

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



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

ALA
Tipolitografia
ARONA
www.tipolito-ala.it



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

SÍNDROME
DE HIPER-IGM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

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

SÍNDROME DE HIPER-IgM

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

Síndrome de Hiper-Igm



Também disponível:

AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO CROMOSSOMA X

DOENÇA GRANULOMATOSA CRÓNICA

IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE

IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

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



SÍNDROME DE HIPER-IgM

Os doentes com Síndrome de Hiper-IgM (SHIGM) não têm capacidade de produzir anticorpos (imunoglobulinas) IgG, IgA e IgE a partir da IgM. É portanto característica desta doença a diminuição dos níveis séricos da IgG, IgA e IgE e níveis normais ou elevados de IgM. Diferentes defeitos genéticos foram já identificados no Síndrome de Hiper-IgM. A forma mais frequente é hereditária, ligada ao cromossoma X, afectando apenas o sexo masculino. As outras formas descritas são na maioria hereditárias, autossómicas recessivas, afectando ambos os sexos.

DEFINIÇÃO

Os doentes com Síndrome de Hiper-IgM (SHIM) têm uma incapacidade de produção de anticorpos IgG, IgA e IgE a partir dos anticorpos IgM. Como resultado, os doentes com esta imunodeficiência primária apresentam diminuição dos níveis séricos de IgG e IgA e níveis de IgM normais ou elevados. Os linfócitos B para produzirem os anticorpos IgM necessitam de ajuda e interação com os linfócitos T, a fim de mudar a produção de anticorpos IgM para IgG, IgA e IgE. A síndrome de Hiper IgM resulta de uma variedade de defeitos genéticos que afetam a interacção entre linfócitos T e linfócitos B.

A forma mais comum de SHIM resulta de um defeito ou deficiência de uma proteína que se encontra na superfície dos linfócitos T activados. A proteína designada de "CD40 ligando", uma vez que se liga a uma proteína em linfócitos B chamado CD40. O CD40 ligando é produzida por um gene presente no cromossoma X. Portanto, esta imunodeficiência primária é uma doença hereditária ligada ao X recessiva e encontrada somente em crianças do sexo masculino. Como consequência da sua deficiência no CD40 ligando, os linfócitos T dos doentes são incapazes

Síndrome de Hiper-Igm

de induzir a mudança da produção de IgG, IgA e IgE a partir da IgM, pelos linfócitos B. Além disso, CD40 ligando é importante para outras funções dos linfócitos T e, por isso, doentes com SHIM ligada ao X também têm um defeito em algumas das funções protectoras dos linfócitos T.

Outras formas de SHIM são herdadas, autossómicas recessivas e observadas em ambos os sexos. São já conhecidas as bases moleculares para algumas das outras formas de SHIM. Estas resultam de defeitos nos genes que estão envolvidos na via do sinal do CD40. Os defeitos genéticos do CD40, são muito raros e foram apenas descritos em poucas famílias. A doença resultante é idêntica à forma ligada ao X porque, embora o CD40 ligando esteja presente nos linfócitos T, o CD40 normalmente presente nos linfócitos B e outras células do sistema imunológico, nestes casos não está presente ou não funciona normalmente. Foram já identificados em doentes com SHIM dois outros genes (AID e UNG), que estão envolvidos na produção de IgG, IgA e IgE pelos linfócitos B. Uma vez que a função destes genes está limitada ao desvio da produção de anticorpos, as outras funções dos linfócitos T relacionadas com o CD40 ligando não são afectadas e esses doentes têm menos probabilidades de ter infecções causadas por organismos que são controladas pelas células T.

Recentemente, outro defeito em um gene no cromossoma X, que é necessário para a activação da molécula sinalizadora NF- κ B, foi identificada numa forma de SHIM, associado a doença cutânea designada displasia ectodermal. Os doentes têm imunodeficiência e cabelo raro e dentes cónicos entre outras anormalidades. O NF- κ B B é activado pelo CD40 e é necessária para a via sinalizante de que resulta no desvio de anticorpos. O NF- κ B é também activado por outras vias de sinais, que são importantes no combate às infecções. Portanto, estes rapazes afectados são susceptíveis a uma variedade de infecções graves.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A maioria dos doentes com SHIM desenvolve sintomas clínicos durante



o primeiro ou segundo ano de vida. O problema mais frequente é um aumento da susceptibilidade a infecções recorrentes incluindo infecções do aparelho respiratório inferior e superior. Os agentes infecciosos mais frequentes são bactérias. Uma variedade de outros microorganismos também podem causar graves infecções. Por exemplo, pneumonia por *Pneumocystis jiruvesi* (carinii), uma infecção oportunista que é relativamente comum durante o primeiro ano de vida e sua presença pode ser o primeiro indício de que a criança tenha uma forma de SHIM ligada ao X. As infecções pulmonares também podem ser causadas por vírus, como Cytomegalovirus e fungos, como *Cryptococcus*. As queixas gastrointestinais, mais frequentes relatados em alguns doentes são a diarreia e mal absorção. Um dos principais organismos causando sintomas gastrointestinais no SHIM ligada ao X é o *Cryptosporidium* que pode causar uma doença grave do fígado denominada colangite esclerosante.

Cerca de metade dos doentes com SHIM ligado ao X desenvolvem neutropenia (diminuição do número de glóbulos brancos no sangue), transitoria ou persistente. A causa da neutropenia é desconhecida, embora a maioria dos doentes respondem ao tratamento com a factor estimulante de colônias, G-CSF. A neutropenia é frequentemente associada com úlceras orais, proctite (inflamação e ulceração do recto) e infecções cutâneas. O aumento dos gânglios é visto com maior frequência em doentes com forma de SHIM autossomica recessiva em relação à maioria das outras causas de imunodeficiência primária. Como resultado, os doentes têm muitas vezes hipertrofia da amígdalas, um aumento do baço e do fígado, e aumento dos gânglios linfáticos. As doenças auto-imunes podem também ocorrer em pacientes com SHIM. Podem manifestar-se como artrite crónica, baixa de plaquetas (trombocitopenia), anemia hemolítica, hipotireoidismo ou doença renal.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SHIM ligado ao X deve ser considerada em qualquer criança do sexo masculino apresentando hipogamaglobulinemia, caracterizada por

Síndrome de Hiper-Igm

baixa ou ausência de IgG e IgA e com níveis normais ou elevados de IgM. É característica desta doença a ausência de expressão do CD40 ligando nas células T activadas. No entanto, alguns doentes com outras formas de imunodeficiência podem ter acentuada diminuição da expressão de CD40 ligando, mas sem alterações no gene CD40 ligando. Portanto, o diagnóstico definitivo de SHIM ligada ao X depende da identificação de uma mutação genética que afecta o CD40 ligando. Este tipo de análises de ADN pode ser efectuado em vários laboratórios especializados.

As formas autossómicas recessivas de SHIM devem ser investigadas se o doente apresentar um quadro clínico com as características d SHIM ligada ao X mas do sexo feminino e/ou o gene CD40 ligando normal, com expressão normal nos linfócitos T activados.

A Displasia ectodérmica com imunodeficiência, é uma outra forma de SHIM ligado ao X, deve ser investigada se o doente tem características de ectodermal displasia (excabeloraroedentescónicos) e infecções recorrentes, com níveis séricos normais ou/e elevados de IgM e baixa de IgG, IgA e IgE.

O diagnóstico de diferentes formas de SHIM autossômico recessivo ou da Displasia ectodérmica com imunodeficiência, devem ser confirmados através da análise das mutações dos genes conhecidas como a causa destas doenças.

HEREDITARIEDADE

O SHIM ligado ao X e a Displasia ectodérmica com imunodeficiência são doenças recessivas ligadas ao cromossoma X. Por este motivo apenas os rapazes são afectados. Uma vez que estas doenças são hereditárias transmitidas como forma recessiva ligada ao X, pode haver irmãos ou tios maternos (irmãos da mãe), que têm quadros clínicos semelhantes. Como noutras doenças ligadas ao X, pode existir membros da família sem a doença.

Uma vez que nas formas autossómicas recessivas são



necessário que ambos os cromossomos estejam afectadas, estas formas são menos frequentes do que as ligadas ao X. No caso da mutação do gene numa determinada família ser conhecida, é possível fazer o diagnóstico pré-natal e o teste a familiares para avaliar a existência de portadores da mutação.

TRATAMENTO

Os doentes com SHIM têm uma grave deficiência de IgG. O tratamento regular com terapêutica substitutiva com imunoglobulina intravenosa ou subcutânea cada 3 a 4 semanas é eficaz na diminuição do número de infecções. A imunoglobulina substitui a falta IgG e muitas vezes resulta numa redução ou normalização dos níveis séricos de IgM. Uma vez que os doentes com a SHIM ligada ao X têm também uma maior susceptibilidade a pneumonias a *Pneumocystis jervesi* (*carinii*), é recomendado o tratamento preventivo ou profilático para infecção a *Pneumocystis*, com trimetoprim - sulfametoxazol (Bactrim, Septrim), imediatamente após o diagnóstico. Por vezes observa-se um melhoria da neutropénia com o tratamento com imunoglobulina. Nos casos de neutropénia persistente esta pode melhorar com terapêutica com factor estimulante de colónia de granulócitos (G-CSF). No entanto, o tratamento com G-CSF deve ser apenas realizado em doentes seleccionados e não é geralmente recomendado o tratamento com G-CSF a longo prazo. À semelhanças de outros casos com imunodeficiência primária grave, os doentes com SHIM ligado ao X, não devem receber vacinas de vírus vivos já que existe a possibilidade remota da estirpe do vírus da vacina poder causar doença. É também importante tomar medidas para diminuir o risco de contaminação da água potável com *Cryptosporidium*, pois a exposição a este microorganismo pode causar graves sintomas gastrointestinais e doença hepática crónica. A família deve contactar as autoridades locais responsáveis pelo abastecimento de água e questionar sobre a segurança da água e se foram realizados testes para o *Cryptosporidium*.

Doentes com SHIM ligados ao X têm defeitos de linfócitos T, para além

da deficiente função dos anticorpos e tal como acontece nos casos de Displasia ectodérmica com imunodeficiência também têm outros defeitos no seu sistema imunitário. O tratamento com imunoglobulina pode não proteger totalmente estes doentes contra todas as infecções. Nos últimos anos têm sido defendido o transplante de medula óssea ou transplante de células estaminais do sangue umbilical. Mais de uma dúzia de doentes com SHIM ligado ao X efectuaram com sucesso transplante da medula óssea de um irmão HLA idêntico. Assim será possível a cura definitiva para esta doença. Também foram realizados com sucesso transplante de células estaminais do cordão umbilical, com compatibilidade total ou parcial, resultando numa completa reconstituição imunológica. O transplante de dadores não relacionados têm tido sucesso próximo dos transplantes com irmãos. Medicamentos imunossupressores ou doses baixas de radiação ionizante são normalmente exigidos no transplante uma vez que os doentes com a XHIM podem ter respostas eficaz das células T contra o órgão de transplantes de medula óssea.

EXPECTATIVAS

Embora os doentes com Síndrome de Hiper-IgM podem ter defeitos na produção de anticorpos IgG e IgA e, em alguns aspectos da função dos seus linfócitos T (no caso do SHIM ligado ao X), existem várias terapêuticas eficazes, que permite que essas crianças crescem e sejam adultos felizes e bem sucedidos.