

ABORDAREA PACIENȚILOR CU PROBLEME IMUNOLOGICE ÎN CADRUL MALADIILOR GENETICE DE METABOLISM

*Approach to the patients with immunologic problems in
inherited metabolic diseases*

Prof. Dr. Valeriu Popescu

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor
Gomoiu“, București*

REZUMAT

Un număr de copii cu maladii genetice de metabolism au probleme imunologice care determină creșterea susceptibilității la infecții. La unii copii, infecțiile sunt secundare bolilor cronice, malnutriției sau unui control ineficient al deglutiției, cu fenomene de aspirație în căile aeriene.

În cele mai multe boli metabolice, anomaliile imunologice sunt secundare dereglării metabolice.

Lucrarea prezintă:

- Bolile genetice de metabolism asociate cu imunodeficiență a celulelor T (deficiența de purin nucleozid fosforilază; intoleranța proteică cu lizinurie; boala Menkes; sindromul Zellweger);
- Bolile genetice de metabolism asociate cu imunodeficiență a celulelor B (sindromul de depleție excesivă a nucleotidelor; deficiența de transcobalamină II; aciduria propionică);
- Bolile genetice de metabolism asociate cu imunodeficiență T și B – celulară (deficiența de adenzin deaminază; acrodermatita enteropatică; deficiența de biotinidază; aciduria orotică ereditară; deficiența de alfa-manozidază; deficiența absorbției intestinale a acidului folic; aciduria metilmalonică);
- Bolile genetice de metabolism asociate cu imunodeficiența celulelor fagocitare (galactozemia congenitală; glicogenozele tipurile I b și I c); miopatia cardio-scheletală X-linkată (sindromul Barth); deficitul de glutathion sintetază; sindromul Pearson; sindromul Smith-Lemli-Opitz; acrodermatita enteropatică; aciduria metilmalonică; aciduria propionică, intoleranța la proteinele cu lizină; alfa manosidoza;
- Boli genetice de metabolism asociate cu intoleranță proteică cu lizinurie, sindromul Chediak-Higashi; sindromul Sutor; sindromul Griscelli; xeroderma pigmentosum.

Cuvinte cheie: anomalii imunologice; boli genetice de metabolism; abordare clinică și paraclinică; copil

ABSTRACT

A number of children with inherited metabolic diseases have immunologic problems that result in increased susceptibility to infection. In some, infections are secondary to chronic disease, malnutrition, or poor control of swallowing and the resulting aspiration. In most metabolic defects the immunologic abnormalities are secondary to the metabolism derangement.

In the review are presented:

- Inherited metabolic diseases associated with T-cell immunodeficiency (purine nucleoside phosphorylase)
- PNP-deficiency (lysine protein intolerance; Menkes disease; Zellweger syndrome);
- Inherited metabolic diseases associated with B-cell immunodeficiency (nucleotide depletion syndrome);
- Transcobalamin II deficiency; propionic aciduria;
- Inherited metabolic diseases associated with combined T-cell and B-cell immunodeficiency (adenosine deaminase – ADA – deficiency; acrodermatitis enteropathica; biotinidase deficiency; hereditary orotic aciduria; deficiency of intestinal folic acid absorption; deficiency of alfa-mannosidase; methylmalonic aciduria);
- Inherited metabolic diseases associated with phagocyte immunodeficiency (galactosemia; glycogen storage diseases GSD types I b and I c; X-linked cardioskeletal myopathy – Barth syndrome; glutathione synthetase deficiency; Pearson syndrome; Smith-Lemli-Opitz syndrome; acrodermatitis enteropathica, methylmalonic aciduria, propionic aciduria, lysinuric protein intolerance, alpha-mannosidosis);

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

- Inherited metabolism diseases associated with NK-cell immunodeficiency (lysinuric protein intolerance, Chediak-Higashi syndrome; Sutor syndrome; Griscelli syndrome; xeroderma pragmentorum).

Key words: immunologic problems, inborn errors of metabolism, clinical and paraclinical approach, child

INTRODUCERE

Un număr de copii cu maladii genetice de metabolism au probleme imunologice. La unii copii, infecțiile sunt secundare bolilor cronice, malnutriției sau unui control ineficient al deglutiției care se însoțește de fenomene de aspirație în căile aeriene. În cele mai multe boli metabolice, anomalii imunologice sunt secundare dereglării metabolice. Anomaliile metabolice pot să apară ca urmare a afectării uneia sau mai multor componente ale sistemului imun: celulele T, celulele B (incluzând imunoglobulinele), fagocitele (neutrofile, monocite, macrofage și celule NK – natural killer) și complementul.

Bolile imunodeficitare metabolice primare includ deficiența adenzim deaminazei sau deficiența purin nucleozid fosforilazei. Alte boli genetice cu imunitatea sever compromisă includ anomalii metabolismului cobalaminei și acidului folic, aciduriile organice și anomalii metabolismului glucidelor. În foarte multe dintre acestea, corectarea anomaliei metabolice determină o funcție imună normală.

O largă categorie de anomalii imune a fost identificată în asociere cu bolile genetice de metabolism; uneori, anomalia imună este constatată doar într-un singur caz dintr-o familie, iar în altele este o manifestare comună mai multor membri ai familiei respective.

În practica clinică se constată următoarele două situații:

- a. pacientul prezintă o boală metabolică cunoscută, însoțită de probleme imunologice care sunt manifestări ale bolii;
- b. pacientul prezintă deficiențe imunologice, situație în care se ia în discuție o boală metabolică.

Anomaliile metabolice determină simptome ca o infecție cronică sau recurentă, infecție cu un agent patogen neobișnuit sau cu răspuns insuficient la tratament.

La pacienții cu aceste acuze trebuie efectuate investigații de laborator pentru o imunodeficiență (tab. 1).

TABELUL 1. Investigații utilizate pentru diagnosticul pacienților cu boală metabolică necunoscută și infecții frecvente sau recurente

- Anamneza
- Examenul clasic
- Hemograma cu formula leucocitară
- Viteza de sedimentare a eritrocitelor
- Examenul de urină
- Radiografia toracică
- Investigații imunologice:
 - Deficiențe ale celulelor B
 - Imunoglobulinele – determinare cantitativă
 - Izohemaglutininele
 - Titrul de anticorpi specifici
 - Deficiențe ale celulelor T
 - IDR la tuberculină, Candida
 - Teste cutanate pentru tetanos, oreion, monilia (>3ani)
 - Determinarea limfocitelor T și a subclaselor: CD3, CD4, CD8 precum și plasarea lor ontogenetică (CD5, CD7).
 - Stimulare in vitro a limfocitelor cu PHA (fitohemaglutinină), concavalina A, PWM,...
- Studiul radiografic al timusului
- Anomaliile fagocitozei
- Numărul de granulocite
- Testul NBT (nitro blue tatrazoliu)
- Testul Rebeck de evaluare a integrității răspunsului inflamator.
- Teste speciale pentru evaluarea chemotaxisului, chemokinelor și a capacității de producție și eliberare a citokinelor inflamatorii.

O imunodeficiență semnificativă clinic prezintă atât un istoric neobișnuit de infecție asociată, cât și teste corespunzătoare paraclinice care o confirmă. Alți pacienți pot prezenta manifestări clinice minore; ei pot să aibă doar confirmarea paraclinică a anomaliei imune. Bolile genetice de metabolism pot fi asociate cu o singură anomalie imună (deficiență T-celulară, deficiență B-celulară, deficit al fagocitozei, deficiență a complementului) sau cu o combinație de anomalii imune: imunodeficiență combinată (T-cell și B-cell), deficiențe ale funcției fagocitare și/sau ale celulelor NK. La pacienții cu probleme imunologice, la care o boală metabolică de fond a fost exclusă, trebuie efectuate investigații paraclinice specifice (tab. 2)

TABELUL 2. Investigații screening și specifice pentru diagnosticul diferențial al bolilor genetice de metabolism la pacienții cu probleme imunologice

Urină
– Purine și pirimidine
– Acizi organici
– Aminoacizi
Acidul orotic
Oligozaharide
Substanțe reducătoare/zaharuri
Cupru
Acid uric/creatinină
Plasmă/ser
Lactat
Cupru
Zinc
Acizi grași cu lanț foarte lung
Acidul folic
Studii enzimactice
Galactoză-1-fosfat uridil transferază

BOLI GENETICE DE METABOLISM ASOCIATE CU IMUNODEFICIENȚĂ A CELULELOR T

Deficiența de purin nucleozid fosforilază. Purin nucleozid fosforilaza este necesară pentru catabolismul normal al purinelor. În deficiența de purin nucleozid fosforilază (PNP) se acumulează substraturile care afectează sistemele imun și nervos. Boala se asociază cu imunodeficiență severă și reprezintă cea mai importantă boală metabolică asociată cu un tablou clinic relevant de imunodeficiență T-celulară izolată. Unii pacienți au, de asemenea, niveluri reduse ale imunoglobulinelor și celulelor B, dar funcția celulelor B este normală la cei mai mulți pacienți. Numărul de celule T este foarte redus, ceea ce determină limfopenie și anergie cutanată. Infecțiile recurente sunt evidente, de obicei, la finele primului an de viață. În situații rare, debutul poate fi întârziat până la vârsta de 6 ani. Susceptibilitatea pacientului la boli virale, ca varicelă, pojar, citomegalovirus și vaccină este exagerată. Infecțiile severe cu piogeni sau fungi pot să apară, de asemenea. Disfuncția celulelor T poate să se agraveze în cursul evoluției bolii. Pacienții pot avea autoanticorpi și anemie hemolitică autoimună. Simptomele neurologice care includ dezvoltarea motorie anormală, ataxia și spasticitatea pot fi, de asemenea, prezente. WHO (World Health Organization) clasifică deficiența de PNP ca o imunodeficiență primară.

Intoleranța proteică cu lizinurie. Este caracterizată prin transportul deficient al aminoacizilor dibazici, lizina, arginina și ornitina, la nivelul

intestinului și tubilor renali. Biochimic, această anomalie determină scăderea nivelurilor aminoacizilor citați în plasmă și orientarea lor în urină, situație care conduce la interferența cu ciclul ureii, care determină hiperamoniemie. Intoleranța proteică intestinală, insuficiența procesului de creștere și osteoporoza, ca și encefalopatia progresivă, rezultat al hiperamoniemiei, caracterizează această entitate. Cea mai înaltă prevalență a bolii este întâlnită în Finlanda. La pacienții cu intoleranță proteică cu lizinurie au fost descrise scăderea numărului de celule T CD4+, limfopenie și leucopenie, în asociere cu scăderea activității fagocitare a leucocitelor. În aceste condiții, în deficiența de PNP, varicela, o afecțiune de obicei benignă, poate avea o evoluție clinică severă.

Boala Menkes. În această entitate a fost descrisă, de asemenea, afectarea funcției celulelor T. Această entitate este atribuită unei tulburări în absorbția și transportul intestinal al cuprului, care are ca urmare o deficiență generalizată a cuprului în organism. Simptomele clinice ale bolii Menkes clasice includ: hipotermia neonatală, hiperbilirubinemia neconjugată, retardul mintal, parapareza spastică, convulsiile, faciesul tipic (obraji bucălați), „kinky“ hair (păr sârmos și rar), și anomaliile țesutului conjunctiv și ale oaselor. Problemele imunologice sau infecțiile sunt rare, dar infecția pulmonară secundară inhalției poate fi fatală.

Sindromul Zellweger. Hipoplazia timică și anomalia funcției celulelor T a fost notată la unii pacienți cu sindrom Zellweger, care este una din cele mai severe anomalii ale biogenezei peroxizomilor. În această entitate, care este caracterizată prin hipotonie musculară extremă, convulsii, disfuncție hepatică, anomalii dismorfice scheletice, anomalii oculare, insuficiența procesului de creștere și moarte precoce din cauza unei encefalopatii progresive, problemele imunologice sunt prezente doar ca o parte minoră (ele nefiind, de obicei, cu o mare relevanță clinică).

BOLI GENETICE DE METABOLISM ASOCIATE CU IMUNODEFICIENȚĂ A CELULELOR B

Sindromul de depleție excesivă a nucleotidelor. Degradarea excesivă a nucleotidelor care conduce la sindromul de depleție a nucleotidelor datorită creșterii activității 5-nucleotidazei a fost descrisă ca un sindrom care este caracterizat prin imunodeficiență, anemie megaloblastică și o tulburare a dezvoltării, similare autismului. Primul pacient raportat, o fetiță de 3 ani, prezenta sinuzită recurentă, retard al dezvoltării (în special al vorbirii), convulsii,

ataxie, alopecie, anemie megaloblastică și comportament agresiv. Biochimic, la acest pacient s-a demonstrat o creștere a nucleozidelor purinice și pirimidinice. Metabolismul vitaminei B12 și acidului folic nu sunt afectate. Imunoglobulinele G (Ig G) sunt scăzute. În prezent nu se cunoaște dacă creșterea activității nucleotidazei este cauza primară sau secundară, dar simptomele apar ca rezultat al depleției nucleotidelor pirimidinice, deoarece suplimentarea cu nucleozid pirimidină duce la ameliorarea semnificativă a simptomelor clinice.

Deficiența de transcobalamină II. Transcobalamina II este necesară pentru absorbția intestinală a cobalaminii și transportul său la țesuturi. Deficiența de transcobalamină II determină anemie megaloblastică cu măduva osoasă hipocelulară, leucopenie, trombocitopenie, vărsături, insuficiența procesului de creștere, diaree și letargie. O manifestare frecventă în deficiența de transcobalamină II este hipogammaglobulinemia, în special a Ig G. Nivelul Ig A și Ig M sunt mai puțin frecvent scăzute. La mai mulți pacienți s-a constatat o insuficiență a producerii de anticorpi specifici împotriva difteriei și poliomielitei. Deși funcția de killing fagocitar este, în general normală, o diminuare specifică a neutrofilelor împotriva Staph aureus a fost raportată la un singur pacient (Ming și colab, 1999). Simptomele clinice și anomalii imunologice se rezolvă, de obicei, după administrare de cobalamină.

Aciduria propionică. Este o acidurie organică determinată de deficiența de propionil CoA carboxilază, o enzimă biotin-dependentă. În evoluția sa pe termen lung simptomele clinice majore, cu excepția decompensării metabolice recurente, includ retard mintal, manifestări extrapiramidale și osteoporoză. La unii pacienți cu acidurie propionică, în cursul perioadelor de acidoză metabolică s-a observat scăderea nivelurilor de Ig G și Ig M, ca și limfopenie cu celule B; pacienții prezintă frecvent o dermatoză extensivă cu monilia, care afectează și scalpul. Aceste manifestări clinice se pot corecta, ca urmare a ameliorării status-ului metabolic.

BOLI GENETICE DE METABOLISM ASOCIATE CU IMUNODEFICIENȚĂ COMBINATĂ T ȘI B-CELULARĂ

Deficiența de adenzin deaminază (ADA-adenosine deaminare). Este cel mai bine caracterizată boală metabolică asociată cu imunodeficiență. Deficiența de ADA reprezintă peste 50% dintre pacienții cu SCID (severe combined immunodeficiency). ADA convertește adenzina și deoxyadenozina în inozină și deoxyinozină. În deficiența

de ADA, prin acumularea de deoxyadenozină și adenzină, se realizează o acțiune toxică asupra limfocitelor. Severitatea bolii se corelează direct cu acumularea metaboliților toxici și în mod invers cu expresia adenzin deaminazei reziduale. Infecțiile recurente multiple sunt, de obicei, mai severe decât în deficiența de PNP (purin nucleozid fosforilază); acestea devin rapid amenințătoare de viață.

Testele paraclinice tipice includ limfopenia (de obicei sub 500 din totalul limfocitelor pe mm³), care implică atât celulele B, cât și celulele T, ca și hogammaglobulinemia. În timp ce deficiența de Ig M poate fi detectată precoce, deficiența de Ig G se manifestă numai după vârsta de 3 luni, când transferul matern s-a epuizat. Ulterior, anomalii imunologice includ deficiența de formare a anticorpilor după imunizările specifice și o severă diminuare a proliferării limfocitelor indusă de mitogeni. Această situație este progresivă, deoarece funcția celulelor T și B reziduale, care poate fi prezentă la naștere, dispare mai târziu. Numai la câțiva pacienți debutul s-a instalat cu întârziere (până la vârsta de 3 ani) sau mai tardiv (după vârsta de 8 ani).

Infecțiile sunt determinate de o largă varietate de microorganisme. Infecțiile localizate predominant la nivelul tegumentelor și tractului respirator, tot așa de bine ca și în tractul gastrointestinal; în această ultimă localizare se notează diaree intractabilă și malnutriție secundară. La pacienții peste vârsta de 6 luni, hipoplazia sau absența aparentă a țesutului limfoid poate constitui un semn diagnostic. În aproximativ jumătate din pacienții afectați, anomalii osoase includ proeminența joncțiunilor condrocostale, care sunt evidențiate radiografic cu aspect de cupă (cupping and flaring?). La unii pacienți afectați se constată manifestări neurologice care includ spasticitate, anomalii ale mișcării și nistagmus. Substituția enzimatică prin administrare de ADA, stabilizată pe polietilenglicose (PEG-ADA), determină normalizarea numărului de celule T și multe răspunsuri celulare și humorale. Transplantul medular (efectuat cu celule stem hematopoietice, de obicei allogene, obținute din măduvă sau din sângele periferic după stimulare) a dat rezultate bune la câțiva pacienți. Terapia genică, efectuată într-un mic număr de cazuri, este în prezent obiectul unor eforturi importante în scopul rezolvării problemelor tehnice și biologice încă existente.

Acrodermatita enteropatică. Tulburarea homeostaziei zincului în acrodermatita enteropatică rezultă din blocul parțial în absorbția intestinală. Reducerea absorbției zincului conduce la afectarea funcțională a multor metaloenzime ce conțin zinc, care sunt implicate în căile metabolice majore.

Simptomele debutează, de obicei, în perioada de sugar și cea mai dramatică manifestare clinică este rash-ul cutanat caracteristic. La cei mai mulți pacienți, deficiența de zinc afectează răspunsul imun umoral și mediat-celular, care poate fi demonstrat. Infecțiile secundare, de obicei cu *Candida* sau stafilococ, sunt comune. Leziunile de mucozită includ gingivita, stomatita și glosita. Alte simptome includ diareea, insuficiența procesului de creștere, alopecia, iritabilitatea și modificări ale comportamentului. Terapia cu zinc conduce la remisiune clinică.

Deficiența de biotinidază. Biotina este un cofactor pentru carboxilarea 3-metilcrotonil-CoA, propionil-CoA, acetyl-CoA și piruvatului. De aceea, deficiența de biotinidază și deficiența de holo-carboxilază sintetază determină deficiența a multiple carboxilaze, care poate fi, de asemenea, cauzată de deficiența câștigată de biotină. Ultima rezultă din ingestia de avidin din ouă crude și teoretic poate fi asigurată de sterilizarea intestinală pe termen lung. Deficiența de carboxilaze multiple se prezintă clinic ca o acidurie organică. Manifestările clinice includ: acidoză lactică, hipotonie musculară, convulsii, ataxie, retard psiho-motor, rash-uri cutanate, căderea părului și anomalii ale sistemului imun. Disfuncția imunologică ce afectează ambele linii celulare - B și T- a fost descrisă la mai mulți copii cu deficiența de biotinidază. La acești pacienți se observă: candidoză muco-cutanată; absența hipersensibilității întârziate, evaluată printr-un test cutanat și răspunsul limfocitelor la testul de provocare cu *Candida* in vitro; scăderea nivelului Ig A; formarea slabă de anticorpi ca răspuns la imunizarea pneumococică; concentrații subnormale ale limfocitelor-T; reducerea „killing“-ului leucocitar față de *Candida*; absența activității mieloperoxidazei în neutrofile; afectarea activității supresoare limfocitare; scăderea producerii prostaglandinei E2 in vitro.

Un copil cu deficiența de biotinidază, diagnosticat inițial cu sindrom de imunodeficiență combinată (SCID), a fost tratat cu transplant de măduvă osoasă; cu toate acestea, simptomele nu s-au ameliorat până nu s-a administrat biotină. În general, datele referitoare la deficiența de biotinidază sunt frecvent inconsistente; tratamentul cu biotină corectează atât anomalii imunologice, cât și cele metabolice.

Aciduria orotică ereditară. Este o maladie genetică de metabolism care se caracterizează prin retard al procesului de creștere, întârziere în dezvoltare și anemie megaloblastică; nu răspunde la

terapia cu cobalamină și acid folic. Aciduria orotică ereditară este determinată de deficiența uridin-mono-fosfat sintetazei. În această entitate sunt prezente limfopenia și creșterea susceptibilității la infecție (în special candidoză, meningită bacteriană și varicelă, cu evoluție fatală). Anomaliile imunologice sunt variate și includ scăderea numărului de celule T, un răspuns inadecvat la hipersensibilizarea de tip întârziat (DTH= delayed-type hypersensitivity), reducerea celulelor T killing-mediate și scăderea nivelurilor Ig G și Ig A.

Deficiența absorbției intestinale a acidului folic. Această entitate se caracterizează prin anemie megaloblastică, retard psiho-motor, convulsii și ataxie. Infecțiile recurente sunt manifestări clinice ocazionale ale acestei boli. Anomaliile imunologice variază, dar pot include scăderea nivelurilor Ig M, Ig G și Ig A ca și diminuarea proliferării ca răspuns la fitohemaglutinină și PWM (pokeweed mitogen).

Deficiența de alfa-manozidoză. Deficiența acestei enzime determină acumularea de oligozaharide bogate în manoză în țesuturile neurale și viscerele. Boala – alfa-manozidoză – este o tezurizare lizozomală caracterizată prin retard mental progresiv, surditate, cataractă, opacități corneene, disostosis multiplex, ataxie progresivă, hernie și hepatomegalie. Mulți pacienți cu deficit de alfa-manozidoză prezintă infecții recurente. Anomaliile imunologice includ scăderea nivelului Ig G, diminuarea limfoproliferării la PHA (fitohemaglutamină), deficiența chemotaxiei, fagocitozei și killing bactericidiei. Pancitopenia raportată la un pacient este rezultatul anticorpilor antineutrofile.

Aciduria metilmalonică. Leucopenia apare la aproximativ 50% dintre pacienții cu acidurie metilmalonică, o altă acidurie organică clasică, care afectează metabolismul aminoacizilor cu lanț ramificat. Anomaliile imunologice din aciduria metilmalonică includ: netropenia, pancitopenia, diminuarea numărului de celule B și T, scăderea nivelului Ig G și scăderea chemotaxiei fagocitelor. Absența specifică a răspunsului la antigenul *Candida* determină o dermatoză extensivă. În plus, acidul metilmalonic inhibă in vitro creșterea celulelor stem din măduva osoasă.

BOLI GENETICE DE METABOLISM ASOCIATE CU IMUNODEFICIENȚA CELULELOR FAGOCITARE

Galactozemia congenitală. Galactozemia, consecința deficienței galactoză-1-fosfat uridil transferazei,

se caracterizează prin icter, hepatomegalie, cataractă nucleară, deficit mental și dificultăți în alimentație. În această boală metabolică, chemotaxia granulocitelor este diminuată. Nou-născuții cu galactozemie congenitală au un risc crescut pentru septicemia cu *Escherichia coli*, care este amenințătoare de viață. Expunerea in vitro a neutrofilelor pacienților afectați de galactoză determină diminuarea bactericidiei.

Glicogenozele tipurile I b și I c. Aceste boli de teaurizare glicogenică prezintă hepatomegalie, hipoglicemie, acidoză și insuficiența procesului de creștere. Aceste entități sunt diferențiate clar de glicogenoza tip I a prin recurența infecțiilor bacteriene severe și anomaliile imunologice care sunt rezultatul neutropeniei și deficienței funcției leucocitelor. Funcția neutrofilelor este variabilă, și la cei mai mulți pacienți se observă anomalii ale motilității chemotaxiei, killing-ul microbial și „activării” respiratorii, în sensul că sunt diminuate. În contrast, monocitele au o scădere a „activării” respiratorii, dar, de obicei, manifestă o motilitate normală și bine direcționată. Funcțiile celulelor T, celulelor B și celulelor NK sunt normale. La cei mai mulți pacienți, infecțiile bacteriene cronice sau recurente reprezintă manifestarea clinică majoră. Impactul acestor infecții este crescut datorită scăderii numărului neutrofilelor (de obicei sub 1500/ml) și funcției deficitare a neutrofilelor și monocitelor. Măduva osoasă este hiper celulară. În prezent, glicogenozele tip I b și I c sunt descrise ca glicogenoză tipul I non-a, datorită faptului că ambele sunt determinate de mutații ale genei glucoză-6-fosfat translocaza. Această genă codifică o proteină transmembranară microsomală, care este exprimată în numeroase țesuturi, incluzând monocitele și neutrofilele. Simptome, frecvent observate, ca cele din boala intestinală inflamatorie, similare cu acelea întâlnite în boala Crobin, cum ar fi leziunile orale și abcesele perianale sunt probabil în raport cu funcția deficitară a neutrofilelor. Numărul neutrofilelor și unele funcții al acestora sunt ameliorate ca urmare a tratamentului subcutanat cu factorul stimulator al coloniilor granulocitare.

Miopatia cardio-scheletică X-linkată (sindromul Barth). Se caracterizează printr-o cardiomiopatie dilatativă congenitală și miopatie mitocondrială cu insuficiența procesului de creștere. La cei mai mulți pacienți, neutropenia moderată sau severă este o manifestare persistentă, care determină infecții bacteriene recurente, severe.

Deficiența de glutatation sintetază. Această entitate se caracterizează prin acidoză metabolică severă și anemie hemolitică. În cursul evoluției bolii apar manifestări neurologice progresive, ce includ retard psiho-motor, convulsii, ataxie și spasticitate. La aproape 10% dintre pacienții cu deficiență de glutatation sintetază apar infecții bacteriene recurente, rezultat al afectării funcției de killing bacterian. Neutrofilele pacientului nu sunt capabile să asambleze microtubulii în cursul fagocitozei, situație ce duce la lezarea structurilor membranare. Cu toate acestea, susceptibilitatea pacientului la infecții este relativ mică. Tratamentul cu vitaminele C și E restaurează funcțiile imunologice anormale.

Sindromul Pearson. Se caracterizează prin disfuncție pancreatică exocrină și hepatică, insuficiența procesului de creștere și neuromiopatie. Această maladie metabolică este determinată de deleții și duplicații numeroase ale ADN-ului mitocondrial. În plus, sunt asociate frecvent anemia, trombocitopenia și neutropenia.

Sindromul Smith-Lemli-Opitz. Anomaliile ale metabolismului oxidativ monocitar au fost raportate la un singur pacient cu sindromul Smith-Lemli-Opitz. În general, infecțiile nu constituie o problemă în această entitate, exceptându-se cazurile cu malnutriție severă asociată (Ming și colab, 1999).

Aciduriile organice (aciduria izovalentă, aciduria propionică și aciduria metilmalonică). În aceste entități, în cursul perioadelor de acidoză pot apărea neutropenie și pancitopenie asociate cu sepsis, care poate determina decesul în perioada neonatală. Medulograma evidențiază prezența unui mare număr de celule imature, care sugerează o oprire a maturației. Pancitopenia este, în mod obișnuit, constatată în aciduriile organice cu lanț ramificat. Mecanismul de fond nu este clar, dar este probabil legat de acumularea de esterii CoA ai acizilor organici. Disfuncția fagocitară este asociată cu alte boli genetice de metabolism – discutate anterior – incluzând acrodermatita enteropatică, aciduria metilmalonică, aciduria propionică, intoleranța la proteine cu lizinurie sau alfa-manozidoză, la unii pacienți.

BOLI GENETICE DE METABOLISM ASOCIATE CU IMUNODEFICIENȚA CELULELOR NK

Celulele NK (natural killer), ce reprezintă 10% din limfocite, derivă tot din precursorii hematopoietici care nu trec însă prin controlul timic. Celulele

NK dezvoltă citotoxicitate spontană față de celulele infectate cu virus și față de celulele tumorale.

O serie de boli genetice de metabolism ca intoleranța la proteine cu lizinurie, sindromul Chediak-

Higashi, sindromul Sutor, sindromul Griscelli, xeroderme pigmentorum prezintă deficiență a funcției celulelor NK (Ming, Stiehm, Naham, 1999).

BIBLIOGRAFIE

1. **Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschooke J et al** – Approach to the patient with immunologic problems. In: Hoffmann GT et al (eds) *Inherited metabolic diseases*, IV, ch 25, p. 309-316, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002
2. **Ming JE, Stiehm ER, Graham JM jr** – Syndromes associated with immunodeficiency. *Adv Pediatr*, 1999, 46, 271-351
3. **Popescu V, Arion C, Dragomir D** – Imunologie – curs de pediatrie, p. 1-76, Litografia IMF, București, 1981