



PRIMARNE IMUNODEFIJENCIJE

KLASIFIKACIJA PRIMARNIH IMUNODEFIJENCIJA

PHENOCOPIES
OF PIDS

DEFECTS
IN INTRINSIC
AND ANIMATE
IMMUNITY

PREDOMINANT
ANTIBODY
DEFICIENCY

DISEASES
OF IMUNE
DYSREGULATION

SKRAĆENICE KOJE SU KORIŠĆENE

CGD	Hronična granulomatозна bolest (engl. Chronic Granulomatous Disease)
CVID	Hipogamaglobulinemija sa raznolikim početkom (engl. Common Variable Immunodeficiency)
IBD	Zapaljenska bolest creva (engl. Inflammatory Bowel Disease)
IgA/D/E/G/M	Imunoglobulini A/D/E/G i M
IPOPI	Međunarodna organizacija pacijenata za primarne imunodeficijencije
PID	Primarne imunodeficijencije
SCID	Teška kombinovana imunodeficijencija (engl. Severe Combined Immunodeficiency)

Klasifikacija primarnih imunodeficijencija (prvo izdanje)

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies/Medjunarodna organizacija pacijenata za primarne imunodeficijencije (IPOPI), 2016

Izdavač: IPOPI: **IPOPI.org**

UVOD

Ova brošura prikazuje sistem klasifikacije Primarnih imunodeficijencija (PID)

PID su retke bolesti koje se javljaju kada komponente imunskog sistema ili nisu prisutne ili ne funkcionišu ispravno. PID su uzrokovane defektima ili abnormalnostima u DNK ili genima. Poslednjih godina, napredak u oblasti genetičkih ispitivanja omogućio je identifikaciju mnogobrojnih mutacija gena koje dovode do ovih bolesti. Trenutno je poznato preko 280 različitih PID. Tokom 2015. godine eksperti u oblasti imunodeficijencija su objavili ažurirani međunarodni sistem klasifikacije PID kako bi povećali svest o PID, pomogli lekarima da ih prepoznaju i promovisali optimalno lečenje pacijenata (videti "Dalja čitanja" na strani 8).

Najnoviji sistem klasifikacije deli PID u devet kategorija (videti sliku na strani 4) prema komponentama imunskog sistema koje ne funkcionišu na odgovarajući način. PID su kompleksne bolesti i ranije su neke od njih bile klasifikovane u više od kategorija istovremeno. U najnovijem klasifikacionom sistemu, svaka PID je svrstana u određenu kategoriju prema genskom i posledičnom funkcionalnom imunskom poremećaju. Međutim, isti genski poremećaj može izazvati različite efekte kod različitih ljudi. U kontekstu naučne terminologije, određeni genski defekt (ili 'genotip') može proizvesti različitu kliničku prezentaciju bolesti (ili 'fenotip') kod različitih pacijenata. Ova varijabilnost proizlazi iz komplikovanih interakcija između gena i drugih faktora povezanih sa pacijentom i njegovim ili njenim okruženjem. Činjenica da genski defekti mogu imati tako različite manifestacije poznata je već mnogo godina, ali je postala jasnija zahvaljujući unapredjenim tehnologijama u oblasti genetike.

Ovaj priručnik pojašnjava kako se sada klasifikuju PID i navodi primere bolesti iz svake kategorije, zajedno sa nekim od njihovih posebnih karakteristika. Kao i uvek, dodatne informacije o PID možete dobiti od vašeg lekara, pre svega od imunologa, kao i od Međunarodne organizacije pacijenata sa primarnim imunodeficijencijama - IPOPI (www.ipopi.org) i udruženja POsPID - Podrška osobama sa primarnim imunodeficijencijama, koje funkcioniše u Srbiji (<https://www.pospid.org.rs/sr/>).

STEČENI IMUNITET

UROĐENI IMUNITET

T ČELIJE **B ČELIJE**

**Imunoglobulini
(antitela)**

Fagociti **NK ćelije** **Komplementi**

Citokini
(npr. interferoni,
interleukini)

Imflamazom

1. Imunodeficijencije koje pogađaju ćelijski i humoralni imunski odgovor

2. Kombinovane imunodeficijencije sa pridruženim sindromskim karakteristikama

Ćelijski imunski odgovor

Humoralni imunski odgovor

7. Autoinflamatorni poremećaji

6. Poremećaji urođene imunosti

9. Fenokopije PID

5. Kongenitalni poremećaji broja i funkcije fagocita (ili oba)

4. Poremećaji uzrokovani imunskom disregulacijom

8. Deficit komponenti komplemenata

3. PID sa prevashodnim nedostatkom antitela

1. IMUNODEFIICIJENCIJE KOJE UTIČU NA ĆELIJSKI I HUMORALNI IMUNSKI ODGOVOR

Ove PID nastaju zbog kombinovanog poremećaja imunskog sistema koji utiče na oba tipa 'stečenog' imunskog odgovora, odnosno i na ćelijski i na humoralni imunski odgovor. Stečeni imunski odgovor zapamti kontakt sa stranom ćelijom ili molekulom ('antigenom') i brzo pokreće specifičan odgovor pri sledećim susretima. Ćelijski stečeni imunski odgovor posredovani je T ćelijama (koje se takođe nazivaju T-limfociti), koje ubijaju zaražene ćelije, pomažu B ćelijama i kontrolišu imunski odgovor. Humoralni imunski odgovor posredovan je B ćelijama (B-limfocitima) koje proizvode antitela (ili 'imunoglobuline') koja pomažu T ćelijama i drugim ćelijama imunskog sistema da prepoznaju i reaguju na antigene.

Teška kombinovana imunodeficijencija - Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

Teška kombinovana imunodeficijencija (SCID) je retka i potencijalno životno ugrožavajuća primarna imunodeficijencija, koja se obično dijagnostikuje u neonatalnom uzrastu. U sklopu SCID se detektuje poremećaj funkcije T i B ćelija, što pacijente dovodi u visok rizik od ozbiljnih infekcija. SCID može biti uzrokovan mnogobrojnim genskim poremećajima i potklasifikuje se prema broju B ćelija u krvi. SCID sa odsustvom T i prisustvom B ćelija se odlikuje vrlo niskim brojem T ćelija uz prisustvo B ćelija u visokom ili normalnom broju koje ipak ne funkcionišu pravilno. Ova potklasa uključuje 9c deficijenciju, najčešći oblik SCID-a. SCID sa odsustvom i T i B ćelija se odlikuju niskim brojem i T i B ćelija, što se npr viđa kod deficita adenozin deaminaze (ADA).

Kombinovane imunodeficijencije – Combined Immunodeficiency, CID

Ova velika grupa PID uključuje deficijencije CD40 i CD40L, kao i poremećaje glavnog histokompatibilnog kompleksa (engl. Major Histocompatibility Complex, MHC).

CD40 i CD40L su proteini prisutni na B i T ćelijama. Obično, ovi proteini učestvuju u T ćelijama posredovanoj stimulaciji B ćelija da proizvode imunoglobuline A (IgA), E (IgE) i G (IgG), umesto imunoglobulina M (IgM). Kod osoba sa ovom formom PID se detektuje normalna ili visoka koncentracija IgM (i stoga se ponekad nazivaju hiper-IgM sindromi), ali sa sniženim koncentracijama drugih klasa imunoglobulina.

MHC su molekuli koji se normalno nalaze na površini limfocita. Njihova uloga je da T ćelijama prezentuju antigene. Imunodeficijencije iz ove kategorije se dele na deficijencije MHC klase I i MHC klase II u zavisnosti od klase MHC molekula čija je funkcija neadekvatna.

2. KOMBINOVANE IMUNODEFICIJENCIJE/KID SA PRIDRUŽENIM KARAKTERISTIKAMA ILI ISPOLJAVANJEM U VIDU SINDROMA

Ova raznovrsna grupa PID povezana je sa različitim poremećajima T i B ćelija, od kojih neke mogu biti veoma ozbiljne. U okviru ove grupe ima 10 podkategorija:

- Kongenitalne trombocitopenije, kao što su Viskot-Oldrič sindrom (engl. Wiskott-Aldrich Syndrome, WAS) i deficit WAS proteina-interaktivnog proteina (WIP). Trombocitopenija je smanjen broj trombocita, ćelija koje su važne za zgrušavanje krvi, zbog čega su ove deficijencije povezane sa abnormalnim krvarenjem.
- Poremećaj reparacije DNK, uključujući ataksiju teleangiektaziju i imunodeficijenciju sa nestabilnošću centromera i anomalijama lica (engl. Immunodeficiency with Centromeric Instability and Facial Abnormality, ICF).
- Defekti grudne žlezde sa dodatnim kongenitalnim anomalijama, npr. Di Đorđov sindrom (engl. DiGeorge Syndrome).

Druge kategorije uključuju: koštane displazije sa imunskom disfunkcijom, različite hiper-IgE sindrome, naslednu diskeratozu (engl. Dyskeratosis Congenita, DKC), poremećaje metabolizma vitamina B12/folata, anhidrotsku ektodermalnu displaziju sa imunodeficijencijom (engl. Anhidrotic Ectodermal dysplasia with Immunodeficiencies, EDA-ID, uključujući NEMO deficijenciju), defekte kalcijumskih kanala i druge, poput vensko-okluzivne bolesti i imunodeficijencije (engl. Venous Occlusive Disease and Immunodeficiency, VODI).

3. DEFICIJENCIJE USLOVLJENE PREDOMINATNO NEDOSTATKOM ANTITELA

Ove PID su najčešće zastupljene. Nedostatak antitela izlaže pacijente riziku od infekcija i autoimunskih bolesti, u kojima imunski sistem napada sopstvene strukture. Ove PID se kategorizuju prema specifičnoj deficijenciji imunoglobulina i broju B ćelija u krvi.

Ozbiljno smanjenje svih izotipova serumskih imunoglobulina sa jako sniženim ili odsutnim B ćelijama

Pacijentima sa ovim PID nedostaju sve vrste imunoglobulina, kao i B ćelije, te su stoga izloženi riziku od ozbiljnih ili ponovljenih bakterijskih infekcija. To uključuje deficit Brutonove tirozin-kinaze (BTK) i imunodeficijenciju udruženu sa timomom (engl. Good SYndrome).

Ozbiljno smanjenje najmanje dva izotipa serumskih imunoglobulina sa normalnim ili niskim brojem B ćelija

Ova grupa uključuje hipogamaglobulinemiju sa raznolikim početkom (engl. Common variable immunodeficiency, CVID). CVID se karakteriše niskim koncentracijama

IgG, IgA i/ili IgM. Iako je klinička prezentacija CVID-a različita, većina pacijenata ima ponavljajuće infekcije, a neki imaju uvećane limfne čvorove i autoimunske bolesti.

Ozbiljno smanjenje nivoa serumskog IgG i IgA sa normalnim/povećanim IgM i normalnim brojem B ćelija

Ova grupa PID uključuje deficit aktivacijom indukovane deaminaze (engl. Activation-Induced Deaminase (AID) deficiency (nije povezana sa sindromom stečene imunodeficiencije, ili AIDS) i uracil-DNK glikozilaze (engl. Uracil-DNA-Glycosylase, UNG).

Deficijencije izotipa ili lakog lanca sa normalnim brojem B ćelija

Ove PID uključuju nekoliko relativno blagih oblika PID koji se uglavnom ne odlikuju klasičnim simptomima, na primer, izolovana deficijencija IgG potklase, mutacije ili delecije imunoglobulinskih teških lanaca, deficijencija imunoglobulinskog lakog lanca kappa (IGKC/IGLL) i prolazna hipogamaglobulinemija novorođenčeta. Međutim, dve PID koje utiču na sistem fosfatidilinozitol 3-kinazu (engl. Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K) mogu biti ozbiljnije forme i udružene su sa virusnim infekcijama.

4. POREMEĆAJI SA IMUNSKOM DISREGULACIJOM

Ovo je velika i raznovrsna kategorija PID uzrokovana genskim poremećajima koji utiču na mehanizme kontrole imunskog sistema. Neke od ovih PID uključene su u klasifikaciju poslednjih godina i podeljene su u šest kategorija:

- Familijarni sindrom hemofagocitne limfohistiocitoze (FHL): ovi uključuju Chediak-Higashi sindrom, retko stanje koje uzrokuje svetlu boju kože (hipopigmentacije), kose i očiju i može napredovati do ozbiljnog stadijuma opasnog po život.
- Genski defekti T- regulatornih ćelija.
- Autoimunost sa ili bez limfoproliferacije, kao na primer autoimunska poliendokrinopatija sa kandidijazom i ektodermalnom distrofijom (engl. Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy, APECED), stanje koje može uzrokovati autoimunsku bolest koja zahvata endokrine organe (npr. pankreas, štitna žlezda i nadbubrežne žlezde).
- Autoimunski limfoproliferativni sindrom (ALPS), u kojem nekontrolisana proliferacija limfocita izaziva autoimunsko oštećenje na različitim organima, kao što su slezina, limfni sistem i krv.
- Imunska disregulacija sa kolitisom, npr. deficijencije interleukina-10, koja je povezana sa zapaljenskom bolešću creva (engl. Inflammatory Bowel Disease, IBD).
- Tip 1 interferonopatije, povezane sa neobično visokom aktivnošću interferona tip 1, proteinom koji pomaže pokretanje imunskog odgovora. Mnogi od ovih formi PID mogu oštetiti moždano tkivo, kao i krv i druge organe.

5. KONGENITALNI DEFEKTI U BROJU I FUNKCIJI FAGOCITA (ILI OBA)

Fagociti uključuju neutrofile i makrofage, ćelije imunskog sistema koje opsonizuju i ubijaju mikroorganizme. Oni su važne komponente 'prirodnog' ili nespecifičnog imunskog sistema koji (za razliku od stečenog imunskog sistema - vidi str. 4) nije specifičan za određene antigene i ne zahteva prethodnu izloženost kako bi identifikovao i napao antigene.

Ova klasa PID obuhvata različite 'kongenitalne' defekte (tj. defekte prisutne od rođenja) koji utiču na broj fagocita ili način na koji fagociti funkcionišu. Podeljeni su u četiri potklase:

- Kongenitalne neutropenije, npr. deficijencija elastaze, Bartov sindrom i Koenov sindrom. Neutropenija podrazumeva nedostatak neutrofila u krvi.
- Poremećaje pokretljivosti, npr. migracije fagocita prema antigenima. Primer je poremećaj athezije leukocita (engl. Leukocyte Adhesion Deficiency, LAD).
- Defekti enzima oksidativnog praska, procesa kojim neutrofil i makrofagi normalno oslobađaju svoj sadržaj (npr. vodonik peroksid) radi ubijanja patogena. Ova klasa PID obuhvata oblike hronične granulomatozne bolesti (engl. Chronic Granulomatous Disease, CGD). CGD može biti uzrokovana različitim genetičkim mutacijama, pri čemu je X-vezana CGD najčešća. Pacijenti sa CGD su podložni infekcijama i inflamatornim stanjima, npr. IBD.
- Drugi poremećaji, npr. deficijencija GATA2 (engl. Mono MAC Syndrome), PID u kojoj monociti (vrstu belih krvnih ćelija) i ćelije koje se zovu 'prirodne ubice' (natural killers/NK ćelije) ne funkcionišu na odgovarajući način.

6. POREMEĆAJI UROĐENOG IMUNSKOG SISTEMA

Ova klasa obuhvata različite PID uzrokovane genskim mutacijama koje kod pacijenta uzrokuju povećan rizik od ozbiljnih infekcija određenim mikroorganizmima, uključujući mikobakterije, viruse i gljivice. Ove PID su podeljene u devet potklasa.

- Mendelijanska podložnost mikobakterijskim bolestima (engl. Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease, MSMD): 'Mendelijanski' poremećaji nastaju usled mutacije u jednom genu. Ova potklasa uključuje različite PID koje čine pacijente podložnim infekcijama mikobakterijama i salmonelama.
- Epidermodisplazija sa prisustvom bradavica, poremećaj kože uzrokovan infekcijom humanim papiloma virusom (HPV).
- Predispozicija za ozbiljne virusne infekcije, npr. deficijencija STAT-1 ili STAT-2.
- Herpes simplex encefalitis, tj. upala mozga izazvana herpes simplex virusom.
- Predispozicija za invazivne gljivične bolesti, tj. ozbiljna infekcija izazvana gljivicama Candida (CARD9 deficijencija).
- Hronična mukokutana kandidijaza (engl. Chronic Mucocutaneous Candidiasis, CMC), površinska infekcija kože, noktiju i sluzokože respiratornog i digestivnog trakta.
- Deficijencija signalnog puta receptora sličnog Toll-u (engl. Toll Like Receptors, TLR), koja čini pacijente podložnim bakterijskim infekcijama (npr. deficijencija IRAK-4).
- Izolovana kongenitalna asplenija (engl. Isolated Congenital Asplenia, ICA): asplenija označava odsustvo normalne funkcije slezine, koja inače igra ključnu ulogu u humoralnom i ćelijskom imunskom sistemu.
- Tripanozomijaza, tj. infekcija mikroorganizmima zvanim Trypanosoma (npr. Šagasova bolest).

7. AUTOINFLAMATORNI POREMEĆAJI

Autoinflamatorni poremećaji su bolesti koji nastaju usled zapaljenja koje je prouzrokovano uglavnom abnormalnom stimulacijom urođenog imunskog sistema. Ova grupa je podeljena u dve potklase.

Defekti koji utiču na inflamazom: Inflazomi su proteini koji su uključeni u identifikaciju mikroorganizama i pokretanje prirodnog imunskog odgovora. Ova klasa uključuje Porodičnu mediteransku groznicu (engl. Familial Mediteranean Fever, FMF), retko stanje koje se uglavnom javlja kod ljudi sa jugoistočnog Mediterana.

Drugi primeri uključuju deficijenciju mevalonat kinaze (ili hiper IgD sindrom, engl. Hyper IgD Syndrome), Muckle–Wells sindrom, Familijarni autoinflamatorni sindrom izazvan hladnoćom i multisistemski inflamatorni poremećaj neonatalne dobi (engl. Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID), koji se naziva i hronični infantilni neurološko- kožni i artikularni sindrom (engl. Chronic Infantile Cutaneous and Articular Syndrome, CINCA).

Stanja koja nisu povezana sa inflamazomom: odnosi se na periodični sindrom povezan sa receptorom za faktor nekroze tumora (engl. Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Period Syndrome, TRAPS), i piogeni sterilni artritis/ piodermalne gangrenozne akne (engl. Paogenic Sterile Arthritis Pyoderma Gangrenosum Acne, PAPA sindrom) i Blau sindrom.

8. DEFICIT KOMPONENTI KOMPLEMENTA

Sistem komplementa obuhvata grupu proteina koji pomažu fagocitima da pronađu, identifikuju i opsonizuju mikroorganizme, i koji mogu direktno da eliminišu bakterije i viruse. Ove PID se dele u dve potklase:

Nedostatak integralnih kaskadnih komponenti komplementa, koje uključuju deficijencije različitih komponenti klasičnog puta aktivacije komplementa (C1–9). Mnoga od ovih poremećaja su udružena sa razvojem sistemskog eritematskog lupusa (SEL). Pacijenti su takođe podložni infekcijama ‘inkapsuliranim’ mikroorganizama (tj. mikroorganizmima sa spoljnim omotačem zvanim kapsula), uključujući Najseriju.

Poremećaji u regulaciji sistema komplementa: Ova potklasa obuhvata brojne PID uzrokovane deficitom faktora koji kontrolišu sistem komplemenata, kao što su C1 inhibitor i faktori B, D i H.

9. FENOKOPIJE PRIMARNIH IMUNODEFIICIJENCIJA

Ovo je relativno nova kategorija PID, dodata u klasifikacioni sistem tek 2014. godine. Ova stanja ne proizlaze iz naslednih genskih mutacija, već se stiču tokom života. Ona su uzrokovana 'somatskim' genskim mutacijama ili autoantitelima.

Somatske mutacije nastaju naknadno u ćelijama - za razliku od urođenih mutacija koje dovode do nastanka drugih PID, one se ne nasleđuju i ne prenose se na potomstvo. Ova klasa uključuje nekoliko autoimunskih bolesti, kao što je autoimunski limfoproliferativni sindrom (ALPS).

Autoantitela su antitela na sopstvene proteine. Antitela usmerena protiv komponenti imunskog sistema mogu izazvati oblike imunodeficijencije kao što su imunodeficijencije koje nastaju u odrasloj dobi i atipični hemolitičko-uremijski sindrom.

Eksperti u oblasti PID predviđaju da će u budućnosti biti identifikovano još mnogo fenokopija PID.

LITERATURA

- Bousfiha A, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015;35:727–38 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083684/>).
- Picard C, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015;35:696–726 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659841/>).

DODATNE INFORMACIJE I PODRŠKA

Brošuru je pripremila i objavila Međunarodna organizacija pacijenata sa primarnim imunodeficijencijama (IPOPI). U ovoj seriji dostupne su i druge brošure. 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

gojkovicnatasas86@gmail.com

+381 62 8639 635

Draganakoruga@gmail.com

+381 63 38 00 37