

IMUNODEFICIENȚE PRIMARE PRIN DEFICIT DE ANTICORPI

PRIMARY ANTIBODY DEFICIENCY

Farkas Oana¹, Alexis Cochino^{1,2}

1. Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”,
2. UMF „Carol Davila”, București, România

Introducere

Deficiențele primare de anticorpi reprezintă cele mai frecvente tipuri de imunodeficiențe primare. Ele reprezintă un grup heterogen caracterizate prin diferite grade de afectare a producției de anticorpi care rezultă dintr-un defect al diferențierii celulelor B la diferite stadii. În absența unui diagnostic precoce și a unui management adecvat, deficitul primar de anticorpi poate duce la morbiditate gravă și deces precoce. Pot apărea multe complicații, atât infecțioase, cât și neinfecțioase [1].

Clinic acești pacienți prezintă infecții frecvente, profunde, recurente cu debut preponderent după 6 luni, odată cu epuizarea protecției pasive materne. Cea mai frecventă localizarea a infecțiilor sunt căile respiratorii manifestându-se prin pneumonie, traheobronșită, bronșită, otită, sinuzită. Din partea tractului gastrointestinal predomină manifestări de tip enterita, duodenita, dar nu sunt excluse și alte localizări ca SNC (encefalită, meningită), sistemul osteoarticular (osteomielită) [2,3].

Infecțiile sunt produse preponderant de germeni extracelulari, piogeni (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), enterovirusuri, *H. pylori*, *Giardia* [4].

Examenul clinic al acestor pacienți pune în evidență amigdale atrofice/hipotrofice, ganglioni limfatici nepalpabili, hipotrofie ponderala, artrita ș.a.

Examenul paraclinic relevă o hemoleucogramă normală sau cu o neutropenie. Modificări pot fi observate în imunograma: IgA scăzut, IgG scăzut, IgM crescut, normal, scăzut, dar nu trebuie exista forme cu IgM, IgG, IgA normale [1,2]. Există

situații particulare când în imunogramă cantitatea de imunoglobuline poate fi normală, dar din păcate nici așa indici nu pot exclude o imunodeficiență, întrucât poate fi vorba de deficite ale subclaselor IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) sau deficite specifice de anticorpi. O altă metodă de diagnostic, care nu trebuie ignorată în algoritmul de abordare a imunodeficiențelor este flowcitometrie, acolo unde în cazul deficitelor de anticorpi poate fi înregistrat un număr scăzut/normal de limfocite B [1-5].

După cum a fost menționat mai sus infecțiile cu diferită localizare sunt una din principale manifestări ale imunodeficiențelor prin deficit de anticorpi, respective investigațiile imagistice sunt la ordinea de zi în cazul acestor pacienți. Sunt pe larg utilizate, când sunt indicații, radiografia și computer tomografia, pentru diagnosticul pneumoniei lobare, bronhopneumoniei, bronșectaziilor sau voalare sinusurilor în sinuzite. În cazul pacienților peste 5 ani este necesară monitorizarea funcției respiratorii prin probe funcționale [4,5].

Imunodeficiențele prin deficit de anticorpi aduc cu sine o multitudine de complicații, întâietate având cele infecțioase, unde din cauza infecțiilor respiratoria frecvente și severitatea acestora e posibilă pierderea de parenchim pulmonar, bronșectazii sau disfuncție ventilatorie restrictive. Acestea duc în timp la o insuficiență respiratorie cronică care aduce după sine afectare cardiac prin cord pulmonar. Alte complicații infecțioase sunt: sinuzita cronică, otomastoidita, meningita otogenă, meningo-encefalite cu enterovirusuri (nu întotdeauna legate de nivelul de IgG) [7].

În imunodeficiențele primare prin deficit de anticorpi, din cauza stopării la un anumit nivel formarea limfocitului B, rezultă limfocitele B imature, care sunt producătoare de autoanticorpi care condiționează maladiile autoimune, în special citopenii, artrite asemănătoare Artritei idiopatice juvenile și tiroidită Hashimoto [1-3].

Tratamentul acestor entități, ca și în cazul tuturor imunodeficiențelor primare este complex și necesită implicarea echipei multidisciplinare. De primă intenție este tratamentul substitutiv cu imunoglobuline intravenoase, care se efectuează la fiecare 3-

4 săptămâni, doza acesteia variind în funcție de Ig înainte de următoarea perfuzie, numărul, felul și severitatea infecțiilor, creșterea și dezvoltarea copilului. Pentru prevenirea infecțiilor se utilizează și profilaxie antibiotică [6].

Forme speciale de IDP cu deficit de anticorpi

Deficitul selectiv de IgA reprezintă cel mai frecvent tip de imunodeficiență prin deficit de anticorpi (1:400 - 1:800). Per general acești pacienți sunt asimptomatici, fiind descoperiți întâmplător. Conform studiilor se consideră că cei simptomatici ar asocia și alte defecte, mai frecvent deficit de subtipuri IgG. Din posibilele manifestări fac parte infecțiile acute de căi respiratorii superioare și inferioare, enterite, infecții genitourinare, boli autoimune, asociere frecventă cu celiachia [8].

În examinările paraclinice IgG și IgM sunt normale, inclusiv anticorpi vaccinali, fiind depistat doar un deficit de IgA mai mic de 0.07 g/l. Se consideră că deficitul selectiv de IgA, mai ales cel asociat cu deficit de subunități IgG în timp să evolueze spre imunodeficiență comună variabilă [3-5,8].

Chiar dacă se prezintă ca o imunodeficiență asimptomatică, acești pacienți sunt în grupul de risc pentru posibile reacții transfuzionale (prin anticorpi anti IgA de tip IgE).

Agamaglobulinemia X-linkată (boala Bruton) reprezintă o deficiență rară de anticorpi cauzată de defecte în dezvoltarea celulelor B și caracterizată prin număr scăzut sau absent de celule B, hipogammaglobulinemie marcată și susceptibilitate crescută la infecții, debutul manifestărilor clinice e de obicei după 6-9 luni. În cazul acestor pacienți este foarte importantă anamneza erodocolaterală, unde se găsesc probleme asemănătoare la unchii, nepoții și verișorii pe linie maternă [8].

Manifestarea de bază este reprezentată de infecții recurente cu pneumococ, H.influenzae, Giardia. La examenul obiectiv se pun în evidență amigdale hipo/atrofice și ganglioni limfatici nepalpabili.

Paraclinic, în imunogramă se înregistrează nivele IgG, IgA, IgM, IgE cu >2SD sub valorile normale și un număr scăzut de limfocite B (CD19) în imunofenotiparea

limfocitară. Diagnosticul definitiv se stabilește prin metode molecular-genetice prin depistarea defectului în gena Btk (Bruton tyrosine kinase) [1,2].

Hiper-IgM a fost folosit pentru a descrie un grup de imunodeficiențe caracterizate prin afectarea recombinării cu comutare de clasă cu niveluri caracteristice crescute de IgM și niveluri scăzute de izotipuri IgG, IgA și IgE. Acestea pot fi determinate X-linkat sau autosomal recesiv.

Manifestările clinice în cazul acestui grup sunt comune tuturor imunodeficiențelor prin deficit de anticorpi, doar că din cauza asocierii defectelor limfocitelor T acești pacienți prezintă risc majorat pentru malignități și boli autoimune. În plan de tratament substituția cu imunoglobuline intravenoase sau subcutane este suficientă în majoritatea cazurilor [3,4].

Imunodeficiența comună variabilă este cea mai frecventă imunodeficiență primară care necesită atenție medicală și tratament. Debut manifestărilor este la 15-35 de ani prin infecții sinopulmonare cu patogeni obișnuiți, cu un risc crescut pentru malignități și patologii autoimune. Acești pacienți prezintă nivel scăzut de anticorpi vaccinali, iar în imunogramă un nivel scăzut de IgG și isohemaglutinine, cu nivele variabile de IgM și IgA. Limfocitele B sunt normale fenotipic (în majoritatea cazurilor). Tratamentul utilizat în imunodeficiența comună variabilă este substituția cu imunoglobuline și antibioticoterapie profilactică [6].

Hipogamaglobulinemia tranzitorie a primei copilării, o altă entitate a imunodeficiențelor prin deficit de anticorpi care se caracterizează prin maturare tardivă a producției de IgG la sugarul > 6 luni cu o IgG extrem de scăzută (>2 DS sub medie) și IgA, IgM normale sau scăzute. În general acești pacienți prezintă răspuns bun la vaccinare. Clinic se caracterizează prin infecții medii, rar severe, cu risc crescut de otită și sinuzită. Management se întreprinde în cazul pacienților simptomatici, prin amânarea intrării în colectivitate și antibiotic profilactic, imunoglobulină intravenoasă pe scurt timp, majoritatea pacienților recuperându-se la ~ 2-4 ani [1-4].

Concluzie

Recunoașterea și diagnosticul precis al formelor mai ușoare de deficit de anticorpi sunt, de asemenea, de mare importanță. Majoritatea acestor pacienți vor beneficia de terapie cu antibiotice precoce și agresivă. Unii pacienți necesită prevenție cu profilaxie cu antibiotice sau înlocuire cu imunoglobuline, care pot întrerupe ciclul infecției recurente, ducând adesea la o calitate a vieții mult îmbunătățită.

Bibliografie

1. Durandy, Anne, Sven Kracker, and Alain Fischer. "Primary antibody deficiencies." *Nature Reviews Immunology* 13.7 (2013): 519-533.
2. Fried, Ari J., and Francisco A. Bonilla. "Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections." *Clinical microbiology reviews* 22.3 (2009): 396-414.
3. Wood, P., et al. "Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review." *Clinical & Experimental Immunology* 149.3 (2007): 410-423.
4. Chapel, H. M. "Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus Panel for the Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiencies." *BMJ: British Medical Journal* 308.6928 (1994): 581.
5. Seymour, B., J. Miles, and M. Haeney. "Primary antibody deficiency and diagnostic delay." *Journal of clinical pathology* 58.5 (2005): 546-547.
6. Gardulf, Ann. "Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies." *BioDrugs* 21.2 (2007): 105-116.
7. Schussler, Edith, Mary B. Beasley, and Paul J. Maglione. "Lung disease in primary antibody deficiencies." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 4.6 (2016): 1039-1052.
8. Van Der Burg, Mirjam, et al. "New frontiers of primary antibody deficiencies." *Cellular and Molecular Life Sciences* 69.1 (2012): 59-73.