



PIERWOTNE NIEDOBORY ODPORNOŚCI

KLASYFIKACJA PIERWOTNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI

Fenokopie
PNO

Wady
genetyczne

Niedobory
przeciwciał

Choroby
z deregulacji
układu
immunologicznego

SKRÓTY

CGD	Przewlekła choroba ziarniniakowa
CVID	Pospolity zmienny niedobór odporności
IBD	Nieswoiste zapalenie jelit
IgA/D/E/G/M	Immunoglobuliny (przeciwciała) A, D, E, G, M
IPOPI	Międzynarodowa Organizacja Pacjentów ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności
PNO	Pierwotny niedobór odporności
SCID	Ciężki złożony niedobór odporności

WSTĘP

Ta broszura przedstawia ostatni system klasyfikacji pierwotnych niedoborów odporności (PNO).

Pierwotne niedobory odporności są rzadkimi chorobami, które rozpoznaje się w momencie, gdy niektóre elementy układu odpornościowego nie działają, bądź działają nieprawidłowo. PNO są powodowane przez defekty i mutacje w DNA. Aktualnie opisano ponad 280 różnych pierwotnych niedoborów odporności. W 2015 roku grupa ekspertów opublikowała aktualny, międzynarodowy system klasyfikacji PNO, w celu zwiększenia zainteresowania tą chorobą, by pomóc lekarzom ją rozpoznawać i by promować najbardziej optymalny sposób leczenia pacjentów.

Ostatnia klasyfikacja dzieli PNO na 9 kategorii (strona 4) w zależności od tego, który element układu odpornościowego działa wadliwie. PNO są złożonymi chorobami i wcześniej wiele z nich przypisywane były do więcej niż jednej kategorii. W aktualnym systemie każde schorzenie jest zaliczane do konkretnej kategorii w zależności od genetycznych lub immunologicznych patologii, mimo że te same genetyczne zmiany mogą wywoływać różne efekty u różnych osób. By używać naukowej nomenklatury, dany genotyp (zestaw genów konkretnej osoby) może się przejawiać w postaci różnych fenotypów (sposobu działania, poziomu ekspresji genów itd.) u różnych pacjentów. Ta zmienność powodowana jest skomplikowaną interakcją pomiędzy genami a innymi czynnikami dotyczącymi pacjenta albo jego lub jej otoczenia. Fakt, że mutacja genetyczna może mieć bardzo zróżnicowane efekty wiadome było od lat, jednak dzięki rozwojowi genetyki staje się to coraz bardziej klarowne i jasne.

Ta broszura wyjaśnia w jaki sposób aktualnie klasyfikowane są PNO i podaje przykłady choroby sklasyfikowanej do konkretnej kategorii wraz z jej najczęstszymi objawami. Jak zawsze, więcej odpowiedzi na pytania dotyczące pierwotnych niedoborów odporności można uzyskać od zespołu zajmującego się leczeniem, ze strony IPOPI – Międzynarodowej Organizacji Pacjentów ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności oraz innych organizacji pacjenckich.

SWOISTA ODPORNOŚĆ

LIMFOCYTY T

LIMFOCYTY B

Immunoglobuliny
(przeciwciała)

1. Niedobory odporności z defektem komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej
2. Złożone niedobory odporności z dodatkowymi lub układowymi objawami

Odporność **komórkowa**

Odporność **humoralna**

3. Niedodobry przeciwciał

WRODZONA ODPORNOŚĆ

FAGOCYTY

KOMÓRKI NK

UKŁAD
DOPEŁNIACZA

CYTOKINY
(np. interferony,
interkulin)

INFLAMASOMY

7. Zaburzenia autoimmunologiczne

6. Wady genetyczne
9. Fenokopie PNO

5. Wrodzone defekty fagocytów – ilości, czynności lub obydwu

4. Choroby z dysregulacji układu immunologicznego

8. Zaburzenia układu dopełniacza

1. NIEDOBORY ODPORNOŚCI Z DEFEKTEM KOMÓRKOWEJ I HUMORALNEJ ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Te PNO cechują się złożonym defektem układu immunologicznego, który dotyka obu typów nabytej odporności, to znaczy zarówno odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej. Nabyta odporność „pamięta” kontakt z nieprawidłową komórką lub molekułą (antygenem) i szybko po kontakcie z nim uruchamia swoistą kaskadę reakcji. Nabyta odpowiedź komórkowa działa za pośrednictwem komórek T (nazywanych limfocytami T), które zabijają zainfekowane komórki, pomagają komórkom B i kontrolują odpowiedź immunologiczną. Odpowiedź humoralna działa poprzez komórki B (limfocyty B), które produkują przeciwciała (immunoglobuliny), które pomagają komórkom T i innym komórkom układu odpornościowego w rozpoznawaniu i atakowaniu antygenów.

Ciężki złożony niedobór odporności (SCID)

To rzadka i potencjalnie śmiertelna postać pierwotnego niedoboru odporności, zazwyczaj dotykająca niemowlęta. SCID obejmuje brak czynności limfocytów T/ B, w wyniku czego pacjenci mają bardzo duże ryzyko zachorowania na poważną infekcję. SCID może być powodowany przez wiele mutacji genetycznych, a jego podklasy są uzależnione od poziomu limfocytów B we krwi. T-B+ SCID obejmuje chorobę, w której obserwujemy bardzo niskie poziomy limfocytów T przy współistnieniu wysokiego lub normalnego poziomu limfocytów B, które jednak nie działają właściwie. Ta podklasa obejmuje niedobór łańcuchów gamma, najczęstszą postać SCID. T-B-SCID charakteryzuje się bardzo niskimi poziomami zarówno limfocytów T, jak i limfocytów B np. w związku z niedoborem deaminazy adenozykowej (ADA).

Złożone niedobory odporności - Rzadsze niż SCID

Ta duża grupa PNO zawierająca niedobór CD40 i CD40L, a także niedobory w obrębie głównego układu zgodności tkankowej. CD40 i CD40L to białka znajdujące się na powierzchni limfocytów B i T. U zdrowego człowieka białka te pomagają komórkom T i B w procesie produkcji przeciwciał – immunoglobulin klasy A, E, G, znacznie bardziej niż immunoglobuliny M. Ten pierwotny niedobór odporności cechują normalne lub za wysokie poziomy IgM przy współistnieniu niedoboru pozostałych immunoglobulin, dlatego bywa czasem nazywany zespołem hiper IgM. MHC to molekuły znajdujące się na powierzchni limfocytu prezentującego antygen limfocytowi T. Ten rodzaj PNO może dotyczyć MHC klasy I lub klasy II w zależności od tego, który typ MHC działa wadliwie.

2. ZŁOŻONE NIEDODOBORY ODPORNOŚCI Z DODATKOWYMI LUB UKŁADOWYMI OBJAWAMI

Ta grupa PNO jest powiązana z wieloma nieprawidłowościami w zakresie komórek T i B, część z nich może być bardzo poważna i niebezpieczna. Wyróżniono 10 podklas które obejmują:

- Wrodzoną małopłytkowość - zespół Wiskotta-Aldricha (WAS) i niedobór białka WIP. Trombocytopenia, czyli małopłytkowość, to niedobór płytek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi i w związku z tym zaburzenia te powiązane są z ciężkimi, nieprawidłowymi krwawieniami.
- Defekty naprawy DNA, w tym zespół ataksja-teleangiektazja i niedobór odporności z niestabilnością centromerową i nieprawidłowościami w budowie twarzy (ICF).
- Defekty grasiccy z dodatkowymi wrodzonymi anomaliaми np. zespół DiGeorga.

Pozostałe kategorie to: dysplazja immuno-kostna, zespół hiper-IgE, zespół DKC, defekty metabolizmu witaminy B12/folianów, zespół EDA-ID z niedoborem NEMO, defekt kanałów wapniowych oraz inne choroby takie jak choroba wenookluzyjna z niedoborem odporności.

3. NIEDOBÓR PRZECIWCIAŁ

Najbardziej rozpowszechniony na świecie pierwotny niedobór odporności – niedobór przeciwciał, naraża pacjentów na ryzyko infekcji i chorób z autoagresji, kiedy system odpornościowy atakuje pewne organy w ciele pacjenta. Te niedobory są klasyfikowane w zależności od niedoboru swoistych przeciwciał i poziomu komórek B we krwi.

Znaczne zmniejszenie wszystkich izotypów immunoglobulin w surowicy ze znacznie obniżonym poziomem lub nieobecnyimi komórkami B.

Pacjenci z tymi PNO nie mają wszystkich typów immunoglobulin, a także komórek B, a zatem są zagrożeni ciężkimi lub nawracającymi infekcjami bakteryjnymi. Do tych PNO zaliczamy niedobór kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) i grasiczaka z niedoborem odporności (zespół Gooda).

Znaczne zmniejszenie co najmniej dwóch izotypów immunoglobulin w surowicy z prawidłową lub małą liczbą limfocytów B.

Ta grupa obejmuje pospolity zmienny niedobór odporności (CVID). CVID charakteryzuje się niskim poziomem IgG, IgA i / lub IgM. Choć jego objawy są różne, większość pacjentów ma nawracające infekcje, a niektórzy mają powiększone węzły chłonne i autoimmunologiczne zaburzenia w obrębie układu krwiotwórczego (np. anemię, małopłytkowość).

Znaczący spadek poziomu osoczowych IgG i IgA z prawidłowym/podwyższonym poziomem IgM i prawidłową liczbą limfocytów B.

Grupa ta zawiera niedobór deaminazy indukowanej aktywacją (AID) (nie ma to nic wspólnego z zespołem nabytego niedoboru odporności czy AIDS) oraz niedobór glukozyłazy uracylu-DNA.

Niedobory izotypów lub łańcuchów lekkich z ogólnie prawidłową liczbą limfocytów B.

Obejmują one kilka względnie łagodnych PNO przebiegających bezobjawowo, np. niedobór podklas IgG, mutacje lub delecje w obrębie genów łańcuchów ciężkich, niedobór łańcuchów lekkich kappa immunoglobulin (IGKC) i przejściową hipogammaglobulinemię noworodków. Jednakże PNO powiązane z zaburzeniami układu kinazy fosfatydyloinozitolowej (PI3K) mogą przebiegać w postaci ciężkich, nawracających infekcji wirusowych.

4. CHOROBY Z DYSREGULACJI UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Jest to duża, różnorodna kategoria PNO, klasyfikująca choroby spowodowane nieprawidłowościami genetycznymi wpływającymi na mechanizmy kontrolujące układ odpornościowy. Niektóre z tych PNO zostały dodane w ostatnich latach i są podzielone na sześć kategorii:

- Rodzinne zespoły limfohistiocytozy (FHL) obejmują zespół Chediak-Higashi, rzadką chorobę powodującą zbyt małe zabarwienie skóry (hipopigmentacja), włosów i oczu, zespół może przerodzić się w stan zagrożenia życia.
- Wady genetyczne komórek regulatorowych T (limfocytów T).
- Autoimmunizacja z lub bez limfoproliferacji, np. autoimmunologiczna poliendokrynopatia z kandydozą i dystrofią ektodermalną (APECED), stan, który może powodować choroby autoimmunologiczne wpływające na narządy wytwarzające hormony (np. trzustkę, tarczycę i nadnercza).
- Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS), w którym niekontrolowana proliferacja limfocytów powoduje działania autoimmunologiczne na różne narządy, np. śledzionę, układ limfatyczny i krew.
- Rozregulowanie odpornościowe z zapaleniem okrężnicy, np. niedobory interleukiny-10, które są związane z zapalną nieswoistą chorobą jelit (IBD).
- Interferonopatie typu 1, związane z nieprawidłowo wysoką aktywnością interferonów typu 1 – interferon jest rodzajem białka, które pomaga wywołać odpowiedź immunologiczną. Wiele z tych PNO może uszkodzić mózg, a także układ krwiotwórczy i inne narządy.

5. WRODZONE DEFEKTY FAGOCYTÓW – ILOŚCI, CZYNNOŚCI LUB OBYDWU

Fagocyty, do których zaliczamy neutrofile i makrofagi to komórki układu odpornościowego, które „połykają” i zabijają infekujące organizm mikroorganizmy. Są ważną częścią wrodzonej/nieswoistej odporności, która (w przeciwieństwie do odporności nabytej – strona 4) nie jest specyficzna wobec konkretnych antygenów i nie wymaga uprzedniej ekspozycji, aby zidentyfikować i zaatakować obce antygeny.

Ten rodzaj PNO zawiera wiele wrodzonych defektów, które wpływają na ilość fagocytów lub też na ich czynność. Wyróżnić możemy cztery podklasy:

- Wrodzone neutropenie np. niedobór elastazy, zespół Bartha, zespół Cohena. Neutropenia oznacza niedobór neutrofilii we krwi.
- Zaburzenia mobilności np. w migracji fagocytów w kierunku antygenów czego przykładem jest niedobór adhezji leukocytów.
- Zaburzenia wybuchu tlenowego, procesu w trakcie którego neutrofile i makrofagi uwalniają substancje chemiczne, takie jak nadtlenek wodoru, w celu zabicia infekujących komórek. Ten rodzaj PNO jest formą przewlekłej choroby ziarniniakowej (CGD). CGD może być spowodowane przez wiele różnych defektów genetycznych, wśród których CGD przekazywane w sprzężeniu z płcią, występuje najczęściej.
- Inne zaburzenia takie jak niedobór GATA2, pierwotny niedobór odporności dotykający monocytów (rodzaju białych krwinek) oraz komórek NK.

6. WADY GENETYCZNE

Ta klasa obejmuje różne PNO spowodowane defektami genetycznymi, które narażają pacjentów na poważne infekcje przez określone mikroorganizmy, w tym prątki, wirusy i grzyby. Te PNO są podzielone na dziewięć podklas.

- Mendłowska podatność na chorobę prątkową (MSMD): zaburzenia „mendłowskie” to te spowodowane defektem pojedynczego genu. Ta podklasa obejmuje różne niedobory odporności, które powodują, że pacjenci są podatni na infekcje przez prątki gruźlicy i salmonellozę.
- Epidermodysplasia verruciformis, choroba skóry wywołana zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).
- Predyspozycje do ciężkiej infekcji wirusowej, np. niedobór STAT-1 lub -2.
- Zapalenie mózgu wywołane przez opryszczkę, tj. zapalenie mózgu wywołane wirusem opryszczki pospolitej.
- Predyspozycje do inwazyjnych chorób grzybiczych, tj. ciężka infekcja wywołana przez grzyby *Candida* (niedobór CARD9).
- Przewlekła śluzówkowo-skórna kandydoza (CMC), powierzchowna infekcja dotykająca skóry, paznokci i wyściółki układu oddechowego i przewodu pokarmowego (znanych ogólnie jako „błony śluzowe”).
- Niedobór szlaku sygnałowego receptora Toll-podobnego receptora (TLR), który powoduje, że pacjenci są podatni na infekcje bakteryjne (np. niedobór IRAK-4).
- Izolowana wrodzona asplenia (ICA): asplenia oznacza brak śledziony, która zwykle odgrywa kluczową rolę w odporności humoralnej i komórkowej.
- Trypanosomatoza, tj. infekcja drobnoustrojami zwanymi Trypanosomą (np. Choroba Chagasa).

7. ZABURZENIA AUTOIMMUNOLOGICZNE

Zaburzenia autoimmunologiczne to choroby powstałe w wyniku zapalenia wywołanego głównie przez nieadekwatną stymulację wrodzonego układu odpornościowego. Ta grupa jest podzielona na dwie podklasy.

Wady wpływające na inflamasom: Inflamasomy to białka zaangażowane w identyfikację inwazyjnych mikroorganizmów i wyzwalanie wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Klasa ta obejmuje takie choroby jak: rodzinna gorączka śródziemnomorska, czyli rzadka choroba występująca głównie u osób z południowo-wschodniej części Morza Śródziemnego. Inne przykłady obejmują niedobór kinazy mewalonianowej (lub zespół hiper-IgD), zespół Muckle-Wellsa, rodzinny „zimny” zespół autozapalny i noworodkową wielosystemową chorobę zapalną (NOMID), która jest również nazywana przewlekłym infekcyjnym neurologicznym zespołem skórny i stawowym (CINCA).

Stany niezwiązane z inflamasomem: obejmują zespół związany z zespołem receptora TNF nowotworu (TRAPS), ropne zapalenie zgorzelinowe (zespół PAPA) i zespół Blau.

8. UKŁAD DOPEŁNIACZA

Układ dopełniacza składa się z grupy białek, które pomagają fagocytom odnaleźć, zidentyfikować i pochłonąć mikroorganizmy, który może także bezpośrednio zabić bakterie i wirusy. Te niedobory odporności są podzielone na dwie podklasy:

Złożone niedobory składników kaskady dopełniacza, które obejmują niedobory w różnych składowych dopełniacza (oznaczanych literami C1-9). Wiele z tych stanów jest związanych z układowym toczeniem rumieniowatym (SLE), chorobą autoimmunologiczną. Pacjenci Ci są również podatni na zakażenie przez grupę „zamkniętych/otoczkowych” drobnoustrojów (to znaczy zarazków z zewnętrzną otoczką), w tym bakterią *Neisseria*.

Wady regulacji układu dopełniacza: Ta podklasa obejmuje wiele PNO spowodowanych niedoborami czynników kontrolujących układ dopełniacza, np. Inhibitora C1 i czynników B, D i H.

9. FENOKOPIE PNO

Jest to stosunkowo nowa kategoria PNO, dodana do systemu klasyfikacji dopiero w 2014 r. Schorzenia te nie wynikają z odziedziczonych mutacji genetycznych, lecz są nabywane w trakcie życia. Są spowodowane „somatycznymi” mutacjami genetycznymi lub autoprzeciwciałami. Mutacje somatyczne są nabywane przez komórki i w przeciwieństwie do innych mutacji, które powodują PNO, nie są one dziedziczne i nie są przekazywane potomstwu. Ta klasa obejmuje kilka chorób autoimmunologicznych, takich jak autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS). Autoprzeciwciała są przeciwciałami skierowanymi przeciwko białkom własnego ciała. Przeciwciała przeciw pewnym składnikom układu immunologicznego mogą powodować różne formy niedoboru odporności, np. niedobór odporności u dorosłych i atypowy zespół hemolityczno-mocznikowy. Eksperci spodziewają się, że w przyszłości pojawi się wiele fenokopii PNO.

DALSZA LEKTURA

- Bousfiha A, wspólnie z innymi autorami. Klasyfikacja fenotypowa IUIS 2015 dla pierwotnych niedoborów odporności. *J Clin Immunol* 2015; 35: 727–38 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083684/>).
- Picard C, wspólnie z innymi autorami. Pierwotne choroby niedoboru odporności: aktualizacja klasyfikacji międzynarodowej komisji ekspertów ds. pierwotnych niedoborów odporności 2015. *J Clin Immunol* 2015; 35: 696–726 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659841/>).

POZOSTAŁE INFORMACJE I WSPARCIE

Ulotka wyprodukowana przez International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPİ). Dostępne także inne ulotki z tej serii. Więcej szczegółów na temat naszej funkcjonującej w 56 krajach państwach organizacji znajdziesz na naszej stronie internetowej www.ipopi.org.

immunoprotect

Stowarzyszenie na rzecz osób z niedoborami odporności

Polska wersja publikacji powstała z inicjatywy Stowarzyszenia na Rzecz Osób z Niedoborami Odporności „Immunoprotect”
e-mail: biuro@immunoprotect.pl

Wejdź na stronę www.immunoprotect.pl i poznaj nasze publikacje

Shire

Polska wersja została sfinansowana z grantu edukacyjnego firmy Shire

Baxalta

Publikacja finansowana jako projekt edukacyjny przez firmę Baxalta