

## MEHANIZMI IMUNOSUPRESIJE U DJECE

ALENKA GAGRO\*

*Uspješna obrana imunostava od infekcija, reakcija na vlastita tkiva i ostalih signala opasnosti, temelji se na normalnoj funkciji i međusobnoj suradnji svih elemenata nespecifične i specifične imunosti. Imunosupresija koju definiramo kao stanje smanjene imunološke reaktivnosti na različite antigene, a ne samo na onaj koji je potaknuo imunoreakciju, može biti odraz poremećaja jednog ili više elemenata imunostava. Klinička prezentacija imunosupresije vrlo je raznolika i varira od prijemčivosti infekcijama, povećanoj incidenciji nastanka alergija i autoimunskih te tumorskih bolesti. U dječjoj dobi imunosupresija je najčešće prolazno i sekundarno zbivanje s obzirom na način nastanka te je i njeno prepoznavanje kao i pravilno liječenje temeljeno na poznavanju imunoloških mehanizama nastanka imunosupresije.*

Deskriptori: IMUNOSUPRESIJA, DIJETE

### Što je imunosupresija?

Imunosupresija je stanje generalizirane smanjene imunološke reaktivnosti na različite antigene koji se razlikuju od onog na kojeg je pokrenuta imunoreakcija. Za razliku od imunosupresije, stanje u kojem imunostav ne reagira samo na određeni, specifični antigen zovemo imunotolerancijom. U dječjoj dobi imunosupresija je najčešće prolazno i sekundarno zbivanje s obzirom na način nastanka te je i njeno prepoznavanje kao i liječenje usmjereno na poremećaje koji su doveli do imunosupresije. Klinička prezentacija imunosupresije vrlo je raznolika i varira od prijemčivosti infekcijama različitim mikroorganizmima koje su često drugačijeg tijeka, opsega i etiologije od uobičajenih pa sve do nastanka alergija i autoimunskih te tumorskih bolesti.

Uspješna obrana imunostava od infekcija temelji se na normalnoj funkciji i međusobnoj suradnji svih elemenata nespecifične i specifične imunosti. Su-

kladno tome, i imunosupresivna stanja mogu biti odraz poremećaja jednog ili više elemenata imunostava (slika 1). Od posebnog interesa su i novija saznanja o postojanju topljivih čimbenika i stanica koje imaju imunosupresivno djelovanje u zdravih osoba. Tako je poznato da interleukin (IL)-10 i transformirajući čimbenik rasta beta (TGF- $\beta$ ) (prema engl. transforming growth factor) djeluju kao regulatori pretjeranih imunoreakcija jer imaju imunosupresivno djelovanje na makrofage i stanične imunoreakcije (1, 2). Sada je nedvojbeno dokazano i postojanje tzv. regulacijskih T-limfocita od kojih neki nastaju u timusu, a drugi nakon specifičnih načina antigenske stimulacije (3). Neadekvatno izlučivanje IL-10 i TGF- $\beta$  te poremećena funkcija ili nepostojanje regulacijskih T-limfocita dovode do različitih poremećaja u ljudi (vidi kasnije).

### STANJA KOJA DOVODE DO IMUNOSUPRESIJE U DJECE

#### Primarne imunodeficijencije

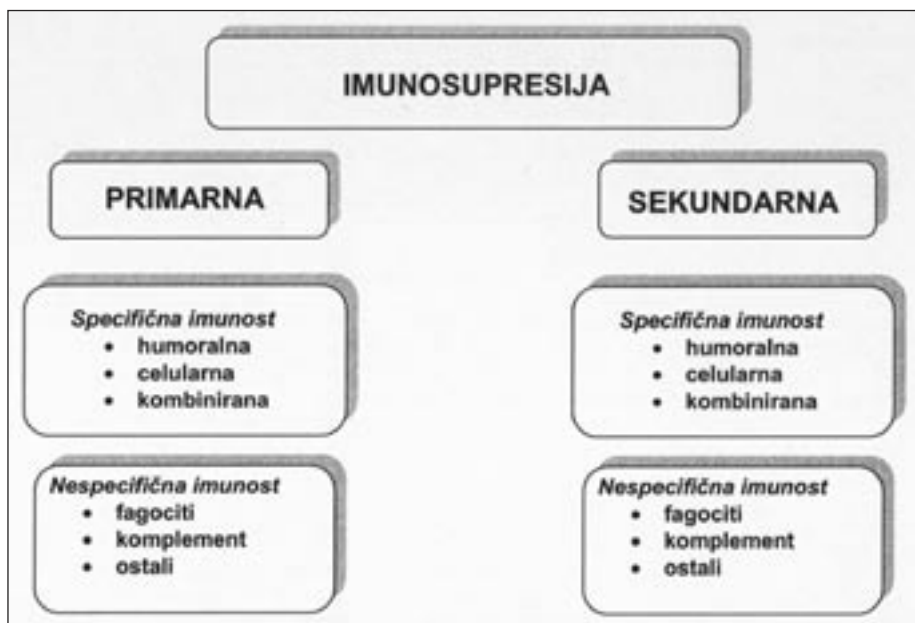
Iako rijetke, primarne imunodeficijencije predstavljaju vrlo važnu skupinu poremećaja koji rezultiraju u imunosupresiji. Ponekad se na osnovu izoliranog mikroorganizma može pretpostaviti koji

je dio imunostava zahvaćen, no konačna dijagnoza postavlja se na osnovu više kriterija koji uključuju kliničku sliku, laboratorijsku evaluaciju imunostava i molekularno-gensku analizu (4, 5). Primarne imunodeficijencije tradicionalno se dijele na temelju stanica ili topljivih čimbenika u kojima postoji defekt. Danas je poznata molekularna osnova u više od 100 različitih primarnih imunodeficijencija koje se od 1970. godine dogovorno klasificiraju prema nalogu Odbora za primarne imunodeficijencije Svjetske zdravstvene organizacije (6). Imunosupresija u djece s primarnim imunodeficijencijama osobito je teška u onih s poremećenom funkcijom T-limfocita kao i u onih koji imaju kombinirani poremećaj T- i B-limfocita.

U posljednjih desetak godina pokazano je da podgrupa pomoćničkih CD4+ T-limfocita ima važnu ulogu u održanju imunotolerancije na vlastite antigene. Ti tzv. regulacijski T-limfociti nastaju u timusu ili diferencijacijom iz dječičanskih CD4+ T-limfocita. Ključni dokaz o postojanju i važnosti regulacijskih T-limfocita u ljudi rezultat je otkrića da poremećaj u genu koji kodira transkripcijski čimbenik Foxp3 dovodi do primarne imunodeficijencije koju nazivamo IPEX-sindrom (prema engl. Immune

\*Imunološki zavod

Adresa za dopisivanje:  
Dr. sc. Alenka Gagro, dr. med.  
Imunološki zavod  
10000 Zagreb, Rockefellerova 10  
E-mail: agagro@imz.hr



Slika 1.  
Osnovna podjela poremećaja imunoloških funkcija

Figure 1  
Basic division of immune functions

Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, and X-Linked Syndrome). U te djece poremećena funkcija Foxp3 rezultira u nefunkcionalnim regulacijskim T-limfocitima te oni imaju autoimunost bolesti različitih endokrinih organa (npr. gušterače i štitnjače), upalnu bolest crijeva, atopijski dermatitis i teške infekcije te rijetko prežive do odrasle dobi (7, 8).

## Dob

Brojna dosadašnja istraživanja i primjeri iz prakse pokazali su da je novorođenačko doba ono u kojem je prvenstveno funkcija stanica i čimbenika nespecifične imunosti često nedostatna u borbi protiv infekcija bakterijama i gljivicama. Tako su u njih opisane snižene koncentracije komponenti komplementa (osobito komponente C3) i imunoglobulina, smanjena kemotaksija fagocitnih stanica, smanjena citotoksičnost prirodno ubilačkih stanica (NK, prema engl. natural killer) i funkcija neutrofila (9).

Pored nedostatne funkcije nespecifične imunosti, neke od funkcija specifične imunosti također su poremećene. Tako je sinteza antitijela na o timusu ovisne antigene (tj. proteine) odgođena, antitijela imaju kraći poluživot, smanje-

nog su afiniteta i nižeg titra te uglavnom su klase IgG2. Reakcija antitijelima na o timusu neovisne antigene u koje ubrajamo bakterijske polisaharide također je smanjena u odnosu na odrasle. Zašto je reakcija antitijelima u novorođenčadi nezrela? Broj B-limfocita u marginalnoj zoni slezene nizak je sve do druge godine života do kada i traje opažena nezrelost B-limfocita da izlučuju antitijela na polisaharidne antigene. Pored toga, novorođenčad imaju snižen broj molekula komplementskog receptora CR2 na B-limfocitima i sniženu koncentraciju komponenti komplementa kao i neadekvatnu aktivaciju komplementa alternativnim putem polisaharidnim antigenima. Upravo su konjugirane vakcine dizajnirane s ciljem da se polisaharidni antigeni učine "vidljivijima" imunološkom sustavu tako da se prepoznaju kao o T-limfocitima ovisni antigeni (10).

Antitijela prenesena placentom i mlijekom omogućuju zaštitu dok traje sazrijevanje imunostava po rođenju. Iako je ta pasivna zaštita vrlo važna za prevladavanje prolazne imunodeficijencije u prvih nekoliko mjeseci života, ona ometa raniju aktivnu imunizaciju dojenčadi, najvjerojatnije tako što majčina antitijela odstranjuju antigene u cjepivima, te je reakcija antitijelima na cijepljenje u

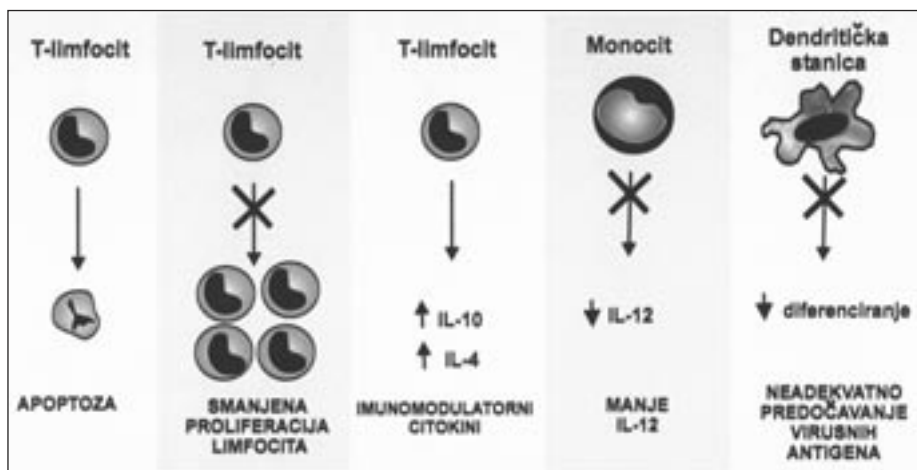
dojenčadi unutar prvih 6 mjeseci slaba. Za razliku od humoralne imunoreakcije, čini se da majčina antitijela ne interferiraju s T-limfocitnim reakcijama u novorođenčadi i dojenčadi.

Iako su ranija istraživanja pokazala da je u ranoj životnoj dobi snižena proliferacija T-limfocita i izlučivanje IL-2, danas prevladava stav da je funkcija T-limfocita u novorođenčadi usporediva s onom u odraslih kada su te stanice adekvatno aktivirane (npr. nakon cijepljenja s BCG-om). Također je pokazano da i dendritičke stanice koje su najvažniji antigen-predodčne stanice posebno u primarnim imunoreakcijama, dakle nakon prvog susreta s nekim antigenom, sposobne izlučivati IL-12 i poticati tako Th1-reakcije, za koje se je ranije mislilo da su neadekvatne u rano životno doba (10).

## Infekcije

Iako su upravo učestale infekcije razlogom da posumnjamo na imunosupresiju u djece, i one same mogu biti uzrokom imunosupresije. Mikroorganizmi koji se razmnožavaju u limfnom tkivu ili makrofagima su oni koji dovode do imunosupresije. Još je von Pirquet opisao da u osoba inficiranih virusom morbila koji su prethodno imali pozitivan kožni tuberkulinski test, isti postaje negativan. Imunosupresivno djelovanje virusa morbila još nije u potpunosti istraženo, ali je opisano više poremećaja nespecifične i specifične imunosti kao što su promjene u broju i funkciji limfocita, povećano lučenje IL-10 i IL-4, sniženo lučenje IL-12 i poremećaj u predočavanju antigena (slika 2) (11).

Herpesvirusi također ispoljavaju snažne imunosupresivne učinke i u mnogih bolesnika uspješno izbjegavaju imunološki nadzor. Tako je virus Epstein-Barr tijekom evolucije razvio više mehanizama od kojih je jedan od do sada najviše istraženih onaj posredovan genom BCRF-1 tog virusa koji kodira protein sličan IL-10. Ta molekula oponaša djelovanje IL-10 tako da se veže za isti receptor i inhibira antigen-predodčna svojstva monocita i makrofaga (12). Infekcije s virusom varicele u imunokompetentne djece male životne dobi dovode do dostatne imunoreakcije koja rezultira



Slika 2.  
Mehanizmi imunosupresivnog djelovanja virusa ospica na T-limfocite, monocite i dendritičke stanice u inficirane djece

Figure 2  
Mechanisms of immunosuppressing action of mumps virus on T-lymphocytes, monocytes and dendritic cells

u brzom oporavku, no još nije poznato zašto je u adolescenata bolest težeg tijeka (13, 14).

### Cijepljenje

Cijepljenje živim virusnim vakcinama dovodi do imunosupresije. Neki rado vi sugerirali su da osobito vaccine koje sadrže atenuirani virus morbila u visokom titru dovode do povećane smrtnosti u djevojčica kao posljedica imunopresije, no drugi autori to nisu potvrdili (15-17). Čini se da je imunopresija osobito izražena u dojenčadi stare 6 mjeseci iako mehanizmi te supresije još uvijek nisu u potpunosti poznati (18). Cijepljenje sa živom atenuiranom vakcinom protiv ru bele također ima imunosupresivno djelovanje pa je tako opisano da smanjuje postotak ukupnih i pomoćničkih T-limfocita, izlučivanje IFN- $\gamma$  i proliferaciju na mitogene (PHA), a te promjene u imunostatusu perzistiraju i do mjesec dana nakon cijepljenja (19).

### Pothranjenost i pretilost

Analizom imunostatusa u pothranjene djece ovisno o tome da li je riječ o nedostatnom unosu energije i/ili esencijalnih elemenata opisano je više poremećaja broja i funkcije različitih imunskih stanica. Tako je u djece s nedostatnim dnevnim unosom proteina značajno sni-

žena stanična imunost, fagocitna funkcija, koncentracija svih komponenti komplementa osim C4 i properdina, koncentracija sekretornog imunoglobulina A i izlučivanje citokina (20, 21). Promjene u imunoreaktivnosti te sklonost infekcijama također su opisane i u djece s nedostatnim unosom cinka, selena, željeza, bakra, te vitamina A, C, E, B6 i folne kiseline.

U praksi se često navodi da su djece sa sideropeničnom anemijom sklonija infekcijama, te se pretpostavlja da nedostatak željeza dovodi do imunopresije. Tako su u te djece nađeni smanjena funkcija neutrofila i aktivnost mijeloperoksidaze, snižena baktericidna aktivnost fagocita, smanjenje broja T-limfocita i atrofija timusa, smanjena proliferacija T-limfocita, smanjena aktivnost NK-stanica, smanjeno izlučivanje IL-2, smanjeno izlučivanje faktora koji inhibira migraciju makrofaga i smanjena reaktivnost na PPD (21). Većina dosadašnjih istraživanja, međutim, uključivala je djecu koja odrastaju u lošim socioekonomskim sredinama te se utjecaj drugih čimbenika na opažene promjene u imunostatusu djece ne mogu zanemariti. Nadalje, deficit željeza često i nastaje sekundarno kao posljedica opetovanih infekcija u djece, te je potreban oprez kod nadoknađivanja željeza ovisno o stanju koje je rezultiralo anemijom i/ili infekcijama u djece (22, 23).

Osim navedenih sastojaka hrane danas se smatra da imunopresiji kao posljedici pothranjenost doprinosi i sekrecija hormona leptina (24). Sve je više podataka da i pretilost mijenja imunoreaktivnost u djece i to osobito u onih s deficitom leptina što ih čini prijemčivima na infekcije različitim mikroorganizmima (25).

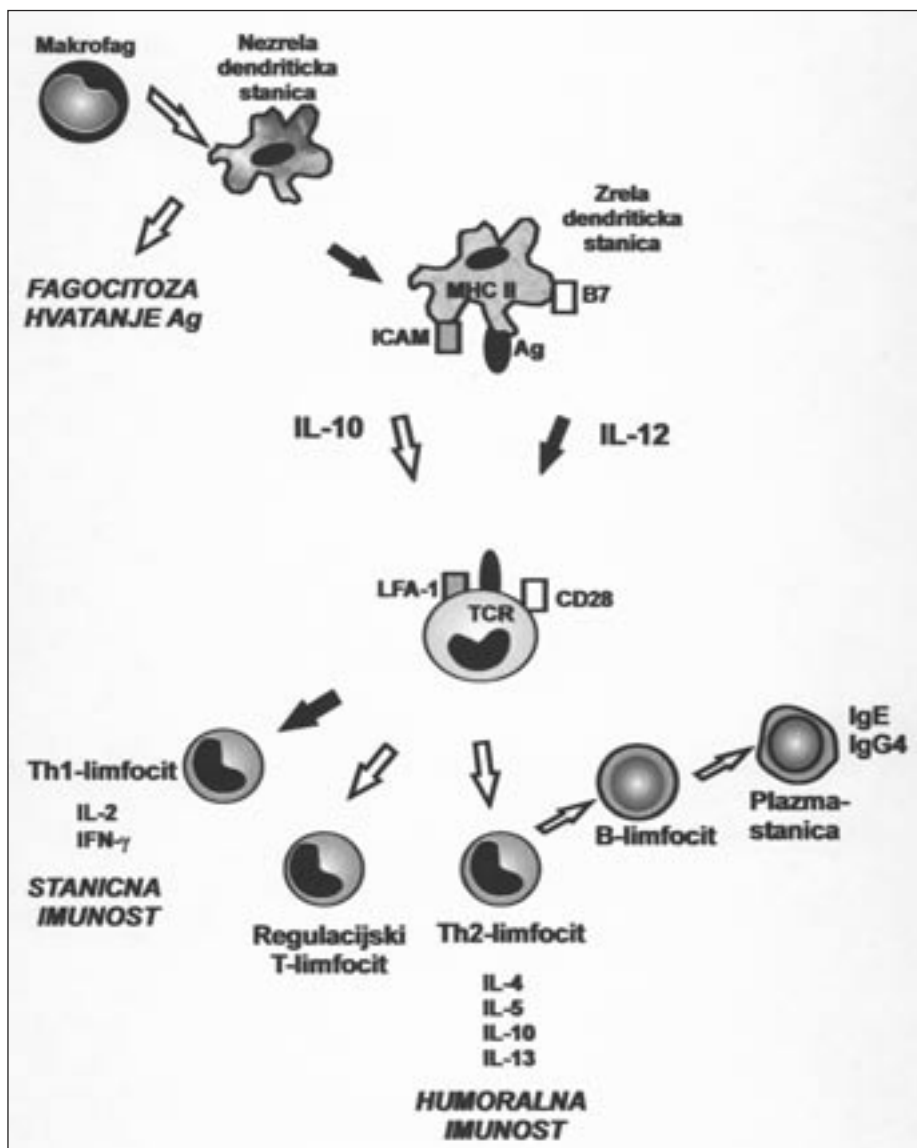
### Limfoproliferativne i druge maligne bolesti

U djece koja boluju od solidnih malignih tumora najčešći su poremećaji stanične imunosti što se očituje poremećenom reakcijom kasne preosjetljivosti i smanjenom sposobnošću senzibilizacije na nove antigen. U djece s Hodgkinovom bolesti snižena je i sinteza imunoglobulina, dok su limfoproliferativne bolesti obilježene poremećajima i humoralne i stanične imunosti. Imunosupresiju u djece s malignim bolestima dodatno produbljuje primjena različitih lijekova koji se koriste u liječenju ovih bolesti. Praktična važnost ovih opažanja posebno se vidi u djece s malignim bolestima nakon cijepljenja npr. cjevivom protiv hepatitisa B koji se u većine malignih bolesti moraju docjepljivati više puta kako bi se postigao zadovoljavajući zaštitni titar antitijela (26).

### Bolesti bubrega

Odrasle osobe s insuficijencijom bubrega ili nefrotskim sindromom imaju značajno oštećene brojne imunološke funkcije. Međutim, istraživanja imunokompetentnosti u djece s kroničnim bubrežnim bolestima samo su djelomice provedena. Do danas je analiza upalnih i imunoloških biljega u djece s navedenim bubrežnim bolestima pokazala smanjenje apsolutnog broja leukocita, limfocita i neutrofila, te povišeni apsolutni broj memorijskih T-limfocita, povišenu ekspresiju athezivnih molekula na neutrofilima i snižen postotak memorijskih B-limfocita (27, 28).

Samo neke od opisanih promjena u imunostatusu u djece s kroničnom renalnom insuficijencijom normaliziraju se nakon početka terapije peritonejskom dijalizom ili hemodijalizom. No i ta tera-



Bijele strelice označavaju imunostimulatorno, a crne strelice imunosupresivno djelovanje glukokortikosteroida

Slika 3.

*Djelovanje glukokortikoidnih lijekova na sazrijevanje dendritičkih stanica i efektorske funkcije T-i B-limfocita*

Figure 3

*Effect of glucocorticoid drugs on maturation of dendritic cells and effector functions of T and B lymphocytes*

pija nije bez posljedica pa su tako u djece na peritonejskoj dijalizi nađene značajno snižene koncentracije imunoglobulina u serumu (29).

#### Metabolički poremećaji

Šećernu bolest karakteriziraju brojni poremećaji specifične i nespecifične imunosti koji su reverzibilni nakon liječenje i pada glukoze u plazmi. U djece s inzulin-ovisnom šećernom bolesti, razina upalnih citokina TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$

i IL-2 povišena je u odnosu na srodnike koji nemaju bolest te u odnosu na zdravu djecu (30).

I djece s nekim nasljednim metaboličkim bolestima kao što su organske acidurije praćene hiperamonijemijom, neliječena galaktozemija, alfa-manozidoza, poremećaji metabolizma purina i pirimidina (nedostatak adenozin deaminaze i purin nukleozid fosforilaze), tirozinemija, glikogenoza tip 1B i Gaucherova bolest, prijemčivija su za infekcije

zbog poremećene funkcije jednog ili više dijelova imunostava. Tako se u djece s glikogenozom tip 1B poremećaj funkcije leukocita (snižena kemotaksija, fagocitoza i respiratorni prasak) i neutropenija povezuje sa apoptozom tih stanica (31). I u djece s Gaucherovom bolesti sklonost teškim bakterijskim infekcijama je posljedica poremećene funkcije fagocita koja se barem djelomično može korigirati enzimskom nadomjesnom terapijom (32). Djeca s alfa-manozidozom imaju poremećenu nespecifičnu imunost (snižena baktericidna neutrofila) te značajno sniženi titar antitijela nakon cijepljenja protiv poliovirusa, difterijskog i tetanus-toksina (33).

#### Gubitak proteina kod bolesti probavnog sustava

Značajan gubitak imunoglobulina gastrointestinalnim traktom često je posljedica mnogih gastrointestinalnih bolesti u djece. U bolestima kod kojih dolazi i do oštećenja limfnih žila, pokazano je da uz gubitak imunoglobulina, dolazi do gubitka značajnog broja imunokompetentnih stanica i to uglavnom T-limfocita. Tako djeca s intestinalnom limfangiektazijom imaju brojne poremećaje stanične imunosti kao što su nereaktivnost na PPD i snižena proliferacija T-limfocita na mitogene (34).

#### Kronične bolesti jetre

Različita stanja koja dovode do ciroze jetre u djece praćena su poremećajima nereaktivnošću bolesnika u kožnim testovima (npr. PPD) te izostankom stvaranja imunosti nakon cijepljenja (35). Pored promjena u staničnoj imunosti, opisane su i promjene u koncentraciji komplementa te oštećenje nespecifične imunosti najvjerojatnije posredovanoj nedostatkom tuftsin (36, 37).

#### Opekline

Teške imunodeficijencije staničnog i humoralnog imuniteta te promjene u funkciji makrofaga javljaju se nakon opekline. Razlozi su višestruki: veliki gubitak proteina, promjene u brzini katabolizma i adrenosteroidna reakcija (38, 39).

## Kirurški zahvati i anestezija

Veći kirurški zahvati i opća anestezija u djece s potpuno očuvanim imunostavom dovode do prolazne imunosupresije koja je udružena sa sniženom razinom glutamina i povećanom prijemčivosti infekcijama i sepsi. Već nekoliko sati nakon početka operativnog zahvata dolazi do limfopenije (i T- i B-limfocita), a proliferativna reakcija T-limfocita na mitogene je snižena. Razine proupalnih citokina (npr. IL-6) također prolazno rastu nekoliko sati nakon početka operacije no taj je efekt ovisan i o dobi operirane djece. Promjene u T-staničnoj imunosti traju i do 10-ak dana nakon operativnog zahvata, dok je koncentracija imunoglobulina u serumu snižena i mjesec dana nakon operacije (40-43).

## Imunosupresija fizikalnim i kemijskim agensima

Brojni lijekovi koji se koriste u terapiji različitih ljudskih bolesti mogu dovesti do imunosupresije. Osobito dobro istražena su imunosupresivna djelovanja kortikosteroida te je pokazano da imaju brojna imunosupresivna djelovanja na nespecifične imunoreakcije i one posredovane T-limfocitima, dok su humoralne reakcije pojačane (44). Na slici 3 imunosupresivni učinci prikazani su crnim, a imunopoticajni bijelim strelicama. Imunosupresivni lijekovi, poput 6-merkaptopurina i azatioprina i alkilirajući lijekovi (ciklofosfamid, klorambucil) snižavaju nastajanje antitijela i dovode do depresije stanične imunosti, a većina će ih dovesti do izrazite limfopenije i neutropenije.

Čini se da za imunosupresivno djelovanje nije toliko važna pojedinačna doza već ukupna doza lijeka u određenom razdoblju. Često se u ovim slučajevima spominje i fenomen kreditne kartice jer visokim dozama imunosupresivnih lijekova postizemo željeni učinak u kontroli bolesti, no račun dolazi obično nakon 3-4 tjedna u obliku infekcije. Osobito imunosupresivno djeluje kombinacija ciklofosfamida s visokim koncentracijama kortikosteroida. Pojava novih malignih bolesti nakon uspješno provedene terapije i postizanja višegodišnjeg preživljenja u djece pretpostavlja se da su povezani s imunosupresijom njihovog imunostava (45).

Noviji imunosupresivni lijekovi (npr. mikofenolat mofetil, takrolimus, blokirajuća antitijela na TNF i njegov receptor) imaju ipak selektivnije imunosupresivno djelovanje (46-49). Tako mikofenolat mofetil selektivno inhibira *de novo* sintezu purina, pa bi mu djelovanje trebalo biti ograničeno samo na one T- i B-limfocite koji su u proliferaciji. Takrolimus je 10-100 puta učinkovitiji od ciklosporina u inhibiciji limfocitne proliferacije. Budući da se terapija imunosupresivnim lijekovima u neke djece mora provoditi duže vrijeme, osobito bi bilo važno razviti testove kojima bi se analizirao imunostatus i rano prepoznalo posljedice pretjerane količine lijeka, nastajanje infekcija zbog imunosupresije te neadekvatno doziranje lijeka (50).

Lokalna primjena zračenja u visokim dozama dovodi do značajnih promjena stanične imunosti, a osobito je intenzivnija ako zračenje zahvaća prsni koš nego trbuh odnosno malu zdjelicu.

## Druge kronične bolesti npr. autoimunosne bolesti

Patoimunološki mehanizam sklonosti djece koja boluju od autoimunosnih bolesti infekcijama još uvijek je slabo poznat. Iako je za očekivati da u onih koji dobivaju imunosupresivnu terapiju infekcije uistinu budu češće, i pretpostavlja se da poremećaj imunosti koji je doveo do nastanka bolesti može djelovati imunosupresivno. Od posebnog značaja u te djece jest razlikovanje infekcije nastale kao posljedica imunosupresije od reaktivacije osnovne bolesti. U tu svrhu danas se određuje serumski prokalcitonin kao i postotak CD64-pozitivnih neutrofila (51, 52).

## Splenektomija

Sepse u djece kod kojih je učinjena posttraumatska splenektomija 10-30 puta su češće nego u ostaloj populaciji. U splenektomiranih je opisana smanjena sinteza imunoglobulina i poremećene funkcije stanične imunosti, a učinak cijepjenja protiv pneumokoka i hemofilusa značajno je slabiji u splenektomiranih, pa je svakako potrebno u stanjima (npr. elektivna splenektomija zbog hipersple-

nizma) kada je to moguće provesti cijepjenje prije operativnog zahvata (53, 54).

## Izlaganje UVB-zrakama

Poznato je da ultraljubičaste (UV, prema engl. ultraviolet) B-zrake dovode do nastanka kožnih karcinoma jer oštećuju DNA. Međutim, UVB-zrake, dovode i do značajne imunosupresije te se to njihovo svojstvo koristi u imunosupresivnoj terapiji ljudskih bolesti kao što je psorijaza, a u budućnosti vjerojatno i za sprečavanje odbacivanja transplantata i u reakciji presatka protiv primaoca (GVHD, prema engl. graft versus host disease).

Mehanizmi kojima UV-zrake dovode do imunosupresije su brojni i uključuju:

- indukciju regulacijskih T-limfocita;
- inhibiciju proliferacije T-limfocita;
- apoptozu aktiviranih T-limfocita;
- inhibiciju sinteze IL-12 u dendritičkim stanicama i neadekvatnu imunost na unutarstanične mikroorganizme;
- poremećeno sazrijevanje glavnih Langerhansovih stanica, najvažnijih antigen-predočnih stanica u koži (55-57).

Na osnovu dosadašnjih saznanja o djelovanju UV-zraka na zdravlje djece, Svjetska zdravstvena organizacija potaknula je između ostalih i projekt INTERSUN kojim se potpomažu istraživanja utjecaja UV-zraka na zdravlje djece (58).

## Pojačani fizički napor

Iako je neosporno da fizička aktivnost u djece ima važnu ulogu u njihovom rastu i razvoju, sve je više pokazatelja da je pojačani fizički napor povezan s promjenama u stresnim, imunološkim i proupalnim medijatorima te da može dovesti do imunosupresije. Do danas je opisano da djeca izložena povećanom fizičkom naporu imaju promjene u funkciji neutrofila, sniženu koncentraciju

komponenti komplementa u serumu, promijenjenu aktivnost NK-stanica i sniženu razinu imunoglobulina u serumu (59, 60).

### Stres i psihijatrijska oboljenja

Prema nevelikom broju do danas objavljenih rezultata čini se da osobito kronični stres te neke psihijatrijske bolesti (depresija, shizofrenija) mogu dovesti i do imunosupresije (61, 62). Tako u djece s depresijom baktericidna aktivnost neutrofila značajno je snižena, dok je fagocitna aktivnost očuvana (63).

### KAKO PROCIJENITI DA LI JE DIJETE U IMUNOSUPRESIJI?

Kako je već istaknuto u uvodu, u djece ćemo na imunosupresiju posumnjati u slučaju opetovanih ili kroničnih infekcija različitim mikroorganizmima i to posebice onima koji u imunokompetentnih osoba ne bi niti izazvali infekciju. Dobro uzeta ciljana anamneza bit će ponekad od velike pomoći pri postavljanju sumnje na imunosupresiju koja nastaje kao posljedica primarne imunodeficiencije za razliku od mnogih stanja koja dovode do tzv. sekundarnih imunosupresija. Po postavljanju sumnje na imunosupresiju nastojimo dobro standardiziranim *in vitro* imunološkim testovima procijeniti da li je i u kojem dijelu poremećena funkcija imunosustava. Ovdje posebno treba naglasiti da je za adekvatnu procjenu imunostatusa u djece potrebno imati vlastite referentne vrijednosti koje izrazito ovise o dobi djeteta. Pored *in vitro* testova moguće je analizirati postojanje anergije i/ili imunosupresije kožnim intradermalnim testovima, dakle *in vivo*, i tako procijeniti da li je funkcija T-limfocita očuvana (npr. intradermalno testiranje tuberkulinom, kandidinom, ili toksoidom tetanusa i difterije). Postojanje eritema ili induracije koja bi trebala biti veća od 5mm 72 sata nakon inokulacije govori u prilog očuvane T-limfocitne funkcije.

### IDEALNI IMUNOSUPRESIV

S obzirom na neželjene učinke različitih lijekova koji se danas koriste u imunosupresivnoj terapiji različitih bolesti u djece, postavlja se pitanje o postojanju idealnog imunosupresivnog lijeka. Do

danas registrirani lijekovi za primjenu u djece nisu dovoljno selektivni, jer je cilj takve terapije spriječiti imunološku reakciju na određeni antigen i tako uspostaviti imunitet. Novije studije pokazuju da postojanje polimorfizma različitih imunomodulatornih gena u ljudi (npr. gena za TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, CTLA4 i CCR5) dodatno otežava prethodnu procjenu o učinkovitosti imunosupresivne terapije (64, 65).

### KAKO LIJEČITI IMUNOSUPRESIJU U DJECE?

Liječenje imunosupresije prvenstveno je usmjereno na liječenje bolesti koja je do imunosupresije i dovela. No, da li se imunosupresija može liječiti i nekim "pojačivačima" imunosustava? Za adekvatnu i kritičnu procjenu učinkovitosti ovakvih pripravaka u djece nedostaju kontrolirane, dvostruko slijepe studije koje bi nepobitno dokazale učinkovitost i neškodljivost ovakve terapije. Do sada ima više kandidata za koje je na osnovu dosadašnjih radova pokazano da se mogu koristiti u različitim stanjima imunosupresije. Tako alfa-1-timozin pojačava Th1-immunoreakcije i pretpostavlja se da bi bio koristan u bolesnika s kroničnim hepatitisom A i B, SIDA-i, primarnim imunodeficiencijama, sniženoj imunoreaktivnosti nakon cijepljenja, i tumorima (66). Koristan učinak leptina opažen je za sada samo *in vitro* i to na T-limfocitnu proliferaciju i sintezu citokina u djece s kombiniranom varijabilnom imunodeficiencijom (67). Dodatkom nekih vitamina npr. vitamina D3 značajno se smanjuje incidencija autoimunskih bolesti u ljudi najvjerojatnije s povišenjem izlučivanja TGF- $\beta$  (68). U djece niske rodne mase dodatak cinka u hrani može poboljšati poremećaj stanične imunosti (69). Veliki broj radova istraživao je utjecaj dodatka vitamina, oligoelemenata i minerala na imunosupresiju, no čini se da je njihov učinak prvenstveno koristan u one djece kod koji je unos tih tvari neadekvatan (70).

### LITERATURA

1. Grutz G. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 3-15.
2. Wahl SM, Chen W. TGF-beta: how tolerant can it be? *Immunol Res* 2003; 28: 167-79.

3. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 531-62.
4. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immunol* 2004; 5: 23-30.
5. Richter D, Sertić J. Uloga genomske analize u primarnim imunodeficiencijama. *Paediatr Croat* 2004; 48: 131-42.
6. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, Geha R; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency diseases classification committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 677-87.
7. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, Levy-Lahad E, Mazzella M, Goulet O, Perroni L, Bricarelli FD, Byrne G, McEuen M, Proll S, Appleby M, Brunkow ME. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet* 2001; 27: 18-20.
8. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 20-1.
9. Koenig JM, Yoder MC. Neonatal neutrophils: the good, the bad, and the ugly. *Clin Perinatol* 2004; 31: 39-51.
10. Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nature Rev Immunol* 2004; 4: 553-64.
11. Moss WJ, Ota MO, Griffin DE. Measles: immune suppression and immune responses. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1380-5.
12. Salek-Ardakani S, Arrand JR, Mackett M. Epstein-Barr virus encoded interleukin-10 inhibits HLA-class I, ICAM-1, and B7 expression on human monocytes: implications for immune evasion by EBV. *Virology* 2002; 304: 342-51.
13. Arvin AM, Koropchak CM, Williams BR, Grumet FC, Fong SK. Early immune response in healthy and immunocompromised subjects with primary varicella-zoster virus infection. *J Infect Dis* 1986; 154: 422-9.
14. Weller TH. Varicella: historical perspective and clinical overview. *J Infect Dis* 1996; 174: 306-9.
15. Okada H, Sato TA, Katayama A, Higuchi K, Shichijo K, Tsuchiya T, Takayama N, Takeuchi Y, Abe T, Okabe N, Tashiro M. Comparative analysis of host responses related to immunosuppression between measles patients and vaccine recipients with live attenuated measles vaccines. *Arch Virol* 2001; 146: 859-74.

16. Green MS, Shohat T, Lerman Y, Cohen D, Slepion R, Duvdevani P, Varsano N, Dagan R, Mendelson E. Sex differences in the humoral antibody response to live measles vaccine in young adults. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1078-81.
17. Samb B, Whittle H, Aaby P, Seck AM, Bennett J, Markowitz L, Ngom PT, Zeller H, Michaelson KF, Simondon F. No evidence of long-term immunosuppression after high-titer Edmonstron-Zagreb measles vaccination in Senegal. *J Infect Dis* 1995; 171: 506-8.
18. Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. Child mortality after high-titre measles vaccines: prospective study in Senegal. *Lancet* 1991; 338: 903-7.
19. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Bliacher MS, Fedorova IM, Toptygina AP, Fisenko JJ, Alioshkin VA. Cytokine profile after rubella vaccine inoculation: evidence of the immunosuppressive effect of vaccination. *Mediators Inflamm* 2003; 12: 203-7.
20. Scrimshaw NS. Historical concepts of interactions, synergism and antagonism between nutrition and infection. *J Nutr* 2003; 133: 316-21.
21. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 73-6.
22. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001; 131: 616-33.
23. Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ*. 2002; 325: 1142.
24. Grunfeld C. Leptin and the immunosuppression of malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3038-9.
25. Boeck MA, Chen C, Cunningham-Rundles S. Altered immune function in a morbidly obese pediatric population. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 699: 253-6.
26. Meral A, Sevindir B, Gunay U. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 47-51.
27. Ensari C, Ekim M, Ikinociogullari A, Tumer N, Ensari A. Are uraemic children immunologically compromised? *Nephron* 2001; 88: 379-81.
28. Bouts AH, Davin JC, Krediet RT, Monnens LA, Nauta J, Schroder CH, van Lier RA, Out TA. Children with chronic renal failure have reduced numbers of memory B cells. *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 589-94.
29. Nairn J, Hodge G, Henning P. Changes in leukocyte subsets: clinical implications for children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 190-6.
30. Ozer G, Teker Z, Cetiner S, Yilmaz M, Topaloglu AK, Onenli-Mungan N, Yuksel B. Serum IL-1, IL-2, TNFalpha and INFgamma levels of patients with type 1 diabetes mellitus and their siblings. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 203-10.
31. Kuijpers TW, Maianski NA, Tool AT, Smit GP, Rake JP, Roos D, Visser G. Apoptotic neutrophils in the circulation of patients with glycogen storage disease type 1b (GSD1b). *Blood* 2003; 101: 5021-4.
32. Marodi L, Kaposzta R, Toth J, Laszlo A. Impaired microbicidal capacity of mononuclear phagocytes from patients with type I Gaucher disease: partial correction by enzyme replacement therapy. *Blood* 1995; 86: 4645-9.
33. Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjursen H. Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 699-703.
34. Yamamoto H, Tsutsui T, Mayumi M, Kasakura S. Immunodeficiency associated with selective loss of helper/inducer T cells and hypogammaglobulinaemia in a child with intestinal lymphangiectasia. *Clin Exp Immunol* 1989; 75: 196-200.
35. Schirren CA, Jung MC, Zachoval R, Diepolder H, Hoffmann R, Riethmuller G, Pape GR. Analysis of T cell activation pathways in patients with liver cirrhosis, impaired delayed hypersensitivity and other T cell-dependent functions. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 144-50.
36. Baumann M, Witzke O, Canbay A, Patschan S, Treichel U, Gerken G, Philipp T, Kribben A. Serum C3 complement concentrations correlate with liver function in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1451-3.
37. Trevisani F, Castelli E, Foschi FG, Parazza M, Loggi E, Bertelli M, Melotti C, Domenicali M, Zoli G, Bernardi M. Impaired tuftsin activity in cirrhosis: relationship with splenic function and clinical outcome. *Gut* 2002; 50: 707-12.
38. Kobayashi M, Takahashi H, Sanford AP, Herdon DN, Pollard RB, Suzuki F. An increase in the susceptibility of burned patients to infectious complications due to impaired production of macrophage inflammatory protein 1 alpha. *J Immunol* 2002; 169: 4460-6.
39. Zedler S, Bone RC, Baue AE, von Donnsmarck GH, Faist E. T-cell reactivity and its predictive role in immunosuppression after burns. *Crit Care Med* 1999; 27: 66-72.
40. De AK, Kodys KM, Pellegrini J, Yeh B, Furse RK, Bankey P, Miller-Graziano CL. Induction of global anergy rather than inhibitory Th2 lymphokines mediates posttrauma T cell immunodepression. *Clin Immunol* 2000; 96: 52-66.
41. Romeo C, Cruccetti A, Turiaco A, Impellizzeri P, Turiaco N, Di Bella C, Merlino MV, Cifala S, Basile M, Gentile C, Salpietro DC. Monocyte and neutrophil activity after minor surgical stress. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 741-4.
42. Nakamura M, Suita S, Yamanouchi T, Masumoto K, Ogita K, Taguchi S, Uesugi T. Cortisol and cytokine responses after surgery in different age groups of pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 194-9.
43. Kurz R, Pfeiffer KP, Sauer H. Immunologic status in infants and children following surgery. *Infection* 1983; 11: 104-13.
44. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1024: 124-37.
45. Kinlen L. Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene* 2004; 23: 6341-8.
46. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 528-34.
47. Reimold AM. TNFalpha as therapeutic target: new drugs, more applications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1: 377-92.
48. Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 185-202.
49. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1366-80.
50. Kowalski R, Post D, Schneider MC, Britz J, Thomas J, Deierhoi M, Lobashevsky A, Redfield R, Schweitzer E, Heredia A, Reardon E, Davis C, Bentlejowski C, Fung J, Shapiro R, Zeevi A. Immune cell function testing: an adjunct to therapeutic drug monitoring in transplant patient management. *Clin Transplant* 2003; 17: 77-88.
51. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1250-6.
52. Allen E, Bakke AC, Purtzer MZ, Deodhar A. Neutrophil CD64 expression: distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 522-5.
53. Bradley TM, Smoot EC 3rd, Graham DR, Kucan JO, Hussmann J. Overwhelming postsplenectomy sepsis in a patient with burns: a case report and a rational approach to treatment. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16: 525-30.
54. Li Volti S, Sciotto A, Fisichella M, Sciacca A, Munda SE, Mangiagli A, Li Volti G, Lupo L. Immune responses to administration of a vac-

- cine against *Haemophilus influenzae* type B in splenectomized and non-splenectomized patients. *J Infect* 1999; 39: 38-41.
55. Aubin F. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 515-23.
56. Aubin F, Mousson C. Ultraviolet light-induced regulatory (suppressor) T cells: an approach for promoting induction of operational allograft tolerance? *Transplantation*. 2004; 77: S29-31.
57. Halliday GM, Byrne SN, Kuchel JM, Poon TS, Barnetson RS. The suppression of immunity by ultraviolet radiation: UVA, nitric oxide and DNA damage. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3: 736-40.
58. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs261/en/>
59. Eliakim A, Wolach B, Kodesh E, Gavrieli R, Radnay J, Ben-Tovim T, Yarom Y, Falk B. Cellular and humoral immune response to exercise among gymnasts and untrained girls. *Int J Sports Med* 1997; 18: 208-12.
60. Cooper DM, Nemet D, Galassetti P. Exercise, stress, and inflammation in the growing child: from the bench to the playground. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 286-92.
61. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, Chrousos GP. Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Horm Res* 2003; 59: 161-79.
62. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997; 159: 2994-9.
63. Bartlett JA, Demetrikopoulos MK, Schleifer SJ, Keller SE. Phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus*: effects of stress and depression in children. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 362-6.
64. Daly AK, Day CP, Donaldson PT. Polymorphisms in immunoregulatory genes: towards individualized immunosuppressive therapy? *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2: 13-23.
65. Sho M, Samsonov DV, Briscoe DM. Immunologic targets for currently available immunosuppressive agents: what is the optimal approach for children? *Semin Nephrol* 2001; 21: 508-20.
66. Sjogren MH. Thymalfasin: an immune system enhancer for the treatment of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: S69-72.
67. Goldberg AC, Eliaschewitz FG, Montor WR, Baracho GV, Errante PR, Callero MA, Cardoso MR, Braga PE, Kalil J, Cleide Sogayar M, Rizzo LV. Exogenous leptin restores in vitro T cell proliferation and cytokine synthesis in patients with Common Variable Immunodeficiency Syndrome. *Clin Immunol* 2005; 114: 147-53.
68. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004; 229: 1136-42.
69. Schlesinger L, Arevalo M, Arredondo S, Diaz M, Lonnerdal B, Stekel A. Effect of a zinc-fortified formula on immunocompetence and growth of malnourished infants. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 491-8.
70. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 216-22.

### Summary

#### MECHANISMS OF IMMUNOSUPPRESSION IN CHILDREN

A. Gagro

*Successful immune reaction against infection, autoimmune diseases and other danger signals is based on normal function and interaction among all elements of nonspecific and specific immunity. Immunosuppression is defined as the state of generalized reduction of immunity towards different antigens and not only to the antigen that initiated immune reaction. Immunosuppression could reflect the lack of function in one or more parts of the immune system. Clinical presentation of immunosuppression is very variable and can include increased susceptibility to infection, allergy, autoimmune disease and tumors. In children, immunosuppression is usually transient and secondary phenomenon, which has to be recognized and properly treated based on the mechanisms that resulted in the immunosuppression.*

Descriptors: IMMUNOSUPPRESSION, CHILD