

X-VEZANA AGAMAGLOBULINEMIJA

*Brošura je namenjena pacijentima i njihovim porodicama
i ne može da zameni savete i predloge za lečenje kliničkog imunologa*

*X - vezana Agamaglobulinemija
(X-Linked Agammaglobulinemia)*

Druga izdanja :

Obična Promenljiva Imunodeficijencija
(COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY)

Hronična Granulomatozna Bolest
(CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE)

Sindrom Povišenog IgM
(HYPER IgM SYNDROME)

Viskot-Oldrič sindrom
(WISKOTT-ALDRICH SYNDROME)

Teška kombinovana imunodeficijencija
(SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY)



X-VEZANA AGAMAGLOBULINEMIJA

DEFINICIJA

Osnovni poremećaj kod X-vezane Agamaglobulinemije je nemogućnost prekursora/preteča B-limfocita da sazru prvo u B-limfocite, a na kraju procesa u ćelije krvne plazme. Zbog nedostatka ovih ćelija, odgovornih za proizvodnju imunoglobulina, kod pacijenata sa XVA(XLA) se javlja težak i ozbiljan nedostatak imunoglobulina u krvi.

X-Vezanu Agamaglobulinemiju XVA (*X-Linked Aglobulimaenia /XLA*) prvi put je opisao dr. Ogden Bruton, 1952. godine. Ova bolest, koju nazivaju još i Brutonova Agamaglobulinemija ili Kongenitalna/Urođena Agamaglobulinemija, jedna je od prvih identifikovanih bolesti iz grupe imunodeficijencija. XVA(XLA) je nasledno obolenje koje se ogleda u tome što organizam nema sposobnost da stvara antitela, proteine koji proizvode gamaglobulin ili imunoglobulinsku frakciju krvne plazme.

Kako funkcioniše odbrambeni/imuni sistem kod zdrave osobe/zdravog organizma?

Antitela su sastavni deo odbrambenog mehanizma, kojim se organizam brani od određenih mikroorganizama (bakterija, virusa, gljivica). Antitela imaju veoma

važnu ulogu pri oporavku posle infekcije i u zaštiti organizma od dobijanja iste infekcije više puta.

Postoje antitela koja su dizajnirana tako da se specifično kombinuju sa tačno određenim mikroorganizmom – nešto kao ključ i brava. Kada mikroorganizam kao što je bakterija, dospe na mucus/površinu ćelijske membrane ili prodre u telo ćelije, molekuli antitela, specifičnog ili odgovarajućeg za konkretni mikroorganizam, prilepe se za površinu mikroorganizma. Tako „prilepljeno“ antitelo, smešteno na površinu mikroorganizma, može izazvati jedan ili više efekata korisnih za organizam pacijenta (domaćina). Na primer, obzirom da neki mikroorganizmi (antigeni) pre nego što izazovu infekciju moraju da se vežu/zalepe za ćeliju-domaćina, organizam koji ima normalno razvijena antitela, poslaće svoja antitela na mesto moguće infekcije i ona će sprečiti mikroorganizam (antigen) da napadne/da se “zalepi” za ćeliju-domaćina.

Kada se veže za površinu mikroorganizma, antitelo aktivira druge sisteme odbrane organizma: na primer, aktivira grupe krvnih proteina, koji se zove *serum complementi*, a oni mogu direktno da ubiju bakteriju ili virus (tj. Antigen). Osim toga, bakterija kojom upravlja prilepljeno antitelo, lakši je plen za bele krvne ćelije (fagocite), koje ih prvo usisaju, a zatim i ubiju. Sve ove akcije, u zdravom organizmu, sprečavaju invaziju mikroorganizama (antigena) na tkiva u kojima mogu izazvati ozbiljne infekcije. Bazični nedostatak kod XVA(XLA) pacijenta je nesposobnost njegovog organizma da proizvodi antitela.

Antitela su proteini. Njih proizvode specijalne ćelije, koje se nazivaju plazma ćelije. Plazma ćelije, određenim procesima, nastaju iz STEM ćelija koje su smeštene u koštanoj srži. STEM ćelije iniciraju nastanak nezrelih limfocita, koji se u toj fazi zovu *Pro-B-limfociti*. Oni pak, iniciraju nastanak zrelih *B-limfocita*. Svaki B-limfocit nosi na površini svoje ćelije uzorak imunoglobulina koji on proizvedi. Ovaj immunoglobulin na površini ćelije može da privuče određene „strane suspstance“ ili mikroorganizme (antigene). Kada B-limfocit dođe u kontakt sa svojim specifičnim antigenom (kao na primer pneumoccocus ili

tetanus toxoid), on sazreva u antitelo koje u sebi sadrži buduću ćeliju plazme. Svaka B ćelija stvara donekle drugačije antitelo (ili imunoglobulin) kako bi omogućila organizmu da odgovori uspešno na milione raznih „stranih supstanci“ koje ulaze u organizam.

Mnogi pacijenti sa XVA(XLA) imaju prekursore/preteče B-lomfocita ili *Pro-B limfocite*, ali retko koji od njih postane zreli B-limfocit. To je glavni nedostatak imunog sistema kod pacijenata sa XVA(XLA). Uzrok ovog poremećaja je mutacija gena, neophodnog za normalni razvoj zrelih B-limfocita. Ovaj gen, otkriven 1993. nazvan je BTK, ili Bruton Tirozin Kinaza, u čast naučnika Kolonela Ogdena Brutona, koji je otkrio ovaj poremećaj. Kao što samo ime poremećaja govori (X-vezana Agamaglobulinemija ili XLA), BTK gen je smešten na X hromozomu.

KLINIČKA SLIKA

Pacijenti sa X-Vezanom Agamaglobulinemijom (XLA), usled nedostatka antitela, skloni su infekcijama. Infekcije najčešće nastaju na ili u blizini površina sa mukusnom membranom, kao što su, srednje uho, sinusi i pluća, ali u nekim slučajevima mogu zahvatiti i krvotok i unutrašnje organe. Usled toga pacijenti sa XVA(XLA) skloni su infekcijama sinusa (sinusitis), očiju (konjuktivitis), ušiju(otitis), nosa (rhinitis), disajnih puteva (bronchitis) i/ili pluća (pneumonija/upala pluća). Gastrointestinalne infekcije takođe mogu biti problem, posebno one koje su uzrokovane parazitom Giardia. Giardia može izazvati bol u stomaku, dijareju, usporen rast i razvoj ili gubitak serumskih proteina kao što je gamaglobulin. Neki pacijenti sa XVA(XLA) imaju i kožne infekcije.

Obzirom da im nedostaju antitela, bilo koja od navedenih infekcija može napstti krvotok pacijenta sa XVA(XLA) i proširiti se na druge organe, kao što su kosti, zglobovi ili mozak. Infekcije bivaju izazvane mikroorganizmima koje kod ljudi sa normalnim imunitetom, veoma efikasno ubijaju antitela, a najčešće su to

bakterije: pneumococcus, streptococcus, staphylococcus i Hemophilus influenzae. Takođe, i neke specifične vrste virusa mogu izazvati ozbiljne infekcije.

Mnogi pacijenti sa XVA(XLA) imaju veoma male tonzile/krajnike i limfne čvorove (žlezde u vratu), zbog toga što se krajnici i limfni čvorovi uglavnom sastoje od B-limfocita. Obzirom da organizmu sa XVA(XLA) nedostaju B-limfociti, ova tkiva su kod njih i manje izražena.

DIJAGNOSTIKOVANJE

XVA(XLA) treba uzeti u obzir kod svakog dečaka kod koga se javljaju ponovljene ili česte bakterijske infekcije, posebno ako ima on umanjene krajnike i limfne čvorove ili ih uopšte nema. Prvo treba utvrditi nivoe serumskih imunoglobulina u krvi: kod mnogih pacijenata svi imunoglobulini (IgG, IgM, i IgA) prisutni su u značajno smanjenim količinama ili ih uopšte i nema u perifernoj krvi.

Postoje i izuzeci koji zbijaju i otežavaju dijagnostikovanje (neki pacijenti produkuju izvesnu količinu IgM ili IgG), a poznato je da i normalno razvijene bebe u prvim mesecima života proizvode male količine imunoglobulina, što otežava razlikovanje bebe sa normalno razvijenim imunitetom i bebe sa redukovanim imunoglobulinima usled poremećaja imuniteta. Ukoliko su serumski imunoglobulini niži ili ukoliko pedijatar zbog karakteristične anamnestičke slike sumnja na XVA(XLA), treba proveriti vrednosti B-limfocita u perifernoj krvi: nizak procenat B-limfocita (skoro otsustvo) u krvi je najkarakterističniji i najpouzdaniji laboratorijski nalaz kod pacijenata sa XVA(XLA).

Ukoliko beba-dečak ima brata ili rođaka po majci (ujaka) sa XVA(XLA), novorođena beba je pod visokim rizikom, njegova porodica i pedijatar treba

odmah da utvrde procenat B-ćelija u krvi, kako bi lečenje počelo što ranije i kako bi se sprečilo obolevanje deteta.

X-Vezana Agamaglobulinemija (XLA) može biti potvrđena i odsustvom BTK proteina u monocitima ili krvnim pločicama (trombociti) ili utvrđivanjem mutacije BTK u DNA. Skoro svaka porodica ima različite mutacije u BTK, mada članovi iste porodice obično imaju i iste mutacije.

NASLEĐIVANJE

X- Vezana Agamaglobulinemija (XLA) je genetsko oboljenje i može se naslediti ili prenosi u okviru familije. Nasleđuje se kao X-vezana recesivna crta (ponavlja se kroz generacije). Za porodicu je jako važno da sazna:

- vrstu/tip nasleđivanja, kako bi bolje razumela zašto je baš određeno dete u porodici pogodeno ovim poremećajem imuniteta;
- koji su rizici za decu koja će tek biti rođena,
- kakve su implikacije za ostale članove porodice.

Obzirom da je gen koji uzrokuje XVA(XLA) poznat(izolovan, moguće je ispitati sestru/e pacijenta kao i druge ženske srodnike (detetova tetka po majci), kako bi se utvrdilo da li su one prenosioci ovog poremećaja. Članovi porodice ženskog pola, koje su nosioci XVA(XLA) mutiranog gena nemaju nikakve simptome, ali je verovatnoća 50% da se mutacija prenese svakom sinu. U nekim slučajevima, moguće je kod nerođenog deteta (fetus-a), u prvih desetak nedelja razvoja, odrediti da li je mutacija gena za XVA(XLA) prisutna ili nije. Trenutno, ovakvi genetski testovi mogu se sprovesti u samo nekoliko laboratorija u svetu (UK, USA, Italija).

TRETMAN-LEČENJE

U ovom trenutku nemoguće je izlečiti pacijenta koji ima X-Vezanu Agamaglobulinemiju (XLA). Oštećeni gen ne može biti obnovljen ili zamenjen,

niti se može indukovati/izazvati sazrevanje prekursora/preteča B-limfocita u zrele B-limfocite i plazma ćelije. Pacijentima sa XVA(XLA) mogu se nadoknaditi neka od nedostajuhih antitela. Ona se u organizam unose u vidu imunoglobulina (ili gamaglobulina), i mogu se aplikovati direktno u krvotok (intravenski) ili potkožno (subkutano). Preparati imunoglobulina sadrže antitela koja XVA(XLA) pacijenti ne mogu sami da proizvedu, tj. antitela za različite mikroorganizme. Posebno su efikasni u prevenciji širenja infekcije u krvotok, tkiva i organe. Nekim pacijentima prija i profilaksa/svakodnevno uzimanje antibiotika radi zaštite od infekcija ili da bi tretirali hronični sinusitis ili hronični bronchitis.

Pacijenti sa XVA(XLA) ne smeju primati žive virusne vakcine, kao što je polio, vakcina protiv boginja, zaušaka, rubella (MMR vakcine). Takođe, ne tako retko, žive vakcine (posebno oralna polio vakcina) kod pacijenata sa agamaglobulinemijom mogu izazvati obolevanje upravo od onih bolesti od kojih bi trebalo da ih zaštite, a što nekada može biti i fatalno po njih.

OČEKIVANJA

Pacijenti sa X-vezanom Agamaglobulinemijom (XLA), koji redovno primaju imunoglobuline, uglavnom mogu živeti normalnim životom. Nije potrebno da budu izolovani niti da im se ograničavaju aktivnosti. Naprotiv, treba podržavati njihovo aktivno uključivanje u timske sportove, redovno pohađanje škole i uključivanje u vannastavne aktivnosti. Kao odrasli mogu razvijati svoju karijeru i osnivati porodicu. Mada infekcije, s vremenom na vreme, zahtevaju dodatnu pažnju osoba sa YVA(XLA), treba ohrabrivati i podržavati potpuno aktivan i zdrav životni stil, bogat aktivnostima i sadržajima.