD proizvodi ćelije koje se mogu adekvatno boriti protiv infekcija.

## ISTRAŽIVANJA U OBLASTI TERAPIJE ZA CGD

Kao mogući tretman za CGD u kliničkim studijama se istražuje genska terapija, jer bolest proizlazi iz mutacije jednog gena koji gotovo isključivo utiče na funkciju određenih krvnih ćelija. Princip genske terapije je zamena mutiranih gena zdravim kopijama, uz pomoć metoda zasnovanih na virusnim nosačima, i to manipulacijom u matičnim ćelijama obolele osobe, koje se zatim ponovno ubacuju u krvotok pacijenta. U nedavnom istraživanju naučnici su uspeali da koriguju genski defekt u matičnim ćelijama kod X-vezane CGD. Nakon presađivanja miševima, popravljene matične ćelije razvile su se u normalno funkcionalna bela krvna zrnca, što ukazuje na to da bi ova strategija potencijalno mogla biti korišćena za lečenje osoba sa ovom bolešću.<sup>2</sup>

## LEČENJE PROBLEMA SA CREVIMA

Jedan od najtežih aspekata CGD su problemi sa crevima. Oko 40–50% osoba sa CGD razvija upalu creva koja nije jasno uzrokovana određenom infekcijom. Ova upala može biti pogrešno dijagnostikovana kao Kronova bolest, ali odgovara na većinu terapijskih modaliteta kao i Kronova bolest (antibiotici, kortikosteroidi, drugi imunosupresivni lekovi). Međutim, parenteralni lekovi koji blokiraju citokin koji učestvuje u nastanku inflamacije - faktor nekroze tumora alpha (engl. Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- $\alpha$ ), inače vrlo efikasni u Kronovoj bolesti, mogu dovesti do ozbiljnih infekcija kod pacijenata sa CGD i trebalo bi ih izbegavati. Slični problemi mogu se javiti i u bešici ili ureterima, izazivajući probleme sa mokrenjem.

<sup>2</sup> De Ravin SS, et al. CRISPR-Cas9 gene repair of hematopoietic stem cells from patients with X-linked chronic granulomatous disease. Science Translational Medicine 2017. DOI: 10.1126/scitransmed.aah3480.

## LEČENJE PROBLEMA SA PLUĆIMA

Ponavljajuće upale pluća su često prisutan problem kod pacijenata sa CGD. Skoro 50% upala pluća uzrokovano je gljivicama, posebno *Aspergillusom*. Drugi organizmi poput *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* i *Nocardia* takođe često izazivaju upale pluća. Gljivične upale pluća često se razvijaju veoma sporo, inicijalno uzrokujući opštu malaksalost, a tek kasnije kašalj ili bol u grudima. Nasuprot tome, bakterijske infekcije obično se manifestuju akutno sa groznicom i kašljem. Posebno *Nocardia* izaziva visoku temperaturu i može dovesti do apscesa u plućima koji mogu uništiti deo plućnog tkiva. S obzirom da upale pluća mogu biti izazvane različitim mikroorganizmima, važno je rano otkriti ove infekcije i lečiti ih agresivno tokom dužeg vremenskog perioda sa jednim ili više antibiotika. Ponavljajuće infekcije pluća mogu da rezultiraju pojavom hronične plućne bolesti. Bronhiektazije, obliteraterišući bronhiolitis i hronična fibroza mogu se javiti kod pacijenata sa CGD, ali nisu tako česte kao kod nekih drugih formi PID.

## ŽIVOT SA CGD

Uz odgovarajuću svakodnevnu higijenu i preventivne mere, mnoge osobe sa CGD mogu živeti kvalitetno i gotovo bez zdravstvenih problema. Higijena kože je veoma važna i trebalo bi uključivati nežno pranje sa hipoalergenim sapunima bez aditiva i mirisa, kao i na isti način voditi brigu o noktima. Osobe sa CGD imaju normalan imunski odgovor na većinu virusa i mogu imati smanjen ili normalan imunski odgovor na mnoge vrste bakterija i gljivica koje se prirodno nalaze na njihovoj koži, u crevima ili u okolini, zbog čega zapravo nisu kontinuirano zaražene. Osobe sa CGD mogu u periodima od nekoliko meseci do nekoliko godina biti bez infekcija, i nakon toga doživeti težu infekciju. Međutim, smatra se da su u povećanom riziku od infekcija tokom celog života. Savetuje se da uzimaju svoje profilaktičke lekove, da budu oprezni i vrlo je bitno rano postaviti dijagnozu i lečiti infekcije – uključujući i tzv. blaže infekcije poput "prehlada" (bez groznice), što može predstavljati problem ako se pacijent suoči sa lekarima koji nisu upoznati sa značajem prepoznavanja ovih potencijalno ugrožavajućih situacija za osobe sa CGD (npr. u hitnoj službi). To naglašava važnost redovnog praćenja pacijenata kako bi se pomoglo u ranoj detekciji i lečenju infekcija.

Deca sa CGD trebalo bi da primaju rutinske vakcine tokom detinjstva. Odrasle osobe sa CGD nemaju nikakav poremećaj u imunskom odgovoru na viruse, pa mogu primiti vakcine sačinjene od živih atenuisanih virusa bez neželjenih efekata. Međutim, **deca sa CGD nikada ne bi trebalo da prime BCG vakcinu sa živim bakterijskim klicama jer to može rezultirati ozbiljnom, potencijalno opasnom sistemskom BCG infekcijom. Takođe treba izbegavati i vakcinu sa živim *Salmonella* bakterijama.** Sve osobe sa CGD treba da se posavetuju sa svojim imunologom o vakcinaciji, jer u nekim slučajevima vakcine nisu dobar izbor za pacijente sa CGD.

Mnogi lekari predlažu da se za osobe sa CGD plivanje ograniči na dobro hlorisane bazene; posebno je važno izbegavati slatkovodna jezera, a čak i plivanje u slanoj vodi može izložiti pacijente organizmima koji nisu virulentni (ili zarazni) za normalne plivače, ali mogu biti zarazni za osobe sa CGD. Gljivica *Aspergillus* prisutna je u mnogim uzorcima marihuane, pa pacijenti sa CGD treba da izbegavaju pušenje marihuane i pušenje uopšte. *Aspergillus* se takođe može naći u biberu, brašnu i u trulom biljnom materijalu. Stoga, osobe sa CGD treba da izbegavaju kontakte sa stajskim đubrivom ili kompostom, presađivanje kućnih biljaka, čišćenje podruma ili garaža, uklanjanje tepiha, rušenje objekata, kopanje zemlje, boravak u prašnjavim uslovima, košenje trave, čišćenje lišća, rukovanje senom i rad u štali. Svi muškarci sa X-vezanom CGD trebalo bi da budu testirani na antigene Kell krvne grupe (prisutne u većini krvnih produkta) kako bi se izbegle potencijalne transfuzijske reakcije ukoliko im zatrebaju transfuzije krvnih proizvoda.

## BRIGA O SEBI

Ostati u formi i biti zdrav je posebno važno ako osoba ima CGD. Pored uzimanja lekova preventivno svakog dana, druge mere koje mogu pomoći očuvanju zdravlja uključuju balansiranu ishranu, uz vitamine i minerale, po potrebi, redovno vežbanje i odmor. Sa odgovarajućom medicinskom negom i tretmanom, uz svakodnevnu higijenu i preventivne mere, mnogi ljudi sa CGD mogu da žive prilično kvalitetan život bez zdravstvenih komplikacija.



## DODATNE INFORMACIJE I PODRŠKA

Ovu brošuru je pripremla Međunarodna organizacija pacijenata za primarne imunodeficijencije (IPOPI). U ovoj seriji dostupne su i druge brošure. Molimo da se sa tom namenom konsultuju nacionalne smernice za lečenje PID (njihova izrada se priprema u bliskoj budućnosti) ili da se konsultuju imunolozi u referentnim ustanovama za retke bolesti i PID u Srbiji: za uzrast do 18 godina to je **Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta "Dr Vukan Čupić"**, a za odrasle **Univerzitetski klinički centar Srbije**, obe ustanove su u Beogradu.

Ovaj prevod je pripremio subjekt koji nije IPOPI. Kao takav, iako su uloženi svi naponi da se osigura tačnost prevoda, IPOPI ne garantuje tačnost, pouzdanost ili pravovremenost bilo koje prevedene informacije i neće biti odgovoran za bilo kakve gubitke uzrokovane oslanjanjem na tačnost, pouzdanost ili pravovremenost takve informacije.



POsPID-Podrška osobama s primarnim imunodeficitima

Udruženje građana, koje okuplja osobe sa urođenim poremećajem u radu imunskog sistema, njihove porodice i prijatelje, stručnjake i sve zainteresovane. Cilj udruženja je širenje informacija o ovoj retkoj bolesti, podizanje svesti o njoj, kao i o značaju ranog dijagnostikovanja i obezbeđivanja adekvatnog lečenja dece i odraslih pacijenata. Udruženje postoji od 1997 godine i aktivno je na teritoriji Srbije.

Kontakt:

11080 Beograd, Đorđa Čutukovića 28a/5

[www.pospid.org.rs](http://www.pospid.org.rs)

[gojkovicnatasas86@gmail.com](mailto:gojkovicnatasas86@gmail.com)

+381 62 8639 635

[Draganakoruga@gmail.com](mailto:Draganakoruga@gmail.com)

+381 63 38 00 37