

Agamaglobulinemie congenitală X-linkată Bruton. Studiu de caz

X-linked bruton congenital agammaglobulinemia.

Case report

Dr. ȘTEFANA MARIA MOISĂ¹, Conf. Dr. AURICA RUGINĂ², Prof. Dr. EVELINA MORARU², Prof. Dr. STELA GOȚIA², Prof. Dr. MARIAN BURLEA³

¹Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

²Clinica a II-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgențe Copii „Sfânta Maria”, Iași

³Clinica a V-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgențe Copii „Sfânta Maria”, Iași

REZUMAT

Agamaglobulinemia este o deficiență a celulelor B cauzată de mutațiile genei tirozin-kinază. Acest articol prezintă cazul unui băiat în vârstă de 2 ani și 6 luni, cu un istoric de infecții respiratorii multiple, asociate cu sindromul malabsorbției. Pacientul s-a prezentat în urma unor simptome de artrită. După ce a fost realizată o electroforeză a proteinelor, nivelurile extrem de scăzute ale fracțiunilor gama au indicat o imunodeficiență ascunsă. Analiza genelor a fost făcută la Departamentul de Imunologie Pediatrică al Universității Debrecen, Ungaria, putând fi astfel determinat diagnosticul final. Artrita și simptomele respiratorii s-au îmbunătățit după tratamentul imunoglobulinic.

Cuvinte cheie: agamaglobulinemia X-linkată, sindromul malabsorbției, artrită.

ABSTRACT

Congenital agammaglobulinemia is a B-cell deficiency caused by tyrosin-kinase gene mutations. This article presents the case of a 2 years and 6 months old boy with a history of multiple respiratory infections, who also associates a malabsorption syndrome. The patient presented for symptoms of arthritis. After performing protein electrophoresis, the extremely low gamma fraction pointed out a hidden immunodeficiency. Gene analysis was performed in the Department of Pediatric Immunology of Debrecen University, Hungary and thus the final diagnose was determined. Arthritis and respiratory symptoms improved after immunoglobulin treatment.

Key words: X-linked agammaglobulinemia, malabsorption syndrome, arthritis.

INTRODUCERE

Agamaglobulinemia congenitală X-linkată a fost prima imunodeficiență înțeleasă în detaliu, în anul 1952. Această boală reprezintă modelul de studiu al deficiențelor celulelor B, fiind caracterizată prin oprirea în dezvoltarea limfocitelor

B, ceea ce duce la hipogamaglobulinemie severă. (1) Agamaglobulinemia X-linkată este cauzată de mutații în gena tirozin-kinazei specifice limfocitului B (Btk) (2) și se transmite ca o boală recesivă X-linkată (3). Gena Btk se găsește pe brațul lung al cromozomului X (Xq22) (4, 5). □

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul R.S.E, de sex masculin, în vârstă de 2 ani și 6 luni, internat în Clinica II Pediatrie a Spitalului de Copii „Sfânta Maria” din Iași, în perioada 25.09.2007-23.10.2007, prin transfer de la Spitalul Bacău, polispitalizat în trecut pentru infecții recurente pulmonare și intestinale, provine din mediu rural și se internează în prezent pentru următoarele motive: tuse productivă cronică, astenie fizică, tumefierea genunchiului drept cu impotență funcțională clasa III, însoțită de durere.

Din anamneză reținem: mama în vârstă de 36 de ani, tatăl de 37 de ani, 4 frați și surori aparent sănătoși. Este al cincilea copil, născut la termen, pe cale naturală, cu greutatea la naștere de 2500 g, scor APGAR = 9, fără suferință la naștere, alimentat natural 4 luni, apoi diversificat corect, vaccinat conform schemei IOMC, profilaxia rahitismului realizată incorect.

Antecedente personale patologice: ascarioză, enterocolită acută, bronhopneumonie, pneumonie lobară dreaptă, pneumonie recidivantă lobară dreaptă cu reacție pleurală închistată, obs. corp străin intrabronsic, larva migrans visceralis, pleurezie închistată, scizură orizontală dreaptă, anemie carentială, lambliază, hipotrofie staturo-ponderală, sepsis, pneumonie dreaptă cu *Pseudomonas aeruginosa*, atelectazie segment medial lob pulmonar mijlociu, artrită reactivă, neutropenie secundară, larva migrans visceralis, hipotrofie ponderală.

Boala debutează insidios, la vârsta de aproximativ 1 an, prin sindrom febril intermitent, tuse cronică, erupții cutanate, eliminare de ascarizi, staționare ponderală, transpirații profuze, sindrom funcțional respirator cu wheezing persistent, simptome pentru care a fost spitalizat la Secția Pediatrie Bacău, unde a primit tratament cu antibiotice cu spectru larg, Albendazol, timp de 5 zile, cu ameliorare clinică și radiologică, dar cu persistență radiologică a unui sindrom de lob mediu, pentru care este spitalizat și tratat la Bacău, la vârsta de 1 an și 2 luni, 1 an și 3 luni, 1 an și 9 luni, 2 ani și 1 lună, când este transferat în Clinica II Pediatrie Iași pentru observare aspirație de corp străin.

Examenul clinic relevă: G= 11,3 kg (-4,3 DS), T=83 cm (-2,6 DS), PC -3,5 DS; paloare cutaneomucoasă, artrită genunchi drept cu impotență funcțională clasa III, circumferință genunchi stâng = 20 cm, circumferință genunchi drept = 23,5 cm, submatitate în treimea inferioară a hemitoracelui drept, diminuarea murmurului vezicular bazal drept, wheezing intermitent cu polipnee 40 respirații/minut, SpO₂= 97%, raluri subcrepitante bazal drept pe linia axilară posterioară, abdomen dureros difuz

la palpare, tranzit intestinal accelerat, prezența de alimente nedigerate în scaun.

În perioada 9.06.2007-03.10.2007, pacientul a prezentat 5 spitalizări în clinică. În acest interval, valoarea globulelor albe a variat de la 5.300/mm³ la 16.600/mm³, în timp ce valoarea hemoglobinei s-a menținut sub pragul normal (între 8,4 g/dl și 10,8 g/dl), cu indici eritrocitari constant scăzuți și cu valori mici ale sideremiei (23 gama%-35 gama%). Testele funcționale hepatice și renale s-au menținut în limite normale. Examen spută: fibrină, >25 PMN/câmp, integre și distruse, <10 celule epiteliale, numeroși bacili gram negativi polimorfi (bacil piocianic). Medulogramă: măduvă polimorfă, bogat celularizată, eritropoieza bine reprezentată, hipocromă; granulopoeiza blocată maturativ, deviată la stânga; aproximativ 50% dintre granulocite sunt reprezentate de promielocite, sugerând blocaj toxic sau terapeutic; megakariopoeiza plachetogenă. Testul transpirației, ecografia abdominală, sumar urină, urocultură – în limite normale, exudat nazal și faringian – negative; examenul coproparazitologic a evidențiat prezența chiștilor *Lambliia*, iar chimismul materiilor fecale a sugerat diagnosticul de sindrom de malabsorbție: fibre musculare, grăsimi – prezent; frecvent amidon intra- și extracelular.

Electroforeza proteinelor serice a evidențiat hipogamaglobulinemia severă (fracțiune gama-3,6%) și prezența inflamației cronice (fracțiune alpha 2-17,3%) (fig.1).

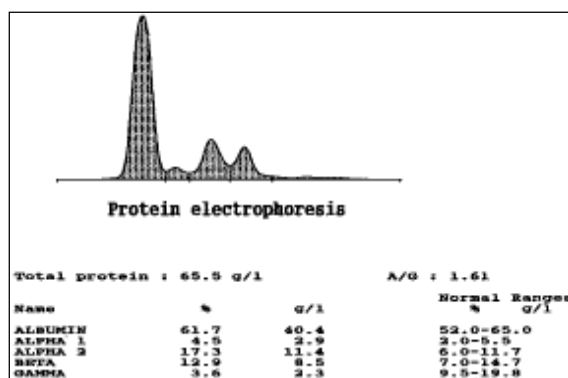


Figura 1. Electroforeza proteinelor serice

Pentru evaluarea sindromului funcțional respirator s-a impus efectuarea radiografiei toracice, care a evidențiat existența unei opacități de intensitate medie la nivelul parenchimului pulmonar bazal drept (fig. 2).

Imaginea obținută sugerează o evoluție favorabilă față de examenul CT care descria existența unei formațiuni expansive, solide, cu dimensiunea de 2,3/1,6/3 cm, situată în segmentul median al lobului mijlociu drept, care nu a suferit



Figura 2. Radiografie toracică incidentă

modificări ale intensității după administrarea de contrast intravascular, relativ omogenă și bine delimitată, centrată de mică scizură. În rest – arii pulmonare de aspect normal CT. Absența adenopatiilor mediastinale. Concluzie – atelectazie în segmentul medial al lobului mijlociu, delimitată inferior și posterior de mică scizură.

Bronhoscopia efectuată anterior a exclus aspirația de corp străin, descriind doar inflamație, edem, secreții bronșice abundente.

Examenul radiologic în dinamică a genunchiului drept arată evoluția nefavorabilă a patologiei acestei zone: îngroșarea capsulei articulare, suprafețe articulare de aspect normal (aspect inițial), ulterior completat de apariția osteoporozei difuze (fig. 3). Ecografie genunchi drept – absența lichidului intraarticular.



Figura 3. Radiografie articulație postero-anterioară tibio-femurală dreaptă (profil și față)

Evoluția nefavorabilă a patologiei a impus efectuarea imunelectroforezei, care a arătat valori mult scăzute ale tuturor fracțiilor: IgA = 0,01 g/l (VN = 0,20-1 g/l), IgG = 0,79 g/l (VN = 4,53-9,16 g/l), IgM < 0,13 g/l (VN = 0,19-1,46 g/l).

Imunitatea celulară prin flux-citometrie și analiza genică au fost efectuate în Laboratorul de Imunogenetică al Universității Debrecen, Ungaria (Prof. Dr. I. Marodi), evidențiind scăderea severă a numărului LBCD19+ și scăderea ușoară a numărului NKCD3-CD16+56+, valoarea normală a numărului LTCD3+CD4+ și relativa creștere a numărului LTCD3+ și LTCD3+CD8+.

Pentru stabilirea diagnosticului final s-a realizat analiza genică, în Departamentul de Imunologie infecțioasă și pediatrică a centrului medical și științific afiliat Universității Debrecen, Ungaria, aceasta relevând mutația genei btk la nivelul intronului 16.

Diagnosticul final este agamaglobulinemie congenitală X-linkată Bruton, sindrom de malabsorbție, atelectazie segment medial lob mijlociu drept, anemie hipocromă microcitară, artrită reactivă genunchi drept, hipotrofie staturoponderală, lambliază.

Pacientul a primit tratament cu Becotide, aerosoli (Fluimucil), Liv 52, Fe Hausman, Klacid, Diflucan, Ibugesic, Tramadol, Octagam, Kreon, Albendazol și excluderea din alimentație a glutenului.

Particularitatea cazului constă în absența episoadelor infecțioase până la vârsta de 1 an, în ciuda statusului sever imunodeprimat.

Diagnosticul diferențial se face cu imunodeficiență comună variabilă, hipogamaglobulinemia tranzitorie a copilăriei, deficiență combinată IgA și IgG și imunodeficiență cu creșterea fracțiunii IgM, diagnosticul fiind tranșat prin imunelectroforeză și analiză genică. □

DISCUȚII

Imunodeficiențele primare apar ca urmare a defectelor intrinseci ale celulelor sistemului imun și sunt determinate genetic. Imunodeficiențele secundare rezultă prin acțiunea factorilor extrinseci cum ar fi unele medicamente, iradierii, malnutriției sau infecției. Imunodeficiențele cresc susceptibilitatea pacienților la infecții. Infecțiile întâlnite la pacienții imunodeficienți se încadrează în două categorii. Pacienții cu defecte ale imunoglobulinelor, complementului sau fagocitelor sunt susceptibili la infecții recurente cu bacterii incapsulate ca *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*. Pacienții cu deficiențe ale imunității mediate

celular sunt susceptibili pentru infecții potențial letale cu bacterii ubiquitare (infecții oportuniste). Toti pacienții prezintă susceptibilitate crescută pentru parazitoze intestinale (fig. 5).

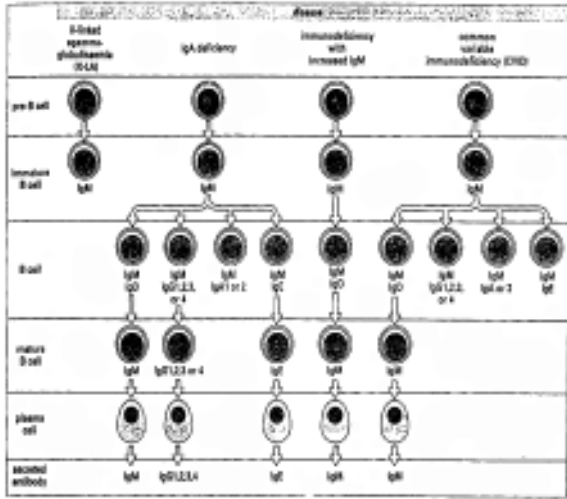


Figura 4. Maturarea limfocitului B



Figura 5. Paraziți Giardia lamblia la nivelul imunodeficiențele X-linkate mucoasei jejunale

Agamaglobulinemia congenitală se încadrează în grupa imunodeficiențelor limfocitelor B, alături de imunodeficiența comună variabilă, hipoga-

maglobulinemia tranzitorie a copilăriei, deficiența combinată IgA și IgG și imunodeficiența cu creșterea fracțiunii IgM. Imunodeficiențele X-linkate se împart în: boala granulomatoasă cronică X-linkată, sindromul Wiskot-Aldrich, imunodeficiență severă combinată X-linkată, agamaglobulinemia X-linkată și imunodeficiența X-linkată cu creșterea fracțiunii IgM.

În agamaglobulinemia X-linkată se produce inhibiția precoce a maturării limfocitelor B (fig. 4). Pacienții sunt de sex masculin, prezintă un număr scăzut sau chiar absența celulelor B la nivelul țesuturilor limfoide și sângelui periferic (6). Prin urmare, ganglionii limfatici sunt foarte mult reduși ca dimensiuni și amigdalele pot fi absente. Serul conține nivele foarte mici de IgG și se descrie absența totală a IgA, IgM, IgD sau IgE. În primele 6-12 luni de viață, pacienții sunt protejați de infecții de către imunoglobulinele G materne care au trecut bariera fetoplacentară, însă pe măsură ce acestea se epuizează, ei dezvoltă infecții piogene recurente. Acest lucru poate fi prevenit prin perfuzarea cu doze mari de gamaglobuline. Gena agamaglobulinemiei X-linkate se găsește la nivelul brațului lung al cromozomului X. Acesta este situsul multor altor imunodeficiențe ereditare, iar localizarea acestor gene facilitează diagnosticul prenatal (7). Gena alterată în cazul acestei boli este gena tirozin-kinazei citoplasmei limfocitului B (*btk*), care face parte din familia oncogenelor *src* (8). Rolul său în maturarea limfocitului B nu este încă pe deplin cunoscut. Măduva pacienților cu agamaglobulinemie Bruton conține un număr normal de precursori ai limfocitului B, dar, ca rezultat al mutației genei *btk*, ei nu se pot matura. Pacienții cu agamaglobulinemie X-linkată au manifestări clinice care nu pot fi diferențiate de cele din deficiența ereditară a componentei C3 a complementului (9). □

BIBLIOGRAFIE

1. **Lederman HM, Winkelstein JA** – X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:145-156.
2. **Rawlings DJ, DC Saffran DC, Tsukada S** – Mutation of unique region of Bruton's tyrosine kinase in immunodeficient XID mice. *Science*. 1993;261:358-361.
3. **Mensink EJ, Thompson A, Schot JD** – Genetic heterogeneity in X-linked agammaglobulinemia complicates carrier detection and prenatal diagnosis. *Clinical genetics*. 2008; 31: 91-96
4. **Tao L, Mark Boyd M, Gonye G** – BTK mutations in patients with X-linked agammaglobulinemia: Lack of correlation between presence of peripheral B lymphocytes and specific mutations. *Human Mutation*. 2000; 16:528-529
5. **Smith CI, Olerup O, Wallin E** – X-Linked Agammaglobulinemia and Other Immunoglobulin Deficiencies. *Immunological reviews*. 2006;138:159-183
6. **Conley ME** – Molecular approaches to analysis of X-linked immunodeficiencies. *Ann Rev Immunol* 1992;10: 215
7. **Curnutte JT, Orkin SH, Dinanuer MC** – Genetic disorders of phagocyte function. In:

Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PE, Varmus H. The molecular basis of blood diseases. Philadelphia, PA, Saunders 1994: 443

8. Rosen FS, Selingman M – Immunodeficiency Reviews, Vol 1. London: Gordon Breech, 1988-1992.
9. Von Andrian UH, Berger EM, Chambers JD, Ramezani L, Ochs H, Harlan JM,

Paulson JD, Etzioni A, Arfors K-E – In vivo behaviour of neutrophils from two patients with distinct inherited leukocyte adhesion deficiency syndromes. *J Clin Invest* 1993;91: 2893

Revista presei medicale

Fast food near schools means fatter kids

Adolescents who go to school within a half-mile of a fast-food restaurant are more likely to be overweight or obese than kids whose schools are further away, new research suggests.

The young people in the study also ate fewer servings of fruits and vegetables and drank more soda if there was at least one fast food restaurant within a half-mile radius of their school, Drs. Brennan Davis of Azusa Pacific University in Azusa, California and Christopher Carpenter of the University of California at Irvine found.

“Overall, our patterns are consistent with the idea that fast food near schools affects students’ eating habits, overweight, and obesity,” they conclude in a report in the *American Journal of Public Health*.

Several studies have demonstrated that fast food restaurants are often

clustered within walking distance of schools, but studies looking at whether this affects students’ weight or eating habits have not found a link.

In their study, Davis and Carpenter used detailed 2002-2005 data on more than 500,000 middle- and high-school students from the California Healthy Kids Survey to examine whether proximity to fast food restaurants was related to eating habits or body weight.

Roughly 28 percent of the study participants were overweight and 12 percent were obese. Over half (55 percent) attended schools within a half mile of a fast-food restaurant.

According to the researchers, students who attended schools located near a fast-food establishment were heavier than were other students of similar age, ethnicity and activity level.

The effect was the same whether there was one or more fast food restaurants close by.

Kids going to school near fast food restaurants also were less likely to report eating any vegetables, any fruit, or drinking any juice the day before; they were more likely to say they drank soda on the previous day.

Policies for helping adolescents eat more healthy food could range from offering them healthier alternatives to the “more drastic” approach of restricting the number of fast food restaurants allowed within walking distance of schools, Davis and Carpenter say.

“Regardless of which option policymakers choose, the need for intervention is clear,” they assert. “The sheer magnitude of the problem of childhood obesity demands attention.”

Source: REUTERS HEALTH – New York

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro