

SEKUNDARNE IMUNODEFICIJENCIJE U DJECE

SRĐANA ČULIĆ*

Imunodefijencija je slabost imunskog sustava kada isti nije u mogućnosti adekvatno obraniti organizam od stranih antigena. Niz stanja može uzrokovati slabljenje imunskog odgovora. Dijete s imunodefijencijom je imunološki kompromitirano što može ugroziti njegov život ne samo zbog sklonosti virusnim ili bakterijskim nego i oportunističkim infekcijama. Sekundarne imunodefijencije mogu nastati zbog malnutricije, nedostatka proteina, vitamina C, A, D, B6, B12, folata i minerala u tragovima. Brojni slučajevi stečene imunodefijencije uzrokovani su jatrogeno jer sve više djece prima kemoterapiju, monoklonska protutijela, imunosupresivnu terapiju nakon transplantacije organa ili glukokortikoide. Maligne bolesti (solidni maligni tumori, leukemije i limfomi), dijabetes melitus, sustavni eritematozni lupus, kronična insuficijencija jetre i bubrega bolesti su koje mogu direktno i indirektno utjecati na funkcije imunskog sustava. Kronična infekcija virusom humane imunodefijencije i akutna infekcija Epstein-Bar virusom, citomegalovirusom te virusima varičele i ospica, tuberkuloza i malarija također slabe imunski sustav. Iznimno je važno rano prepoznavanje bolesti, brza i efikasna terapijska intervencija, prevencija oportunističkih infekcija i vrlo pažljivo praćenje ove djece, jer sekundarna imunodefijencija može iznenada ugroziti život djeteta.

Deskriptori: SEKUNDARNE IMUNODEFICIJENCIJE, DJECA

Uvod

Osnovna funkcija imunskog sustava je otkrivanje stranih antigena u organizmu i njihovo uspješno odstranjivanje. Antigen je svaka tvar koja je sposobna izazvati imunski odgovor, reakciju fagocitoze, prezentaciju antigena limfocitima i nastanak protutijela. Nedostatak jedne ili više komponenti imunskog sustava rezultira imunodefijencijom. Imunodefijencije se dijele na primarne koje su genetski determinirane i sekundarne uzrokovane drugom bolesti ili jatrogeno. Sekundarne imunodefijencije su daleko češće od primarnih, nisu prirođene već nastaju tijekom života. Mogu u djece nastati u različitoj životnoj dobi.

*Klinički odjel za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku Klinike za dječje bolesti KBC Split
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Srđana Čulić, prim. dr. med.
Klinički odjel za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku, Klinika za dječje bolesti KBC Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: srdjana.culic@st.htnet.hr

Uzrok sekundarnih imunodefijencija obično je poremećaj nekog drugog sustava u organizmu.

Imunski sustav nakon rođenja nije do kraja razvijen tako da tijekom djetinjstva neke od funkcija ovog sustava nisu u punoj funkciji. Za vrijeme fetalnog razvoja, u neonatalnom periodu i djetinjstvu imunski sustav stalno sazrijeva. To je kontinuirani proces (1). Malo djetete može imati godišnje više od 6 akutnih infekcija gornjih respiratornih putova. Učestalim infekcijama u ranom djetinjstvu doprinosi nekoliko čimbenika kao što su neadekvatna ishrana, pojačana izloženost infekcijama, pasivno pušenje, atopija ili astma, anatomske čimbenici, različite anomalije, strukturalni i cilijarni defekti, strano tijelo, cistična fibroza i gastroezofagealni refluks (GER) (2).

Sekundarnu imunodefijenciju uzrokuju i suvremene transplantacijske metode liječenja direktno, kao kod transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS) ili indirektno, zbog primjene imunosupresivnih lijekova (TKMS, transplantacija organa) protiv odbacivanja transplantanta ili reakcije transplan-

tanta protiv domaćina (engl. *Graft Versus Host Disease* - GVHD) (3). Autoimune sustavne bolesti kao što su sustavni lupus eritematosus (SLE) ili juvenilni reumatoidni artritis (JRA) također su povezane s oštećenjem imuniteta (4). Uzroci sekundarne imunodefijencije kao i utjecaj na pojedine komponente imunskog sustava navedeni su u Tablici 1.

Učestalost sekundarnih imunodefijencija stalno je u porastu zbog nekvalitetne ishrane, sve češće primjene imunosupresivnih lijekova i kemoterapije, sve lošije kvalitete zraka, vode, boravka djece u kolektivima, pandemije infekcije virusom humane imunodefijencije (engl. *Human Immunodeficiency Virus* - HIV) te pojave sindroma stečene imunodefijencije (engl. *Acquired Immuno-deficiency Syndrome* - AIDS). Ako djetete boravi u prostoriji u kojoj se puši to znatno može oštetiti i oslabiti sluznički imunski sustav te pogodovati nastanku učestalih respiratornih infekcija. Stres zbog lošeg snalaženja u školi, loši obiteljski odnosi, nervoza roditelja, alkoholizam, ovisnost o narkoticima mogu pogodovati slabijoj otpornosti na infekcije u djece.

Tablica 1.

Uzroci sekundarne imunodeficijencije i njihov utjecaj na imunost sustava

Table 1

The causes of secondary immunodeficiency and their impact on immune system

Uzroci Causes	Utjecaj na komponente imunost sustava Impact on the components of the immunost system
Malnutricija: nedostatak proteina, bakra, cinka, selen, željeza, vitamina C, A, folata, B6, B12 Malnutrition: lack of protein, copper, zinc, selenium, iron, vitamin C, A, folate, B6, B12	<i>proteini</i> : inhibicija sazrijevanja i funkcije limfocita, smanjeni CD4+, nedostatak imunoglobulina; <i>Fe</i> : deficit humoralne i stanične imunosti, smanjena baktericidalna mogućnost leukocita, oslabljena diferencijacija i proliferacija limfocita T i B; <i>Se</i> : pad imunosti zbog oslabljene obrane organizma od slobodnih radikala, smanjena funkcija leukocita i timusa, aktivnost NK stanica i limfocita T te proizvodnja protutijela i broja leukocita <i>Zn</i> : blokiran razvoj limfocita T i njihove funkcije; <i>Cu</i> : jače djelovanje slobodnih radikala i veća oštećenja te slabija absorpcija, transport i utilizacija željeza. Može uzrokovati oštećenje imunost sustava s povećanom sklonosti infekcijama. <i>proteins</i> : inhibition of lymphocyte maturation and functioning, low CD4+, immunoglobulin deficiency, <i>Fe</i> : deficiency of humoral and cellular immunity, reduced bactericidal ability of leukocytes, low T and B lymphocytes differentiation and proliferation; <i>Se</i> : loss of immunity due to weak defence against free radicals, reduced white blood cell functions and thymus, the activity of NK cells and T lymphocytes, the production of antibodies and white blood cell count <i>Zn</i> : blocked the development of T lymphocytes and their functions; <i>Cu</i> : greater free radical damage, copper-enabled enzymes are needed for the absorption, transport, and utilization of iron also impaired immune system that leads to susceptibility to infections
Gubitak protein: nedostatak protein Protein loss: lack of protein	inhibicija sazrijevanja i funkcije limfocita, smanjeni CD4+, nedostatak imunoglobulina inhibition of lymphocyte maturation and functioning, low CD4+, immunoglobulin deficiency
Jatrogeni: kemoterapija, zračenje, glukokortikoidi, antikonvulzivi Iatrogenic: chemotherapy, radiation, glucocorticoids, anticonvulsants	<i>kemoterapija, zračenje</i> : smanjen broj prekursora svih leukocita, neutropenija; <i>rituksimab</i> (anti CD20 protutijelo): nedostatak limfocita B i imunoglobulina; <i>imunosupresivi</i> : inhibirana aktivnost CD4+ limfocita i sinteza DNA; <i>antikonvulzivi</i> : nedostatak imunoglobulina <i>chemotherapy, radiotherapy</i> : decreased number of white blood cell precursors, neutropenia; <i>rituximab</i> (anti CD 20 antibody): lack of B lymphocyte and immunoglobuline; immunosuppressants: inhibited activity of CD4+ cells and DNA synthesis; <i>anticonvulsants</i> : lack of immunoglobulins
Nedonošenost Prematurity	nedostatak imunoglobulina u prvoj godini života immunoglobulin deficiency in the first year of life
Sustavne bolesti: nefrotski sindrom, SLE, JRA, dijabetes melitus, sarkoidoza Systemic diseases: nephrotic syndrome, SLE, JRA, diabetes mellitus, sarcoidosis	<i>nefrotski sindrom</i> : gubitak proteina, nedostatak protutijela, inhibicija funkcije limfocita; <i>SLE, JRA, dijabetes melitus</i> : disfunkcionalni limfociti T i monociti, snižene NK stanice, CD8+ limfociti T i IgA <i>nephrotic syndrome</i> : loss of protein, antibody deficiency, inhibition of lymphocyte function, <i>SLE, JRA, diabetes mellitus</i> : dysfunctional T lymphocytes and monocytes, decreased NK cells, CD8 + T cells and IgA
TKMS Bone marrow transplant	nedostatak neutrofila, limfocita i imunoglobulina lack of neutrophils, lymphocytes and immunoglobulins
Teške opekotine: gubitak protein Severe burns: loss of protein	inhibicija sazrijevanja i funkcije limfocita, smanjeni CD4+, nedostatak protutijela Inhibition of lymphocyte maturation and functioning, reduced CD4 +, the lack of antibodies
Asplenija i splenektomija Aspleny and splenectomy	oštećen imunost odgovor na polisaharidne antigene, poremećena funkcija fagocita, smanjena fagocitoza bakterija naročito inkapsuliranih (pneumokok, hemofilus, meningokok), rizik od fulminantne sepse defective immune response to polysaccharide antigens, impaired phagocytic function, decreased phagocytosis of bacteria especially incapsulated (pneumococcus, haemophilus, meningococcus), the risk of fulminant sepsis
Infekcije HIV, EBV, CMV, varičele, TBC, sepsa, ospice Infections, HIV, EBV, CMV, varicellae, sepsis, masles	<i>HIV</i> : smanjenje broja pomoćničkih CD4 limfocita T, manjak ili oštećenje funkcije limfocita T; <i>EBV</i> : hipogamaglobulinemija; <i>ospice</i> : oštećenje funkcije fagocita <i>HIV</i> : reduced the number of CD4 helper T lymphocytes, shortage or damage of T lymphocytes function, <i>EBV</i> : hypogammaglobulinemia; <i>measles</i> : damage of phagocytes function
Maligne bolesti: limfoproliferativne bolesti (leukemije, limfomi) Malignant diseases: lymphoproliferative diseases (leukaemia, lymphoma)	nedostatak limfocita i imunoglobulina lack of lymphocytes and immunoglobulins

Leukopenija, neutropenija ili limfopenija smanjuju mogućnost obrane organizma od infekcija. Leukopenije mogu uzrokovati leukemije i limfomi, sepsa, HIV infekcija, različite virusne infekcije kao što su infekcije adenovirusima, Epstein-Barr virusom (EBV), citomega-

lo virusom (CMV) te virusom varičele, ospica i herpesa. Smanjeni broj leukocita može biti posljedica aplastične anemije, kemoterapije, radioterapije, uzimanja nekih lijekova kao što su cefalosporini, alopurinol, indometacin. Nedostatak vitamina B12, folata ili minerala (bakar,

cink) može uzrokovati leukopeniju koja može ugroziti život bolesnika (5).

Malnutricija

Dobra ishrana, adekvatan unos vitamina i elemenata u tragovima neophodni su za razvoj, održavanje te normalno

funkcioniranje imunost sustava u djece. Zdrave životne navike i konzumiranje svježeg voća i povrća kao nezamjenjivi prirodni izvor vitamina i minerala osiguravaju djeci uredno funkcioniranje imunost sustava. Vjerojatno najvažniji uzrok imunodeficijencije u djece je malnutricija. Podjednako je uzrokuje kvalitativna i kvantitativna pothranjenost. Da bi imunost sustav mogao adekvatno funkcionirati, da bi se mogao uredno razvijati i sazrijevati, neophodna je optimalna ishrana. Sastojci hrane koji su važni za dobro funkcioniranje imunost sustava su esencijalne amino i masne kiseline, vitamini C, A, D, E, B6, B12, folna kiselina, karotenoidi i mikro-nutrienti cink (Zn), selen (Se), bakar (Cu) i željezo (Fe). S obzirom da je ovaj sustav nezreo kod rođenja, pothranjenost može uzrokovati dugotrajne neželjene posljedice po zdravlje djeteta.

Nedostatan unos određenih mikronutrientata posebno cinka, selen, željeza i antioksidativnih vitamina, može dovesti do klinički značajne manifestacije nedostatka imunosti i pojave učestalih infekcija u djece (6). Nedostatak bakra uzrokuje jače djelovanje slobodnih radikala i veća oštećenja te slabiju apsorpciju, transport i utilizaciju željeza. Može uzrokovati oštećenje imunost sustava s povećanom sklonosti infekcijama. Pothranjenost u periodu gestacije i novorođenačkog sazrijevanja može negativno utjecati na razvoj i diferencijaciju komponenti imunost sustava. Infekcije mogu postati češće i kronične što sve više slabi imunost odgovor i može oštetiti imunost staničnu populaciju. Posljednjih godina progresivno raste znanje o organizaciji imunost sustava i utjecaju nutritivnog statusa domaćina na imunost (7).

Na pravilnu funkciju imunost sustava najviše utječu lipidi, glukoza, cink, željezo, selen i bakar, također je potrebna visoka razina energije koju organizam koristi iz glukoze. Nedovoljan unos proteina, oligoelemenata (željeza, cinka, selen, bakra) i vitamina (A, D, E, B6, B12, C) uzrokuje sekundarnu imunodeficijenciju. Nepravilna i neadekvatna ishrana slabi imunost sustav koji onda nije u stanju zadovoljavajuće odgovoriti na infekciju virusima ili bakterijama (2).

Nedostatak mikronutrientata suprimira imunostne funkcije oštećujući imunostni odgovor limfocita T. Loša regulacija imunostnog odgovora domaćina rezultira povećanom sklonosti infekcijama. Učestale infekcije uzrokuju smanjen unos hrane pogoršavajući malnutriciju, a samim time i sposobnost imunost sustava da se brani. Nastaje *circulus vitiosus*.

Insuficijentni unos mikronutrientata pojavljuje se u djece s bolestima ishrane te aktivnih i pasivnih pušača. Antioksidacijski vitamini *čistači* slobodnih radikala (C, E, prekursor vitamina A - beta karoten) i elementi u tragovima (selen, bakar, cink) moduliraju imunostne stanične funkcije regulirajući redoks senzitivne transkripcijske čimbenike djelujući na stvaranje citokina i prostaglandina. Neadekvatan unos vitamina B6, folata, B12, C, E i mikroelemenata selen, cinka, bakra i željeza podržava Th1 citokinski imunostni odgovor s povećanim stvaranjem proinflammatory citokina (8). *Vitamin C* je antioksidans koji pojačava imunostni sustav u organizmu te štiti DNK, razne proteine i lipidne membrane od oštećenja. Pomaže regeneraciji vitamina E produžavajući njegovo djelovanje. Djeluje antistresno, pomaže resorpciju željeza i zajedno s folnom kiselinom i vitaminom B12 stimulira sazrijevanje crvenih krvnih zrnaca. *Vitamin E* je najvažniji liposolubilni antioksidans u organizmu koji štiti stanične membrane od oksidacije. Potiče nastanak protutijela, proliferaciju limfocita te povećava aktivnost NK-stanica i makrofaga.

Vitamini B skupine (B6, B12) povećavaju funkciju imunost sustava tako da stimuliraju diobu stanica, a nedostatak B12 remeti sintezu imunoglobulina. *Karotenoidi* od kojih su najpoznatiji β-karoten (od koga u organizmu nastaje vitamin A), lutein, likopen, zeaksantin i β-kriptoksantin odstranjuju slobodne radikale štiteći tako stanice od oksidativnih oštećenja. Karotenoidi su imunomodulatori koji uzrokuju povećanje aktivnosti i broja limfocita T i NK-stanica. *Cink* je jedan od najaktivnijih minerala u organizmu jer je prisutan u mnogobrojnim enzimskim reakcijama. Ovaj mineral povećava broj i aktivnost leukocita. Nedostatak cinka utječe na imunostni odgovor organizma blokiranjem razvoja

i aktivnosti limfocita T. Znakovi manjka cinka su problemi sa spavanjem, česte prehlade, preosjetljiva crijeva, sporo zarastanje rana, oslabljen okus i njuh. *Selen* je mineral s antioksidativnom aktivnošću, potreban je za pravilno funkcioniranje imunost sustava. Smatra se da aktivira postojeće limfocite T i djeluje na funkciju NK-stanica i neutrofila. Nedostatak selen remeti funkciju imunostnog sustava te smanjuje broj leukocita i funkciju timusa, uzrokuje pad imunosti zbog oslabljene obrane organizma od slobodnih radikala, smanjuje aktivnost NK stanica i limfocita T te stvaranje protutijela (9). *Omega 6 masne kiseline* smanjuju stvaranje limfocita i uzrokuju imunodeficijenciju. Nalaze se u kukuružnom i suncokretovom ulju.

Bakar, cink i selen uništavaju slobodne radikale i na taj način štite integritet staničnih membrana te smanjuju učestalost malignih bolesti i usporavaju starosne procese. Nedostatak ovih elemenata uzrokuje gubitak apetita, anemiju, učestale infekcije i kožne lezije (10). Guo Ch i autori opisuju odstupanja od normale u imunost sustavu u astmatičnih bolesnika. Bolesnici s astmom imaju snižene koncentracije cinka i selen, a povećane koncentracije bakra. Omjer CD4/CD8 limfocita obrnuto je proporcionalan s koncentracijom selen, dok su omjeri Cu/Zn i Cu/Se smanjeni u astmatičnih bolesnika (11). Vitamini i mikro-nutrienti pomažu prirodnim obrambenim sposobnostima organizma na tri razine tako da podržavaju:

- fizičku barijeru kože i sluznice (vitamin A, C, E i element u tragu cink);
- staničnu imunost (vitamini A, B6, B12, C, D, E, folna kiselina, elementi u tragu željezo, bakar, cink, selen);
- nastanak protutijela.

Njihova primjena podržava prirodne obrambene sposobnosti na sve tri razine obrane organizma od stranih antigena (12). Vitamini A i D su važni u održavanju staničnog i humoralnog imunosti. Podržavaju Th2 antiinflammatory citokinski profil. Nedostatak vitamina slabi urođeni (regeneraciju sluzničkog epitela) i stečeni imunostni odgovor na infekcije što uzrokuje smanjenu mogućnost obra-

ne od ekstracelularnih patogena. Nedostatak vitamina D korelira s povećanom osjetljivošću na infekcije zbog defekta urođenog sluzničkog imuniteta i antigen specifičnog staničnog imuniteta (13).

Nutrigenomika ili znanost o prehrani proučava utjecaj prehrane na ekspresiju gena, a time i utjecaj na nastanak različitih bolesti vezanih uz neadekvatno funkcioniranje imunostnog sustava. Pravilna ishrana pomaže liječenju bolesti imunostnog sustava, a time i virusnih oboljenja naročito HIV infekcije i svakako metaboličkog sindroma. Povezanost između malnutricije, HIV infekcije i AIDS-a uočena je već kod prvih znakova epidemije ove bolesti. Nedostatak hrane važan je uzrok progresije bolesti i širenja epidemije HIV virusom, a ozbiljna malnutricija povezana je s povećanim mortalitetom od ove infekcije (14).

Željezo je važan element u brojnim metaboličkim procesima zbog čijeg nedostatka nastaje najčešće reverzibilan poremećaj brojnih imunostnih funkcija (15). Ono je neophodno za razvoj imunostnog sustava u djece, a nedostatak uzrokuje deficit humoralne i stanične imunosti. Sve stanice imunostnog sustava, naročito timociti i aktivirani metabolički aktivni limfoproliferirajući limfociti T, ovisno o željezu. Zbog nedostatka željeza testovi funkcije limfocita pokazuju patološka odstupanja. Smanjena je bakteriocidalna sposobnost i povećana kemotaktična aktivnost leukocita (6). Oštećenje imunostne funkcije može biti jedna od ranih manifestacija nedostatka željeza u organizmu. Neki autori su dokazali značajno snižene vrijednosti IgG (IgG4, IgG1) i IgA (7, 15).

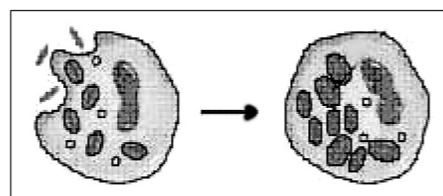
Snižene vrijednosti intracelularnog željeza u limfocitima pogoduju nastanku kroničnih upalnih bolesti poput JRA, jer su limfociti zbog sideropenije kronično aktivirani (16). Željezo je iznimno važan metal za proliferaciju limfocita, a jedna od najtežih promjena kod sideropenije je nedostatak i oštećena proliferacija perifernih limfocita T, atrofija timusa i smanjena bakteriocidalna aktivnost polimorfonuklearnih leukocita. Neutrofili i makrofazi trebaju željezo za fagocitozu i stvaranje toksičnih supstancija koje ubijaju bakterije. Ako u neutrofilima i ma-

krofazima nedostaje željeza oslabljeno je stvaranje hidrogen peroksida u ovim stanicama, što značajno smanjuje njihovu sposobnost ubijanja. Neutrofili uspješno fagocitiraju, ali ne mogu razgraditi bakterije koje onda preživljavaju i umnažaju se. Slika 1 prikazuje uspješnu fagocitozu, ali zbog nedostatka željeza neuspješnu razgradnju i povećano umnažanje bakterija (17). Posljedica ovakvog stanja su česte komplicirane bakterijske infekcije. Nakon 15 dana liječenja aktivnost razgradnje u fagocitima se popravlja.

Kod nedostatka željeza smanjen je broj i oštećena je aktivnost NK stanica, što povećava sklonost virusnim infekcijama (18). Niži je apsolutni broj limfocita i broj limfocita B u perifernoj krvi uz smanjenu sposobnost transformacije. Nedostatak željeza i cinka oštećuje funkciju limfocita T i limfocita B, oštećen je i blastogeni odgovor limfocita slezene, a ukupan broj CD4+ i CD8+ limfocita može biti snižen.

Nedostatak željeza utječe i na citokinsku mrežu i njihovu finu ravnotežu. Citokini su važni u komunikaciji između stanica, pozitivni su i negativni regulatori imunostnog odgovora. Povezanost između sideropenične anemije i lučenja citokina proučavali su brojni istraživači. Latunde-Dada je dokazao da u nedostatku željeza proliferirajući limfociti smanjeno luče IL-2 (19). Bergman je u sideropeničnih bolesnika u mononuklearnim stanicama periferne krvi dokazao da su vrijednosti IL-2 značajno snižene što je važno u patogenezi nekih infekcijskih i malignih bolesti. To doprinosi sklonosti infekcijama sideropeničnih bolesnika (20). Kod velikog nedostatka željeza dokazan je značajan porast limfocita koji luče IL-4 (21). Povećane serumske vrijednosti ovog citokina dokazane su kod različitih autoimunostnih bolesti između ostalih i imune trombocitopenije (ITP) (22).

Nedostatak željeza uzrokuje smanjeno lučenje i IL-10 te neravnotežu citokina što pogoduje nastanku autoimunostnih bolesti. IL-10 je značajan regulatorni citokin u imunostnom odgovoru, koji inhibira proliferaciju limfocita i sekreciju nekoliko citokina kao IL-2, IL-12, IFN- γ . Snižene su i vrijednosti IL-6. Dodatak



Prikazano po uzoru na: <http://academic.pg.cc.md.us/~kroberts/lecture/lecture/chapt13/phago.html>

Slika 1. Uspješna fagocitoza, neuspješna razgradnja antigena

Figure 1. Successful phagocytosis, ineffective antigen degradation

željeza popravlja koncentracije citokina i vraća ali sporo citokinsku ravnotežu. Nedostatak proteina može nastati kod limfoproliferativnih bolesti kao što su akutne i kronične limfoblastične leukemije te limfomi ili kod njihovog gubitka zbog intestinalnih limfangiektazija, nefrotskog sindroma, enteropatija s gubitkom proteina i teških opekotina.

Jatrogeni uzroci

Lijekovi

Dugotrajna primjena kortikosteroida, kemo-, radio- i hormonska terapija mogu izazvati slabost imunostnog sustava. Pažljivijim doziranjem, antibioticima i čimbenicima rasta, koji ublažavaju mijelosupresivne učinke radioterapije i kemoterapije, liječnici nastoje ublažiti ove neželjene efekte liječenja. Imunosupresijski efekt imaju citotoksični lijekovi (azatioprin), analgetici (fenacetin), protumikrobni lijekovi (kloramfenikol), tireostatici (vobenol) i antikonvulzivi.

Djeca u kojih je provedena transplantacija nekog od organa liječe se imunosupresivima zbog čega su sklona sekundarnoj imunodeficijenciji i podložna čestim infekcijama naročito oportunističkim kao što su EBV i CMV infekcija, gljivične infekcije i *Pneumocystis jiroveci* infekcija (23). Ako se prednizon primjenjuje kontinuirano u dozi većoj od 2 mg/kg dnevno značajan imunosupresivni učinak se pojavljuje nakon 15 dana (24).

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica

U posljednje se vrijeme s uspjehom primjenjuje autologna TKMS, što omogućava uporabu velikih i učinkovitih doza kemoterapeutika, nakon kojih se oštećena koštana srž obnavlja vraćanjem vlastitih stanica. Neovisno o vrsti TKMS (autologna ili alogenična) spora je rekonstitucija limfocita koji dulje vrijeme ostaju funkcionalno insuficijentni, dok je normalizacija apsolutnog broja limfocita mnogo brža.

Nedonošenost

Prolazni nedostatak imunoglobulina u prvoj godini života je relativno česta pojava u prematurusa i na vrijeme rođene djece. Normalizacija vrijednosti IgG u prematurusa najčešće se događa tijekom 7. ili 8. mjeseca života za razliku od na vrijeme rođene djece u koje taj oporavak može trajati i do treće godine života (25).

Sustavne bolesti

Brojne kronične autoimunostne bolesti kao što su SLE, JRA, multipla skleroza, dermatomiozitis, ulcerozni kolitis, Kronova bolest, vitiligo, alopecija areata, dijabetes melitus, kronična jetrena ili bubrežna insuficijencija, te maligne limfoproliferativne sustavne bolesti slabe imunokompetenciju. Nedostatak CD8+ limfocita T nalazi se u djece s kroničnom autoimunostnom bolesti (26). U djece sa SLE i JRA defektan je imunostni odgovor i odstranjivanje antigena zbog više razloga. Oštećena je citolitička sposobnost limfocita T, smanjen odgovor CD8+ limfocita T, također su CD4+ limfociti T disfunkcionalni, a smanjena je i serumska koncentracija IL-2. CD4+ i CD8+ limfociti T, monociti i makrofazi pokazuju ubrzanu sklonost spontanoj apoptozi. Broj NK stanica, ekspresija receptora za komplement i razine IgA, također su smanjeni, dok su limfociti B poliklonski aktivirani i stvaraju autoprotutijela (4).

U imunokompromitiranih bolesnika herpes virusi EBV i HHV-8 mogu uzrokovati limfoproliferativnu bolest (EBV) ili Kaposijev sarkom (HHV-8). Djeca koja boluju od stečene imunodeficijencije imaju povećani rizik nastanka ma-

ligne bolesti uzrokovane jednim od ova dva virusa. U posljednje vrijeme sve je više dokaza o prisutnosti EBV u stanicama Hodgkinovog ili ne-Hodgkinovog limfoma (27).

Autoimunostne bolesti također mogu biti udružene s imunodeficijencijom kao posljedica same bolesti i/ili primjene lijekova u liječenju istih. Kronične bolesti crijeva kao što je enteropatija s gubitkom bjelančevina uzrokuje imunodeficijenciju jer se zajedno s proteinima gube i protutijela koja štite organizam od infekcija. Posljedična imunodeficijencija nalazi se kod astme, pasivnog pušenja, stranog tijela, cistične fibroze, GER-a, vezikoureteralnog refluksa (VUR) i traheoezofagealne fistule (24).

Asplenija ili splenektomija

Kod nedostatka slezene koja ima značajnu ulogu u imunostnom odgovoru na polisaharidne antigene oštećen je imunostni odgovor na inkapsulirane mikroorganizme kao što su pneumokok, hemofilus influence i meningokok. Smanjena je sposobnost fagocitoze navedenih bakterija. Takva djeca imaju veliki rizik od nastanka fulminantne teške sepse s letalnim ishodom u roku od nekoliko sati. Rizik je veći i za 350 puta. Prije splenektomije potrebno je provesti cijepljenje pneumokokom, meningokokom i hemofilus influence tipa B vakcinom (28).

Infekcije

Specifične infekcijske bolesti su također udružene s nedostatkom imuniteta te mogu rezultirati sekundarnom imunodeficijencijom. Tu spadaju ospice, rubeola, tuberkuloza, teška sepsa, influenza, varicela, kronični hepatitis, infekcijska mononukleoza, bakterijske i gljivične infekcije te HIV. Najpoznatija je svakako infekcija HIV-om, zatim EBV-om ili virusom ospica. Infekcija EBV-om može izazvati nedostatak limfocita B i imunoglobulina, a infekcija virusom ospica oštećenje funkcije fagocita (Tablica 1).

Po svom javnozdravstvenom značenju među sekundarnim imunodeficijencijama u djece danas je na prvom mjestu

HIV-infekcija. Pandemija ove infekcije započela je prije 20 godina i danas je raširena ne samo u endemskim krajevima u Africi nego i u naprednim zapadnim zemljama. Više od 11 milijuna ljudi umrlo je od AIDS-a od početka epidemije ove bolesti, a više od 33 milijuna ljudi je inficirano virusom HIV-a. Najvažnija posljedica infekcije HIV-om je smanjenje broja pomoćničkih CD4+ limfocita T, oštećenje funkcije limfocita T i AIDS (Tablica 1). Smatra se da je u 2010. godini oko 360.000 djece u subsaharskoj Africi inficirano HIV virusom. Većina ove djece (20-45%) inficirana je u trudnoći, tijekom porođaja ili za vrijeme dojenja jer su njihove majke inficirane virusom, ali ako majka uzima antiretroviralnu terapiju rizik infekcije je značajno smanjen. Da bi mogli smanjiti mogućnost prenošenja virusa s majke na dijete, majka mora znati da je zaražena pa je testiranje trudnica iznimno važno u prevenciji ovakvog načina širenja infekcije. U Europi i SAD-u postotak prijenosa HIV-a s majke na dijete, ako majka nije uzimala antiretroviralnu terapiju, iznosi 15-20%. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od 1985. godine do danas u Hrvatskoj je dvanaestero djece inficirano HIV-om. Slučaj prenosa HIV-a s majke na dijete u Hrvatskoj opisali su Polić i suradnici (29).

Smatra se da se HIV prenosi u posljednjim tjednima trudnoće i tijekom porođaja. Ukoliko majka ima uznapredovalu fazu HIV-infekcije ili AIDS, veća je mogućnost da će dijete dobiti HIV. Ukoliko se majka zarazi HIV-om tijekom trudnoće veća je mogućnost prijenosa HIV-a na dijete. Zaraženim majkama se ne preporuča dojenje jer se rizik prijenosa infekcije na dijete dojenjem povećava za 1-3 puta. Prijenos virusa s majke na dijete može se smanjiti primjenom zidovudina (ZDV) i neviparina. ZDV se može davati u tabletama tijekom porođaja. Prevencija se može nastaviti primjenom ZDV sirupa djetetu u prvih 6 tjedana života (30, 31).

Istraživanja pokazuju da uzimanje anti-HIV terapije tijekom trudnoće i planirani porođaj carskim rezom smanjuju rizik od prijenosa HIV-a na 2%. Preporuča se ženama da nastave svoju terapiju

bez obzira na trudnoću. Odustajanje od liječenja može povećati rizik od prijenosa HIV-a zbog porasta količine virusa u krvi. Majke koje su koristile ZDV tijekom trudnoće rodile su djecu koja, do sada, nisu imala povećan rizik od deformacija ili razvojnih poremećaja.

Dijagnostika

Pretrage koje su nam na raspolaganju u dijagnostici sekundarnih imunodeficijencija danas su: KKS, DKS, imunofenotipizacija limfocita, relativni i apsolutni broj limfocita i limfocitnih populacija, funkcijski testovi limfocita, aktivacija i proliferacija limfocita in vitro, analiza citokina, testovi citotoksičnosti, funkcijski testovi fagocita, komplementi, elektroforeza serumskih proteina, razina imunoglobulinskih razreda, koncentracije vitamina i mikronutrienata u serumu (32). Uvijek treba imati na umu da se funkcionalne osobine limfocita mnogo kasnije oporavljaju od broja limfocita.

Liječenje

Osim liječenja osnovne bolesti ili nadoknade proteina, vitamina i mikronutrienata primjenjuju se intravenozni imunoglobulini (IVIG) kod stečenog nedostatka imunoglobulina 400-500 mg/kg mjesečno. Primjena IVIG-a može imati rijetke neželjene učinke kao što je aseptički meningitis koji nastaje kod brzog davanja IVIG-a djeci koja boluju od neke autoimunosti bolesti. Uzrok ove komplikacije je nepoznat. IVIG pomaže u prevenciji i liječenju infekcija u djece s gubitkom proteina, prematurusa, one koja će biti podvrgnuta transplantaciji, kemoterapiji, kod nefrotskog sindroma, sepse i kod teških opekline (33). Primjenjuje se i profilaksa *P. jiroveci pneumonie* sulfonamidima i kandida infekcije antimikoticima. Granulocitopenija se kupira čimbenikom rasta granulocita (engl. *Granulocyte Colony Stimulating Factor* - GCSF)

Zaključak

Suvremeni pristup liječenju različitih sustavnih bolesti, neadekvatna ishrana, sve veća učestalost virusnih infekcija te proširenost HIV infekcije najvažniji

su uzroci ubrzanog porasta stečenih imunodeficijencija. Iznimno je važno rano prepoznavanje bolesti, brza i efikasna terapijska intervencija, prevencija oportunističkih infekcija te vrlo pažljivo praćenje ove djece, jer sekundarna imunodeficijencija može iznenada ugroziti život djeteta.

LITERATURA

- Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr* 2012; 101: 120-7.
- Georgiou NA, Garssen J, Witkamp RF. Pharma-nutrition interface: the gap is narrowing. *Eur J Pharmacol* 2011; 651: 1-8.
- McIver Z, Stephens N, Grim A, Barrett AJ. Rituximab administration within 6 months of T cell-depleted allogeneic SCT is associated with prolonged life-threatening cytopenias. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1549-56.
- Grammatikos AP, Tsokos GC. Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus. *Trends Mol Med* 2011; 18: 101-8.
- El-Chennawi FA, Al-Tonbary YA, Mossad YM, Ahmed MA. Immune reconstitution during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia, relation to co-existing infection. *Hematology* 2008; 13: 203-9.
- Macdougall LG, Anderson R, McNab GM, Katz J. The immune response in iron-deficient children: Impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. *J Pediatr* 1975; 86: 833-43.
- Galan P, Davila M, Mekki N, Hercberg S. Iron deficiency, inflammatory processes and humoral immunity in children. *Int J Vitam Nutr Res* 1988; 58: 225-30.
- Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 301-23.
- Harbige LS. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. *Nutr Health* 1996; 10: 285-312.
- Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med* 1998; 18: 673-85.
- Guo CH, Liu PJ, Hsia S, Chuang CJ, Chen PC. Role of certain trace minerals in oxidative stress, inflammation, CD4/CD8 lymphocyte ratios and lung function in asthmatic patients. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 344-51.
- Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening

epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr* 2007; 98: 29-35.

- Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 301-23.
- Ivers LC, Cullen KA, Freedberg KA, Block S, Coates J, Webb P. HIV/AIDS, undernutrition, and food insecurity. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1096-102.
- Feng XB, Yang XQ, Shen J. Influence of iron deficiency on serum IgG subclass and pneumococcal polysaccharides specific IgG subclass antibodies. *Chin Med J (Engl)* 1994; 107: 813-6.
- Golding S, Young SP. Iron requirements of human lymphocytes: relative contributions of intra- and extra-cellular iron. *Scand J Immunol* 1995; 41: 229-36.
- Čulić S. Utjecaj nedostatka željeza na različite organske sustave. U: Sideropenična anemija. Ur. Čulić S, Nakić M, Aurer I. Medicinska naklada Zagreb 2006; 83-97.
- Dhur A, Galan P, Hercberg S. Iron status, immune capacity and resistance to infections. *Comp Biochem Physiol A* 1989; 94: 11-9.
- Latunde-Dada GO, Young SP. Iron deficiency and immune responses. *Scand J Immunol Suppl* 1992; 11: 207-9.
- Bergman M, Bessler H, Salman H, Siomin D, Straussberg R, Djaldetti M. In vitro cytokine production in patients with iron deficiency anemia. *Clin Immunol* 2004; 113: 340-4.
- Jason J, Archibald LK, Nwyanwu OC i sur. The effects of iron deficiency on lymphocyte cytokine production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 466-73.
- Čulić S. Serumski citokini u djece i odraslih s autoimunom trombocitopenijom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2004.
- Saint-Vil D, Luks FI, Lebel P i sur. Infectious complications of pediatric liver transplantations. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 908-13.
- Banac S. Ima li moje dijete poremećenu imunitet? *Paediatr Croat* 2005; 49: 31-8.
- Ricci G, Piccinno V, Giannetti A, Miniaci A, Specchia F, Masi M. Evolution of hypogammaglobulinemia in premature and full-term infants. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 721-6.
- Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis* 189096. Epub 2012.

- Cesarman E. Gammaherpesvirus and lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients. *Cancer Lett* 2011; 305: 163-74.
- Brigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician* 2001; 63: 499-506, 508.
- Polić B, Tešović G, Markić J, Kovačević T, Meštrović J. Sindrom stečene imunodeficijencije u dojenčeta - prikaz bolesnika. *Liječ Vjesn* 2012; 134 (2): 113.

- Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* CD003510, 2011; 7.
- Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* CD003510, 2007; 1.

- Batinić D. Laboratorijska dijagnostika imunodeficientnih sindroma. *Paediatr Croat* 2005; 49: 39-47.
- Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 696-707.

Summary

SECONDARY IMMUNODEFICIENCIES IN CHILDREN

S. Čulić

Immunodeficiency is a weakness of the immune system when it is not able to defend the body against foreign antigens. The entire range of conditions can cause a weakening of the immune response. A child with immunodeficiency is immunocompromised, and this condition may endanger his life not only because of the tendency toward normal viral and bacterial infections but also because of the vulnerability to opportunistic infections. Secondary immunodeficiency are acquired and can result from malnutrition, protein, vitamins C, A, D, B6, B12, folate and trace mineral deficiency. Most cases of acquired immunodeficiency are iatrogenic because more and more children are being treated with chemotherapy, monoclonal antibodies, glucocorticoids, and immunosuppressive drugs after organ transplants. Malignancies (solid malignant tumour, leukaemia, lymphoma), diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, chronic hepatic and renal failure are diseases that can directly or indirectly cause secondary immunodeficiency. Chronic human immunodeficiency virus infection, acute Epstein Barr virus infection, cytomegalovirus, varicellae, measles, tuberculosis and malaria are involved. Early recognition, rapid and efficient therapeutic intervention, prevention of opportunistic infections and very careful follow up of these children are very important because secondary immunodeficiency may suddenly become life threatening condition.

Descriptors: SECONDARY IMMUNODEFICIENCY, CHILDREN

Primljeno/Received: 20. 2. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 3. 4. 2012.