

IMA LI MOJE DIJETE POREMEĆENU IMUNOST?

SRĐAN BANAC*

Poremećena ili oslabljena imunost djeteta sve je češća fraza koju roditelji danas rado koriste u razgovoru s liječnikom i koja je postala omiljeni krivac za sve značajniji problem pobola djece od učestalih infekcija. S druge strane, mnogi liječnici nedovoljno često i sa zakašnjenjem pomišljaju na mogućnost postojanja imunodeficijentnog stanja, ili se pak smatraju nedovoljno kompetentima da provedu osnovnu procjenu imunološkog statusa svojeg bolesnika. Stoga se u ovom članku pokušava skrenuti pozornost na osobitosti kliničke prezentacije poremećaja imunosti u djece, počevši od anamnestičkih podataka i nalaza fizikalnog pregleda. Raspravlja se o najčešćim sekundarnim i primarnim imunodeficijencijama u djece, pri čemu su ukratko prikazane i skupne kliničke karakteristike potonjih. Na koncu, naveden je popis osnovnih laboratorijskih pretraga kojima se već u ambulantnim uvjetima s velikom vjerojatnošću može otkloniti mogućnost da se u djeteta radi o poremećaju imunosti.

Deskriptori: DIJETE, IMUNODEFICIJENCIJA - PRIMARNA, SEKUNDARNA, PONAVLJAJUĆE INFEKCIJE.

S ovakvim ili slično sastavljenim pitanjima, kojima roditelji izražavaju sumnju u ispravnost imunološkog sustava svojeg djeteta, mi liječnici, nerijetko se susrećemo bez obzira na kojoj razini zdravstvene zaštite djece djelujemo. Iako vrlo dobro znamo da poremećaji koji primarno ili sekundarno pogađaju imunološki sustav čine malen udio u sveukupnoj pedijatrijskoj kazuistici, iznenađuje općeprisutna zabrinutost roditelja za imunološki status svoje djece. Popularni, ponekad površni i nedovoljno stručni prikazi medicinskih tema u medijima javnog informiranja dijelom su tome uzrok. Imunologija i s njom usko povezana alergologija znanstvene su discipline koje su "u trendu". O njima se dosta piše i govori što roditelje izlaže velikom broju informacija čije izvore i valjanost istih ne znaju kritički procijeniti. Posljedično, roditelji donose ishitrene zaključke i stvaraju pogrešne predodžbe

o toj problematici, što ih zajedno s propagandnim pritiskom proizvođača lijekova može potaknuti na poduzimanje niza neracionalnih postupaka. Na primjer, viđa se sklonost roditelja prema nepotrebnoj hipervitaminizaciji potpuno zdrave djece koja imaju sasvim normalne uvjete za svoj rast i razvoj, uključujući i normalnu prehranu.

Povećana učestalost javljanja infekcija u djeteta zasigurno je najčešći razlog koji roditeljima, pa i liječnicima, podiže sumnju u mogućnost da s djetetovom imunošću nešto nije kako valja (1). Nastup jesensko-zimske sezone, kada dolazi do povećanja pobola od akutnih respiratornih infekcija, svake godine opterećuje rad u dječjim ambulantama, i liječnicima u tom smislu zadaje značajne diferencijalno dijagnostičke probleme. Naime, broj djece koju roditelji dovode na pregled zbog problema učestalih infekcija daleko nadmašuje broj djece koja stvarno pate od nekog primarnog ili sekundarnog oblika imunodeficijencije (2). Stoga se u ovom članku pokušava skrenuti pozornost na osobitosti kliničke prezentacije poremećaja imunosti u djece, počevši od anamnestičkih podataka i nalaza fizikalnog pregleda. Raspravlja se o najčešćim sekundarnim i primarnim

imunodeficijencijama u djece, pri čemu su ukratko prikazane i skupne kliničke karakteristike potonjih. Na koncu, naveden je popis osnovnih laboratorijskih pretraga kojima se već u ambulantnim uvjetima s velikom vjerojatnošću može otkloniti mogućnost da se u djeteta radi o poremećaju imunosti.

KADA POSUMNJATI NA POREMEĆAJ IMUNOSTI

Vrlo je važno pravovremeno posumnjati na imunodeficijenciju u djeteta kako bi se čim je ranije moguće postavila točna dijagnoza bolesti i započelo odgovarajuće liječenje prije nastupa nepopravljivih oštećenja zahvaćenih organa i organskih sustava. Dobro nam poznata i vrlo raširena pojava neracionalnog propisivanja antibiotika u svakodnevnoj liječničkoj praksi otežava čitavu situaciju. Pretjerana primjena antibiotika, najčešće zbog uobičajenih virusnih respiratornih infekcija, može maskirati kliničku sliku, prije svega tipičnu dob početka prezentacije primarnih imunodeficijencija, i na taj način dovesti do neželjenog kašnjenja u otkrivanju poremećaja imunosti. Za djecu s Brutonovom nasljednom agamaglobulinemijom tipično je da znaci bolesti počinju u drugoj polovici prve

*Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za pedijatriju
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: srdjan.banac@medri.hr

Tablica 1.
Kliničke osobitosti infekcija koje pobuđuju sumnju na imunodeficijenciju u djeteta (2)

Table 1
Clinical features of infections raising suspicion that a child is immunodeficient (2)

Dvije ili više sistemskih bakterijskih infekcija (npr. sepsa, meningitis, osteomijelitis) Two or more systemic bacterial infections (eg. sepsis, meningitis, osteomyelitis)
Tri ili više ozbiljnih respiratornih ili dokazanih bakterijskih infekcija godišnje (npr. celulitis, secernirajuća upala srednjeg uha, limfadenitis) Three or more serious respiratory or documented bacterial infections within a year (eg. cellulitis, draining otitis media, lymphadenitis)
Neuobičajena lokalizacija infekcija (npr. apscesi jetre ili mozga) Infections occurring at unusual sites (eg. the liver or a brain abscess)
Neuobičajeni uzročnici infekcija (npr. Aspergillus, Serratia marcescens, Nocardia, Burkholderia cepacea) Infections with unusual pathogens (eg. Aspergillus, Serratia marcescens, Nocardia, Burkholderia cepacea)
Neuobičajena težina običnih infekcija Common infections of unusual severity

godine života kada majčini transplacentarno preneseni IgG postupno nestanu iz krvi dojenčeta. Većina djece s teškom udruženom imunodeficijencijom razvije teške infekcije ranije, već tijekom prvih tjedana ili mjeseci života (3). Od ostalih primarnih imunodeficijenција do pete godine života klinički se počnu manifestirati Wiskott-Aldrichov sindrom, defekt adhezivnosti leukocita, kronična granulomatozna bolest, hiper-IgM sindrom, ataksija-teleangiektazija i defekti komplementa (4, 5).

Detaljno uzimanje anamnestičkih podataka, najčešće zbog pojave učestalih infekcija, prvi je korak u dijagnostičkom pristupu djetetu s mogućim poremećajem imunosti (6). Osim podatka o učestalom javljanju infekcija, pozornost treba obratiti na neuobičajena obilježja i težinu kliničke slike infektivne bolesti u pogođenog djeteta, te na učinkovitost primijenjene antimikrobne terapije. I dok većina djece uspješno savladava uobičajene infekcije bez ikakvih sekvela, postoji taj mali dio dječje populacije s neuobičajeno teškim, dugotrajnim, ponavljajućim ili oportunističkim infekcijama, kod kojeg ne smijemo kasniti u postavljanju sumnje na podliježuće imunodeficijentno stanje (Tablica 1).

Iz obiteljske anamneze važni su podaci o pojavi sličnih bolesti u djetetovoj obitelji, podaci o dobi rano umrlih članova obitelji, kao i podaci o konsangvinitetu roditelja (7). To poglavito vrijedi za

primarne imunodeficijencije kod kojih u obiteljima sa već prethodno zabilježenim slučajevima bolesti svako novorođeno dijete treba ciljano obraditi kako bi se dijagnoza bolesti postavila čim ranije i mjere liječenja mogle poduzeti prije razvoja teških i po život opasnih infekcija. Kod analize rodoslovnog stabla treba obratiti pozornost na spol pogođenih članova obitelji što je od pomoći u prepoznavanju primarnih imunodeficijenција od kojih obolijevaju samo djeca muškog spola (Tablica 2).

Velika većina svih ostalih primarnih imunodeficijenција kao što su primjerice ataksija-teleangiektazija, Chediak-Higashijev sindrom, defekti adhezivnosti leukocita, defekti komplementa (osim deficita properdina), te određeni oblici agamaglobulinemije, teške udružene imunodeficijencije i kronične granulomatozne bolesti, nasljeđuju se autosomno recesivno. DiGeorgeov sindrom, Kostmannova kongenitalna neutropenija i deficit C1-inhibitora (nasljedni angioedem) nasljeđuju se autosomno dominantno (8).

Pored neuobičajenih i neprimjerenih reakcija organizma na infekciju, neki tipovi primarnih imunodeficijenција obilježeni su češćom pridruženošću malignih neoplazmi, poglavito B-staničnih limfoma, kao i autoimunskih bolesti hematopoetskog ili drugih organskih sustava. Autoimunosne bolesti kao što su sistemski lupus eritematosus i dermatomiozi-

tis češće su kako u djece sa selektivnim nedostatkom IgA, tako i među članovima njihovih obitelji. U osoba s općom varijabilnom imunodeficijencijom bilježi se češća pridruženost kronične upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa, dok samoj bolesti znaju prethoditi autoimune citopenije kao što su hemolitička anemija i trombocitopenija. Smatra se da češća pojava autoimunih fenomena u osoba s primarnim imunodeficijencijama nije isključivo uzrokovana prekidom tolerancije na vlastite antigene, nego je posljedica nemogućnosti imunskog sustava da u potpunosti ukloni perzistirajuće mikrobne imunogene (9).

Reakcije na transfuzije neozračenih krvnih derivata (bilo da se radi o anafilaktičkoj reakciji zbog prisutnosti protu-IgA-tijela u nekih primaoca s nedostatkom IgA ili da se radi o reakciji presatka protiv primaoca s primarnim poremećajem T-limfocita), a poglavito teške sistemske reakcije nakon aktivne imunizacije živim cjepivima, pojave su koje također upućuju na mogućnost podliježuće imunodeficijencije. Kao primjer navodimo pojavu BCG diseminirane infekcije čija incidencija u zemljama u kojima se provodi obavezna neselektivna BCG vakcinacija može odgovarati incidenciji teške udružene imunodeficijencije (10). Osim pojedinačnih slučajeva, opisane su i čitave obitelji sa sklonošću razvijanja

Tablica 2.
Imunodeficijencije koje se nasljeđuju spolnovezano uz X kromosom

Table 2
Immunodeficiencies with X-linked inheritance pattern

X-vezana teška udružena imunodeficijencija X-linked severe combined immunodeficiency
X-vezani hiper-IgM sindrom X-linked hyper-IgM syndrome
Wiskott-Aldrichov sindrom Wiskott-Aldrich syndrome
X-vezani limfoproliferativni sindrom X-linked lymphoproliferative syndrome
Brutonova X-vezana agamaglobulinemija Bruton's X-linked agammaglobulinemia
X-vezana kronična granulomatozna bolest X-linked chronic granulomatous disease
Deficit properdina Properdin deficiency

Tablica 3.
Karakteristični nalazi fizikalnog pregleda u nekih imunodeficijencija

Table 3
Characteristic findings upon physical examination in some immunodeficiencies

Fizikalni nalaz Physical finding	Pridružena imunodeficijencija Associated immunodeficiency
Ekcem i petehije Eczema and petechiae	Wiskott-Aldrichov sindrom Wiskott-Aldrich syndrome
Ataksija i teleangiiektazije Ataxia and telangiectasia	Ataksija-teleangiiektazija Ataxia-telangiectasia
Okulokutani albinizam Oculocutaneous albinism	Chediak-Higashijev sindrom Chediak-Higashi syndrome
Kasno otpadanje bataljka pupkovine Delayed separation of umbilical cord	Defekti adhezivnosti leukocita Leukocyte adhesion defect
Rebrana krunica Rib abnormalities	Deficit adenoazin deaminaze Adenosine deaminase deficiency
Mukokutana kandidijaza Mucocutaneous candidiasis	Kronična mukokutana kandidijaza Chronic mucocutaneous candidiasis
Tipični izgled lica i tetanija Typical facies and tetany	DiGeorgeov sindrom DiGeorge syndrome
Grub izgled lica i atopijski dermatitis Coarse facies and atopic dermatitis	Hiper-IgE (Jobov) sindrom Hyper-IgE (Job's) syndrome
Osip nalik lupusu Lupuslike rash	Deficit komplementa (rane komponente) Complement deficiency (early components)

sistemskih komplikacija nakon BCG vakcinacije (11). Fizikalni pregled djeteta s podliježućom imunodeficijencijom može dati potpuno normalan nalaz, ali može imati i veliku dijagnostičku vrijednost kada se njime otkriju neke osobitosti koje zajedno s ostalim značajkama kliničke prezentacije omogućuju postavljanje preliminarne dijagnoze (Tablica 3).

U sklopu pregleda važna je procjena rasta i razvoja kojim će se potvrditi nizak i/ili disproporcionalan rast karakterističan za neke entitete deficita imunosti, ili će ukazati na pothranjenost djeteta kao uzrok sekundarne ili kao posljedicu primarne imunodeficijencije. Hipoplazija tonzila i limfnih žlijezda obilježje je primarnih poremećaja sazrijevanja i funkcije B-limfocita, dok limfadenopatiju i splenomegaliju nalazimo kod AIDS-a, opće varijabilne imunodeficijencije, kronične granulomatozne bolesti i limfoproliferativnih poremećaja.

PONAVLJAJUĆE INFEKCIJE

Radi se o važnom uzroku morbiditeta i hospitalizacija djece širom svijeta, i svaki liječnik koji se bavi zdravstvenom

zaštitom djece neminovno dolazi u situaciju kada se mora suočiti s problemom djeteta koje pati od prečestih infekcija. Teško je odrediti granicu nakon koje ćemo prosječnu godišnju učestalost infekcija u nekog djeteta proglasiti indikacijom za evaluaciju njegovog imunološkog statusa. Općenito se uzima da kod djeteta u dobi 2-5 godina možemo tolerirati do 6 upala gornjih dišnih putova godišnje ukoliko se zbog tih infekcija opravdano posegnulo za antibioticima u manje od 4 navrata. Ukoliko se godišnje prosječno zabilježi veća učestalost prethodno navedenih infekcija, i/ili ≥ 3 upale ušiju liječene antibioticima, i/ili ≥ 2 upale sinusa, i/ili ≥ 2 upale pluća, tada takva situacija svakako zahtjeva daljnju dijagnostičku obradu (12). Ipak, u donošenju odluke da li je zapažena učestalost infekcija znakovita, i da li se u djeteta radi o podliježućoj imunodeficijenciji, najvažniji su iskustvo nadležnog liječnika i njegovo dobro poznavanje bolesnika i njegovih obiteljskih prilika. U takvim okolnostima liječnik može ispravno procijeniti akutnost i težinu infekcija, te njihov odgovor na liječenje. Naime, u djece s učestalim infekcijama koja nemaju po-

dliježuću imunodeficijenciju, infekcije su blažeg tijeka, uglavnom akutnog tipa, i lako se liječe bez razvoja sekvela. U djeteta s čestim infekcijama treba svakako anamnestički ispitati prisutnost nekog od općih, neimunoloških čimbenika rizika koji doprinose pojavi ponavljajućih infekcija (Tablica 4).

Pohađanje jaslica, vrtića ili škole s produženim boravkom, i/ili postojanje braće/sestara koji pohađa/ju neki od navedenih dječjih kolektiva, danas su glavni uzroci povećanoj izloženosti infektivnim uzročnicima. Prenapućenost i skučenost stambenog prostora, te streptokokna ili stafilokokna kolonizacija članova obitelji također spadaju u istu grupu čimbenika rizika. S tim je u vezi i izloženost djeteta duhanskom dimu koji, osim što pogubno djeluje na sluznicu dišnih putova, može inducirati razvoj alergijske senzitivizacije. Alergijske bolesti dišnih putova, čija je učestalost među djecom u stalnom porastu, obilježene su stanjem kronične upale koja može nalikovati kliničkoj slici učestalih respiratornih infekcija. Povrh toga, alergijski rinosinitis ne samo da može

Tablica 4.
Čimbenici rizika ponavljajućih infekcija u djetinjstvu

Table 4
Factors contributing to the risk for recurrent infections in childhood

Povećana izloženost infektivnim uzročnicima Increased infectious agent exposure
Pasivno pušenje Passive smoking
Astma i alergijske bolesti Asthma and allergic diseases
Anatomske defekti Anatomic defects
Defekti cilija Ciliary defects
Strano tijelo Foreign body
Cistična fibroza Cystic fibrosis
Gastroezofagealni refluks Gastroesophageal reflux
Vezikoureteralni refluks Vesicourethral reflux
Traheozofagealna fistula Tracheoesophageal fistula

Tablica 5.
Stanja udružena sa sekundarnim imunodeficijencijama
Table 5
Conditions associated with secondary immunodeficiencies

Infekcije/Infections
HIV, miliarna TBC, teška sepsa, mononukleoza, ospice HIV, miliary TBC, severe sepsis, mononucleosis, measles
Pothranjenost/Malnutrition
Maligne bolesti/Malignancies
Leukemije, limfomi Leukemias, lymphomas
Metaboličke bolesti/Metabolic diseases
Dijabetes, teške bolesti jetre, uremija Diabetes, severe liver diseases, uremia
Sistemske bolesti/Systemic diseases
SLE, kronični idiopatski artritis, sarkoidoza SLE, chronic idiopathic arthritis, sarcoidosis
Gubitak proteina/Protein loss
Nefrotski sindrom, enteropatija s gubitkom proteina, teške opekotine Nephrotic syndrome, protein-losing enteropathy, severe burns
Jatrogeni uzroci/Iatrogenicity
Glukokortikoidi, kemoterapija, zračenje, antikonvulzivi, splenektomija Glucocorticosteroids, chemotherapy, radiation, anticonvulsants, splenectomy

imitirati simptome infektivnog sinuitisa, nego svojim upalnim edemom i opstrukcijom nosnih šupljina, zajedno s pojačanom produkcijom sekreta stvara plodno tlo za razvoj bakterijske superinfekcije gornjih dišnih putova.

Anatomske ili strukturalne defekte također se mogu prezentirati kliničkom slikom učestalih infekcija za koje je u tom slučaju tipično da su monotopne, odnosno zahvaćaju samo jedan organ ili organski sistem, i time skreću pozornost na lokalni anatomske problem. U ovu grupu uzroka ponavljajućih infekcija spadaju i strana tijela, na primjer dišnih putova ili zvukovoda, za koje je tipično da izazivaju znakove kronične upale na jednoj anatomske strani. S obzirom da su primarne imunodeficijencije vrlo rijetke bolesti ne iznenađuje da većina djece s učestalim infekcijama ima normalne rezultate laboratorijske evaluacije imunološkog statusa. Ipak, na retrospektivno analiziranom uzorku djece s više od 6 upala gornjih dišnih putova i/ili više od 3 upale donjih dišnih putova godišnje, pokazalo se da je u čak polovice ispitanika utvrđen određeni poremećaj humoralne imunosti. Najčešće se radilo o sele-

ktivnom nedostatku IgA ili o nedostatku neke od supklasa IgG. Pri tome, u djece kod koje je dokazan neki od poremećaja humoralne imunosti zabilježena je veća učestalost pneumonija i otitisa za razliku od upala gornjih dišnih putova čija se učestalost pokazala jednaka onom u djece s normalnim serumskim koncentracijama imunoglobulina (13).

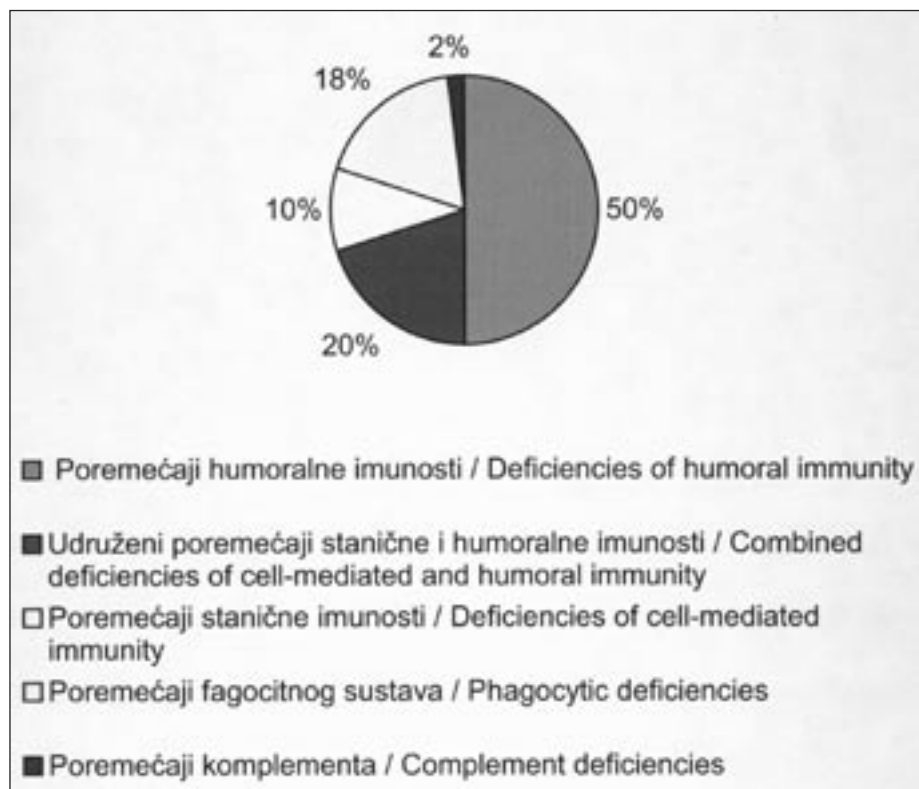
SEKUNDARNE IMUNODEFICIJENCIJE

Sekundarne imunodeficijencije posljedica su bolesti ili stanja kojima uzrok nije primarno unutar imunosnog sustava (Tablica 5). Njihova učestalost u stalnom je porastu prvenstveno zbog sve češćeg korištenja imunosupresivnih lijekova, pandemije HIV infekcije i problema pothranjenosti djece u nerazvijenim zemljama. Glukokortikoidi su danas jedni od najčešće i najšire korištenih protuupalnih lijekova čiji imunosupresivni učinak može proći nezamijećen ili se o tom učinku uopće niti ne razmišlja. Ukoliko se prednizon primjenjuje kontinuirano sistemski u dozi >2 mg/kg dnevno, već nakon dva tjedna primjene može se očekivati klinički značajan imunosupresivni učinak. Osim glukokortikoida, tu

je još niz lijekova-ciklofosfamid, azatioprin, ciklosporin ili metotreksat-čija je upotreba sve raširenija u kliničkoj praksi i koja može dovesti do supresije imunosnog sustava različitog stupnja, poglavito kod produžene primjene. Transplantacija organa koja postaje sve češći način definitivnog liječenja niza bolesti također postaje sve značajniji uzrok sekundarnih imunodeficijencija.

HIV infekcija čija je nezaustavljiva pandemija započela prije nepunih dvadesetak godina, danas predstavlja jedan od najvažnijih uzroka sekundarne imunodeficijencije u djece, i to ne samo u endemskim rezervoarima infekcije u nerazvijenim afričkim zemljama, nego i u razvijenim zemljama zapadnog svijeta. Zapanjuje podatak prema kojem je već 1996. godine AIDS zauzeo sedmo mjesto na ljestvici uzroka smrtnosti djece u dobi 1-4 godine u SAD. Štoviše, AIDS je treći po redu uzrok smrtnosti afroameričke djece iste dobne skupine u urbanom području sjeveroistoka SAD (14). Iako u našoj zemlji problem HIV infekcije još nije dosegao takve razmjere, o njemu moramo voditi računa kao mogućem uzroku sekundarne imunodeficijencije. Prema podacima Registra HIV/AIDS bolesnika Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u čitavoj Hrvatskoj u razdoblju 1985.-2004. u dobnoj skupini 0-18 godina kumulativno je zabilježeno 14 HIV pozitivne djece od kojih je 5 oboljelo od AIDS-a, a dvoje ih je umrlo (15).

Kvantitativna i kvalitativna pothranjenost, uz HIV infekciju, najčešći je uzrok sekundarnih imunodeficijencija djece u nerazvijenim zemljama. Nedo- nošenost, poglavito kada je udružena s proteinsko-energetskom pothranjenošću dojenčeta, značajno remeti normalan razvoj imunosnog sustava djeteta. Nedovoljan unos vitamina i minerala putem hrane, ili neki od nasljednih poremećaja koji pogađaju njihov metabolizam, uzrok su pojačane osjetljivosti organizma i pojave učestalih infekcija. Dobro je poznata udruženost deficita vitamina A s povećanom prijemčivošću prema infekciji virusom ospice, kao i prema drugim infekcijama dišnog i probavnog sustava. Manjak vitamina B12 može poremetiti proces sinteze imunoglobulina, a nasljedni metabolički poremećaj obilježen



Slika 1.
Relativna učestalost primarnih poremećaja imunosti (asimptomatska selektivna IgA imunodeficijencija isključena) (17)

Figure 1
Relative distribution of the primary immunodeficiencies (asymptomatic selective IgA immunodeficiency excluded) (17)

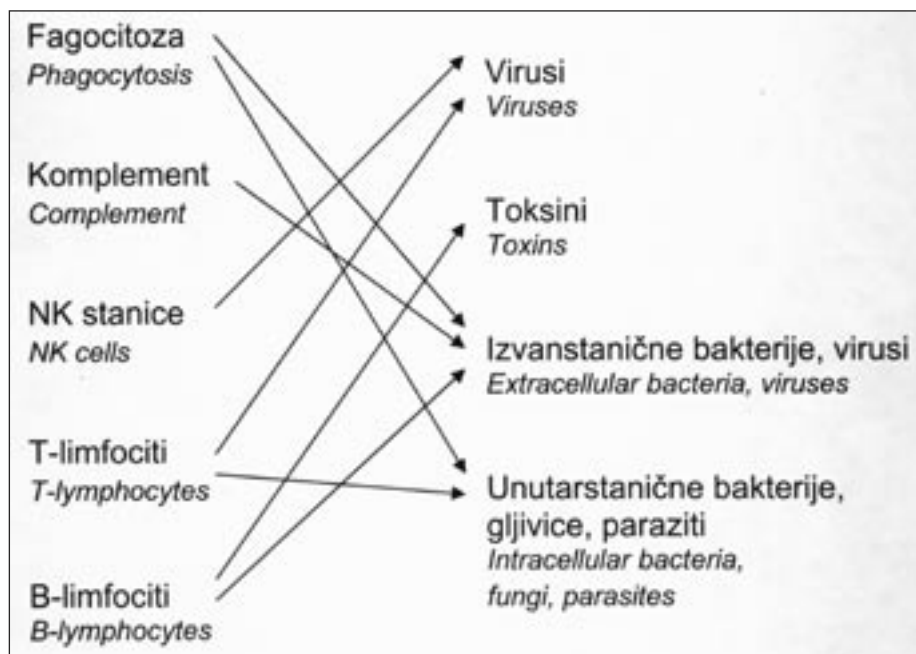
deficitom cinka, akrodermatitis enteropatika, svojom prezentacijom može nalikovati kliničkoj slici teške udružene imunodeficijencije.

PRIMARNE IMUNODEFICIJENCIJE

U zadnjih pedesetak godina, još od Brutonovog opisa kongenitalne agamaglobulinemije 1952. godine, usporedo sa sve boljim razumijevanjem funkcije različitih komponenti imunosnog sustava, bilježi se eksponencijalni porast broja opisanih imunodeficientnih sindroma kod kojih je primarni uzrok poremećaja razjašnjen na molekularnoj razini. Primarne imunodeficijencije grupa su rijetkih nasljednih bolesti koje nastaju kao posljedica mutacije gena koji kodiraju sintezu proteinskih komponenti odgovornih za razvoj, normalnu funkciju i regulaciju prirodne i stečene imunosti (16). Danas je poznato oko stotinjak različitih primarnih imunodeficijencija čija se prevalencija, ovisno o tipu poremećaja, kreće od 1:10000 do 1:200000

živorodne djece, ukoliko iz proračuna isključimo selektivni nedostatak IgA (17). Selektivni nedostatak IgA najčešća je primarna imunodeficijencija s prevalencijom od 1:500 do 1:700 živorodne djece. Obilježena je blažom kliničkom slikom i asimptomatskim slučajevima koji se otkrivaju slučajno. Nakon selektivnog nedostatka IgA po učestalosti slijedi opća varijabilna imunodeficijencija, a nakon nje, skupno, svi oblici teške udružene imunodeficijencije. Općenito uzevši, u sklopu primarnih imunodeficijencija najzastupljeniji su poremećaji humoralne imunosti, za razliku od nedostataka komponenata komplementa koji su najrjeđi (Slika 1).

Navedeni podaci o prevalenciji pojedinih poremećaja imunosti predstavljaju nužnu medicinsku informaciju koja, međutim, nikako ne smije kod liječnika stvoriti predrasudu prema kojoj je važnost pojedinog entiteta upravo proporcionalna njegovoj učestalosti. Bolesniku kao pojedincu koji boluje od neke rijetke bolesti epidemiološki izračuni ne znače ništa. Za uspješan diferencijalno dijagnostički pristup djetetu s podliježućom primarnom imunodeficijencijom puno je važnije poznavati njena biološka i



Slika 2.
Važnost pojedinih obrambenih mehanizama imunosti prema različitim infektivnim patogenima

Figure 2
Importance of particular defense mechanisms of immunity against different infectious agents

Tablica 6.

Normalni rezultati navedene baterije laboratorijskih pretraga isključuju mogućnost podliježuće imunodeficijencije u 95% slučajeva (2, 24)

Table 6

Normal results of following tests make an immunodeficient condition unlikely in 95% of cases (2, 24)

Sedimentacija eritrocita Erythrocyte sedimentation rate
Kompletna krvna slika Complete blood count
Broj i izgled leukocita Leucocyte count and morphology
Apsolutni broj limfocita, neutrofila, i eozinofila Lymphocytes, neutrophils and eosinophils absolute count
Broj i veličina trombocita Platelet count and size
Broj i izgled eritrocita Erythrocyte count and morphology
Serumske koncentracije imunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgE) Immunoglobulin serum concentrations (IgG, IgA, IgM, IgE)
Test kasne kožne preosjetljivosti (PPD) Delayed hypersensitivity skin test (PPD)
Nitroblutetrazolijski test (NBT) Nitrobluetetrazolium test (NBT)
Ukupna hemolitička aktivnost komplementa (CH50) Total hemolytic complement activity (CH50)
Test na HIV HIV test

imunološka obilježja. Potrebno je dobro poznavati osnovne efektorske mehanizme imunskog sustava u sklopu obrane domaćina na infekciju (18). Pri tome valja imati na umu da se u borbi protiv određenog tipa infektivnog patogena mehanizmi prirođene i stečene imunosti međusobno nadopunjuju (Slika 2).

Djeca koja pate od primarnih imunodeficijencija redovito razvijaju ponavljajuće i perzistentne infekcije uzrokovane uobičajenim i neuobičajenim patogenima. Lokalizacija infekcija i njihovi uzročnici u takve djece odraz su tipa poremećaja imunosti što nas više ili manje specifično može usmjeriti u zaključivanju radi li se o poremećaju humoralne ili stanične imunosti, odnosno o poremećaju fagocitnog sustava ili o deficitu komplementa. Valja istaći da se u tim slučajevima uzročnik infekcije mora direktno dokazati, jer serološka indentifikacija u takve djece često ne uspijeva zbog mogućeg nedostatnog specifičnog odgovora humoralne imunosti (19). Pored specifičnih osobitosti infekcija, u skupna obilježja kliničke slike glavnih tipova pri-

marnih poremećaja imunosti još spadaju dob početka prezentacije bolesti, zatim autoimunosne, postvakcinalne i posttransfuzijske reakcije, maligne bolesti i drugi pridruženi specifični fenomeni.

Glavna skupna klinička obilježja primarnih poremećaja humoralne imunosti su ponavljajuće ili teške piogene infekcije gornjih i donjih dišnih putova uzrokovane izvanstaničnim inkapsuliranim bakterijama (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*), koje se počnu manifestirati u drugoj polovici dojenaštva. Uglavnom se ne javljaju gljivične i virusne infekcije, osim u bolesnika s Brutonom X-vezanom nasljednom agamaglobulinemijom koji pokazuju neuobičajenu sklonost razvoju kroničnog enterovirusnog encefalomijelitisa i postvakcinalnog paralitičkog poliomijelitisa. Ponavljajuće infekcije *Giardiom lambliom* sugeriraju selektivni nedostatak IgA. U bolesnika s općom varijabilnom imunodeficijencijom osim već spomenutih autoimunskih bolesti češća je pojava limfoma koji je njihov glavni uzrok smrtnosti (20).

Za razliku od primarnih poremećaja humoralnog imuniteta, rana pojava oportunističkih infekcija (*Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*), kao i perzistirajućih, također fatalnih, virusnih infekcija (*CMV*, *EBV*, *RSV*, *varicella*, *adenovirusi*, *parainfluenza virusi tip 3*), glavna su obilježja stanja u kojima dominira poremećaj stanične imunosti. Klinička prezentacija započinje još u prvoj polovici dojenaštva, a fenotipski prototip je sindrom teške udružene imunodeficijencije obilježen nenapredovanjem, tvrdokornim proljevima i znakovima malapsorpcije, te raširenom mukokutanom kandidijazom. Takva dojenčad sklona su razvoju BCG diseminirane infekcije, kao i reakciji presatka protiv primaoca ukoliko su primila transfuziju neozračene krvi ili transplantat koštane srži koji sadrže imunokompetentne T-limfocite (21). U ovu grupu poremećaja spadaju i DiGeorgeov sindrom, Wiskott-Aldrichov sindrom, kronična mukokutana kandidijaza i ataksija-teleangiektazija, čije su neke fenotipske specifičnosti već spomenute (Tablica 3).

Glavna skupna klinička obilježja primarnih poremećaja fagocitnog sustava su multiple infekcije mekih tkiva (dermatitis, impetigo, celulitis, supurativni limfadenitis, omfalitis) koje obično zahtijevaju kirurški debridman. Česte su teške dentalne infekcije koje dovode do ispadanja zubiju tijekom djetinjstva ili adolescencije, i ponavljajuće anorektalne infekcije. Proces cijeljenja rana je oslabljen. Prezentacija poremećaja započinje u ranom djetinjstvu, a najčešći uzročnici spomenutih infekcija su bakterije, gljivice i paraziti. Na primjer, u djece s kroničnom granulomatoznom bolešću infekcije uglavnom uzrokuju: *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacea*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* i *Aspergillus* (22). Određeni entiteti, kao na primjer: Chediak-Higashijev sindrom, defekti adhezivnosti leukocita i hiper-IgE (Jobov) sindrom udruženi su s nekim specifičnim fenotipskim obilježjima koji omogućuju rano postavljanje preliminarne dijagnoze (Tablica 3).

Prirođeni poremećaji komponenata komplementa, mogu se početi prezentirati u bilo kojoj dobi djeteta, već od novorođenačke dobi ili tek u adolescenciji.

Obilježeni su teškim piogenim infekcijama (sinopulmonalne infekcije, sepsa, artritis) izazvanim inkapsuliranim bakterijama kao što su *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* tip B, i ponavljajućim infekcijama (sepsa, meningitis) koje uzrokuju *Neisseria meningitidis* i *Neisseria gonorrhoeae* kod deficita kasnih komponenti, poglavito litičkog faktora, i kod deficita properdina. Deficiti ranih komponenti (C1, C4 ili C2), osim pojave opisanih infekcija, obilježeni su razvojem autoimunskih bolesti (sistemski lupus eritematosus, dermatomiozitis, reumatoidni artritis, sklerodermija), vaskulitisa i popratnih oštećenja bubrega (membranoproliferativni glomerulonefritis i atipični hemolitičko-uremički sindrom) (23). Nedostatak C1-inhibitora poznatiji je pod nazivom nasljedni angioedem.

OSNOVNE LABORATORIJSKE PRETRAGE

Početna laboratorijska evaluacija djeteta s učestalim infekcijama i sumnjom na podliježuću imunodeficienciju podrazumijeva bateriju relativno jednostavnih, većinom rutinskih pretraga koje su izvedive u većini standardno opremljenih medicinskih laboratorija i dostupne su većini vanbolničkih liječnika. U velike većine djece već se na temelju takvih jednostavnih pretraga, počevši od sedimentacije eritrocita i kompletne krvne slike, može isključiti mogućnost podliježuće imunodeficiencije (Tablica 6) (24).

Primjerice, normalni nalaz sedimentacije eritrocita govori protivno stanju kronične bakterijske ili gljivične infekcije. Normalan nalaz apsolutnog broja limfocita isključuje većinu težih poremećaja stanične imunosti. Normalan nalaz apsolutnog broja neutrofila isključuje kongenitalnu ili stečenu neutropeniju, kao i defekte adhezivnosti leukocita koje obilježava jaka leukocitoza i u periodima kada znakovi infekcije nisu prisutni. Normalan izgled neutrofila i njihovih granula isključuje Chediak-Higashijev sindrom, kao što normalan broj i normalna veličina trombocita isključuje Wiskott-Aldrichov sindrom. Prisustvo Howell-Jollyevih tjelešaca u eritrocitima govori u prilog asplenije. Normalne koncentracije serumskih imunoglobu-

lina isključuju većinu poremećaja humoralne imunosti (Brutonova X-vezana agamaglobulinemija, opća varijabilna imunodeficiencija, hiper-IgM sindrom, hiper-IgE sindrom, selektivni nedostatak IgA). Normalni rezultat kožnog testa kasne preosjetljivosti, na primjer PPD testa u BCG-iranog djeteta, isključuje teške poremećaje staničnog imuniteta. Normalan rezultat nitroblutetrazolijskog testa isključuje kroničnu granulomatoznu bolest, a normalan nalaz ukupne hemolitičke aktivnosti komplementa isključuje nedostatke komponenata komplementa. Na koncu, negativan nalaz testa na HIV infekciju isključuje postojanje ove sekundarne imunodeficiencije na koju ćemo u perspektivi i kod naše populacije djece morati sve češće pomišljati.

ZAKLJUČAK

Poremećena ili oslabljena imunost djeteta sve je češća fraza koju roditelji danas rado koriste u razgovoru s liječnikom i koja je postala omiljeni krivac za sve značajniji problem pobola djece od učestalih infekcija. S druge strane, mnogi liječnici nedovoljno često i sa zakašnjenjem pomišljaju na mogućnost postojanja imunodeficientnog stanja, ili se pak smatraju nedovoljno kompetentnima da provedu osnovnu procjenu imunološkog statusa svojeg bolesnika. Iskustvo liječnika i njegovo dobro poznavanje djeteta i njegove obitelji najvažnija su pomoć u procjeni osobitosti infekcija, njihove učestalosti ili neuobičajene težine i dugotrajnosti, kao i odgovora na primijenjenu antimikrobnu terapiju. Osim primarnih imunodeficiencija važno je poznavati oblike sve učestalijih sekundarnih imunodeficiencija čija je prezentacija često prikrivena dominantnim simptomima osnovne bolesti. Bez obzira o kakvom se tipu imunodeficiencije radilo, razumijevanje efektorskih mehanizama prirodne i stečene imunosti u obrani protiv različitih infektivnih agensa zajedno s ciljanim anamnestičkim pitanjima, detaljnim fizikalnim pregledom i određenim osnovnim laboratorijskim pretragama preduvjet su uspješnog prepoznavanja i početnog diferenciranja poremećaja imunosti već na razini primarne zdravstvene zaštite djeteta.

LITERATURA

1. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47: 1211-224.
2. Buckley RH. Evaluation of suspected immunodeficiency. U: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, ur. *Nelson textbook of pediatrics*, 17. izd. Philadelphia: Saunders, 2004; 681-3.
3. Simonte SJ, Cunningham-Rundles C. Update on primary immunodeficiency: defects of lymphocytes. *Clin Immunol* 2003; 109: 109-18.
4. Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47: 1311-38.
5. Frank MM. Complement deficiencies. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47: 1339-54.
6. Wahn U. Evaluation of the child with suspected primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 71-9.
7. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA. The immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 362-70.
8. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, Geha R. Primary immunodeficiency diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 677-87.
9. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood* 2002; 99: 2694-702.
10. Gonzales B, Moreno S, Biurdach R, Valenzuela MT, Henriquez A, Ramos MI, Sorensen RU. Clinical presentation of *Bacillus Calmette-Guérin* infections in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 201-6.
11. Banac S, Franulović J. Familial liability to complications after BCG vaccination. *Acta Paediatr* 1997; 86: 899-902.
12. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47: 1225-52.
13. Finocchi A, Angelini F, Chini L, Di Cesare S, Cancrini C, Rossi P, Moschese V. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 443-7.
14. Sepkowitz KA. AIDS-the first 20 years. *N Engl J Med* 2001; 344: 1764-72.
15. Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Registar HIV/AIDS bolesnika u Hrvatskoj, 2004.
16. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases: dissectors of the immune system. *Immunol Rev* 2002; 185: 206-19.

17. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general consideration. U: Stiehm ER, ur. Immunologic disorders in infants and children, 4. izd. Philadelphia: Saunders, 1996; 201-52.
18. Sorensen RU, Moore C. Immunology in the pediatrician's office. *Pediatr Clin N Am* 1994; 41: 691-714.
19. Davies EG. Infection in patients with primary immunodeficiency disorders. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 349-53.
20. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 581-91.
21. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; 343: 1313-24.
22. Rosenzweig SD, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 620-6.
23. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 585-93.
24. Pacheco SE, Shearer WT. Laboratory aspects of immunology. *Pediatr Clin N Am* 1994; 41: 623-55.

Summary

DOES MY CHILD HAVE A DISORDERED IMMUNITY?

S. Banac

Disordered or decreased immunity has become commonly used expression by parents when presenting their child to primary care physicians because of the emerging problem of recurrent infections in children. On the other hand, many physicians do not often consider the possibility of immune deficiency early enough in the differential diagnosis, or they consider themselves inadequate to evaluate the immunologic status of their patient. Therefore, this article deals with the clinical features of immunodeficiency in children, including medical history and physical examination. The most common primary and secondary immunodeficiencies are discussed and characteristic common features of the former are presented. Finally, basic screening laboratory tests are listed which normal results make many immunodeficiencies unlikely.

Descriptors: CHILD, IMMUNODEFICIENCY - PRIMARY, SECONDARY, RECURRENT INFECTIONS