

UDK 616.833:616-097  
DOI 10.7251/SCEPED1802005E  
COBISS.RS-ID 7660312

PREGLEDNI ČLANAK

## PRIMARNI POREMEĆAJI IMUNITETA

Želimir Erić, Jelica Predojević Samardžić

*Klinika za dječije bolesti, UKC RS Banjaluka Bosna i Hercegovina*

**Sažetak:** Primarni poremećaji imuniteta (primarne imunodeficijencije) spadaju u grupu rijetkih oboljenja. Postoji više pokušaja da se na sveobuhvatan način sagleda dijagnostička i laboratorijska evaluacija primarnih poremećaja imuniteta i predstavi ljevakarima koji se primarno ne bave imunologijom, a dolaze u kontakt sa ovakvim pacijentima. Evropsko društvo za imunodeficijencije i druge kolege napravili su više dijagnostičkih protokola za primarne poremećaje imuniteta. Primarni poremećaji imuniteta mogu biti prisutni u svim životnim dobima te je evaluacija značajna kako za pedijatre tako i za ljekare koji liječe odrasle pacijente.

**Ključne riječi:** evaluacija imunoloških oboljenja, primarni poremećaji imuniteta

## PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES (PIDS)

Želimir Erić, Jelica Predojević Samardžić

*University Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska  
Bosnia i Hercegovina*

**Abstract:** Primary immunodeficiencies are a group of rare diseases. There are several attempts to comprehensively examine the diagnostic and laboratory evaluation of primary immunodeficiencies and present them to doctors who are non-immunologists and come into contact with such patients. The European Society for Immunodeficiencies and other colleagues have made several diagnostic protocols for primary immunodeficiencies. Primary immunodeficiencies can be present at all ages and evaluation is very important for both pediatricians and physicians who treat adult patients.

**Keywords:** immunological evaluation, primary immunodeficiency

### Uvod

Primarni poremećaji imuniteta (primarne imunodeficijencije-PID) su genetski/urođeni **nedostatak kompetentnosti imunološkog sistema (jednog njegovog dijela ili kombinacija više komponenti)**. To znači da organizam, zbog određenih promjena

na genima, te kasnije fenotipske ekspresije ne može da se bori protiv bakterija i virusa kao organizam osobe čiji imunološki sistem je fiziološki kompetentan i funkcionalan. Postoji više od 150 do sada utvrđenih oblika primarne/urođene imunodeficijencije koje su različite po svojoj težini i kliničkom toku. PID se prepoznaje po čestim, ponovljenim, hroničnim i trajnim, čak iznurujućim oboljenjima koja u mnogim slučajevima mogu završiti fatalno. Imunodeficijencije se u pravilu manifestuju ponavljajućim infekcijama. Kod djece su ponavljajuće infekcije često rezultat boravka u vršnjačkim kolektivima (vrtići ili škole). Dojenčad i djeca mogu imati do 10 respiratornih infekcija godišnje, vjerojatan uzrok kod djece i odraslih može biti neadekvatna antibiotska terapija (izbor antibiotika i dužina terapije), infekcija rezistentnim mikroorganizmima ili druge bolesti koje pogoduju razvoju infekcije (npr. urođene srčane mane, alergijski rinitis, stenoza uretera ili uretre, sindrom nepokretnih cilija, astma, cistična fibroza, teški dermatitis...).

Članovi Evropskog društva za primarne imunodeficijencije (ESID) napisali su dijagnostički protokol za ljekare koji se ne bave primarnim imunodeficijencijama i pedijatrijskom imunologijom. Navedeni protokol ima za cilj da se poveća svijest i obrati pažnja na urođene poremećaje imuniteta. Prvi protokol za dijagnostikovanje primarnih imunodeficijencija (PID) objavljen je 2006. godine od strane ESID-a. Trenutno je u upotrebi protokol koji je revidiran i dopunjen. Protokol se zasniva na kliničkoj prezentaciji-simptomatologiji kod djece i odraslih osoba. Najveći broj oboljenja iz ove grupe prisutan je u ranom djetinjstvu, dok neke klinički oblici kao što je kombinovana varijabilna imunodeficijencija (CVID) svoju punu kliničku ekspresiju ima u drugoj odnosno trećoj deceniji života.

Pravovremeno postavljanje dijagnoze je izuzetno značajno za prognozu primarnih poremećaja imuniteta ali to obično nije lak zadatak. Zato predloženi protokol polazi od kliničke slike pacijenta. Primarne imunodeficijencije se klinički prezentuju u svim uzrastima i životnim dobima. Algoritamski pristup i analiza svakog pojedinačnog slučaja omogućava skrining na PID i otkrivanje ove grupe oboljenja u ranim fazama, dok su skupi dijagnostički algoritmi predviđeni za definitivnu kliničku potvrdu na tercijarnim nivoima zdravstvene zaštite, u kasnijim fazama obrade pacijenata.

Na žalost, svijest o PID među ljekarima profesionalcima je jako niska, ta grupa oboljenja se smatra rijetkim i kompleksnim oboljenjima. Prema svim dosadašnjim multicentričnim studijama incidencija PID se kreće od 1:500 do 1: 500 000, zavisno od vrste poremećaja-oboljenja. Uzimajući u obzir sva oboljenja iz ove grupe može se sa sigurnošću reći da je incidencija za PID 1:2000.

Protokol se zasniva na anamnestičkim podacima iz istorije bolesti, fizikalnom pregledu i kliničkim znacima kao i na rezultatima laboratorijskih testova. Uspjeh samog liječenja zavisi od pravovremeno postavljene dijagnoze pogotovo kod teških i kompleksnih poremećaja kao što je teška kombinovana imunodeficijencija (SCID). U postavljanju pravovremene dijagnoze veoma značajnu ulogu imaju pedijatri na primarnom nivou zdravstvene zaštite, specijalisti porodične medicine, pulmolozi te ORL specijalisti.

Određivanje diferencijalne krvne slike i vrijednosti serumskih imunoglobulina obično su prvi algoritamski korak. Rekurentne, protrahirane respiratorne infekcije, naročito rezistentne na antibiotsku terapiju, prve pobuđuju sumnju na postojanje primar-

ne imunodeficijencije. Zbunjujuće za najveći broj pedijatara i ljekara na primarnom nivou zdravstvene zaštite je to što su respiratorne infekcije i najčešće u pedijatrijskoj populaciji. Najveći broj ovih pacijenata nema urođene poremećaje odnosno oboljenja imunološkog sistema. Međutim kada se dešava rekurentna pneumonija, sa sumnjom ili dokazanim bronhiektazijama, infekcijama koje ne daju odgovor na konvencionalnu antibiotsku terapiju, tada je indikovana imunološka obrada.

Obično je kao i u drugim kliničkim entitetima od izuzetnog značaja lična i porodična anamneza bez obzira da li se radi o djeci ili odraslim osobama. U toku praćenja pacijenta obično je evidentan veći broj kliničkih znakova i prezentacija što može biti zbunjujuće, pogotovo kada se izoluje i identifikuje dva ili više patogenih mikroorganizama. Veći broj oboljenja iz grupe primarnih imunodeficijencija prisutan je u ranom djetinjstvu, pogotovo teži klinički oblici. Lakši klinički oblici obično se dijagnostikuju kasnije.

Klinički je od izuzetnog značaja precizno znati fiziološke vrijednosti laboratorijskih parametara pogotovo kod novorođenčeta da bi se izbjeglo pogrešno tumačenje dobijenih rezultata. Novorođenčad fiziološki često imaju relativnu limfocitozu kao i visoke vrijednosti imunoglobulina koji potiču od majke. Nekada sekundarne imunodeficijencije (HIV, maligne bolesti, zloupotreba narkotika, gubitak serumskih proteina i/ili limfocita uzrokovan medikamentima) u samom početku izgledaju kao primarne imunodeficijencije, pogotovo kod odraslih. Važno je otkloniti sumnju na ove poremećaje prije postavljanja definitivne dijagnoze. Napredovanjem molekularne biologije, imunogenetike kao i sveukupna sadašnja istraživanja upućuju na činjenicu da ni jedan protokol kod ove vrste oboljenja nije kompletan i po samom uvođenju u primjenu zahtjeva reviziju zbog brze akumulacije novih naučnih činjenica. Ukoliko postoji čak i sumnja na primarne imunodeficijencije do postavljanja definitivne dijagnoze potrebno je obustaviti vakcinaciju živim, atenuisanim vakcinama. Obično nedostatak serumskih imunoglobulina dugoročno vodi do oštećenja respiratornih i digestivnih organa. Urgentnu dijagnostičku obradu zaslužuje svako dijete kod kog se sumnja na tešku kombinovanu urođenu imunodeficijenciju.

## Simptomi i znaci koji mogu pobuditi sumnju na primarne imunodeficijencije

### Anamnestički podaci

Podaci iz lične anamneze:

- Informacije o preležanim infekcijama (vrsta, broj, dužina trajanja)
- Ponavljajuće, najčešće bakterijske infekcije (češće od očekivanih za uzrast-dob)
- Teške infekcije-više od jedne epizode (meningitisi, osteomijelitisi, pneumonije, seapse)
- Atipične infekcije komplikovane po svom toku ili su hronične; bez odgovora na standardnu terapiju (posebno ako su rezistentne na intravensku antibiotsku terapiju)
- Apscesi unutrašnjih organa (posebno parenhimatoznih)

- Ponavljajući subkutani apscesi (posebno kod djece)
- Produženi ili hronični prolivi
- Infekcije uzrokovane rijetkim, oportunističkim mikroorganizmima (Pneumocystis...)
- Generalizovana infekcija sa Molluscum contagiosum, invazivno pojavljivanje bradavica po koži
- Oralne kandidijaze kod djece mlađe od 1 godine
- Komplikacije vakcinacija (diseminovana tuberkuloza, varičela infekcija, paraličnički poliomijelitis, rota virusne infekcije)

Podaci iz porodične anamneze:

- PID u porodici; pojava sličnih simptoma u porodici (isti simptom kod muškaraca jedne porodice povezanih po ženskoj liniji ili drugom očiglednom obrascu nasljeđivanja)  
- Neobjašnjiva rana smrt novorođenčadi, smrtni ishod novorođenčeta zbog infekcije ili sepse
- Konsangvinitet (krvno srodstvo) između roditelja (baka i djedova)-potvrđeno ili sa sumnjom na isto
- Autoimune bolesti ili postojanje hematoloških maligniteta kod nekoliko članova porodice

### **Simptomi i znaci koji mogu ali i ne moraju buditi sumnju na PID (mogući znaci)**

- Aplazija ili hipoplazija timusa (radiološki dokazana)
- Angioedem
- Autoimuna oboljenja (autoimune citopenije, SLE)
- Sklonost ka spontanim krvarenjima
- Kongenitalne anomalije srca (uglavnom luka aorte)
- Hronični prolivi, malapsorpcija, insuficijencija pankreasa
- Odloženo odvajanje (otpadanje) pupčanog prtljka (> 4 sedmice)
- Odloženo ispadanje mliječnih zuba
- Zastoj u rastu i razvoju (progresivno)
- Slabije napredovanje (dijete) ili gubitak u tjelesnoj masi (odrasla osoba)
- Teške opstruktivne bolesti pluća, rezistentne na terapiju
- Ekcemi, dermatitisi (teški, atipični)
- Reakcije odbacivanja (graft-versus-host reakcija) nakon transfuzije krvi ili odbacivanje grafta pri transplantaciji sa majke na dijete (novorođenče)
- Postojanje granuloma
- Hemolitičke reakcije
- Preosjetljivost na sunčevu svjetlost
- Hipokalcemične tetanije
- Inflamatorne bolesti crijeva (atipične)
- Maligne bolesti (obično limfomi)
- Edemi (otoci) nealergijske prirode
- Usporeno zarastanje rana; usporeno stvaranje ožiljaka

- Ponavljajuće groznice
- Anomalije rebara ili neke druge skeletne anomalije (radiološki dokazane)
- Neobjašnjivo nastajanje bronhiektazija, pneumatokela ili intersticijskih plućnih bolesti
- Vaskulitisi

### **Najčešće kliničke promjene u fizikalnom nalazu**

#### Koža, kosa, nokti, zubi:

Abnormalnost kose ili zuba. Ekcemi. Eritrodermija novorođenčeta. Makularni osip. Piodermije. Parcijalni albinizam kože. Izraženo blijedilo kože. Distrofija nokatnih ploča. Veće površine kože prekrivene bradavicama odnosno moluskama. Kongenitalna alopecija. Vitiligo. Petehije (u novorođenačkom periodu ili hronične). Hladni apscesi kože. Telangiektazije. Odsustvo znojenja.

#### Usna duplja:

Gingivostomatitisi (opsežni, hronični). Paradontoze. Afte (ponavljajuće). Ulceracije oralne sluzokože. Veći broj zuba u gornjoj i donjoj vilici. Konični sjekutići. Hipoplazija zubne gleđi. Perzistirajući mliječni zubi.

#### Oči:

Oštećenja retine. Telangiektazije.

#### Limfni sistem:

Nedostatak limfnih čvorova odnosno tonzila i adenoida. Limfadenopatija. Hronični limfadenitisi. Asplenija. Organomegalije (jetra, slezena)

#### U neurološkom nalazu:

Ataksia. Mikrocefalija. Makrocefalija.

#### Ostali simptomi:

Angioedem (bez urtikarija). Dismorfizmi. Zaostajanje u rastu ili neproporcionalan rast.

## **Kliničke prezentacije nekih poremećaja imuniteta**

Kombinovani poremećaji imuniteta (CID) (B i T limfocitne imunodeficijencije):

Usporeno napredovanje, uporni prolivi, diseminovane infekcije, EBV (Epštajn Bar virus) i VZV (Varičela zoster virus) infekcije, rekurentne piogene infekcije, rekurentne bakterijske infekcije respiratornog trakta, bronhiektazije, oportunističke infekcije, osipi po koži različite morfologije, maligniteti.

Imunodeficijenti sindromi:

Ozbiljne bakterijske infekcije, oportunističke infekcije, infekcije izazvane gram pozitivnom bakterijskom florom u ranom djetinjstvu, hronične kožne i mukozne infekcije gljivicama, encefalitis izazvan HSV, infekcije izazvane inkapsuliranim sojevima (*Neisseria*), diseminovane kutane papilomatoze, epizode groznica praćene dermatitisima, dijareje, artropatije, autoimuni poremećaji. Trombocitopenije sa krvarenjem i modricama, ekcem, rekurentne infekcije sa inkapsuliranim mikroorganizmima, autoimuni poremećaji, hronične infekcije disajnog trakta, cerebelarna ataksija, teleangiektazija, maligniteti.

Nedostatak serumskih imunoglobulina (antitijela):

Rekurentni sinuzitisi i rekurentne infekcije ostalih infekcija disajnog trakta sa inkapsuliranim bakterijama, rekurentne virusne infekcije disajnog i gastrointestinalnog trakta.

Poremećaji fagocitne funkcije:

Infekcije dubokih tkiva, apscesi praćeni granulomima, ozbiljne rekurentne bakterijske infekcije, prolongirano odvajanje pupčanog patrljka, sporo zarastanje rana ili povreda, hronični dermatitisi, ozbiljne rekurentne infekcije pluća praćene pneumatocelema, česte infekcije kože, koštana fragilnost, kasno ispadanje mliječnih zuba, ozbiljne infekcije mikobakterijom i salmonelom.

Imunodeficijenta stanja udružena sa autoantitjelima na interleukine:

Meningitis uzrokovan *Cryptococcus*-om, diseminovane infekcije izazvane mikobakterijama, *Salmonella* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Penicillium* spp. i *Varicella* virusom.

## Promjene u osnovnim laboratorijskim nalazima

Hematološke analize:

- Granulocitopenija, limfocitopenija, neutrofilija. Eozinofilija. Trombocitopenija. Anemija (aplastična, hemolitička). U razmazu periferne krvi: velike granule ili potpuno odsustvo granula u fagocitima. Mali trombociti.

Biohemijske analize:

- Hipokalcemija. Hipofibrinogenemija. Hipertrigliceridemija. Hiperferitinemija. Niske vrijednosti CRP-a i drugih parametara inflamacije u toku klinički manifestnih infekcija.

## Specifična imunološka dijagnostika

Procjena humoralnog imuniteta:

- nivo serumskih imunoglobulina (IgA, IgM, IgG, IgE)

- nivo specifičnih imunoglobulina (podklase IgG I IgA)
- titar antitijela na specifične antigene nakon vakcinacije (antitijela na antigene difterije i tetanusa)
- određivanje ukupnog broja B limfocita putem protočne citometrije
- određivanje pojedinih klonova B limfocita putem protočne citometrije

#### **Procjena ćelijskog imuniteta:**

- određivanje broja CD4 i CD8 T limfocita, kao i njihovog odnosa
- određivanje broja NK ćelija
- određivanje spontane citotoksičnosti NK ćelija
- određivanje stimulisane citotoksičnosti NK ćelija
- testovi kožne preosjetljivosti, procjena citotoksičnosti T limfocita

#### **Fagocitna aktivnost**

- KKS sa DKS (kompletna i diferencijalna krvna slika)
- analiza morfologije celularnih oblika razmaza periferne krvi
- analiza morfologije celularnih oblika razmaza kostne srži (mijelogram)

#### **Aktivnost komponenti komplementa**

- određivanje nivoa pojedinih komponenti komplementa u serumu (C1-9)
- određivanje ukupne hemolitičke aktivnosti komplementa (CH50)
- određivanje alternativnog puta hemolitičke aktivnosti komplementa (AH50)

## **Zaključak**

Primarni poremećaji imuniteta su rijetka oboljenja koja mogu imati raznoliku kliničku prezentaciju u svim životnim dobima. Teška kombinovana imunodeficijencija je jedan od poremećaja imuniteta koji zahtjeva urgentni terapijski protokol. Manje teški poremećaji imunološkog sistema mogu biti dijagnostikovani u kasnijem životnom dobu.

## **Literatura**

1. De Vries E. Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists:2011 update. Clin Exp Immunol 2011; 167:108-19.
2. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:1161-78.
3. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:129-40.
4. Azar AE, Ballas ZK. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. Am J Med 2007;120:764-8.

5. Samarghitean C, Ortutay C, Vihinen M. Systematic classification of primary immunodeficiencies based on clinical, pathological and laboratory parameters. *J Immunol* 2009;183:7569-75.
6. Wood PM. Primary antibody deficiency syndromes. *Curr Opin Hematol* 2010;17:356-61.
7. Cassimos DC, Liatsis M, Stogiannidou A, Kanariou MG. Children with frequent infections: a proposal for a stepwise assessment and investigation of the immune system. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:463-73.
8. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60.
9. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (Suppl. 2):297-305.
10. Erić Ž, Konjević S. Proinflammatory cytokines in a newborn: a literature review. *Signa Vitae* 2017;13 (Suppl. 4):10-13.