

Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X

Kod Orpha: 47 Kod OMIM: 300755

Opis choroby *

Definicja

A clinically variable form of isolated agammaglobulinemia, an inherited immunodeficiency disorder, characterized in affected males by recurrent bacterial infections during infancy.

Dane

Klasyfikacja

Podtyp kliniczny

Synonimy

BTK-deficiency
Agammaglobulinemia typu Brutona
Niedobór BTK
Bruton type agammaglobulinemia

Kod ORPHA

47

Kod OMIM

300755

Kod ICD10

D80.0

Kod ICD11

4A01.00

[*Źródło](#)

orphanet

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X

Synonimy: Agammaglobulinemia Brutona (ang. X-linked agammaglobulinemia; XLA)

OMIM: 300755

ORPHA kod: 47

ICD-10: D80.0

Definicja choroby

Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X jest rzadkim pierwotnym błędem odporności charakteryzującym się brakiem lub znacznym obniżeniem liczby krążących limfocytów B z brakiem lub znacznego stopnia obniżeniem stężenia immunoglobulin. U pacjentów płci męskiej obciążonych mutacją obserwuje się od okresu niemowlęcego nawracające zakażenia bakteryjne.

XLA jest pierwszym schorzeniem immunologicznym, w którym latach 90-tych XX wieku potwierdzono mutację genu. Choroba opisana została przez Coloneła Brutona w 1952 r, który jako pierwszy zastosował przetoczenie immunoglobulin domięśniowo u chorego chłopca. XLA, wg IUIS z 2022 należy do trzeciej grupy schorzeń związanych z IEI (inborn error immunity) związanych z dominującym niedoborem przeciwciał.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Choroba uwarunkowana jest genetycznie. Mutacja znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq21.33-q22) w genie kodującym kinazę tyrozynową (Kinaza tyrozynowa Brutona, Btk). Gen Btk składa się z 19 eksonów i koduje białko Btk odpowiedzialne za dojrzewanie limfocyta B na etapie pro-B w pre-B i prawidłową aktywację BCR skutkując nieprawidłową aktywacją i dojrzewaniem limfocyta B. Najczęściej spotyka się mutacje typu missense w ~47%, najrzadziej delecje ~5%. Mutacje te powodują utratę funkcji białka. W większości choroba dziedziczona jest od matki, która jest bezobjawowym nosicielem, możliwa jest także mutacja de novo. Chorobę można także diagnozować prenatalnie jeżeli znana jest mutacja występująca w rodzinie.

Epidemiologia

Częstość występowania XLA u płci męskiej wynosi: 1:100 000-200 000 żywych urodzeń.

Opis kliniczny

Pierwsze objawy zazwyczaj zaczynają się między 6 a 12 miesiącem życia. W pierwszych miesiącach życia rolę ochronną przed infekcjami pełni immunoglobulina matczyne transportowane przez łożysko. Najczęstsza manifestacja kliniczna to nawracające i przedłużające się zakażenia bakteryjne wywołane przez bakterie otoczkowe *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*: zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok, zapalenia płuc i oskrzeli, zakażenia przewodu pokarmowego i skóry. Czynniki etiologiczne zakażeń przewodu pokarmowego to: *Salmonella* sp, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, a także infestacje

Giardia lamblia. Zdarzają się także ciężkie zakażenia tj. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, sepsy, zapalenia stawów szczególnie u pacjentów z towarzyszącą neutropenią.

Zazwyczaj pacjenci z XLA nie mają ciężkich przebiegów zakażeń wirusowych z wyjątkiem enterowirusów (tj. wirusy Coxackie, Echo i Polio), które mogą powodować ciężkie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu obarczone wysoką śmiertelnością.

Okolo 20% chłopców z XLA może rozwinąć zapalenie stawów.

Rzadsze manifestacje kliniczne obejmują glomerulopatie, łysienie, bielactwo, amyloidozę. Należy także zachować czujność onkologiczną, ponieważ opisywano wystąpienia nowotworów (adenocarcinoma żołądka czy chłoniaka skóry z limfocytów T).

Rozwój intelektualny i wzrastanie dzieci z XLA zazwyczaj są prawidłowe.

Diagnostyka

Diagnostyka oparta jest o wywiad osobniczy i rodzinny (szczególnie ze strony matki) i badania laboratoryjne. W badaniach krwi poziomy immunoglobulin wszystkich klas są znacznie obniżone praktycznie do nieoznaczalnych, a w badaniu cytometrii przepływowej – znacznie obniżenie lub brak limfocytów B (<2 %) i prawidłowe wartości limfocytów T i komórek NK. Brak jest odpowiedzi poszczepiennej. Można oznaczyć ekspresję białka Btk na monocytach, limfocytach i płytkach krwi metodą cytometrii przepływowej. Ostateczne potwierdzenie choroby to znalezienie mutacji w genie Btk w badaniu molekularnym.

Leczenie

Podstawą leczenia jest terapia substytucyjna immunoglobulinami ludzkimi, która powinna być bezwzględnie prowadzona przez całe życie. Aktualnie stosowane są 2 drogi podania- dożylna co 2-4 tygodnie, ale taki sposób leczenia wymaga hospitalizacji i droga podskórna – co 7-14 dni. Przy terapii podskórnej pacjent i jego rodzice przyuczani są do samodzielnego podania i obsługi pompy infuzyjnej a terapia prowadzona jest w warunkach domowych. Jest też możliwość podawania immunoglobuliny podskórnej co 3-4 tygodnie z poprzedzającym wlewem rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy. Dawkowanie immunoglobulin uzależnione jest od masy ciała i stężenia immunoglobulin, które zabezpiecza pacjenta przed infekcjami, zazwyczaj wynosi 0,4-0,6 g/kg mc/miesiąc.

Leczenie immunoglobulinami w Polsce prowadzone jest w ramach programu lekowego NFZ.

W niektórych przypadkach oprócz leczenia substytucyjnego jest potrzeba zastosowania profilaktyki antybiotykowej amoksycyliną lub azytromycyną. Pomimo stosowanego leczenia u pacjentów może dojść do powikłań płucnych pod postacią przewlekłej choroby płucnej i rozstrzeni oskrzeli, a także przewlekłego zapalenia zatok obocznych nosa.

Szczepienia ochronne

Szczepienia szczepionkami inaktywowanymi (zabitymi) z powodu upośledzenia syntezy produkcji przeciwciał są nieskuteczne. Szczepionki atenuowane (żywe) tj. OPV, BCG, MMR, VAR, MMRV i p/w żółtej gorączce są przeciwwskazane. Uważa się, że leczenie substytucyjne immunoglobulinami ludzkimi zapewnia miano ochronne przeciwciał, również przeciwko chorobom zakaźnym. Zaleca się szczepienia przeciw grypie sezonowej – mogą być skuteczne u niektórych osób.

Rokowanie

Pacjenci z rozpoznaniem XLA wymagają terapii substytucyjnej immunoglobulinami ludzkimi przez całe życie. Możliwość zastosowania odpowiedniego leczenia znacznie poprawia jakość i długość życia u tych chorych, pozwalając im na normalne

funkcjonowanie w społeczeństwie. Aczkolwiek nawet w trakcie terapii mogą pojawić się komplikacje prowadząc do przewlekłej choroby płuc, przewlekłego zapalenia zatok, zapalnej choroby jelit, zapalenia stawów czy powikłań neurologicznych.

Organizacje pacjenckie

www.immunoprotect.pl

www.ipopi.org

Ważne strony internetowe

www.orpha.net

www.omim.org

Ośrodki eksperckie

Oddziały i Poradnie Immunologiczne, Kliniki i Oddziały specjalistyczne prowadzące diagnostykę immunologiczną.

Autor opisu:

dr n med. Elżbieta Berdej-Szczot, Oddział Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej
Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka, Katowice

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 danej osoby, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art.4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996r 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 należyłą starannością.

Orphanet - internetowa baza danych dotyczących rzadkich chorób i sierochych leków. ©INSERM 1999 - Dostępna na stronie www.orphanet.pl