A organização global que trabalha para melhorar a qualidade de vida das pessoas com imunodeficiências primárias.

info@ipopi.org

www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005

IMMUNE DEFICIENCY FOUNDATION

Direitos de Autor, 2007, Immune Deficiency Foundation, USA
O Guia do Doente e da Famìlia da IDF, do qual este material foi autorizado, foi apoiado pela Baxter Healthcare Corporation.

Tipolitografia ARONA www.tipolito-ala.it

IPOPI

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO CROMOSSOMA X

Biotherapies for Life™ CSL Behring

Esta publicação foi possível graças ao generoso subsídio educacional da CSL Behring AG.

AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO CROMOSSOMA X

Esta brochura é para ser usada pelos pacientes e pelas suas famílias e não deve substituir o aconselhamento de um imunologista clínico.

Agamaglobulinemia Ligada Ao Cromossoma X

Também disponível:

DOENÇA GRANULOMATOSA CRÓNICA

IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE

IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

SÍNDROME DE HIPER-IgM

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it

AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO CROMOSSOMA X

O defeito básico na Agamaglobulinemia Ligada ao Cromossoma X é uma falha nos precursores dos linfócitos B, que não permite que se transformem em linfócitos B e por fim em plasmócitos. Uma vez que não possuem as células responsáveis pela produção de imunoglobulinas, estes doentes apresentam graves deficiências de imunoglobulinas.

DEFINIÇÃO

A Agamaglobulinemia Ligada ao X (XLA) foi descrita pela primeira vez em 1952 pelo Dr. Ogden Bruton. Esta doença, por vezes denominada de Agamaglobulinemia de Bruton ou Agamaglobulinemia Congénita, foi uma das primeiras imunodeficiências a ser identificada. A XLA é uma imunodeficiência hereditária, na qual os doentes não possuem a capacidade de produzir anticorpos.

Os anticorpos são uma parte integral do mecanismo de defesa do corpo contra certos microrganismos (bactérias e vírus, por exemplo); são importantes na recuperação de infecções e também protegem contra infecções recorrentes. Quando microrganismos, como as bactérias, atingem uma membrana mucosa ou entram no corpo, as moléculas de anticorpos específicas para esse microrganismo fixam-se à superfície do microrganismo. A fixação do anticorpo à superfície de um microrganismo pode ter efeitos benéficos para a pessoa. Alguns microrganismos têm primeiro de se fixar às células do corpo antes de poderem causar uma infecção e os anticorpos evitam que o microrganismo se fixe às células. Um anticorpo à superfície de alguns microrganismos também fará activar outras defesas do corpo (como, por exemplo, um grupo de proteínas sanguíneas a que se dá o nome de complemento sérico) que podem eliminar directamente as bactérias ou vírus. Por fim, as bactérias revestidas com anticorpos são mais facilmente ingeridas e eliminadas pelos glóbulos

brancos (fagócitos) do que as bactérias que não estão revestidas com anticorpos. Todas estas acções evitam que os microrganismos invadam os tecidos onde podem causar infecções graves.

O defeito básico na XLA é uma incapacidade do doente de produzir anticorpos. Os anticorpos são proteínas produzidas por células especializadas do corpo, chamadas "plasmócitos". O desenvolvimento dos plasmócitos progride de uma forma ordenada a partir das células estaminais localizadas na medula óssea. As células estaminais dão origem a linfócitos imaturos, aos quais se dá o nome de "linfócitos pró-B". Os linfócitos pró-B dão origem aos linfócitos pré-B, que por sua vez originam os linfócitos B. Cada linfócito B apresenta na superfície da sua célula a imunoglobulina que é capaz de produzir. Esta imunoglobulina da superfície da célula pode unir-se a substâncias estranhas chamadas "antigénios". Quando o linfócito B entra em contacto com o seu antigénio específico transforma-se num plasmócito que produz anticorpos. Cada linfócito B produz um anticorpo (ou imunoglobulina) ligeiramente diferente, para permitir ao organismo reagir a milhões de substâncias estranhas diferentes. Existem anticorpos especificamente concebidos para combinar com cada microrganismo – muito semelhante a um modelo chave - fechadura.

A maioria dos doentes com XLA têm precursores de linfócitos B, mas muito poucos se desenvolvem para se transformarem em linfócitos B. Assim, o defeito subjacente na XLA é uma falha nos precursores do linfócito B, que não permite a sua diferenciação. Os doentes com XLA têm mutações no gene necessário ao desenvolvimento normal dos linfócitos B. Este gene, descoberto em 1993, é denominado de BTK (do inglês, Bruton's Tyrosine Kinase) ou tirosina-cinase de Bruton, em homenagem ao médico que descobriu a doença, o Coronel Ogden Bruton. Tal como o nome da doença sugere, o gene BTK localiza-se no cromossoma X.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os doentes com Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) tendem a desenvolver

infecções devido à sua falta de anticorpos. Geralmente, as infecções ocorrem perto ou nas membranas mucosas, como por exemplo no ouvido médio, seios perinasais e pulmões, mas nalguns casos podem também envolver outros órgãos. Assim, os doentes com XLA podem ter infecções que afectam os seios perinasais (sinusite), os olhos (conjuntivite), os ouvidos (otite), os brônquios (bronquite) ou o próprio pulmão (pneumonia). As infecções gastrointestinais podem também ser um problema, em especial quando provocadas pelo parasita Giardia lamblia. A Giardia pode causar dores abdominais, diarreia, atraso de crescimento ou a perda por via intestinal de proteínas séricas, como as imunoglobulinas. Alguns doentes com XLA também têm infecções cutâneas.

Nos doentes sem anticorpos, qualquer uma destas infecções pode invadir a circulação sanguínea e espalhar-se para outros órgãos, como os ossos, as articulações ou o cérebro. As infecções nos doentes com XLA são geralmente causadas por microrganismos que, nas pessoas normais, são eliminados ou desactivados de forma muito eficaz pelos anticorpos. As bactérias que mais frequentemente causam infecções são o pneumococo, o estreptococo, o estafilococo e o Hemophilus influenzae. Alguns tipos específicos de vírus também podem causar infecções graves nestes doentes.

Nos exames físicos, a maioria dos doentes com XLA possuem amígdalas e gânglios linfáticos muito pequenos. Isto deve-se ao facto de uma grande parte das amígdalas e dos gânglios linfáticos ser constituída por linfócitos B. Na ausência de linfócitos B, estes tecidos têm um tamanho muito reduzido.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da XLA deve ser considerado em qualquer rapaz com infecções bacterianas graves ou recorrentes, em particular se apresenta amígdalas e gânglios linfáticos pequenos ou se não os possui.
O primeiro exame de rastreio deve ser um doseamento de imunoglobulinas séricas. Na maioria dos doentes com XLA, todas as imunoglobulinas (IgG,

IgM e IgA) estão marcadamente reduzidas ou indetectáveis. Contudo, existem excepções, alguns doentes produzem baixa quantidade de IgM ou IgG. Além disso, os bebés normais produzem somente pequenas quantidades de imunoglobulinas nos primeiros meses de vida, tornando-se difícil distinguir um bebé normal, com um atraso normal na produção de imunoglobulinas, de um bebé com uma verdadeira imunodeficiência. Se as imunoglobulinas séricas forem baixas ou se o médico tiver fortes suspeitas do diagnóstico de XLA, o número de células B no sangue periférico deve ser quantificado. Uma percentagem baixa de células B (quase inexistentes) no sangue é o resultado laboratorial mais característico e fiável nos doentes com XLA.

Se um bebé de sexo masculino tiver um irmão, primo materno ou tio materno com XLA, o recém-nascido corre o risco de ter XLA e o seu médico deve determinar a percentagem de células B no sangue, de forma a que o tratamento possa ser iniciado antes da criança afectada adoecer.

O diagnóstico de XLA pode ser confirmado demonstrando-se a ausência da proteína BTK nos monócitos ou plaquetas, ou pela detecção de uma mutação do gene BTK no ADN. Quase todas as famílias apresentam uma mutação diferente no BTK, contudo, os elementos da mesma família têm normalmente a mesma mutação.

HEREDITARIEDADE

A Agamaglobulinemia Ligada ao X (XLA) é uma doença genética e pode ser herdada na família, como uma característica recessiva ligada ao cromossoma X. É importante saber o tipo de transmissão hereditária, de forma a que a família possa compreender melhor a razão pela qual a criança foi afectada, o risco de crianças posteriores poderem ser afectadas e as implicações para os outros membros da família.

Estando identificado o gene exacto que causa a XLA, é hoje possível examinar as irmãs de um doente com XLA e outras mulheres da família,

como as tias maternas da criança, para determinar se são portadoras da doença. As mulheres portadoras da XLA não apresentam sintomas, mas têm 50% de hipóteses de transmitir a doença a cada um dos seus filhos. Nalguns casos, também é possível determinar se um feto de uma mulher portadora da XLA irá nascer com XLA. Actualmente, estes testes genéticos são realizados em apenas alguns laboratórios.

TRATAMENTO

Actualmente não existe cura para os doentes com Agamaglobulinemia Ligada ao X (XLA). O gene mutado não pode ser reparado ou substituído, nem pode ser induzida a maturação dos precursores do linfócito B em linfócitos B e plasmócitos. Contudo, podem ser administrados aos doentes com XLA alguns dos anticorpos que não possuem. Os anticorpos são fornecidos sob a forma de concentrado de imunoglobulinas e podem ser administrados, directamente, na circulação sanguínea (via intravenosa) ou sob a pele (via subcutânea). As preparações de imunoglobulinas contêm anticorpos para uma grande variedade de microrganismos, que substituem os anticorpos que o doente com XLA não pode produzir. As imunoglobulinas são particularmente eficazes na prevenção de formas graves das infecções. Alguns doentes beneficiam do uso diário de antibióticos orais para os proteger de infecções.

Os doentes com XLA não devem receber qualquer vacina de vírus vivo, como por exemplo a vacina viva contra a poliomielite ou a vacina VASPR contra o sarampo, papeira e rubéola. Apesar de raro, é possível que em doentes com Agamaglobulinemia as vacinas vivas (em particular a vacina oral contra a poliomielite) possam transmitir as doenças para cuja prevenção foram concebidas.

EXPECTATIVAS

A maioria dos doentes com Agamaglobulinemia Ligada ao X (XLA) que recebem regularmente imunoglobulina conseguem levar vidas

relativamente normais. Não precisam de estar isolados ou limitados nas suas actividades. A participação activa em desportos de equipa deve ser encorajada. De vez em quando, as infecções poderão exigir alguma atenção extra, mas as crianças com XLA podem participar em todas as actividades regulares escolares e extracurriculares e, quando adultos, podem ter carreiras produtivas e constituir família. Deve-se encorajar, e esperar, que tenham um estilo de vida totalmente activo!