

:: Ciężki złożony niedobór odporności

Orpha number: ORPHA 183660

Definicja choroby:

Ciężki złożony niedobór odporności (severe combined immunodeficiency, SCID) obejmują grupę rzadkich monogenowych pierwotnych niedoborów odporności cechujących się brakiem aktywnych obwodowych limfocytów T, co prowadzi do ciężkich zakażeń dróg oddechowych o wczesnym początku oraz i niedostatecznego przyrostu masy ciała i wzrostu. W zależności od fenotypu immunologicznego, omawiane niedobory odporności klasyfikowane są jako SCID z brakiem limfocytów T ale z obecnością limfocytów B (T-B+ SCID; zob. to hasło) lub SCID z brakiem zarówno limfocytów T i B (T-B- SCID; zob. to hasło). Obie te grupy obejmują kilka postaci, z obecnością naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) lub ich brakiem.

Epidemiologia:

Ogólna częstość występowania jest szacowana na 1 na 50 000 żywych urodzeń, ale występują różnice w zależności od regionu świata; częstość występowania jest większa w populacjach, w których współczynnik pokrewieństwa jest wyższy. Choroba dotyka więcej osób płci męskiej z powodu wariantu związanego z chromosomem X (T-B+ SCID z powodu niedoboru łańcucha gamma, T-B+ SCID due to gamma chain deficiency; zob. to hasło), które stanowi około 30% przypadków SCID w krajach zachodnich.

***Opis kliniczny:**

Objawy SCID występują zazwyczaj w pierwszych miesiącach życia w postaci niedostatecznego przyrostu masy ciała i wzrostu, ciężkich zakażeń (zapalenie płuc, zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica), nawracających lub nieustępujących pleśniawek, przewlekłej biegunki i(lub) braku węzłów chłonnych. U pacjentów występuje zwiększona podatność na zakażenia oportunistyczne (na ogół dróg oddechowych i jelit), najczęściej wywołanych przez *P. jiroveci*, niektóre wirusy (np. *Cytomegalovirus*, adenowirusy) i grzyby. Łysienie i wysypki skórne mogą występować w zależności od postaci niedoboru (np. SCID z powodu niedoboru łańcucha gamma lub SCID z powodu niedoboru JAK3 - SCID due to JAK3 deficiency; zob. to hasło). W odpowiedzi na szczepienie lub naturalne zakażenie, chorzy nie wytwarzają swoistych przeciwciał. Mogą występować także objawy niezwiązane z układem odpornościowym, np. niedorozwój układu nerwowego, głuchota odbiorcza oraz zaburzenia wątrobowe (SCID z powodu niedoboru deaminazy adenozykowej (ADA) - SCID due to adenosine deaminase (ADA) deficiency; zob. to hasło), dysgeneza siatkówki (reticular dysgenesis; zob. to hasło), u innych może wystąpić małogłowie z opóźnieniem rozwoju układu nerwowego (np. zespół LIG4 - LIG4 syndrome; zob. to hasło).



***Etiologia**

Postać związana z chromosomem X spowodowana jest mutacjami w *IL2RG* (Xq13), genie kodującym wspólny łańcuch gamma. Dotychczas zidentyfikowano mutacje w około 15 genach związanych z innymi postaciami SCID, z których wszystkie dziedziczą się autosomalnie recesywnie.

Metody diagnostyczne:

Rozpoznanie oparte jest na stwierdzeniu limfopenii i znacznego obniżenia liczby limfocytów T. W 50% przypadków zachodzi przemieszczenie matczynych limfocytów T przez łożysko. Wtedy choć liczba limfocytów T może pozostać w normie, krążące limfocyty T mają fenotyp aktywowany (eksprymują marker CD45RO, podczas gdy u zdrowych niemowląt ekspresjonowany jest marker CD45RA). Poziomy krążących limfocytów B i NK mogą być pomocne w lepszym sprecyzowaniu podłoża SCID, co można potem potwierdzić badaniami genetycznymi. Badanie przesiewowe noworodków w kierunku SCID jest już możliwe. Jest ono oparte na pomiarze poziomu episomalnych kolistych cząsteczek DNA powstających podczas rearanżacji receptorów antygenowych limfocytów T (T-cell receptor excision circles, TRECs) w wysuszonych kroplach krwi pobranych na bibułę od noworodka.

Rozpoznanie różnicowe:

Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne złożone zaburzenia limfocytów B i T, zespół DiGeorge'a, wrodzony zespół TORCH, agammaglobulinemia związana z chromosomem X lub dziedziczona autosomalnie recesywnie oraz inne formy hipogammaglobulinemii (zob. te hasła).

Rozpoznanie prenatalne:

Rozpoznanie prenatalne jest możliwe i może pozwolić na przygotowania do przeszczepu szpiku kostnego.

Poradnictwo genetyczne:

Należy proponować poradnictwo genetyczne i, jeśli podłoże genetyczne jest znane, zalecane jest badanie prenatalne (biopsja kosmówki).

Postępowanie i leczenie:

Leczenie jest oparte na stosowaniu ciągłej profilaktyki antybiotykowej, substytucji immunoglobulin oraz ścisłym przestrzeganiu zasad higieny. Niemniej, trwałe wyleczenie wymaga regeneracji układu immunologicznego, najczęściej przez alogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych. Wykazano, że terapia genowa jest skuteczna u chorych w niedoborem ADA i SCID związanym z chromosomem X. W tym przypadku, skuteczna jest też suplementacja enzymowa.

Rokowanie:

Bez leczenia, SCID zazwyczaj prowadzi do ciężkich zakażeń i zgonu przed ukończeniem drugiego roku życia. Jeżeli w pierwszych miesiącach życia zostanie przeprowadzony



przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych pobranych od rodzeństwa o pełnej zgodności HLA, przeżywalność odległa może przekroczyć 90%.

Ekspert-recenzent: prof. Luigi NOTARANGELO

Data: luty 2013

Tłumaczenie: grudzień 2013

Streszczenie to zostało przetłumaczone dzięki wsparciu finansowemu UE „Development of the European portal of rare diseases and orphan drugs – Orphanet Europe”



Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.
