Zespół starzejących się komórek T, limfadenopatii i niedoboru odporności spowodowany mutacją aktywności p110delta
Kod Orpha: 397596 Kod OMIM: 616005

Opis choroby *

Definicja
A rare, genetic, primary immunodeficiency disease characterized by increased susceptibility to recurrent and/or severe bacterial and viral infections (in particular, sinopulmonary bacterial and herpesvirus infections), chronic benign lymphoproliferation (manifesting as lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and focal nodular lymphoid hyperplasia), and/or autoimmune disease (including immune cytopenias, juvenile arthritis, glomerulonephritis and sclerosing cholangitis). Immunophenotypically, variable degrees of agammaglobulinemia with increased IgM levels, increased circulating transitional B cells, decreased naïve CD4 and CD8 T-cells with increased CD8 effector/memory T cells are observed.

Dane

Klasyfikacja	Synonimy
Choroba	APDS APDS Zespół starzejących się komórek T, limfadenopatii i niedoboru odporności spowodowany mutacją aktywności p110delta Senescent T-cells-lymphadenopathy-immunodeficiency syndrome due to p110delta-activating mutation

Kod ORPHA	Kod OMIM	Kod ICD10
397596	616005, 615513	D81.8

Kod ICD11
-

---

*Źródło

orphanet

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół starzejących się komórek T, limfadenopatii i niedoboru odporności spowodowany mutacją aktywności p110delta (ang. activated p110 syndrome, APDS)

Synonimy: choroba PASLI

OMIM: 615513 – APDS1; 616005 – APDS2

ORPHA kod: 397596

ICD-10: D81.8

Definicja choroby

APDS opisano w 2013 roku. W zależności od rodzaju mutacji wyróżnia się dwa podtypy: APDS1 i APDS2. U podłoża choroby leży zaburzenie szlaku sygnałowego m-TOR, ze zwiększoną produkcją czynników transkrypcyjnych, uruchamiających produkcję genów regulujących proces apoptozy i cykl komórkowy. W konsekwencji następuje proces patologicznego różnicowania, dojrzewania i starzenia się limfocytów T i B.

APDS zalicza się do wrodzonych błędów odporności z dominującym niedoborem przeciwciał (3 grupa wg International Union of Immunological Societies, IUIS 2022). Chorzy, cierpiący na APDS prezentują zazwyczaj mieszany fenotyp, w którym poważne infekcje współwystępują z objawami typowymi dla zaburzonej regulacji immunologicznej.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Zespół APDS1 wywołany jest mutacją PIK3CD GOF, związaną ze wzmocnieniem funkcji białka produkowanego na bazie wadliwego genu oraz APDS2, spowodowany mutacją

jednostki regulatorowej PIK3R. APDS dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że chorować mogą zarówno dziewczynki jak i chłopcy. Mutacje mogą i często występują de novo, czyli dziecko nie odziedziczyło jej po żadnym z rodziców. Osoba chora ma 50% szansy na przekazanie nieprawidłowego genu każdemu ze swoich dzieci. Zmiana partnera przez osobę chorą nie wpłynie na ryzyko przekazania jej potomstwu, czyli nadal ryzyko wystąpienia APDS u dziecka będzie wynosiło 50%.

Epidemiologia

APDS zaliczane jest do chorób ultra rzadkich, występujących z częstością mniejszą niż 1 : 1000000.

Opis kliniczny

Objawy APDS są zazwyczaj wczesne. Dzieci mogą demonstrować objawy już od okresu niemowlęcego. W łagodniejszych fenotypach możliwy jest późniejszy początek objawów, a nawet późny, dopiero w wieku dorosłym (rzadko). Wielu pacjentów, u których nie przeprowadzono diagnostyki genetycznej funkcjonuje pod „parasolem" rozpoznania pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID).

Fenotyp APDS1 i APDS2 jest zbliżony, aczkolwiek występują dyskretne różnice w częstości występowania wybranych objawów, a także pewne odmienne manifestacje kliniczne. Pacjenci cierpią zazwyczaj z powodu częstych, poważnych infekcji bakteryjnych, zwłaszcza górnych i dolnych dróg oddechowych. Są one konsekwencją hipogammaglobulinemii w zakresie immunoglobulin klasy IgG, IgA i IgE. U wielu pacjentów obserwuje się podwyższone stężenie IgM, aczkolwiek możliwa jest agammaglobulinemia. W badaniu cytometrycznym typowa jest redukcja limfocytów B pamięci i podwyższona liczba limfocytów B przejściowych.

Infekcjom towarzyszą objawy wynikające z zaburzonej regulacji immunologicznej (objawy/choroby autoimmunizacyjne, często cytopenie autoimmunizacyjne – małopłytkowość, neutropenia i/lub niedokrwistość autoimmunohemolityczna; łagodna limfoproliferacja objawiająca się powiększeniem węzłów chłonnych, śledziony, hiperplazją grudek chłonnych w śluzówkach, np. przewodu pokarmowego, a w konsekwencji biegunka; duże ryzyko transformacji nowotworowej – chłoniaki). W obu zespołach procesy limfoproliferacji indukowane są zakażeniami wirusowymi, zwłaszcza EBV, CMV oraz adenowirusami. W APDS2 zdarzają się zaburzenia rozwojowe; relatywnie często dzieci mają niedobór wzrostu. Opisano przypadki, że zastosowanie u nich hormonu wzrostu nasilało limfoproliferację nienowotworową tak intensywną, że

powiększone masy węzłowe, migdałki, w tym językowy upośledzały drożność dróg oddechowych.

Diagnostyka

Dzieci i osoby dorosłe, demonstrujące objawy infekcyjne skojarzone z objawami zaburzonej regulacji immunologicznej i/lub z rozpoznaniem chłoniaka na podłożu wcześniejszej limfoproliferacji łagodnej powinny być diagnozowane w kierunku wrodzonego błędu odporności (jeśli wcześniej nie rozpoznano CVID). Stwierdzenie obniżonego/niskiego stężenia IgG, IgA i IgE z zazwyczaj prawidłowym lub podwyższonym IgM (choć możliwa agammaglobulinemia), zaburzeń w zakresie subpopulacji limfocytów (obniżenie odsetka limfocytów B pamięci, podwyższenie limfocytów B przejściowych) powinny sugerować rozpoznanie APDS. Podejrzenie należy zweryfikować genetycznie metodą sekwencjonowania nowej generacji, NGS (podobny fenotyp w wielu wrodzonych błędach odporności). Dla celów klinicznych lepsze wydaje się badanie panelowe, aniżeli WES.

Leczenie

Najważniejszym elementem terapii jest wczesna korekcja zaburzeń odporności humoralnej. Pierwszym krokiem jest rozpoznanie wrodzonego błędu odporności, a opóźnienie diagnozy zawiera się zazwyczaj w przedziale 4 – 10 lat. Podstawą leczenia jest adekwatna suplementacja preparatów ludzkich immunoglobulin. Do wyboru pacjent ma terapię dożylną, obarczoną większym ryzykiem powikłań uogólnionych i terapię podskórną, możliwą do realizacji w domu. Korekcja niedoboru przeciwciał powoduje opanowanie infekcji i poprawę funkcjonowania pacjenta. U chorych z nasilonymi objawami zaburzonej regulacji immunologicznej konieczne jest stosowanie leków immunosupresyjnych. U części chorych uzyskuje się poprawę po czasowej systemowej terapii steroidami. W sytuacji braku poprawy lub konieczności przedłużonej terapii wskazane jest zastosowanie leków z grupy inhibitorów szlaku m-TOR. Najczęściej stosuje się systemowo rapamycynę. Jest również możliwość działania w „punkt” defektu, opracowano bowiem lek hamujący aktywność kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K) – inhibitor PI3K. W przypadku ciężkich przebiegów klinicznych, słabą odpowiedzią na leczenie przeciwinfekcyjne i immunosupresyjne, a także w sytuacji rozwoju chłoniaka są wskazania do rozważenia allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Konieczne jest leczenie chorób towarzyszących APDS (infekcji, chorób autoimmunizacyjnych, zaburzeń hormonalnych, przewlekłej biegunki, wspomaganie

rozwoju). Przy podejmowaniu decyzji odnośnie leczenia hormonem wzrostu chorych z APDS2 i niskorosłością należy zachować ostrożność – bezpieczeństwo terapii jest aktualnie badane. Pojedyncze doświadczenia wskazują na możliwość niebezpiecznego dla życia nasilenia limfoproliferacji.

Szczepienia ochronne

Pacjenci objęci substytucją ludzkich immunoglobulin powinni być szczepieni przeciwko grypie, COVID-19 (wyłącznie szczepionkami inaktywowanymi). Pozostałe szczepionki inaktywowane nie są zalecane ze względu na obecność przeciwciał swoistych w preparatach immunoglobulin. U dzieci powyżej 9 roku życia wielu ekspertów sugeruje szczepienie przeciwko HPV (brak/niskie stężenie przeciwciał w preparatach immunoglobulin).

Przeciwwskazane są szczepionki żywe przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej.

U chorych poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szczepienia ochronne należy realizować po uzyskaniu rekonstrukcji immunologicznej zgodnie z zasadami obowiązującymi w tej grupie chorych.

Po szczepieniach możliwa słabsza odpowiedź poszczepienna!

Zalecenia szczególne (Pole opisowe, maksymalnie 100 wyrazów, Przykładowo: znieczulenie ogólne, ciąża, infekcja, leki przeciwwskazane (np. w porfirii, zespołach LQT i in. Opis z zachowaniem należytej staranności, ze wskazaniem krótko źródeł, w sposób nie budzący kontrowersji. Możliwy do wydrukowania przez pacjenta i noszenia przy sobie (załączniki, ulotki jednostronicowe))

Opieka wielospecjalistyczna, w zależności od spektrum objawów/chorób towarzyszących APDS.

Prowadzenie infekcji gorączkowych w osłonie antybiotykowej. U chorych ze słabą kontrolą infekcji mimo adekwatnej suplementacji ludzkich immunoglobulin wskazana stała lub okresowa profilaktyka antybiotykowa (np. azytromycyna 3 x w tygodniu).

Planowe zabiegi operacyjne należy przeprowadzać najlepiej bezpośrednio po przetoczeniu immunoglobulin, w typowej osłonie antybiotykowej. Konieczna dłuższa obserwacja po znieczuleniu – możliwość nasilonych reakcji alergicznych.

Brak doświadczeń z prowadzeniem ciąży u chorych z APDS, aczkolwiek ważne jest utrzymanie adekwatnej suplementacji ludzkich immunoglobulin. Wskazane podejmowanie decyzji terapeutycznych u ciężarnej w zespole specjalistów z udziałem immunologa klinicznego.

Wzmożona czujność onkologiczna! Ryzyko rozwoju nowotworu, zwłaszcza chłoniaka.

Konieczność poradnictwa rodzinnego.

Rokowanie

Wyleczenie możliwe u niektórych chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu szpiku (możliwy brak rekonstrukcji w zakresie wytwarzania przeciwciał; późne powikłania związane z procedurą przeszczepową).

U większości chorych, zwłaszcza wcześnie rozpoznanych, możliwa dobra kontrola infekcji poprzez adekwatną terapię zastępczą ludzkimi immunoglobulinami.

U części chorych dobra kontrola problemów autoimmunizacyjnych i limfoproliferacji nienowotworowej poprzez zastosowanie leków immunosupresyjnych (steroidów, inhibitorów m-TOR, terapii w punkt inhibitorem kinazy PI3.

Materiały na stronie Stowarzyszenia na Rzecz Osób z Niedoborami Odporności Immunoprotect

Organizacje pacjenckie

International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)
www.ipopi.org

Stowarzyszenie na Rzecz Osób z Niedoborami Odporności Immunoprotect

www.immunoprotect.pl

Ważne strony internetowe

www.orpha.net – APDS (opis tymczasowo tylko w języku angielskim)

allaboutapds.eu - All about APDS (strona w języku angielskim)

www.ncbi.nlm.nih.gov/books

Autor/autorzy opisu:

Sylwia Kołtan, Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy.

Data opisu

31.05.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.