

## 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 skutkującą 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 poprawiła 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](http://www.immunoprotect.pl)

[www.ipopi.org](http://www.ipopi.org)

## Ważne strony internetowe

[www.orpha.net](http://www.orpha.net)

[www.omim.org](http://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

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.