



PRIMARNE IMUNODEFICIJENCIJE

# X-VEZANA AGAMAGLOBULINEMIJA





## SKRAĆENICE KOJE SU KORIŠĆENE

BTK	Brutonova tirozin-kinaza
TMČH	Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze
MMR	Vakcina protiv malih boginja (morčila), zaušaka i rubele
PID	Primarna (urođjena) imunodeficijencija
XLA	X-vezana agamaglobulinemija (engl. X-Linked Agammaglobulinemia)

X - vezana agamaglobulinemija (drugo izdanje)

**IPOPI se zahvaljuje pacijentima i porodicama koji su ustupili svoje fotografije za ilustrovanje ove brošure.**

Naslovna strana: **Si Jin, Kina.**

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) Međunarodna organizacija pacijenata za primarne imunodeficijencije, 2022

Izdavač: IPOPI: **IPOPI.org**





## UVOD

**Ova brošura pojašnjava šta je X-vezana agamaglobulinemija, koji su glavni simptomi, kako se postavlja dijagnoza i kako se leči.**

X-vezana agamaglobulinemija (engl. X-Linked Agammaglobulinemia, XLA), takođe poznata kao Brutonova bolest, je nasledna primarna imunodeficijencija (PID) koja pogađa B limfocite. B-limfociti su ćelije imunskog sistema odgovorne za produkciju imunoglobulina, tj antitela. Nedostatak antitela znači da su osobe sa XLA sklone različitim infekcijama koje mogu dovesti do ozbiljnih sistemskih infekcija. Ova bolest se javlja kod 1 do 2 muškarca na 100.000 stanovnika. Lečenje uključuje tzv. supstitucionu terapiju imunoglobulinima, a za neke pacijente i profilaksu antibioticima, što im omogućava relativno normalan život.

## ŠTA JE X-VEZANA AGAMAGLOBULINEMIJA?

X-vezana agamaglobulinemija (XLA) je nasledna primarna imunodeficijencija (PID) koja pogađa B-limfocite. To su ćelije imunskog sistema odgovorne za produkciju imunoglobulina (ili antitela). B-limfociti nastaju iz matičnih ćelija u koštanoj srži i sazrevaju postepeno od matičnih ćelija u nezrele B ćelije, nazvane preteče B-limfocita, a zatim u zrele B-limfocite. Osobe sa XLA imaju mutacije u genu koji kodira Brutonovu tirozin-kinazu (BTK) koja je neophodna za normalno sazrevanje B-limfocita.

## SIMPTOMI

Osobe sa XLA imaju česte infekcije, uključujući, ali ne isključivo, infekcije gastrointestinalnog trakta, disajnih puteva (bronhitis, upala pluća), sinusa (sinusitis), očiju (konjuktivitis), ušiju (otitis) i nosa (rinitis). Najčešći patogeni koji se detektuju kod osoba sa XLA prikazani su u **Tabeli 1**.

TABELA 1. Uobičajeni patogeni koji se mogu identifikovati kod osoba sa XLA

BAKTERIJE	VIRUSI	GLJIVICE	PARAZITI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Other Streptococcus sp.</i></li> <li>• <i>Branhamella catharralis</i></li> <li>• <i>Campylobacter sp.</i></li> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• <i>Haemophilus sp., typeable and nontypeable</i></li> <li>• <i>Helicobacter sp.</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>• <i>Mycoplasma</i></li> <li>• <i>Pseudomonas sp.</i></li> <li>• <i>Salmonella sp.</i></li> <li>• <i>Shigella sp.</i></li> <li>• <i>Staphylococcus sp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenovirus</li> <li>• Enterovirus</li> <li>• Male boginje</li> <li>• Rotavirus</li> <li>• Aichivirus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pneumocystis jirovecii</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Giardia lamblia</i></li> <li>• <i>Blastocystis hominis</i></li> </ul>

Neke osobe sa XLA mogu imati infekcije digestivnog trakta, posebno one izazvane parazitom *Giardia lamblia*. *Giardia* infekcije mogu uzrokovati bol u stomaku, proliv, nizak rast i nedostatak proteina usled malapsorpcije. Neki ljudi sa XLA mogu imati ponovljene infekcije kože (najčešće zbog *Staphylococcus aureusa*). Moguće je da se bilo koja od ovih infekcija proširi hematogenim putem i na druge organe u telu, kao što su kosti, zglobovi ili mozak. Najčešće bakterije koje uzrokuju infekcije kod ljudi sa XLA su *Streptococcus pneumoniae* (takođe poznat kao pneumokok), ostale streptokoke, *Staphylococcus sp.* i *Haemophilus influenzae* (karakteristične za period pre nego što se započne terapija imunoglobulinima, i netipične tokom života pacijenata sa XLA). Određeni virusi, kao što su adenovirus, enterovirus, aichivirus, virus malih boginja i rotavirus, takođe mogu uzrokovati ozbiljne infekcije kod osoba sa XLA.

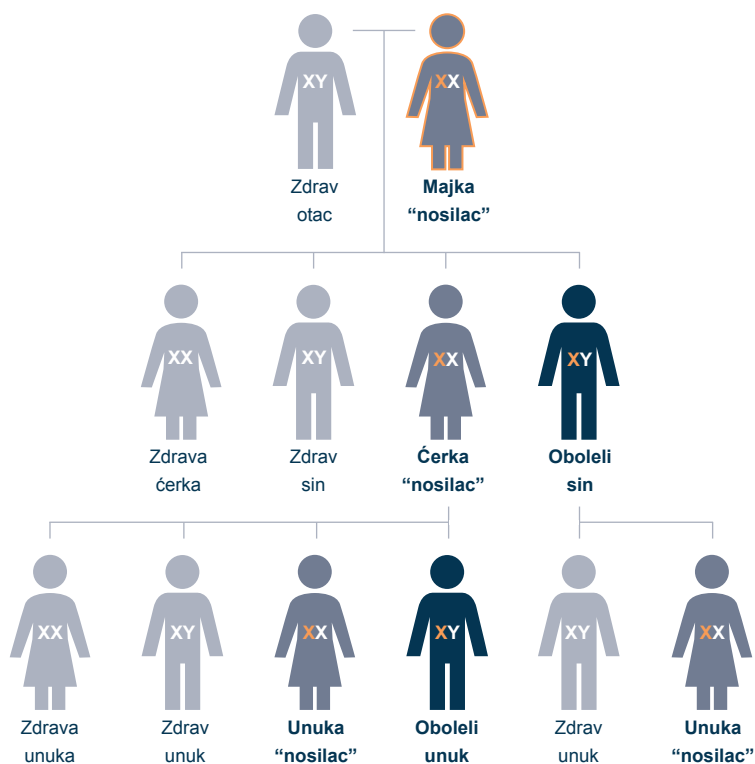


Tom, The Netherlands



## KO MOŽE DA OBOLI OD XLA?

XLA je genski determinisana bolest koja pogađa 1-2 muškarca na 100.000 osoba i rezultat je mutacije u BTK genu. BTK gen se nalazi na X hromozomu, a mutacije u ovom genu su odgovorne za sve slučajeve XLA i oko 85% svih slučajeva agamaglobulinemije; preostali slučajevi su povezani sa mutacijama u različitim genima (autozomno-recesivno nasleđivanje), koji kodiraju proteine povezane sa imunskim sistemom ili do sada nepoznatim genima. XLA je X-recesivno oboljenje uzrokovano defektnim genom na X hromozomu. Muškarci imaju samo jedan X hromozom koji nasleđuju od majke, te će, ukoliko nasledi X hromozom koji sadrži defektan gen, oboleti od ove bolesti (**Slika 1**). Žene imaju dva X hromozoma, i one koje imaju defektan gen prisutan na jednom od njih su “nosioci” mutiranog gena za ovo oboljenje (**Slika 2**).

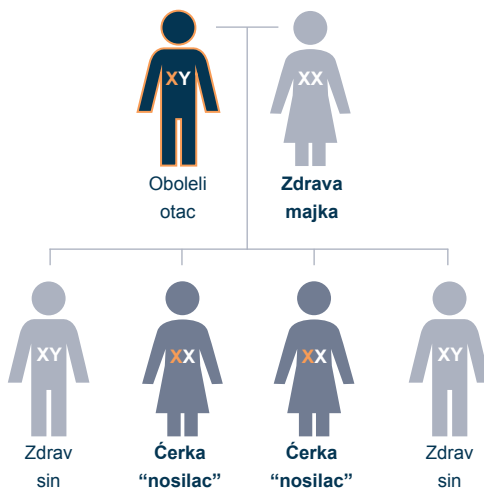


SLIKA 1. Obrazac nasleđivanja XLA sa majkom nosiocem



## NASLEĐIVANJE

XLA je X-vezano recesivno oboljenje koje se javlja samo muškarce koji su nasledili mutiranu kopiju BTK gena od svoje majke. Kao što se može videti na gornjoj slici, žene koje su nosioci defektnog gena za bolest koja se nasleđuje preko X hromozoma, kao što je XLA, imaju 25% šanse sa svakom trudnoćom da imaju ćerku-nosioca poput njih samih, 25% šanse da imaju ćerku koja nije nosilac, 25% šanse da imaju sina obolelog od XLA i 25% šanse da imaju sina koji je zdrav (**Slika 1**). Muškarac/otac sa XLA će preneti defektni gen na sve svoje ćerke, koje će biti nosioci, dok nijedan od njegovih sinova neće imati ispoljenu bolest. Mutirani gen smešten na X hromozomu ne može biti prenet sa oca koji ima XLA na njegove sinove, jer muškarci uvek prenose svoj Y hromozom muškim potomcima (**Slika 2**). Preporučuje se genetičko savetovanje za osobe sa dijagnozom XLA i njihove porodice.



**SLIKA 2.** Obrazac nasleđivanja XLA kada je otac pogođen bolešću





Oko 15% slučajeva agamaglobulinemije koji nisu vezani za X hromozom mogu se podjednako ispoljiti i kod muškaraca i žena jer su povezani sa mutacijama u različitim genima koje se nasleđuju autozomno. Kod autozomno-recesivnih oblika agamaglobulinemije, pojedinac koji nasleđuje samo jedan gen sa mutacijom i ima jedan normalan gen neće razviti bolest, dok pojedinci sa autozomno-dominantnim oblicima bolesti treba da naslede samo jedan primerak gena sa mutacijom da bi oboleli od agamaglobulinemije.

## KAKO SE POSTAVLJA DIJAGNOZA XLA

Kod muškaraca sa XLA, imunoglobulini G (IgG), IgM i IgA su značajno sniženi ili odsutni. Međutim, pošto zdrave bebe koje nemaju XLA mogu proizvoditi samo male količine ovih imunoglobulina u prvih nekoliko meseci života, teško je razlikovati uobičajeno zakašnjenje (smanjenje) u produkciji imunoglobulina (fiziološka imunodeficijencija novorođenčeta) od stvarne imunodeficijencije u ovom uzrastu.

Kada su nivoi imunoglobulina niski ili se sumnja na XLA, treba odrediti broj B-limfocita u perifernoj krvi. **Značajno snižen broj ili skoro odsustvo ovih ćelija u krvi (<2% ukupnog broja limfocita u krvi) najčešći je laboratorijski nalaz kod osoba sa XLA.** Dijagnoza XLA može se potvrditi i na osnovu odsustva BTK proteina u krvnim ćelijama ili detekcijom mutacije na samom BTK genu. Skoro svaka porodica ima drugačiju mutaciju na BTK genu, dok članovi unutar iste porodice obično imaju identičnu mutaciju.

Kada nije moguće obaviti analizu mutacije gena BTK ili je nemoguće odrediti BTK protein u ćelijama imunskog sistema, a prisutni su neki od sledećih parametara, treba razmotriti dijagnozu klasične XLA:

- Muški pacijenti sa manje od 2% cirkulišućih B ćelija (ekspimiraju markere CD19 i CD20), po mogućstvu u dve odvojene analize i normalnim brojem T ćelija (sa ekspimiranim CD3, CD4 i CD8 površinskim markerima),
- sa ponavljajućim infekcijama pre pete godine života,
- i koncentracijama serumskog IgG ispod:
  - 200 mg/dL kod beba mlađih od 12 meseci
  - 500 mg/dL kod dece starije od 12 meseci
- ILI sa normalnim nivoom IgG ali sa vrednostima IgA i IgM koje su ispod 2 standardna odstupanja (SD) od proseka
- ILI sa pozitivnom porodičnom anamnezom agamaglobulinemije

Vredi napomenuti da se XLA razmatra kao kandidat za uključivanje u programe skrininga novorođenčadi (takođe poznate kao skrining iz kapi krvi novorođenčeta; (engl. newborn screening).







## LEČENJE XLA?

Supstitucija imunoglobulina je apsolutno neophodna kako bi se XLA stavila pod kontrolu. Ova terapija se može davati intravenski (svake tri do četiri nedelje) ili supkutano (obično jednom nedeljno ili mesečno). Antimikrobna profilaksa može biti potrebna za neke pacijente kako bi ih zaštitila od infekcija, posebno za pacijente koji i dalje imaju ponavljajuće infekcije uprkos propisanoj i pravilno primenjenoj supstitucionoj terapiji imunoglobulinima. Infekcije kod ljudi sa XLA zahtevaju hitno lečenje antimikrobnim lekovima i obično lečenje traje duže u poređenju sa osobama koje nemaju XLA. Redovan monitoring ljudi sa XLA podrazumeva redovno snimanje pluća i sinusa kako bi se otkrile skrivene infekcije ili hronične promene kao što su hronični rinosinuzitis i/ili bronhiektazija. Periodično treba sprovoditi testiranje plućne funkcije kako bi se dijagnostikovala ili pratila potencijalna hronična bolest pluća, komplikacija koja u nekim slučajevima može zahtevati i transplantaciju pluća. Redovno vežbanje i fizikalna terapija vezana za pluća su neophodni. Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (TMČH) se od skora razmatra u nekim vrlo specifičnim slučajevima.

## ŽIVOT SA X-VEZANOM AGAMAGLOBULINEMIJOM

Kako ljudi sa XLA (ili bilo kojim drugim oblikom agamaglobulinemije) ne stvaraju antitela nakon imunizacije, od rutinske vakcinacije nema koristi i obično nisu potrebne. Međutim, kako pacijenti sa XLA pokazuju normalan T-ćelijski imuni odgovor, **vakcinacija protiv SARS-CoV-2 (COVID-19) i sezonskog gripa treba se sprovoditi (posebno kod onih sa faktorima rizika kao što je hronično oštećenje pluća)**. Važno je napomenuti da **ovi pacijenti ne smeju primiti vakcine sa živim virusima kao što su vakcina protiv poliovirusa, vakcina protiv malih boginja, zauški i rubeole (MMR), vakcina protiv varicele, vakcina protiv žute groznice, vakcina protiv majmunskih boginja ili vakcina protiv rotavirusa**. Sa terapijom imunoglobulinima, ljudi sa XLA mogu živeti relativno normalan život bez potrebe za izolacijom i ograničenjem fizičkih aktivnosti. Zapravo, aktivno učešće u sportskim timovima trebalo bi podsticati.

Deca sa agamaglobulinemijom mogu učestvovati u svim redovnim školskim i vanškolskim aktivnostima i kada odrastu mogu imati produktivne karijere i porodice. Puni i aktivan životni stil treba podsticati i očekivati.

U zaključku, X vezana agmaglobulinemija (XLA) je X-vezana recesivna primarna imunodefijencija od koje oboljevaju samo muškarci. Osobe sa XLA ne mogu proizvoditi antitela i podložni su infekcijama, posebno onim lokalizovanim u očima, nosu, plućima i ušima, koje mogu progredirati u sistemski, potencijalno ozbiljan oblik infekcije kada je postavljena neadekvatna dijagnoza, kada infekcija nije dijagnostikovana ili je postavljena kasno. Iako trenutno nema leka za XLA, supstitucija imunoglobulina omogućava većini osoba sa ovim stanjem da vode relativno normalan život.





Huai Xu, China



## DODATNE INFORMACIJE I PODRŠKA

Ovu brošura je pripremila Međunarodna organizacija pacijenata sa primarnim imunodeficiencijama (IPOPI). U ovoj seriji dostupne su i druge brošure. 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 napori 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](http://www.pospid.org.rs)

[gojkovicnatasas86@gmail.com](mailto:gojkovicnatasas86@gmail.com)

+381 62 8639 635

[Draganakoruga@gmail.com](mailto:Draganakoruga@gmail.com)

+381 63 38 00 37