



PRIMARNE IMUNODEFIJENCIJE

SINDROM POVIŠENOG IgM



SKRAĆENICE KOJE SE KORISTE

G-CSF	Faktor stimulacije kolonija granulocita (engl. Granulocyte Colony-Stimulating Factor)
IEI	Urođeni poremećaji imunskog sistema (engl. Inborn Errors of Immunity)
Ig	Imunoglobulin
IPOPI	Međunarodna organizacija pacijenata za primarne imunodeficijencije
PID	Primarne imunodeficijencije
HIGM	Sindrom povišenog IgM (engl. Hyper IgM Syndrome)

Sindrom povišenog IgM (drugo izdanje)

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies/Medjunarodna organizacija pacijenata za primarne imunodeficijencije (IPOPI), 2024

Izdavač: IPOPI, **IPOPI.org**

SAŽETAK

Sindrom povišenog IgM (engl. Hyper IgM Syndrome, HIGM) čini grupa retkih primarnih imunodeficijencija koje se javljaju kada osoba ima neuobičajeno visoke koncentracije određene vrste antitela, koje se zove immunoglobulin M. Osobe sa ovim poremećajem imunskog sistema nisu u mogućnosti da proizvode druge klase (IgG, IgA ili IgE) antitela što rezultira smanjenim nivoima IgG, IgA i/ili IgE u kombinaciji sa normalnim ili povećanim nivoima IgM. Smanjeni nivoi IgG, IgA i/ili IgE dovode do povećanog rizika od ponavljajućih i teških infekcija. HIGM je nasledni poremećaj; najčešći oblik je X-vezani recesivni HIGM, i javlja se kod otprilike 70% osoba koje imaju urođeni poremećaj imunskog sistema. Obolevaju samo muškarci dok žene mogu biti "nosioci" ili prenosioci ovog poremećaja. Postoje najmanje četiri tipa autosomno recesivnog HIGM koji se sa podjednakom učestalošću javljaju kod muškaraca i žena i poznati su kao sindromi povišenog IgM tipa 2, 3, 4 i 5. Većina osoba sa HIGM razvija kliničke simptome tokom prve ili druge godine života. Najčešći problem kod svih oblika HIGM je povećana podložnost infekcijama, uključujući recidivantne infekcija gornjih i donjih respiratornih puteva. Takođe se često javljaju gastrointestinalni simptomi, najčešće proliv i malapsorpcija, kao i neutropenija. Dijagnoza HIGM zahteva identifikaciju mutacije u jednom od gena koji je odgovoran za ovaj poremećaj. Za sve oblike HIGM može biti veoma korisna terapija imunoglobulinima, jer značajno smanjuje učestalost bakterijskih infekcija. Profilaktičko lečenje trimetoprim-sulfametoksazolom takođe treba uzeti u obzir kod osoba sa X-vezanim HIGM. Perzistirajuća neutropenija može zahtevati terapiju faktorom stimulacije kolonije granulocita, a kod nekih pojedinaca opcija može biti transplantacija matičnih ćelija hematopoeze

UVOD

Ova brošura bliže objašnjava znake i simptome HIGM, kao i način na koji se dijagnostikuje i leči. HIGM je poremećaj kod koga imunski sistem ne funkcioniše pravilno. Spada u primarne imunodeficijencije (PID), koje se ponekad nazivaju i urođenim poremećajima imunskog sistema (engl. Inborn Error of Immunity, IEI), i karakteriše ih nepravilnost u razvoju i/ili sazrevanju određenih ćelija imunskog sistema. Osobe sa sindromom povišenog IgM podložne recidivirajućim i teškim infekcijama, oportunističkim infekcijama i imaju povećani rizik za pojavu karcinoma.

ŠTA JE SINDROM POVIŠENOG IgM?

Sindrom povišenog IgM obuhvata grupu primarnih imunodeficijencija/PID koje se javljaju kada ljudi imaju abnormalne nivoe antitela, ili imunoglobulina (Ig). Imunski sistem osobe sa HIGM nije u mogućnosti da umesto IgM (koji proizvodi u prevelikoj količini) proizvede antitela klase IgG, IgA ili IgE. Posledično, nivo IgG, IgA ili IgE je umanjen u krvi osobe, dok je nivo IgM normalan ili povećan. Obzirom da različite klase antitela obavljaju različite funkcije, smanjeni nivoi IgG, IgA i/ili IgE rezultiraju povećanjem rizika od recidivirajućih i teških infekcija. Postoji i nekoliko oblika PID koji se obično ne klasifikuju kao HIGM, a kod kojih je povišen nivo IgM. Normalno je da B ćelije same proizvode IgM antitela, ali im je za produkciju drugih klasa imunoglobulina (IgG, IgA ili IgE) potrebna pomoć T ćelija. HIGM nastaje zbog različitih genskih mutacija koje onemogućavaju ovu interakciju između T ćelija i B ćelija. Najčešći oblik HIGM nastaje kada je protein koji se nalazi na površini T ćelija – CD40 ligand – defektan i nije u mogućnosti da se veže za odgovarajući CD40 protein na površini B ćelija.

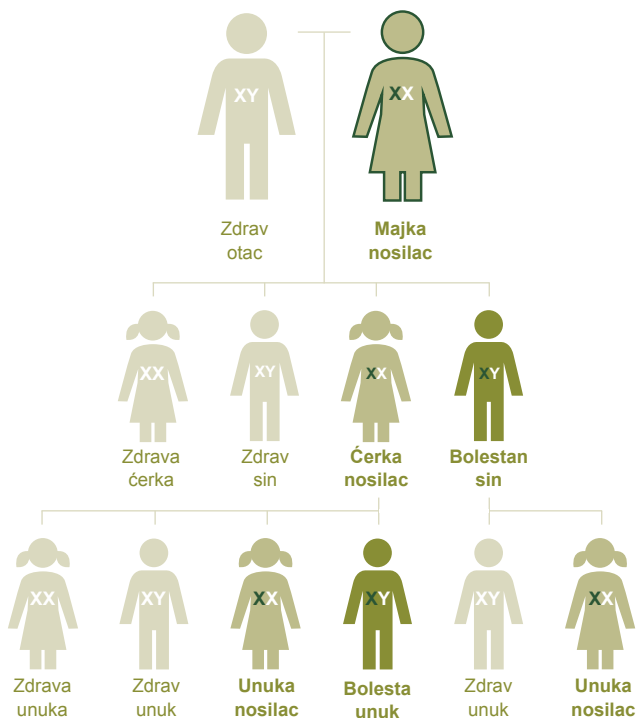
KOD KOGA SE JAVLJA SINDROM POVIŠENOG IgM?

HIGM je nasledni poremećaj; najčešći oblik, koji se javlja kod otprilike 70% osoba sa urođenim poremećajem imunskog sistema (PID), nasleđuje se recesivno preko X-hromozoma i pogađa samo mušku populaciju dok osobe ženskog pola mogu biti "nosioci" poremećaja. Manje često, obolele osobe nasleđuju poremećaj u autosomno-recesivnom obrascu, a nekoliko slučajeva je opisano kod kojih je nasleđivanje u autosomno-dominantnom obrascu. Postoje najmanje četiri tipa autosomno recesivnog HIGM; ovi oblici podjednako pogađaju muškarce i žene i poznati su kao sindrom povišenog IgM tipa 2, 3, 4 i 5



INHERITANCE

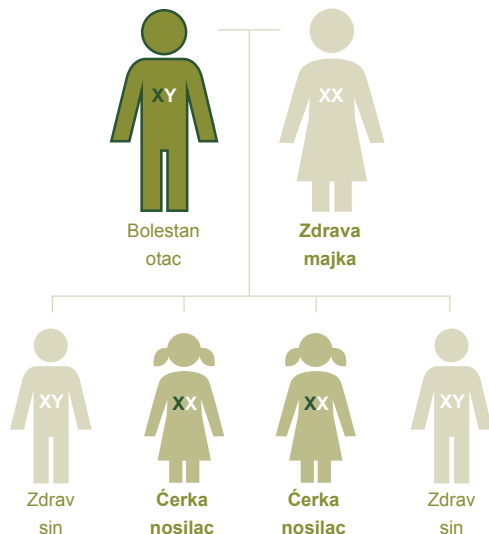
Kod X-vezanog recesivnog HIGM, gen koji uzrokuje bolest lociran je na X hromozomu. Osobe muškog pola imaju samo jedan X hromozom koji nasleđuju od svoje majke, zbog čega muškarac koji nasledi X hromozom koji sadrži defektan gen, razvija se ovaj sindrom (**Slika 1**). Žene imaju dva X hromozoma, a majke koje imaju mutirani gen na jednom od svojih X hromozoma su “nosioci” tog poremećaja (**Slika 1**).



SLIKA 1. Obrazac nasleđivanja X-vezanog HIGM sa majkom nosiocem

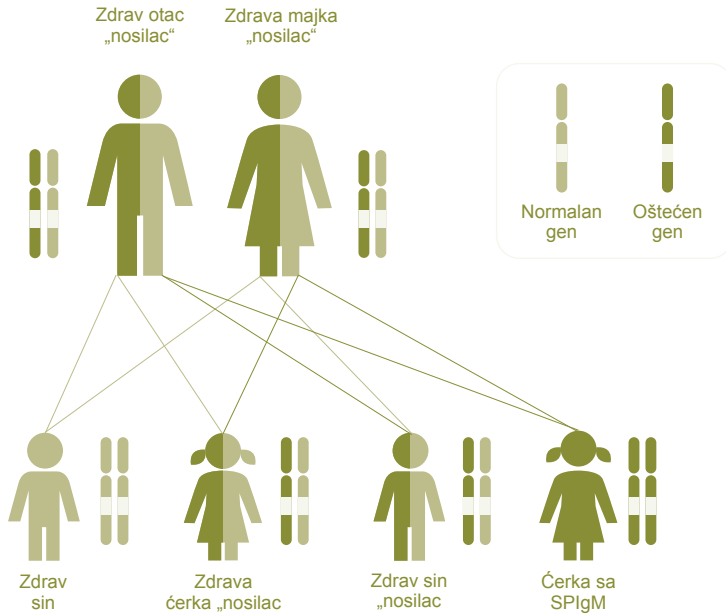
Kao što se može videti na slici 1, žene koje su nosioci X-vezanog poremećaja, kao što je X-vezani HIGM, imaju sa svakom trudnoćom 25% šanse da imaju ćerku nosioca, 25% šanse da imaju zdravog sina, 25% šanse da imaju ćerku-nosioca kao što su i same, i 25% šanse da imaju sina sa ispoljenom bolešću (**Slika 1**).

Muškarac sa X-vezanim HIGM će preneti defektni gen na sve svoje ćerke, koje će biti nosioci, dok nijedan od njegovih sinova neće biti pogođen jer otac ne može preneti X-vezani gen na svoje sinove, s obzirom da muškarci uvek prenose samo svoj Y hromozom potomstvu muškog pola (**Slika 2**).



SLIKA 2. Šema nasleđivanja X-vezanog HIGM sa bolesnim ocem

Za **autosomno recesivni HIGM**, potrebno je naslediti dva mutirana gena, po jedan od svakog roditelja, kako bi se ispoljili simptomi. Obično se dešava, da roditelji obolelog deteta nose po jedan primerak mutiranog gena, ali ne pokazuju simptome jer je uobičajeno da funkcioniše drugi gen. Ukoliko su oba roditelja nosioci mutiranog autosomno recesivnog gena, oni imaju do 25% šanse (1 od 4) da će svako njihovo dete, bez obzira na pol, biti rođeno sa ispoljenim poremećajem. Postoji 50% šanse (1 od 2) da će potomci biti nosioci (prisutan jedan mutirani gen), i 25% (1 od 4) da dete neće naslediti mutirani gen ni od jednog roditelja, te stoga neće ispoljiti ovaj poremećaj, niti će moći da ga prenese na svoju decu (**Slika 3**). Budući da autosomno-recesivni oblik HIGM podrazumeva da su geni na oba hromozoma oštećeni, ovaj oblik nasleđivanja je ređi u poređenju sa X-vezanim oblikom HIGM



SLIKA 3. Šema nasleđivanja autosomno recesivnog HIGM sa majkom-nosiocem i ocem-nosiocem.

Ukoliko je poznata tačna genska mutacija u porodici, moguće je izvršiti prenatalnu dijagnostiku ili testirati članove porodice da se utvrdi da li su nosioci mutacije. Rana dijagnoza bilo kog oblika HIGM omogućava da se sa lečenjem i podrškom započne pre nego što se razviju dugoročne posledice ozbiljnih infekcija..

KLINIČKA MANIFESTACIJA SINDROMA POVIŠENOG IgM

Većina osoba sa HIGM razvija kliničke simptome tokom prve ili druge godine života. Najčešći problem kod svih je povećana podložnost infekcijama, uključujući ponovljene infekcije gornjeg i donjeg respiratornog trakta. Najčešći ozbiljni uzročnici infekcija su bakterije, ali virusne infekcije su takođe česte i ozbiljne.

Kod osoba sa X-vezanim i autosomno recesivnim HIGM zbog defekta na CD40, različiti drugi mikroorganizmi takođe mogu izazvati ozbiljne infekcije. Na primer, pneumonija izazvana gljivom *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*), je oportunistička gljivična infekcija, relativno česta tokom prve godine života kod odojčadi sa HIGM. Virusni kao što su Citomegalovirus i gljive kao što je *Cryptococcus* takođe

moгу izazvati infekcije pluća. Gastrointestinalni simptomi, najčešće dijareja i malapsorpcija, takođe se često javljaju kod X-vezanog HIGM ili CD40 deficijencije. Jedan od glavnih organizama koji uzrokuju gastrointestinalne simptome kod dece je *Cryptosporidium*, koji može izazvati sklerozirajući holangitis, tešku bolest jetre. Dugotrajna upala jetre uzrokovana virusima kao što su Cytomegalovirus, virusi izazivači Hepatitisa B i Hepatitisa C mogu dovesti do hroničnog hepatitisa. Pored toga, kod nekih pojedinaca mogu se javiti teško oštećenja jetre, poznato kao ciroza. Ova oštećenja mogu postati ozbiljna tako da mogu dovesti do otkazivanja funkcije jetre ili ozbiljnih problema na nivou žučnih puteva, zahtevajući transplantaciju jetre.

Nizak broj belih krvnih zrnaca (neutropenija) javlja se kod oko polovine ljudi sa HIGM, privremeno ili trajno, a teška neutropenija često je povezana sa čirevima u usnoj duplji, proktitisom (upalom i ulceracijama rektuma) i kožnim infekcijama. Osobe sa HIGM mogu imati uvećane limfne čvorove i hepatosplenomegaliju (uvećanje jetre i slezine), a kod pacijenata sa X-vezanim HIGM ili CD40 deficijencijom mogu se javiti i autoimunske bolesti u formi dijabetesa, hroničnog artritisa, niskog broja trombocita (trombocitopenija), hemolitičke anemije, hipotireoze, hroničnog uveitisa i bolesti bubrega. Kod beba kod kojih se javljaju ektodermalne displazije (kao što su retka kosa i deformisani zubi) zajedno s ponovljenim infekcijama takođe se može posumnjati na HIGM. Na kraju, ljudi sa X-vezanim HIGM imaju povećan rizik od maligniteta, posebno malignih tumora jetre i limfoma. Neuroendokrini tumori se takođe mogu javiti kod obolelih od HIGM.

DIJAGNOSTIKOVANJE SINDROMA POVIŠENOG IgM

Sumnju na X-vezani Sindrom povišenog IgM treba razmotriti kod svakog dečaka koji ima teške ponavljajuće respiratorne infekcije ili oportunističku infekciju, a takođe ima hipogammaglobulinemiju (nizak ili odsutan IgG i IgA i normalan ili povišen IgM) kao i pozitivnu porodičnu anamnezu ili ranu smrt muških članova porodice. Konačna dijagnoza zahteva identifikaciju mutacije gena za CD40 ligand.

Na autosomno recesivni oblik HIGM može se posumnjati ako osoba ima karakteristike X-vezanog HIGM, ili ako je u pitanju ženska osoba i/ili osoba koja ima normalan *CD40L* gen sa normalnim prisustvom aktiviranih T ćelija. Konačna dijagnoza autosomno-recesivnih oblika HIGM takođe zahteva identifikaciju mutacije u jednom od gena za koje je poznato da uzrokuju ove poremećaje.



KOJI SE TRETMAN PREPORUČUJE ZA HIGM

Lečenje HIGM usmereno je ka specifičnim simptomima koji su prisutni kod svakog pojedinca i verovatno će zahtevati zajednički napor tima specijalista uključujući pedijatra, imunologa, hematologa i infektologa, kako bi sistematski i sveobuhvatno planirali terapiju. Za osobe sa HIGM i njihove porodice preporučuje se genetičko savetovanje, kao i psiho-socijalna podrška.

KONZERVATIVNO LEČENJE: SUPSTICIJA IMUNOGLOBULINA, ANTIMIKROBNI LEKOVI, FAKTORI RASTA

Obzirom da osobe sa HIGM, bez obzira na oblik bolesti, imaju ozbiljan nedostatak IgG, potrebna im je redovna supstitucija imunoglobulina. Ovo se može ostvariti intravenskom ili potkožnom (subkutanom) infuzijom imunoglobulina. Ova terapija značajno smanjuje učestalost bakterijskih i virusnih infekcija i smanjuje verovatnoću razvoja limfoidne hiperplazije.

Pošto osobe sa X-vezanim HIGM ili CD40 deficijencijom takođe imaju izraženu podložnost *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) pneumoniji, treba uzeti u obzir i razmotriti profilaksu trimetoprim-sulfametoksazolom.

Pojedini pacijenti sa perzistentnom neutropenijom mogu zahtevati terapiju faktorom stimulacije kolonija granulocita (engl. Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF), posebno ako osoba ima infekcije, ulceracije u usnoj duplji ili druge komplikacije povezane sa neutropenijom. Međutim, terapija G-CSF-om je neophodna samo kod određenih oblika HIGM. Dugoročno lečenje G-CSF-om nije preporučljivo.

TRANSPLANTACIJA MATIČNIH ĆELIJA HEMATOPOEZE

Kod jednog broja osoba sa HIGM može se pojaviti disfunkcija T-ćelija i drugih delova njihovog imunskog sistema zbog čega supstitucionom terapijom imunoglobulinima neće biti potpuno zaštićeni od ozbiljnih infekcija. Kod X-vezanog HIGM infekcija izazvana *Cryptosporidium parvum* može dovesti do hroničnog holangitisa i povećanog rizika od holangiokarcinoma. Prema podacima iz literature, u ovim situacijama treba razmotriti i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (poreklom iz koštane srži ili iz pupčanika). Ovaj oblik lečenja, naime, može potencijalno dovesti do potpunog izlečenje, mada dugoročni efekti još uvek nisu poznati.

ŽIVOT SA SINDROMOM POVIŠENOG IgM

Važno je smanjiti mogućnost konzumiranja vode za piće kontaminirane sa *Cryptosporidium*-om. Porodice obolelih bi trebalo da kontaktiraju lokalne proizvođače vode, kako bi se uverili da je voda testirana i bezbedna. Flaširana voda je alternativa, kao i prokuvana voda ili voda filtrirana procesom reverzne osmoze. Treba izbegavati plivanje u jezerima ili zajedničkim bazenima. Neki medicinski izvori preporučuju da deca izbegavaju pohađanje vrtića, da bi se izbeglo često izlaganje infekcijama koje su tipične u dečijem uzrastu, da se izbegava kontakt sa životinjama na farmama, sa mačićima i štencima.

Osobe sa HIGM ne bi trebalo da prime vakcinu sa živim virusima jer postoji mogućnost da soj virusa u vakcini izazove bolest. Dečacima sa X-vezanim HIGM potrebna je redovna kontrola jetre, a sve osobe sa HIGM treba redovno pratiti zbog potencijalnih autoimunskih poremećaja i drugih mogućih komplikacija osnovne bolesti.



LITERATURA

- De la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1023–1036.
- De la Morena MT, Leonard D, Torgenson TR, et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1282–1292.
- Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, et al. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol* 2016; 36: 490–501.
- National Organization for Rare Disorders (NORD). Hyper IgM Syndromes. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hyper-igm-syndrome/> [Accessed 1 October 2023] R

DODATNE INFORMACIJE I PODRŠKA

Ova brošura je proizvedena od strane Međunarodne organizacije pacijenata za primarne imunodeficijencije (IPOPI). Dostupne su i druge brošure u ovoj seriji. Informacije prikazane u ovoj brošuri zasnovane su na objavljenoj literaturi u vreme njene proizvodnje. Namenjena je pružanju opšteg pregleda umesto da bude vodič za kliničku praksu. 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