

# Poremećaji imunosti u djece

---

Čakarun, Andrija

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:326832>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI, MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI  
STUDIJ MEDICINE



ANDRIJA ČAKARUN  
POREMEĆAJI IMUNOSTI U DJECE  
DIPLOMSKI RAD

U RIJECI 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI, MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI  
STUDIJ MEDICINE



ANDRIJA ČAKARUN  
POREMEĆAJI IMUNOSTI U DJECE  
DIPLOMSKI RAD

U RIJECI 2019.

Mentor rada: prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Jelena Roganović, dr.med
2. Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Zlatko Trobonjača, dr.med.

Rad sadrži 49 stranica, 0 slika, 3 tablice, 19 literaturnih navoda.

## Zahvala

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr. sc. Srđanu Bancu, na suradnji, strpljenju i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Također, zahvaljujem se svim svojim dragim prijateljima koji su obogatili moj život i uljepšali moje studentske dane.

Na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji, posebno svojim dragim roditeljima i bratu, koji su uvijek bili uz mene i bez kojih sve ovo ne bi bilo moguće.

## Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Svrha rada .....	2
3. Primarne imunodefijencije .....	3
3.1 Primarni poremećaji humoralne imunosti - poremećaji stvaranja protutijela .....	3
3.1.1. Brutonova X- vezana agamaglobulinemija (XLA).....	3
3.1.2. Prolazna produžena hipogamaglobulinemija dojenčeta.....	5
3.1.3. Obična varijabilna imunodefijencija – CVID.....	5
3.1.4. Izdvojeni nedostatak IgA .....	6
3.1.5. Nedostatak IgG subklasa.....	6
3.1.6. Hiper IgM sindrom .....	6
3.1.7. Duncanova X– vezana limfoproliferativna bolest (XLP disease) tip 1 .....	8
3.1.8. X– vezana limfoproliferativna bolest tip 2 (XLP tip 2).....	8
3.1.9. XMEN sindrom .....	8
3.2. Primarni poremećaji stanične imunosti .....	9
3.2.1. DiGeorgeov sindrom.....	9
3.2.2. Poremećaj ekspresije kompleksa T-cell receptor – CD3 kompleksa.....	10
3.2.3. CD8 limfocitopenia – zbog poremećaja aktivacije T limfocita .....	10
3.2.4. CD8 limfocitopenia.....	11
3.2.5. Kronična mukokutana kandidoza .....	11
3.3. Primarni složeni poremećaj humoralne i stanične imunosti.....	12
3.3.1. Teška složena imunodefijencija –SCID .....	12
3.3.2. Složena imunodefijencija –CID.....	18
2.3.3. Nedostatak ekspresije MHC antigena.....	19
2.3.4. Wiskott-Aldrichev sindrom.....	19
3.3.5. Ataksija-teleangiektazija sindrom .....	20
3.3.6. Autoimunosni limfoproliferativni sindrom (ALPS).....	20
3.3.7. Sindrom IPEX .....	21
3.4. Defekti nespecifične imunosti - prirođene imunosti, neovisne o specifičnom antigenu	22
3.4.1 Poremećaj citokinskog receptora za IL-12 makrofaga .....	22
3.4.2. Hiper IgE sindromi .....	22
3.4.3. Nedostatak leukocitnih adhezijskih molekula: LAD-1, LAD-2 i LAD -3.....	23
3.4.4 Chediak-Higashi sindrom (CHS).....	23

3.4.5. Deficit mijeloperoksidaze (MPO) .....	24
3.4.6. Kronična granulomatozna bolest (CGD) .....	24
3.4.7. Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD deficit) .....	24
3.4.8. RAC2 deficit.....	24
3.4.9. Ciklička neutropenija .....	25
3.4.10. Teška kongenitalna neutropenija .....	25
3.4.11. Shwachman-Diamond sindrom .....	25
3.4.12. Poremećaji komplementa .....	25
4. Sekundarne imunodeficijencije .....	27
4.1. Malnutricija.....	27
4.2. Nedonošenost.....	28
4.3. Nefrotski sindrom .....	28
4.4. Enteropatija s gubitkom proteina .....	28
4.5. Opekline .....	29
4.6. Asplenija.....	29
4.7. Maligne bolesti.....	29
4.8. Infekcije.....	29
4.9. Ijatrogeni uzroci.....	29
4.10. Neutropenija.....	30
4.11. Limfopenija.....	31
4.12. Sindrom stečene imunodeficijencije uzrokovan virusima HIV-1 i HIV-2.....	32
5. Klinička simptomatologija i dijagnostika imunodeficijencija .....	34
6. Liječenje imunodeficijencija.....	40
7. Rasprava.....	43
8. Zaključak.....	44
9. Sažetak .....	45
10. Summary .....	46
11. Literatura .....	47
12. Životopis .....	49

## Popis skraćenica i akronima:

1. Ig – imunoglobulin
2. XLA – eng. „X-linked-agamaglobulinemia“, hrv. „X-vezana agamaglobulinemija“
3. Btk – Brutonova tirozin kinaza
4. CD – eng. „cluster of differentiation“ – antigenske oznake na površini pojedinih subpopulacija leukocita koje služe za njihovo prepoznavanje
5. Ly – limfocit
6. CNS – centralni živčani sustav
7. CVID – eng. „common variable immunodeficiency“ hrv. „obična varijabilna imunodeficijencija“
8. IVIG –intravenozni imunoglobulini
9. AD – autosomno dominantno nasljeđivanje
10. MHC – eng. „major histocompatibility complex“
11. HLA – human leukocyte antigen
12. X – X ovisno nasljeđivanje
13. AR – autosomno recesivno nasljeđivanje
14. HGM1 – Hiper IgM tip 1
15. XHM-ED – X vezani hiper IgM sindrom s ektodermalnom displazijom
16. XLP disease – X-vezana limfoproliferativna bolest
17. EBV – Epstein Barr virus
18. SLAM – adhezijska molekula važna za signalnu aktivaciju timocita i T limfocita
19. SH2DIA ili SAP – SLAM associated protein
20. XMEN sindrom – „X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus (EBV) infection, and neoplasia“ (lymphoma)
21. TBX1 – T-box transcription factor, locus 22q11.2
22. CATCH 22 sindrom – 22q11.2 delecija (DiGeorgeov sindrom)
23. CHARGE sindrom (akronim) – C - coloboma of the eye, H - heart defects, A - atresia of the nasal choanae, R - retardation of growth, G - genital and/or urinary abnormalities, E - ear abnormalities.
24. TCR – eng. „T cell receptor“, hrv. T stanični receptor
25. TCRA gen – T-cell receptor alpha gen
26. AIRE gen – autoimmune regulator gen



27. CARD9 – Caspase recruitment domain-containing protein 9
28. BCG – Bacillus Calmette–Guérin vaccine
29. SCID – engl. severe combined immunodeficiency
30. GVHD – engl. graft versus host disease, hrv. reakcija presatka protiv domaćina
31. PCR – Polymerase chain reaction
32. RSV – Respiracijski sincicijski virus
33. CMV – Citomegalovirus
34. VZV – Varicella-zoster virus
35. MMRV vaccine – measles, mumps, rubella and varicella vaccine
36. PEG –ADA – Polyethylene glycol-modified adenosine deaminase
37. JAK3 – Janus Kinase 3 (Tyrosine-protein kinase)
38. IL – interleukin
39. RAG – Recombination activating gene
40. CID – engl. combined immunodeficiency, hrv. složena imunodeficijencija
41. WASP –Wiskot-Aldrich sindrom protein
42. ATM gena – ataksija-teleangiektazija gen
43. ALPS - Autoimunosni limfoproliferativni sindrom
44. IPEX syndrome – immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked
45. LAD – leukocitne adhezijske molekule
46. LIST gen – lizosomski transportni regulator gen
47. CHS – Chediak-Higashi sindrom
48. MPO – mijeloperoksidaza
49. CGD – kronična granulomatozna bolest
50. G6PD deficit – nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
51. RAC2 deficit – Ras related C3 botulinum toxin substrate 2
52. WHO – World Health Organization, Svjetska zdravstvena organizacija
53. ANC – eng. absolute neutrophil count, hrv. apsolutni broj neutrofila
54. HIV – Virus humane imunodeficijencije
55. HAART ili cART – kombinirana antiretrovirusna terapija
56. PPD test – proteinski purificirani derivat tuberkulina
57. NBT test – Nitro blue tetrazolium test

## 1. Uvod

Imunološki sustav ima ulogu prepoznati vlastite antigene i vlastita tkiva, a reagirati na strane antigene. Održava stanje tolerancije na vlastite antigene, a uništava strane antigene, koji obično pripadaju mikroorganizmima ili tumorskim stanicama. (1)

Imunost dijelimo na prirođenu i stečenu. Prirođena je antigen nespecifična imunost koja ima stanični dio koji čine fagociti i prirodno ubilačke NK stanice, te humoralni dio koji sačinjavaju komplement i reaktanti akutne faze. Stečena je antigen specifična imunost, a sastoji se od staničnog dijela posredovanog T limfocitima i humoralnog dijela posredovanog B limfocitima i njihovom proizvodnjom antigen specifičnih protutijela. (2)

Imunodeficijencije su djelomični ili potpuni poremećaji funkcioniranja imunološkog sustava. Dijelimo ih na primarne imunodeficijencije i sekundarne imunodeficijencije. Primarne imunodeficijencije su posljedica genetskih grešaka, a sekundarne imunodeficijencije su uzrokovane sustavnim neimunološkim bolestima i okolinskim faktorima koji oslabljuju imunološki sustav. (1)

Procjenjuje se da se kod više od 2/3 pacijenata s imunodeficijencijama ne postavi dijagnoza. (1, 3)

U ovom radu ćemo dati pregled svih važnijih primarnih i sekundarnih imunodeficijencija i prikazati najnovija saznanja o mogućnostima brzog postavljanja dijagnoze i pravodobnog liječenja.

## 2. Svrha rada

Svrha ovog rada je prikazati napredak u razumijevanju, dijagnostici i liječenju imunodeficijencija u dječjoj dobi.

Iako su primarne imunodeficijencije relativno rijetka klinička stanja, moramo ih biti svjesni i pravovremeno ih uzeti u obzir jer s pravodobnom reakcijom možemo prevenirati teška oštećenja organskih sustava ili čak letalni ishod kod najtežih primarnih imunodeficijencija. Zadnjih godina postignut je veliki napredak u razumijevanju patofiziologije ovih bolesti. Za većinu primarnih imunodeficijencija poznato je točno koji je gen mutirao, poznat je genski produkt i jasne su patofiziološke i kliničke posljedice.

Sekundarne imunodeficijencije su češće i stvaraju veliki problem u nerazvijenim zemljama prvenstveno zbog infekcija i pothranjenosti, ali su također sve veći problem u svakodnevnom radu u razvijenim zemljama zbog iatrogenog nastanka primjenom zračenja, citostatika, kortikosteroida i biološke terapije.

Dijagnoza imunodeficijencija se i dalje postavlja detaljnom anamnezom, kliničkim pregledom i laboratorijskim hematološkim pretragama. Za potvrdu dijagnoze primarnih imunodeficijencija i davanje savjeta o načinu nasljeđivanja potrebno je utvrditi o kojoj se genskoj mutaciji točno radi.

Postignut je veliki napredak u liječenju primarnih imunodeficijencija metodama transplantacije matičnih hematopoetskih stanica i novim metodama genske terapije.

### 3. Primarne imunodeficijencije

Primarne imunodeficijencije su posljedica genetskih grešaka i do sada je poznato više od 300 različitih primarnih imunodeficijencija. (3) Incidencija primarnih imunodeficijencija je približno na 1 : 10 000 poroda. (4) Procjenjuje se da oko 6 milijuna ljudi u svijetu živi s primarnim imunodeficijencijama, a od toga 70 – 90 % su nedijagnosticirani. (1)

Kasno prepoznavanje, osim što može imati fatalne posljedice za pacijenta, donosi i velike troškove zdravstvenom sustavu. Tako u SAD-u procjenjuju da neprepoznata SCID kod dojenčeta uzrokuje troškove liječenja od 1 milijuna dolara, a s druge strane postavljanje dijagnoze u dobi manjoj od 3,5 mjeseca smanjuje troškove liječenja na 50.000,00 dolara. (1)

#### 3.1 Primarni poremećaji humoralne imunosti - poremećaji stvaranja protutijela

Primarni poremećaji humoralne imunosti najčešći su oblik primarnih imunodeficijencija. Selektivni nedostatak serumskog i sekretornog IgA je najčešći defekt, s incidencijom od 1 : 333 do 1 : 18 000 osoba, ovisno o rasama i etničkim skupinama. Incidencija agamaglobulinemije je od 1 : 10 000 do 1 : 50 000 osoba. Pacijenti s deficitom protutijela se klinički prepoznaju po učestalim respiratornim infekcijama s inkapsuliranim bakterijama. Kod većine primarnih imunodeficijencija poznate su genske mutacije i/ili genski produkti koji uzrokuju bolest. (3)

##### 3.1.1. Brutonova X- vezana agamaglobulinemija (XLA)

Uzrok je genska mutacija na lokusu 22 X kromosoma, zbog koje dolazi do poremećaja u sintezi enzima tirozin kinaze (Brutonova tirozin kinaza - Btk), koja je važna za maturaciju i proliferaciju B limfocita. Zbog nedostatka tirozin kinaze u periferiji nedostaju CD19+ B limfociti i plazma stanice. Nosioci mutacije mogu se otkriti genskom analizom. Poznato je više od 500 mutacija Btk gena. Prenatalna dijagnoza muških fetusa je moguća ako se zna o

kojoj se mutaciji u obitelji radi. Btk je potrebna za maturaciju i drugih mijeloidnih stanica, tako da dječaci s XLA često imaju i neutropeniju u toku akutne infekcije. Neke pre-B stanice se mogu naći u koštanoj srži, ali u perifernoj krvi broj B ly je  $< 1\%$ . Postotak T ly je povećan i njihova funkcija je intaktna. Timus je normalan. (3)

Klinički većina dječaka s XLA obolijeva tek nakon što navrš 6 - 9 mjeseci jer ih do tada štiti IgG koji su transplacentarno dobili od majke. Nakon toga perioda počinju infekcije, obično upale srednjeg uha, sinusitisi i pneumonije, a najčešći uzročnici su *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. U oko 20 % bolesnika razvije se akutna sepsa s neutropenijom pa se u početku misli na agranulocitozu, ali nalaz niskih IgG upozorava na osnovni poremećaj. Osim bakterijskih infekcija, mogu se pojaviti i gljivične, a virusne infekcije obično prolaze uobičajeno, s izuzetkom virusa hepatitisa i enterovirusa. Nakon cijepljenja s oralnim polio cjepivom može se razviti paraliza, a nakon infekcije enterovirusima može se razviti fatalna infekcija CNS-a. (2)

Na XLA treba posumnjati kod izražene limfoidne hipoplazije, hipoplastičnih tonsila, nepalpabilnih limfnih čvorova, vrlo niske serumske koncentracije IgG, IgA, IgM i IgE. (3) U serumu izražena je hipogamaglobulinemija: gama globulini  $< 2,5$  g/L, IgG  $< 2,0$  g/L, IgM i IgA  $< 0,2$  g/L, B ly nema, tj. CD19+ ili CD20+ u perifernoj krvi  $< 2\%$ , uz uredan broj i funkciju T limfocita. Definitivnu dijagnozu možemo postaviti dokazom mutacije Btk gena u osobe s  $< 2\%$  CD19+ stanica u perifernoj krvi. (2)

Izohemaglutinini (anti-A, anti-B) su niski. Protutijela nakon cijepljenja su vrlo niska, dok su kod tranzitorne hipoglobulinemije dojenačke dobi normalna. Protočna citometrija pokazuje odsutnost cirkulirajućih B ly, što razlikuje ovu bolest od CVID, hiper IgE sy i tranzitorne hipogamaglobulinemije dojenčadi. (2, 3)

Liječenje se provodi supstitucijskom terapijom davanjem IVIG 0,2-0,5 g/kg u razmacima od 4 tjedna, u dozi i razmacima koji mogu održati koncentracije IgG  $> 5,0$  g/L.

Pacijente treba cijepiti *mrtvim* cjepivima i protiv inkapsuliranih bakterija – pneumokoka, hemofilusa, meningokoka. (2)

### 3.1.2. Prolazna produžena hipogamaglobulinemija dojenčeta

Karakterizirana je sniženjem serumskog IgG < 3,5 g/L u dojenčeta starijeg od 6 mjeseci, a ponekad i drugih klasa imunoglobulina. Različito od fiziološke hipogamaglobulinemije, pojavljuje se u dobi nakon 6 mjeseci i nejasne je etiologije. Povećana je sklonost respiratornim i gastrointestinalnim infekcijama. Sposobnost stvaranja protutijela nakon cijepljenja je uredna. Ako su razine IgG < 2,5 - 3,0 g/L i ako su infekcije učestale, treba dati IVIG da bi se održala serumska razina IgG između 5 i 6 g/L. Bakterijske infekcije se liječe antibioticima, cijepljenje *mrtvim* cjepivima se uredno nastavlja. Kod većine djece nalazi se normaliziraju do dobi od 2 - 6 godina, a kod manjeg dijela može ostati trajno sniženje IgG te je moguć prijelaz u običnu varijabilnu imunodeficijenciju. (2)

**3.1.3. Obična varijabilna imunodeficijencija – CVID** (prema engl. common variable immunodeficiency) - karakterizirana je hipogamaglobulinemijom uz fenotipski normalne B limfocite. Zbog AD nasljednih mutacija gena smještenih na 6. kromosomu, dolazi do poremećaja u sintezi protutijela. Kod djeteta starijeg od 2 godine dolazi do razvoja hipogamaglobulinemije, prvo sa sniženjem IgG, a kasnije i sa sniženjem IgM, IgA, odsutnim izohemaglutininima i niskim titrovima protutijela nakon cijepljenja. (2)

Geni čije mutacije određuju razvoj CVID i geni koji uzrokuju selektivni IgA deficit smješteni su gotovo na istom lokusu kromosoma 6 u neposrednoj blizini gena koji kodiraju molekule MHC i HLA DQ/DR, a to objašnjava da neki pacijenti sa selektivnim IgA nedostatkom kasnije u životu razviju CVID i obrnuto. Kod pacijenata se ponavljaju bakterijske infekcije, najčešće pneumonije, sinusitisi, otitis media i proljevi, a sepse i meningitisi su češći nego u općoj populaciji. Kod djece se češće razvija astma i brojne

autoimune i sistemske bolesti, a u starijih od 50 godina povećana je učestalost limfoma, posebno kod žena. U liječenju je važna supstitucijska terapija s IVIG. (3)

#### 3.1.4. Izdvojeni nedostatak IgA

Nedostatak serumskog ili sekretornog IgA, uz prevalenciju od 1/600, u Europi najčešća je primarna imunodeficijencija. (5) Geni odgovorni za poremećaj smješteni su na 6. kromosomu i nasljeđuju se AD. Patogenetski je povezana s CVID, te se u 20 % slučajeva javlja u istim obiteljima. Kod pacijenata starijih od 4 godine  $IgA < 0,07 \text{ g/L}$ , su IgG i IgM normalni. Fenotipski B limfociti su normalni. Pacijenti imaju veću učestalost respiratornih, crijevnih i urinarnih infekcija, a učestalost autoimunih i malignih bolesti je povećana. Djecu sa selektivnim IgA nedostatkom treba normalno cijepiti *mrtvim* i *živim* cjepivima, a osobito se preporučuju cjepiva protiv pneumokoka i hemofilusa. Terapija IVIG-om je nepotrebna, a može biti opasna jer oko 40 % ima rizik od anafilaktičke reakcije zbog protutijela anti-IgA.(3)

**3.1.5. Nedostatak IgG subklasa** – unatoč normalnoj razini ukupnog IgG, kod nekih pacijenata postoji deficit neke od subklasa, najčešće je to deficit IgG2. Uz deficit IgG2, često se kasnije razvije i selektivni IgA deficit i CVID, što govori u prilog tome da deficit IgG2 subklase može biti marker ozbiljnijeg imunološkog deficita. Kod pacijenata sklonost infekcijama ne mora biti povećana, ali treba djecu procijepiti svim cjepivima, a posebno protiv inkapsuliranih bakterija. IVIG se ne smije davati pacijentima s deficitom IgG subklase, osim ako se ne ustanovi defekt stvaranja protutijela na široki spektar antigena. (3)

#### 3.1.6. Hiper IgM sindrom

Hiper IgM sindrom posljedica je genskih mutacija koje uzrokuje defekt liganada CD40 na pomoćničkim T limfocitima, kojim se vežu za B limfocit i potaknu ga na prekapčanje s proizvodnje IgM na proizvodnju drugih imunoglobulinskih klasa. B limfociti

nisu oštećeni, već samo pomoćnički T limfociti. Broj cirkulirajućih B limfocita je normalan, ali je smanjen broj memorijskih B limfocita. Postoji defekt vezanja pomoćničkih T limfocita i za monocite, što onemogućava prepoznavanje tumorskih stanica. Kod pacijenata sa hipotrofičnim tonzilama i nepalpabilnim limfnim čvorovima, nalazimo povišeni IgM uz niske IgG, IgA i IgE i uz tešku neutropeniju. Klinički, krajem prve godine ili u drugoj godini života, oboljevaju od rekurentnih piogenih infekcija, kao što su tonsilitisi, otitis media, sinusitisi i pneumonije. Povećana je sklonost autoimunim i malignim bolestima. 23 % ovih pacijenata umire do 12 godine zbog infekcija ili maligniteta. Ako su u serumu razine IgG < 2,0 g/l uz povišeni IgM, za dijagnozu i gensko savjetovanje važno je dokazati o kojoj se genskoj mutaciji radi, te da li se bolest nasljeđuje XR ili AR. U liječenju, osim antibiotske terapije IVIG i G-CSG kod onih s neutropenijom, potrebno je što prije napraviti presađivanje hematopoetskih matičnih stanica. Razlikujemo 5 tipova hiper IgM sindroma, koji se međusobno razlikuju prema lokusu mutiranog gena i načinu nasljeđivanja:

**1. Hiper IgM tip 1 (HGM1)** – zbog X vezane nasljedne mutacije gena smještene na Xq26 čiji je genski produkt ligand za CD40, koji je prisutan na B ly i monocitima. Bolest zahvaća dječake.

**2. X vezani hiper IgM sindrom s ektodermalnom displazijom (XHM-ED)** – X vezano nasljedne mutacije IKBKG gena na poziciji Xq28 koji kodira NEMO - regulatorni protein potreban za aktivaciju transkripcije nuklearnog faktora NF- kB. Osim sklonosti infekcijama, izražena je i ektodermalna displazija. Zahvaća muški spol.

**3. Hiper IgM tip 2** – AR nasljedni Hiper IgM uzrokovan mutacijom gena na lokusu 12p13 koji kodira citidin deaminazu (DNA deaminaza ) važnu za class-switch rekombinaciju imunoglobulinskih gena.

**4. Hiper IgM tip 3** – uzrokovan AR nasljednom mutacijom gena na 20 kromosomu.

**5. Hiper IgM tip 4** – nasljeđuje se AR, ali do sada nije identificirana točna mutacija.



**6. Hiper IgM tip 5** – uzrokovan AR nasljednom mutacijom gena na kromosomu 12 koji kodira uracil DNA glikozilazu zbog čega je poremećeno uklanjanje uracila. (2, 3)

### **3.1.7. Duncanova X– vezana limfoproliferativna bolest (XLP disease) tip 1**

Karakterizirana je neadekvatnim imunološkim odgovorom na infekciju s EBV. Defektni gen je na lokusu Xq25, a njegov genski produkt je protein nazvan SH2DIA ili SAP (SLAM associated protein). SLAM je adhezijska molekula važna za signalnu aktivaciju timocita, T limfocita, NK stanica i s posebno većom ekspresijom kod Th1 limfocita. Kod infekcija dolazi do pojačane ili smanjene ekspresije ovih adhezijskih molekula. Poremećena je funkcija T limfocita i NK stanica, a i razine imunoglobulina su snižene. Kod ovih pacijenata dolazi do nekontroliranog citotoksičnog T limfocitnog odgovora na infekciju s EBV uz defektnu aktivaciju NK stanica. Klinički obolijevaju dječaci koji su zdravi dok se ne inficiraju s EBV. Prosječna dob pojave simptoma bolesti je < 5 godina. Klinički bolest ima 3 oblika:

1/fulminantni, često fatalni oblik infekciozne mononukleoze (50 %)

2/pojava limfoma, predominantno B ly (25 %)

3/stečena hipogamaglobulinemija (25 %)

Prognoza je loša te 70 % dječaka umire do 10. godine. Ako se postavi dijagnoza prije izbijanja EBV infekcije, moguće je napraviti transplantaciju matičnih stanica i u tom slučaju moguć je daljnji život bez znakova bolesti. (3, 6)

**3.1.8. X– vezana limfoproliferativna bolest tip 2 (XLP tip 2)** - rijetka bolest uzrokovana mutacijom gena na X kromosomu koji kodira proteinski inhibitor apoptoze. Klinička slika ista je kao kod XLP tip 1. (2, 3)

**3.1.9. XMEN sindrom** - uzrokovan je mutacijom gena na X kromosomu koji kodira proteinski transporter za magnezij i manifestira se kroničnom EBV infekcijom, EBV limfoproliferativnom bolesti i CD4 limfopenijom. (2, 3)

## 3.2. Primarni poremećaji stanične imunosti

Pacijenti s defektom stanične imunosti imaju težu kliničku sliku od pacijenata s poremećajem humoralne imunosti. Za mnoge poremećaje funkcije T limfocita poznata je genska mutacija koja uzrokuje bolesti, a pacijenti završavaju letalno u dojenačkoj ili predškolskoj dobi ako se na vrijeme ne napravi transplantacija timusa ili hematopoetskih matičnih stanica od HLA identičnih blizanca ili HLA haploidentičnih roditelja. (3)

**3.2.1. DiGeorgeov sindrom – hipoplazija timusa** – uzrokovan je mikrodelecijama TBX1 gena na lokusu 22q11.2. Dio je CATCH 22 sindroma koji sačinjavaju: srčane greške, hipoplazija timusa, rascjep nepca i hipokalcemija. (7).

Najčešće se radi o parcijalnom DiGeorge sindromu s djelomičnom hipoplazijom timusa i paratireoidnih žlijezda, a u < 1 % radi se o totalnoj aplaziji i potpunom DiGeorge sindromu. 1/3 pacijenata s potpunim DiGeorgeovim sindromom imaju kompleks anomalija CHARGE: koloboma, srčane greške, atrezija hoana, usporen rast i razvoj, genitalna hipoplazija, anomalije uški i gluhoća. (3)

CHARGE sindrom je uzrokovan varijantom gena CHD7 na kromosomu 8q12.2 i dijeli mnoge značajke s 22q11.2 mikrodelecijom koja uzrokuje CATCH 22 sindrom. (8)

Koncentracije serumskih imunoglobulina obično su normalne, ponekad IgA može biti snižen, a IgE povišen. Apsolutni broj limfocita obično je snižen za dob, CD3 T limfociti su sniženi proporcionalno s težinom hipoplazije timusa. Zato je postotak B limfocita povišen. Limfocitni odgovor na stimulaciju mitogenima je odsutan. Tkivo timusa ako je prisutno, sadrži Hassalova tjelešca i normalnu gustoću timocita. Klinički pacijenti s parcijalnom hipoplazijom timusa nemaju veliku sklonost infekcijama i razvijaju se normalno, ali pacijenti s potpunim DiGeorge-ovim sindromom imaju vrlo ozbiljnu kombiniranu imunodeficijenciju i sklonost brojnim infekcijama s oportunističkim patogenima, uključujući

gljivice, viruse. Izuzetno je važno dijagnozu kompletnog DiGeorge sindroma postaviti što prije jer pravovremeno liječenje sprječava fatalni ishod. Liječenje kompletnog DiGeorge sindroma provodi se transplantacijom tkiva timusa. Poboljšanja se mogu postići i transplantacijom koštane srži od HLA identičnog rođaka, ali ako nema timusa, nema produkcije novih T limfocita. (3)

**3.2.2. Poremećaj ekspresije kompleksa T-cell receptor – CD3 kompleksa** – karakteriziran je poremećajem funkcije citotoksičnih T limfocita uz uredan humoralni odgovor i normalnu funkciju pomoćničkih T limfocita. Postoji sklonost virusnim pneumonijama koje mogu završiti fatalno i autoimunim bolestima. Pronađene su 2 genske mutacije koje uzrokuju defekt sinteze CD3-epsilon lanca, što uzrokuje parcijalni defekt ekspresije TCR-CD3 kompleksa, te je postotak CD3 stanica bio oko pola vrijednosti od normalnog, ali s jako smanjenom ekspresijom TCR-CD3 kompleksa. Zbog mutacije TCRA gena, dolazi do nedostatka TCR alfa lanca pa svi T limfociti imaju TCR s gama delta lancem. (3)

### **3.2.3. CD8 limfocitopenia – zbog poremećaja aktivacije T limfocita**

Usljed greške u prijenosu signala s TCR receptora intracelularno, ne dolazi do aktivacije T limfocita i nema citotoksičnih CD8 T limfocita. Broj T limfocita u krvi je normalan ili povišen i fenotipski izgledaju uredno, ali na stimulaciju s antigenima ili mitogenima ne proliferiraju i ne proizvode citokine kao odgovor na stimulaciju TCR receptora. Do sada je nađeno 8 različitih defekata u aktivaciji T limfocita. Klinički problemi su isti kao i kod ostalih pacijenata s defektom T limfocita. U djetinjstvu imaju česte, ozbiljne, a često i fatalne infekcije. U krvi imaju normalan ili povišen broj B limfocita i normalnu ili povišenu razinu serumskih imunoglobulina. Njihovi limfociti imaju normalnu ekspresiju površinskih antigena CD3 i CD4, ali CD8 su odsutni. T limfociti ne reagiraju na mitogene ili

alogeničke stanice in vitro i ne generiraju citotoksične T limfocite. Aktivnost NK stanica je normalna. (3)

**3.2.4. CD8 limfocitopenia** - zbog mutacije gena na lokusu 2q12 nastaje nedostatak ZAP-70 proteina, koji je dio signalnog puta tirozin kinaze. Normalni broj CD4 T ly je posljedica mogućnosti timocita da u signalnom putu tirozin kinaze može zaobići defekt koristeći slične proteine iz iste familije. Postoji deficit citotoksičnih CD8 T limfocita. Utvrđeno je još desetak genskih mutacija koje uzrokuju defekte T limfocita i dovode do kronične EBV infekcije, kronične kožne infekcije s humanim papiloma virusima, Burkittovog limfoma, virusnih bradavica, kandidoza i autoimunih bolesti. Neke se nasljeđuju X-vezano, a druge autosomno recesivno (RhoH deficit, MST1/STK4 deficit, ITK deficit, Coronin-1a deficit). (3)

**3.2.5. Kronična mukokutana kandidoza** - sindrom karakteriziran poremećenim imunološkim odgovorom na kandida infekciju. Može biti u sklopu sindroma autoimune poliendokrinopatije tip 1, hiper IgE sindroma, teške kombinirane imunodeficijencije. (3)

Već u prvim mjesecima života pojavljuje se soor i onihomikoza, a kasnije u pubertetu ili odrasloj dobi razvijaju se autoimune endokrinopatije štitnjače, nadbubrežne žlijezde, gonada i dijabetes melitus. U podlozi je autosomno recesivno nasljedna mutacija gena AIRE (od eng. autoimmune regulator) koji je odgovoran za proces predočavanja vlastitih antigena u timusu i indukciju autotolerancije. Imunodeficijencija je specifično ograničena na kandidu i nije do sada objašnjena. Sistemna kandidoza pojavljuje se rijetko. Topikalna antimikotička terapija može dovesti do kratkotrajnih poboljšanja, ali najčešće je potrebna sistemna trajna terapija azolima. Pacijenti s CARD9 genskom mutacijom imaju najteži oblik mukokutane kandidijaze, a moguća je i sistemna gljivična infekcija i sepsa. (3)

### 3.3. Primarni složeni poremećaj humoralne i stanične imunosti

Kod pacijenata s kombiniranom humoralnom i staničnom imunodeficijencijom ozbiljne infekcije nastupaju već u ranoj dojenačkoj dobi. Infekcije se teško liječe i brzo postaju kronične, a obično završavaju letalno unutar prve 2 godine života. Nastupaju i ozbiljne postvakinalne komplikacije nakon cijepljenja *živim* cjepivima, kao što su BCG koji se daje u rodilištu 3. dana nakon poroda i cjepivo protiv rota virusa koje se daje već u dobi od navršena 2 mjeseca, a u mnogim zemljama je obvezno.

Incidenciju primarnih složenih imunodeficijenција teško je procijeniti jer veliki broj pacijenata umire prije postavljanja dijagnoze. Iz razloga što životno ugrožavajuće infekcije nastupaju vrlo rano u životu ovih pacijenata, u SAD-u se počeo raditi novorođenački skrining na ozbiljne kombinirane imunodeficijenције. Ako se dijagnoza postavi dovoljno brzo i provede adekvatno liječenje, uključujući transplantaciju koštane srži i ponekad gensku terapiju, postotak dugotrajnog preživljavanja je visokih 92 %. (3)

#### 3.3.1. Teška složena imunodeficijenција–SCID (prema engl. severe combined immunodeficiency)

Sindrom SCID-a posljedica je mutacije jednog od 13 gena za koje znamo da kodiraju komponente imunološkog sustava koje su ključne za razvoj T i B limfocita. (3)

Incidencija svih oblika SCID je oko 1 : 60 000 – 70 000 poroda, a vjerojatno je dvostruko veća s obzirom na to da se mnogi slučajevi ne prepoznaju. (3)

Svi pacijenti sa SCID imaju vrlo mali i nerazvijeni timus, koji ne sadrži timocite i nema Hasallovih tjelešaca. Folikularna i parakortikalna područja u slezeni imaju limfocitnu depleciju. Limfni čvorovi, tonzile, adenoidi i Peyerove ploče su odsutni ili ekstremno nerazvijeni. Nemaju reakciju odbacivanja stranog tkiva, a nakon davanja krvnih pripravaka ili transplantata hematopoetskih matičnih stanica koji sadrže T limfocita, može se razviti

ozbiljna i fatalna reakcija presatka protiv domaćina – GVHD (prema engl. graft versus host disease). Odsutan limfocitni proliferativni odgovor je na mitogene i alogenične stanice in vitro. Serumska koncentracija imunoglobulina je niska ili su odsutni i nema stvaranja protutijela nakon cijepljenja. Imaju jaku limfopeniju jer nemaju T limfocita koji čine 70 % cirkulirajućih limfocita. Kako je kod svih tipova SCID izražena teška T-cell limfopenija, koja se može otkriti iz osušene kapi krvi dobivene ubodom u petu kratko nakon rođenja, to se koristi radi novorođenačkog skrininga. Za skrining se koristi metoda PCR TCR T limfocita koja otkriva prisutnost i broj T limfocitnih receptora. Dijelovi TCR receptora koji se ovom reakcijom dokazuju su negativni ili ekstremno niski u djece sa SCID-om. (3)

Klinički bolest kod dojenčeta počinje već u prvom mjesecu života kroničnim proljevima, upalama pluća i upalama srednjeg uha, tvrdokornom kandidijazom kože i sluznica te sepsom. Napredovanje je u početku normalno, ali zatim dolazi do teške hipotrofije zbog dijareja i infekcija. Nakon gubitka transplacentarnih majčinih protutijela, stanje se još pogoršava. Infekcije s oportunističkim mikroorganizmima, uključujući candidu albicans, pneumocistis jiroveci, parainfluenca tip 3 virus, adenoviruse, RSV, CMV, EBV, VZV i cijepljene sojeve iz živih cjepiva, kao što su BCG, rota virus, MMRV dovode do smrti. (3)

Kriterij za dijagnozu SCID-a u djeteta mlađeg od 2 godine je apsolutna limfopenija ( $< 3,0 \times 10^9$  na  $9/L$ ) zbog sniženih limfocita T te dokaz mutacije nekog od gena koji uzrokuju ovaj sindrom. (2)

Za uspjeh liječenja važno je što brže postavljanje dijagnoze SCID-a i prioritet je što brže započinjanje liječenja. Ako se ne uspije postaviti na vrijeme dijagnoza i provesti transplantacija matičnih stanica ili genska terapija, smrt nastupa u prvoj godini života. U 92 % slučajeva se može uspješno liječiti transplantacijom hematopoetskih matičnim stanicama ako se dijagnosticira pri rođenju ili unutar prva 3,5 mjeseca života, bez potrebe prethodne

kemoablacije ili kasnije post-transplantacijske profilakse GVHD. ADA-deficit-SCID i X-vezani-SCID uspješno se liječe somatskom genskom terapijom, iako u slučaju X-vezanog – SCID mogu nastupiti i ozbiljne komplikacije. ADA-deficit-SCID može se također liječiti ponavljanim injekcijama polietilen glikolom modificiranim bovinim (goveđim) ADA (PEG-ADA), iako rezultati nisu tako dobri kao kod genske terapije. PEG –ADA se ne smije dati ako se misli napraviti transplantacija matičnih stanica, jer može potaknuti GVHD i odbacivanje transplantata. Odnedavno je moguć novorođenački probir na tešku složenu imunodeficijenciju iz suhe kapi krvi koji bi mogao omogućiti rano otkrivanje i uspješno liječenje. (3)

SCID možemo podijeliti prema postotku učestalosti, načinu nasljeđivanja i fenotipskim karakteristikama limfocita na:

**1. 47 %: X–SCID:** uzrokovan je mutacijom gena koji kodira zajednički citokinski receptor za gama lanac. X-SCID je najčešći oblik SCID-a u SAD-u i odgovoran je za 47 % od svih slučajeva. Klinički, imunološki i histopatološki, zahvaćene osobe izgledaju isto kao i kod drugih oblika SCID. Imaju vrlo niski postotak T i NK stanica i povišen postotak B stanica, te je limfocitni fenotip T-, B+, NK- SCID, a karakteristike dijeli s Janus kinaza deficijencijom (JAK3-deficit-SCID). Kod X-SCID mutirani gen mapiran je na Xq13, kloniran je i utvrđeno je da kodira zajednički gama lanac za više citokinskih receptora, uključujući za IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 i IL-21. Funkcija gama lanca je da poveća osjetljivost receptora za pojedine citokine i da omogući prenošenje signala intracelularno. Proučeno je više od 95 genskih mutacija i pokazalo se da 2/3 mutacija ima za posljedicu promijenjen gama lanac, a u 1/3 gama lanac kompletno nedostaje. Nosioci mutacije mogu se otkriti dokazom mutacije u njihovim limfocitima. Pacijenti s X-SCID-om i nakon transplantacije matičnih stanica imaju gubitak funkcije B i NK stanica, a odlična je rekonstitucija T ly zahvaljujući donorskim T limfocitima, jer u transplantatu nema B i NK stanica. (3)

**2. 15 %: AR-ADA-deficit-SCID:** nastaje zbog AR nasljednih mutacija na lokusu kromosoma 20q13 koje uzrokuju nedostatak enzima ADA (adenozin deaminaza). Posljedica mutacija je nakupljanje adenzina, 2-deoksiadenozina i 2-O-metiladenozina, koji uzrokuju apoptozu T limfocita. Pacijenti s ADA deficitom imaju mnogo jače izraženu limfopeniju, nego pacijenti s bilo kojim drugim oblikom SCID-a te je apsolutni broj limfocita  $< 0,5 \times 10^9/L$ . Apsolutni brojevi limfocita T, limfocita B i NK stanica su također vrlo niski, pa limfocitni fenotip izgleda ovako: T-, B-, NK- SCID. Funkcija NK stanica je normalna. Nakon transplantacije matičnih stanica, kad se uspostavi funkcija T limfocita bez prethodne kemoterapije, obično je odlična i funkcija B limfocita, iako oni potječu od domaćina. Razlog je što ADA deficit zahvaća primarno funkciju T ly. Blaže forme ADA deficita prepoznaju se kasnije, čak i u odrasloj dobi. Jedna od posebnosti ADA deficit-SCID je postojanje abnormalnosti rebra poput rahitične krunice te drugih anomalija skeleta. Kao i drugi tipovi SCID-a, ADA deficit može se izliječiti transplantacijom HLA identičnih ili haploidentičnih matičnih stanica bez donorskih T limfocita i nije potrebna prethodna ili naknadne kemoterapije. (3)

Enzimski terapija s bovinim PEG-ADA osigurava dovoljan imunitet, ali s vremenom ipak pada broj limfocita. (9)

Velik broj djece uspješno je liječen genskom terapijom u Italiji, Velikoj Britaniji i SAD-u pa enzimsku terapiju treba ostaviti kao zadnju varijantu. Zabilježena je i spontana reverzija mutacije ADA gena u normalni gen. (3)

**3. 12 %: AR-IL-7Ra-defict-SCID:** zbog AR nasljedne genske mutacije na 5p13 nastaje poremećaj citokinskog receptora za IL-7Ra T limfocita i njegovog signalnog puta. Kod pacijenta nedostaju T limfociti, a imaju normalan ili povišen broj B i NK stanica te je limfocitni fenotip: T-, B+, NK+ SCID. Za razliku od pacijenata s JAK 3 deficitom,



transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica i rekonstitucijom T limfocita, normalna je funkcija i B i NK stanica. (3)

**4. 6 %: AR-JAK3-deficit-SCID:** AR nasljedne genske mutacije na 19p13 uzrokuje nedostatak enzima Janus kinaze-3. JAK3 je signalna molekula pridružena gama lancu i njen nedostatak remeti funkciju citokinskog receptora i onemogućava prenošenje signala od gama lanca intracelularno. Pacijenti imaju tipičnu kliničku sliku za SCID. Imaju limfocitni fenotip sličan kao kod pacijenata s X-SCID, s povišenim postotkom B stanica, a vrlo niskim T i NK stanica: T-, B+, NK-, SCID. Liječi se transplantacijom haploidnih hematopoetskih matičnih stanica. Postiže se rekonstitucija T stanica, ali i dalje ostaje poremećena funkcija B i NK stanica zbog poremećenog citokinskog receptora. (3)

**5. 4 % AR RAG 1 i RAG2-deficit-SCID:** zbog AR nasljedne genske mutacije na 11p13 i poremećaja gena RAG 1/RAG2 koji kodiraju rekombinaze. Zbog deficita rekombinaza poremećena je mogućnost limfocitnog receptora da kroz proces genetičkih rekombinacija napravi prilagodbu za specifičan antigen, što dovodi do odsustva funkcije i smanjenja broja T i B limfocita uz normalan broj NK stanica, pa je limfocitni fenotip: T-, B-, NK+, SCID. Može se razviti Omenn sindrom kod kojeg osim jake sklonosti infekcijama, dolazi do infiltracije s klonalnim T limfocitima kože, crijeva, jetre i slezene, što dovodi do hepatosplenomegalije, limfadenopatije, ekfolijativne eritrodermije i nezaustavljive dijareje. Ova djeca imaju perzistentnu leukocitozu s jakom eozinofilijom i limfocitozom, povišenim serumskim IgE, a sniženim IgG, IgA i IgM te niskim B limfocitima. Prisutna je dominacija klonalnih Th2 stanica, uz snažno oštećenu funkciju T limfocita zbog ograničenja u heterogenosti TCR receptora. (3)

**6. 2 %: AR Artemis deficit SCID:** zbog AR nasljedne mutacije gena DCLRE1C na 10p dolazi do nedostatka rekombinacijskog Artemis faktora T limfocita, koji uzrokuje poremećaj

varijabilnosti TCR receptora. Slično kao kod RAG 1 i RAG 2 deficit-SCID-a, dolazi do poremećaja razvoja T i B limfocita te razvoja limfocitnog fenotipa T-, B-, NK+ SCID koji se naziva i Athabascan SCID. Povećana je i osjetljivost na zračenje. Liječi se transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. (3)

**7. 0,5 % AR CD45 deficit SCID:** nastaje zbog mutacije gena na 1q31-3q32 koji kodira membranski protein CD45 T limfocita, čiji nedostatak poremeti funkciju kinaza važnih u prenošenju signala od TCR receptora intracelularno. Poremećena je funkcija T i B ly, pa je limfocitni fenotip: T-, B+, NK+ SCID. Liječi se transplantacijom matičnih stanica. (3)

#### **8. AR SCID zbog deficita komponenti TCR receptora**

Nedostatak komponenti TCR receptora T limfocita nasljeđuje se autosomno recesivno. Zahvaćen je razvoj i funkcija samo T limfocita pa je limfocitni fenotip ovog oblika sličan s IL-7Ra deficit SCID-om: T-, B+, NK+. Liječi se transplantacijom matičnih stanica. (3)

**9. 7,6 %: AR SCID** zbog retikularna disgeneza i ostalih 18 AR nasljednih mutacija.

Retikularna disgeneza nastaje zbog mutacije gena koji kodira adenilat ciklazu (kinazu) i karakterizirana je totalnim manjkom limfocita i granulocita u perifernoj krvi i u koštanoj srži. Oštećen je metabolizam stvaranja energije u mitohondrijima i diferencijacija leukocita. Timus je hipoplastičan (<1gram), nema Hassalovih tjelešaca i ima malo ili ništa timocita. Izražena je jaka neutropenija, a često i gluhoća. Bolest je fatalna, a liječenje se provodi potpunom mijeloablacijom i transplantacijom HLA kompatibilne koštane srži. Uspjeh ove terapije je postignut u 7 od 17 slučajeva. (3)

**10. 5% SCID još neutvrđenih mutacija i patofiziologije.**

### 3.3.2. Složena imunodeficijencija–CID (prema engl. combined immunodeficiency)

Složena imunodeficijencija nastaje slično kao i SCID zbog genskih mutacija koje se najčešće nasljeđuju AR. CID se razlikuje od SCID-a po tome što funkcija T limfocita nije odsutna već samo oslabljena. I kod CID-a pacijenti imaju česte i kronične respiratorne infekcije, kronične proljeve, nenapredovanje, oralnu i kutanu kandidijazu, uroinfekte, sepsu i teži klinički oblik vodenih kozica u djetinjstvu. Iako obično žive duže od djece sa SCID-om, slabo napreduju i umiru u mlađoj dobi. Uz limfopeniju, neutropeniju, eozinofiliju, razine serumskih imunoglobulina mogu biti normalne ili povišene. Značajan je deficit T limfocita i poremećena im je funkcija tj. odsutan proliferativni odgovor na mitogene, antigene i alogenične stanice in vitro. Periferna limfna tkiva pokazuju parakortikalnu limfocitnu depleciju. Timus je vrlo mali, s malo timocita i najčešće bez Hasallovih tjelešaca. (3)

**1. Nedostatak purinske nukleozidne fosforilaze** – uzrokovana je točkastom mutacijom u genu smještenom na kromosomu 14q13.1. Smrt je najčešće posljedica generaliziranih ospica, vodenih kozica, limfosarkoma, GVHD posredovane alogeničnim T ly nakon transfuzije neozračene krvi ili koštane srži i nakon cijepljenja *živim* cjepivima. Kod 2/3 pacijenata prisutne su neurološke abnormalnosti, a kod 1/3 pacijenata autoimune bolesti. Izražena je jaka limfopenija, pretežno zbog nedostatka T limfocita. Funkcija B limfocita je normalna, a broj NK stanica je povećan. Moguća je prenatalna dijagnoza ili dijagnoza odmah nakon poroda. Jedina uspješna terapija je transplantacija koštane srži. (3)

**2. Nedostatak endoribonukleaze** – zbog AR nasljedne mutacije gena na lokusu 9p21-p13 koji kodira endoribonukleazu. Kod pacijenata nalazimo patuljasti rast s kratkim udovima i širokim šakama te sklonost čestim i ozbiljnim infekcijama. Vodene kozice kod ovih pacijenata mogu rezultirati letalnim ishodom. Smanjen je broj T i B limfocita, a uredna je

funkcija NK stanica. Stupanj težine imunodeficijencije kod pojedinih pacijenata može biti različit. (3)

**2.3.3. Nedostatak ekspresije MHC antigena** – postoje 2 oblika ovog poremećaja. Defekt ekspresije MHC antigena klase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) i defekt ekspresije MHC antigena klase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP). Poremećen je i humoralni i stanični imunitet.

**Nedostatak MHC klase I antigena** - uzrok su mutacije 2 gena unutar MHC lokusa na šestom kromosomu koji kodiraju peptidni transporter proteina TAP1 i TAP2. Njihova funkcija je transport antigeničnih peptida iz citoplazme kroz Golgijev aparat, gdje se spaja s alfa lancem MHC klase I antigena i beta 2 mikroglobulinom. U slučajevima kad se kompleks ne može kompletirati zbog nedostatka antigeničnog peptida, nekompletirani kompleks se razara u citoplazmi. Rijetka je bolest i ima kliničku sliku CID-a. (3)

**Nedostatak MHC klase II antigena** - nastaje zbog 4 AR nasljedne mutacije gena na lokusima 1q, 13q, RFXANK gena, 16p13. Posljedica tih genskih mutacija je poremećaj ekspresije MHC molekula klase II na površini B lymfocita i makrofaga. Broj B limfocita je normalan, ali izražena je jaka hipogamaglobulinemija zbog oštećenog antigen specifičnog humoralnog odgovora, jer nema antigen prezentirajućih molekula. Broj CD8 T limfocita je normalan, a CD4 T limfociti su sniženi pa je limfopenija umjerena. Već u ranom djetinjstvu javlja se kronični proljev i razvija se klinička slika CID-a. (3)

**2.3.4. Wiskott-Aldrichev sindrom** - imunodeficijencija udružena s trombocitopenijom i ekcemom. Nasljeđuje se X recesivno, a osim sklonosti infekcijama prisutan je atopijski dermatitis, trombocitopenična purpura s normalnim megakariocitima, ali malim i defektnim trombocitima. Kod 40 % pacijenata razvijaju se i autoimune bolesti, a veća učestalost je leukemija, limfoma i tumora mozga. Mutirani gen nalazi se na X kromosomu na mjestu Xp11.22-11.23, blizu centromere i kodira citoplazmatski Wiskot-Aldrich sindrom protein

(WASP), koji kodira grupu aktinskih filamenata potrebnih za formiranje mikrovezikula koji sudjeluju u prenošenju signala protein kinaze C i tirozin kinaze. Poremećena je stanična i humoralna imunost sa sniženim razinama imunoglobulina u serumu. U liječenju se koriste antibiotici, IVIG i presađivanje koštane srži. (2, 3)

**3.3.5. Ataksija-teleangiektazija sindrom** – kompleksni sindrom s kombiniranom imunodeficijencijom i progresivnom cerebelarnom ataksijom i duševnim zaostajanjem, endokrinološkim, jetrenim i kožnim poremećajima. Postoji pojačana osjetljivost na ionizirajuće zračenje te sklonost malignim bolestima. Uzrok poremećaja je AR nasljedna mutacija ATM gena mapiranog na dugom kraku kromosoma 11 (11q22-23). Nedostatak fosfatidilinozitol-3 kinaze, koja je produkt ATM gena, uzrok je kromosomskih lomova, propadanja neurona i limfocita i maligne alteracije. Karakteristično je i povišenje alfa-fetoproteina. (3)

Klinički ataksija počinje odmah nakon što djeca prohodaju i progredira tako da u dobi od 10 - 12 godine su obično već u invalidskim kolicima. Teleangiektazije počinju između treće i osme godine, a tada se razjasni i neurološki poremećaj. Sniženi su IgE, IgM, IgG2 i ukupni IgG. U 50 – 80 % pacijenata izražen je selektivni IgA deficit. Rekurentne sinopulmonalne infekcije izražene su u oko 80 % pacijenata. Češći su malignom limforetikularnog tipa i adenokarcinomi. Dijagnoza se temelji na dokazu kromosomskih lomova u kulturi ozračenih stanica i mutaciji ATM gena. U liječenju se koriste antibiotici i IVIG, presađivanje koštane srži. (2, 3)

**3.3.6. Autoimunosni limfoproliferativni sindrom (ALPS)** – nastaje zbog AD nasljednih mutacija u sustavu gena apoptoze koji kodiraju CD95 (Fas gen), CD95L (Fas ligand gen) i kaspazu (CASP10 gen) i odgovorni su za sintezu membranskog receptora, koji kad bude stimuliran s njegovim ligandom potiče smrt stanice. Perzistentno preživljavanje ovih limfocita

dovodi do imunološke disregulacije i autoimunosti te se naziva i Canale-Smith sindrom. Abnormalna apoptoza limfocita dovodi do poliklonalne populacije dvostruko negativni T limfocita koji na svojoj površini imaju ekspresiju CD3 i TCR, ali nemaju CD4 ili CD8 koreceptor. Ovakvi T limfociti imaju slab odgovor na antigene. (3)

Klinički ALPS je karakteriziran autoimunim poremećajem, kroničnim perzistentnom i rekurentnom limfadenopatijom, splenomegalijom, hepatomegalijom i hipergamaglobulinemijom ( IgG, IgA ), sklonosti autoimunim poremećajima i limfomima. Kod većine pacijenata klinička slika se razvije do pete godine života.

Liječenje ALPS provodi se kortikosteroidima i imunosupresivima (ciklofosamid, metotreksat, azatioprin), a zbog hipersplenizma i splenektomija. Transplantacija matičnih stanica radi se radi liječenja autoimunih manifestacija. Malignomi se liječe po uobičajenim protokolima.

**3.3.7. Sindrom IPEX** – imunološki poremećaj, poliendokrinopatija, enteropatija, X vezani sindrom. Klinički počinje već u prvom tjednu ili mjesecu života s vodenastim proljevom, nenapredovanjem, osipom, diabetes melitusom, autoimunim bolestima štitnjače, sklonosti za alergijske reakcije i autoimuna hemolitička anemija, trombocitopenija, neutropenija. Nastaje zbog mutacije gena FOXP3 na X kromosomu koji je uključen u razvoj i sazrijevanje CD4+ CD25+ regulatornih T limfocita, a zbog toga je poremećena aktivacija efektorskih T limfocita. Ozbiljne bakterijske infekcije kao što su meningitis, sepsa, pneumonija i osteomijelitis nastaju zbog neutropenije, malnutricije i poremećaja regulacije T limfocita. Povišene su razine IgE u serumu, dok su razine IgG, IgA i IgM normalne. Dijagnoza se postavlja klinički i dokazom mutacije FOXP3 gena. U liječenju se koristi inhibicija aktivacije T limfocita ciklosporinom, takrolimusom ili sirolimusom, zajedno s kortikosteroidima, uz

liječenje autoimunskih poremećaja. Izlječenje se može postići jedino transplantacijom matičnih stanica. Prognoza je loša, a neliječeni umiru unutar prve 2 godine života. (3)

### **3.4. Defekti nespecifične imunosti - prirodene imunosti, neovisne o specifičnom antigenu**

U nedostatke prirodene antigen nespecifične imunosti ubrajamo poremećaje fagocita – neutrofila i makrofaga, NK stanica te poremećaje komplementa. Na primarne poremećaje fagocitoze otpada < 20 % od svih primarnih imunodeficijencija. Klinička slika je poput one kod ostalih primarnih imunodeficijencija, a već u ranom djetinjstvu se pokazuje sklonost infekcijama poput apscesa, limfadenitisa, pneumonija, kroničnih proljeva. (3)

**3.4.1. Poremećaj citokinskog receptora za IL-12 makrofaga** -zbog AR nasljednih genskih mutacija može doći do poremećaja citokinskih receptora za IL-12 na makrofagima i smanjene produkcije interferon gama i povećane sklonosti virusnim i intracelularnim infekcijama. (3)

**3.4.2. Hiper IgE sindromi** – relativno rijedak sindrom primarne imunodeficijencije karakteriziran učestalim stafilokoknim kožnim i plućnim apscesima te visokim razinama serumskog IgE. Prema načinu nasljeđivanja razlikujemo 2 oblika:

**1.AD nasljedni Hiper IgE sindrom** (Buckley sindrom, Jobov sindrom) je najčešći oblik kod pacijenata u SAD-u. Uzrokovan je mutacijom gena koji kodira molekulu STAT-3 te je kod T pomoćničkih limfocita smanjena produkcija citokina IL-17 koji potiče aktivaciju monocita na sekreciju proinflamatornih medijatora IL-8, TNF i GM-CSF.

Klinički česti su stafilokokni apscesi kože, pluća, zglobova i unutrašnjih organa.

Kod pacijenata su ekstremno visoke serumske razine IgE te eozinofilija u krvi i sputumu, a razine IgG, IgM i IgA su normalne. (3, 5)

**2.AR nasljedni Hiper IgE sindrom** – zbog mutacije gena na kromosomu 9 koji kodira DOCK8 dolazi do poremećaja aktivacije, proliferacije i diferencijacije T limfocita. Većina

pacijenta s AR oblikom ima apscese, pneumonije, meningitise, virusne i gljivične kožne infekcije, sklonost moždanom udaru, alergijskim bolestima i limfomima. Laboratorijski imaju visoke razine IgE, a snižene razine IgM, normalni IgG, eozinofiliju i limfopeniju, s oštećenom funkcijom T limfocita. Klinički se radi o CID-u. Prognoza AR oblika puno je teža i većina pacijenta umire rano ako se ne napravi transplantacija koštane srži. (3)

#### **3.4.3. Nedostatak leukocitnih adhezijskih molekula: LAD-1, LAD-2 i LAD-3**

Zbog AR nasljedne mutacije gena na kromosomu 21q22.3 koji kodira transmembransku integrinsku podjedinicu, koja je zajednička svim adhezijskim molekulama na površini neutrofila i odgovorna je za čvrsto vezanje neutrofila na intercelularne adhezijske molekule ICAM-1 i ICAM-2 endotelnih stanica, te njihov transmembranski prolaz ekstravaskularno na mjesto infekcije. LAD-1 zahvaća 1:10 milijuna ljudi. Klinički signifikantna je jaka leukocitna neutrofilija  $> 25,0000 /\text{mm}^3$  i sklonost rekurentnim bakterijskim infekcijama kože, usne šupljine, respiratornog trakta, donjeg intestinalnog trakta i genitalne sluznice. Tipični znakovi upale: otok, crvenilo i toplina mogu biti odsutni, a ne dolazi ni do stvaranja purulentnog sadržaja jer nema neutrofila na mjestu inflamacije. LAD-2 i LAD-3 se klinički ponašaju isto kao i LAD-1. Liječenje se provodi ranom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica, uz suportivnu terapiju i profilaksu infekcija. (3)

#### **3.4.4. Chediak-Higashi sindrom (CHS) – zbog AR nasljedne mutacije LIST gena**

(lisosomski transportni regulator) na kromosomu 1q2-q44 dolazi do nekontroliranog spajanja lizosoma jednog s drugim i stvaranja gigantskih granula u neutrofilima i drugim stanicama. Te granule nisu pogodne za unutarstanični transport i sadrže manje proteolitičkih enzima, a posljedica toga je poremećeno ubijanje fagocitiranih mikroorganizama u neutrofilima i monocitima. Melanosomi su preveliki za normalni transport do keratinocita i folikula kose, što dovodi do nedostatka pigmenta u koži, kosi i očima. Pacijenti imaju progresivnu



neutropeniju i poremećenu funkciju trombocita, neutrofila i NK stanica. Klinički pacijenti imaju blijedu kožu osjetljivu na sunce, fotofobiju, sijedu kosu, neuropatiju, povećanu sklonost krvarenjima uz normalan broj trombocita.

Najopasnija i životno ugrožavajuća komplikacija je pojava pancitopenije i maligne hemofagocitne limfocitocitoze. Liječi se transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

(2)

**3.4.5. Deficit mijeloperoksidaze (MPO)** - najčešći AR nasljedni defekt fagocita, kod kojeg je poremećen oksidativni metabolizam. Učestalost iznosi 1 : 2 000 osoba. Klinički često prolazi asimptomatski, a rijetko može doći do diseminirane kandidijaze. (3)

**3.4.6. Kronična granulomatozna bolest (CGD)** – rijetka bolest s incidencijom 4 - 5 : 1 milijun osoba. Uzrokovana je mutacijom 4 gena, od kojih se jedan nasljeđuje x-vezano, a ostala 3 AR. Zbog genetskih mutacija dolazi do poremećaja flavo-citokroma komponente NADPH oksidaze, koji kataliziraju transport elektrona na NADPH oksidazu, što remeti daljnji proces oksidacije.

U fagocitnim vakuolama ne dolazi do stvaranja oksidacijskih kisikovih radikala, pa se bakterije ne ubijaju i ne razgrađuju pravilno, a u tkivima se stvaraju multipli granulomi po kojima je bolest i nazvana. U liječenju se koristi interferon-gama, antibiotici, antimikotici, genska terapija i transplantacija hematopoetskih matičnih stanica. (3)

**3.4.7. Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD deficit)** - uzrokuje poremećaj aktivacije NADPH ovisne oksidaze u neutrofilima i eritrocitima, što izaziva hemolitičku anemiju i rekurentne piogene infekcije. (3)

**3.4.8. RAC2 deficit** - nasljeđuje se AD. Zbog poremećaja membranskog receptora poremećena je aktivacija proteinskih kinaza i smanjeno je stvaranje kisikovih radikala i kemotaksija neutrofilia. Česte su infekcije. (3)

**3.4.9. Ciklička neutropenija** – nastaje zbog AR nasljedne mutacije ELANE gena koji kodira elastazu neutrofila, a to dovodi do ubrzanja apoptoze neutrofila. Incidencija iznosi 0,5 - 1 na milijun stanovnika. Karakterizirana je redovitim periodičkim oscilacijama broja neutrofila, a u zrcalnom je odnosu s cikličkom varijacijom apsolutnog broja monocita. U vrijeme neutropenije pacijent je često umoran, febrilan, javljaju se oralne i genitalne ulceracije, periodontitis, faringitis, limfadenopatija, pneumonija, peritonitis i sepsa. U liječenju se koristi filgrastim (G-CSF) u dozi 2 - 4 mikrograma/kg/dan s ciljem održavanja ANC > 0,5 x 10<sup>9</sup>/L.(3)

**3.4.10. Teška kongenitalna neutropenija** – zbog genskih mutacija dolazi do zastoja mijeloidne maturacije u stadiju promijelocita, što uzrokuje tešku neutropeniju. Incidencija je 1 - 2 na milijun stanovnika, a može se nasljeđivati u 80 % AD i 20 % AR. Pacijenti imaju česte epizode ozbiljnih infekcija praćenih febrilitetom, a povećana je sklonost i za razvoj leukemije. Liječi se filgrastimom i transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. (3)

**3.4.11. Shwachman-Diamond sindrom** – AR nasljedni poremećaj karakteriziran neutropenijom, insuficijencijom pankreasa, niskim rastom i abnormalnostima skeleta. Osim sklonosti infekcijama zbog neutropenije, može doći do progresije bolesti u mijelodisplaziju i akutnu mijeloičnu leukemiju. Uzrokovan je mutacijom SBDS gena koji kodira protein važan u proizvodnji RNA u ribosomima. (3)

### **3.4.12. Poremećaji komplementa**

Sustav komplementa povezuje sustav prirodene i stečene imunosti. Nasljedni poremećaji sustava komplementa mogu se podijeliti u 2 skupine:

#### **1. Kongenitalni deficit pojedinih komponenti klasičnog i alternativnog puta, faktora D i properdina.**

AR nasljedni deficit komponenti C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 i faktora D, imaju sličnu kliničku sliku s povećanom sklonošću rekurentnih meningokoknih i

pneumokoknih infekcija i sepse te povećanom učestalosti autoimunih bolesti, glomerulonephritisa i SLE. (2, 3)

## **2. Nedostatak membranskih ili proteina plazme koji kontroliraju komplement**

Zbog deficita faktora 1 i faktora H produženo je djelovanje C3b konvertaze, a povećani katabolizam i stalna aktivnost alternativnog puta, sa stalnim pretvaranje C3 u C3b, dovode do potrošnje i niskih razina C3 u serumu. Pacijenti su skloni sistemnim infekcijama piogenim bakterijama, posebno s *N. meningitidis*. Kod mnogih se razvije glomerulonefritis i atipični hemolitičko-uremijski sindrom. Deficit properdina uzrokuje poremećaj alternativnog puta i snažnu predispoziciju za meningokokni meningitis u muške djece. (2, 3)

Hereditarni angioedem uzrokovan je AD nasljednim poremećajem sinteze C1 inhibitora. Zbog nedostatka inhibitora C1 povećana je aktivacija C1 i kalikreina, što uzrokuje cijepanje C4 i C2 te otpuštanje bradikinina koji izaziva vazodilataciju i lokalni edem. Otok zahvaćenog mjesta nastupa naglo i brzo progredira, bez urtikarije, svrbeža, bljedila ili crvenila i često bez ozbiljnih bolova. Ako edem i otok zahvati crijeva, dolazi do abdominalnih grčeva, povraćanja i proljeva, dok laringealni edem može biti fatalan. Kod nekih se razvije SLE i glomerulonefritis.

Liječenje se provodi izbjegavanjem precipitirajućih faktora. Koristi se i infuzija C1 inhibitor koncentrata i dodatno po potrebi inhibitora kalikreina (ecallantide). Ako nema tih pripravaka, može se dati svježe smrznuta plazma. (2, 3)

Za dijagnostiku nedostataka komponente komplementa, kao efikasni skrining za sve najčešće bolesti komplementa, koristi se test totalne hemolitičke aktivnosti komplementa CH50. Kod kongenitalnih deficita od C1 do C8 CH50 vrijednost se kreće oko nule, a kod deficita C9 vrijednost iznosi oko polovice od normalne vrijednosti. Smanjenje serumske koncentracije C4 i C3 sugerira aktivaciju klasičnog puta imunim kompleksima. Smanjeni C3 i normalni C4 sugerira aktivaciju alternativnog puta. (2, 3)

## 4. Sekundarne imunodeficijencije

Sekundarne imunodeficijencije imaju znatno veću incidenciju od primarnih imunodeficijencija. Uzrokovane su bolestima i poremećajima izvan imunskog sustava ili liječenjem imunosupresivnim i citostatskim lijekovima. Mogu nastati u djetinjstvu ili u odrasloj dobi. Primjeri stanja koja dovode do sekundarne imunodeficijencije su malnutricija, nedonošenost, malapsorpcijski sindrom, nefrotski sindrom, opekline, enteropatija s gubitkom proteina, asplenija, limfomi, leukemije i limfoproliferativne bolesti, aplastična anemija, neutropenija, limfopenija, virusne i bakterijske infekcije, liječenje kortikosteroidima, citostaticima, imunosupresivima te zračenje. U zemljama razvijenog svijeta, pa tako i kod nas, češće su, a time i značajnije, sekundarne imunodeficijencije izazvane ijtrogenim putem. (2, 10)

### 4.1. Malnutricija

Prema podacima WHO-a za 2017. godinu u svijetu gladuje 821 milijun ljudi, a od toga 52 milijuna djece mlađe je od 5 godina. Smatra se da je 45 % mortaliteta kod djece mlađe od 5 godina posljedica malnutricije. Iako u svijetu problem pretilosti postaje sve veći, još uvijek u većini zemalja u razvoju postoji pandemija gladi i malnutricije te s tim povezane imunodeficijencije, sklonosti bolestima i povećanom smrtnosti. (11)

Malnutricija, posebno kod djece, dovodi do manjka proteina, vitamina B6 i B12, folne kiseline, vitamina C, vitamina A, željeza, bakra, cinka, selena itd. Manjak proteina rezultira smanjenjem broja i funkcije limfocita te se tako smanjuje produkcija imunoglobulina. (12) Zbog smanjene sinteze proteina smanjene su i serumske razine komplementa. (3)

Kod sideropenične anemije, odnosno nedostatka željeza, a također i kod nedostatka folne kiseline i vitamina B12, usporava se sazrijevanje T i B limfocita te se uzrokuje smanjenje stanične i humoralne imunosti. Nedostatak cinka uzrokuje poremećaj dozrijevanja i

funkcije T limfocita. Manjak bakra povećava oštećenja uzrokovana slobodnim radikalima i smanjuje apsorpciju i transport željeza. Manjak selena uzrokuje smanjenu aktivnost timusa i smanjenje broja leukocita, osobito NK stanica i T limfocita, a smanjena je i proizvodnja protutijela i oslabljena je obrana od slobodnih radikala. (10, 12)

**4.2. Nedonošenost** – povećava rizik od infekcija zbog manjeg transplacentarnog prijelaza protutijela. Protutijela subklasa IgG1 i IgG3 znatnije prelaze tek nakon 32. tjedna gestacije. (2, 19)

Osim manjka protutijela, nedonošče ima i niže serumske razine i komplemента. Ako su razine gama globulina izrazito niske, ponekad se daje i supstitucijska terapija pripravcima intravenoznih imunoglobulina. Nakon otpusta iz bolnice, nedonoščad se cijepi prema kalendaru cijepjenja isto kao i donošena djeca, s tim da se preporučuje dodatno provesti tijekom zimskih mjeseci i profilaksu RSV infekcije i cijepjenje protiv rota virusa. (2, 10, 12)

**4.3. Nefrotski sindrom** – uzrokuje gubitak serumskih proteina, albumina i globulina. Često su znatno snižene razine IgG, a ponekad i IgA, što dovodi do defekta humoralne imunosti i povećane sklonosti infekcijama. (2)

**4.4. Enteropatija s gubitkom proteina** – može nastati zbog intestinalne limfagiektazije ili zbog mukozne inflamacije. Intestinalne limfagiektazije nastaju zbog opstrukcije limfne drenaže. Uzrok mogu biti primarne anomalije limfnog sustava često pridružene Turnerovom, Noonanovom i Klippel-Trenaunay-Weberovom sindromu. Sekundarne limfagiektazije mogu nastati zbog konstriktivnog perikarditisa, srčane insuficijencije, retroperitonealnih limfoma, sarkoidoze, ulceroznog kolitisa i Chronove bolesti. Do crijevnih limfagiektazija mogu dovesti i kronične infekcije s CMV, glutenska enteropatija i radijacijski enteritis. Zbog opstrukcije vraća se limfa puna proteina, lipida i limfocita u lumen tankog crijeva i tako dolazi do gubitka proteina i gubitka limfocita. Klinički

se razvija hipoalbuminemija praćena edemima, ascitesom, malapsorpcija sa steatorejom i imunodeficijencija s hipogamaglobulinemijom i limfopenijom. Dijagnoza se postavlja dokazom povišenja alfa-1-antitripsina u stolici, radiološki te patohistološkom analizom biopsije tankog crijeva. Lijećenje se sastoji od dijeta s niskim unosom dugolanćanih masnih kiselina i dodatkom srednje lanćanih triglicerida i proteina. Rijetko je potrebna i parenteralna prehrana. (3)

**4.5. Opekline** – uzrokuju gubitak plazme i proteina plazme eksudacijom kroz oštećenu kožu. Može se razviti jaća hipogamaglobulinemija. (2)

**4.6. Asplenija** – može nastati kao posljedica splenektomije u sklopu lijećenja hipersplenizma i pancitopenije, te zbog infarkta slezene u sklopu kronićnih hemolitićkih anemija. Pacijenti bez slezene imaju 50 puta veći rizik od sepse s inkapsuliranim bakterijama, pa je potrebno provesti cijepljenje protiv pneumokoka, hemofilusa i meningokoka, ako se može i prije splenektomije. Po potrebi daje se antibiotska kemoprofilaksa. (13)

**4.7. Maligne bolesti** – limfoproliferativne bolesti, leukemije, limfomi i aplastićne anemije uzrokuju manjak limfocita i protutijela. (10, 12)

**4.8. Infekcije** s virusima HIV-a, EBV-a, CMV-a, VZV-a, morbila, adeno virusima, TBC-om te zbog sepse. HIV uzrokuje smanjenje pomoćnićkih CD4 limfocita T i manjak funkcija limfocita T. EBV dovodi do hipogamaglobulinemije, a ospice do oštećenja funkcija fagocita. (10, 12)

**4.9. Ijatrogeni uzroci** - citostatici, zraćenje, kortikosteroidi, imunosupresivi i biološka terapija uzrokuju jaku neutropeniju, limfopeniju i smanjenje stanićne i humoralne imunosti.

Kortikosteroidi imaju imunosupresivni, protuupalni i antialergijski ućinak. Inhibiraju migraciju i kemotaksiju leukocita i njihov dolazak na mjesto upale, induciraju apoptozu

limfocita te suprimiraju lučenje citokinskih upalnih medijatora od strane leukocita, endotelnih stanica i fibroblasta. Kortikosteroidi povećavaju broj neutrofila u cirkulaciji, a smanjuju broj monocita/makrofaga, T limfocita, bazofila i eozinofila. Smanjuju sintezu proinflamatornih citokina npr. IL-1, prostaglandina i ekspresiju molekula MHC klase II i Fc receptora na površini makrofaga. Djelovanjem na endotelne stanice smanjuju vaskularnu permeabilnost i ekspresiju adhezijskih molekula. (10, 13)

Biološka terapija može uzrokovati imunodeficijenciju zbog depresije ciljnih dijelova imunskog sustava. Najčešće primjenjivani lijekovi spadaju u skupinu anti-TNF alfa lijekova i mogu se koristiti u liječenju reumatoidnog arthritisa, ankilozantnog spondilitisa, psorijaze, ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti itd. Imunodeficijencija nastala zbog primjene biološke terapije može se očitovati razvojem ozbiljnih infekcija poput tuberkuloze, invazivnih gljivičnih, bakterijskih i virusnih infekcija te infekcija koje su izazvane oportunističkim patogenima. Iz tog razloga važno je napraviti probir na sistemske i lokalizirane infekcije te izliječiti eventualnu infekciju prije početka terapije. Kod bolesnika koji imaju malignu bolest potreban je dodatan oprez u liječenju jer je biološka terapija povezana s većim rizikom za limfome i druge malignome, posebno ako je kombinirana s drugim imunosupresivnim lijekovima. (2, 3)

Stoga možemo zaključiti da biološki lijekovi nisu bezazleni jer snažno blokiraju dijelove imunološkog sustava, pa može doći različitih ozbiljnih infekcija kod otprilike tri posto liječenih, a neznatno je povećan i rizik od nekih vrsta raka. (2, 3)

#### **4.10. Neutropenija** – stanje sa smanjenim apsolutnim brojem neutrofila

$ANC < 1,5 \times 10^9/L$ . Ako je neutropeniji pridružena limfocitopenija, monocitopenija ili hipogamaglobulinemija, rizik infekcije je još veći. Neutropenija može biti akutna ili kronična ako traje duže od 3 mjeseca. Najčešća klinička prezentacija teške neutropenije je febrilitet, aftozni stomatitis i gingivitis, celulitis, furunkulosis, perirektalne infekcije, kolitisi, otitisi,

pneumonije, apscesi i sepsa. Uobičajeni znakovi lokalne upale su kod neutropenije smanjeni - crvenilo, otok, bol, purulentni eksudat i limfadenopatija, ali febrilitet je i dalje prisutan.

Neutropeniju može izazvati gotovo svaki lijek, ali češće to naprave antimikrobni lijekovi, antitiroidni lijekovi, antipsihotici, antipiretici i antireumatici. Očekivano tešku neutropeniju uzrokuju citostatici i zračenje. Isto tako neutropenija može biti posljedica malapsorpcijskih sindroma, gladovanja i nedostatka vitamina B12 ili folne kiseline.

Virusne infekcije mogu potaknuti razvoj autoimune neutropenije sa stvaranjem antineutrofilnih protutijela koja opsoniziraju neutrofile i pokreću njihovu destrukciju fagocitozom u slezeni ili razaranje u cirkulaciji aktivacijom komplementa. Godišnja incidencija je 1/100 000 djece do 10 godina starosti, a najčešće se radi o teškoj neutropeniji s  $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ , ali uz relativno normalan broj leukocita. Tijek je obično benignan bez težih infekcija, ali ponekad se može razviti ozbiljnija infekcija tipa pneumonije, sepse i apscesa.

Autoimuna neonatalna neutropenija nastaje zbog transplacentarnog prijelaza majčinih antineutrofilnih protutijela IgG klase. Splenomegalija i hipersplenizam uzrokuju retikuloendotelnu sekvestraciju praćenu neutropenijom i pancitopenijom. U sklopu malignih bolesti kod kojih dolazi prorastanja koštane srži malignim stanicama, neutropenija je udružena s anemijom i trombocitopenijom. (3)

Neutropeniju mogu izazvati brojne virusne infekcije, a najčešće je uzrokuju CMV, EBV, virusi hepatitisa, influenza, morbili, parvovirus B19, rubeola, varičela i HIV. Ponekad je mogu izazvati neke bakterije poput Bordetelle pertussis, Mycobacterium tuberculosis te gljivice i paraziti, npr. malarija i lišmanijaza. (3)

**4.11. Limfopenija** – može nastati zbog malnutricije, nutricijskih deficita, opekotina, aplastične anemije, lupus eritematozusa, sarkoidoze, mijastenije gravis, enteropatije s gubitkom proteina, nefrotskog sindroma i Morbus Hodgkin. Mogu nastati i jatrogeno zbog upotrebe kortikosteroida, citostatika, imunosupresivne terapije te zračenja. Limfopeniju mogu



uzrokovati infekcije sa: HIV-om, virusima hepatitisisa, influence, RSV, CMV, morbili, Mycobacterium tuberculosis, malarija, sepsa, tifus. Do limfopenije dolazi zbog limfocitne redistribucije i ubrzane apoptoze. (3)

#### **4.12. Sindrom stečene imunodeficijencije uzrokovan virusima HIV-1 i HIV-2**

Infekcija ovim virusima iz familije retrovirusa dovela je do globalne pandemije i velikih problema u cijelom svijetu. U Europi i Americi prevladava infekcija s HIV-1, a u južnoj Africi HIV-2 virusom. Prema podacima WHO-a, u 2013. godini, u svijetu je zaraženo 30 milijuna ljudi, od toga oko 3,2 milijuna djece mlađe od 15 godina. Najveći broj zaraženih, njih oko 25 milijuna je u Africi, osobito subsaharskoj Africi. Virus se prenosi seksualnim kontaktom i krvnim pripravcima. Ne prenosi se slinom i uobičajenim kućnim kontaktima. Većina djece se zarazila vertikalnom transmisijom od HIV-om inficirane majke, najčešće intrapartalno tijekom poroda, postnatalno dojenjem, ali i transplacentarnim prijenosom virusa u fazi viremije u kasnijoj fazi gestacije. (3, 14)

Ako se porod izvede carskim rezom, a majci i djetetu daje terapija zidovudinom smanjuje se transmisija za 87 %. Ne smije se dojiti. Kombinirana antiretrovirusna terapija (HAART ili cART) daje se trudnici i ako se postigne smanjenje u majčinoj krvi broja kopija virusa < 1000 kopija/ml, onda se može izbjeći carski rez. (3, 12)

HIV se veže na stanice koje na površini imaju CD4 molekule i stoga selektivno inficira CD4+ T limfocite i monocite/makrofage. Stanični i humoralni odgovor suzbija viremiju kroz 2 - 4 mjeseca te pacijent ulazi u fazu latencije bez simptoma koja može trajati godinama, a CD4 stanice su samo blago snižene. U odraslih period latencije traje 8 - 12 godina. Kod 15 – 25 % novorođenčadi inficirane HIV-om dolazi do brze progresije bolesti s pojavom AIDS-a u prvih par mjeseci života, dok kod ostalih 60 – 80 % HIV infekcija ima sporiju progresiju bolesti. Kad broj CD4 stanica je < 1,5/L kod djeteta < 1 godine to

predstavlja ozbiljan pad broja, koji je usporediv s  $< 0,2$  CD4 stanica/L u odrasle osobe.

Kliničke manifestacije kod djece počinju limfadenopatijom i hepatosplenomegalijom, slabim napredovanjem, kroničnim proljevima, respiratornim infekcijama. Kasnije se pojave oportunističke infekcije tipične za AIDS, kao što je Pneumocistis jiroveci pneumonija, zatim kandidijaza, kriptokokoza, generalizirana CMV infekcija itd.

Dijagnoza u mlađe dojenčadi se postavlja dokazom IgA ili IgM anti HIV protutijela, ili nakon 6 - 12 mjeseci i IgG anti-HIV. Serokonverteri su dojenčad koja su bila IgG seropozitivna zbog transplacentarnog prijelaza majčinog IgG, a nakon 6 - 12 mjeseci su postali seronegativni, što je dokaz da nisu inficirani. U svakog djeteta starijeg od 18 mjeseci ponovljeni dokaz IgG-anti-HIV dokazuje postojanje infekcije. Dojenu djecu treba testirati 12 tjedana nakon prestanka dojenja. Danas postoji niz vrlo osjetljivih i brzih testova koji daju rezultat za manje od 30 minuta, ali pozitivan brzi test ipak treba potvrditi Western blot testom. U svim tim testovima se testira na HIV-1, pa ako se sumnja da bi se moglo raditi o infekciji s virusom HIV-2, npr. dojenče HIV pozitivne majke iz Zapadne Afrike, treba koristiti poseban brzi test koji može otkriti i HIV-1 i HIV-2. Za potvrdu se može koristiti HIV-2 specifični PCR DNA test. HIV DNA PCR – dokazuje HIV-1 subtip B, HIV RNA PCR – dokazuje HIV-1 non-B subtip. (3)

Kombinirana antiretrovirusna terapija s najmanje 3 lijeka koji imaju najmanje 2 različita mehanizma antivirusnog djelovanja, koristi se kao inicijalna terapija (cART ili HAART). Kombinirana antiretrovirusna terapija dovodi do supresije replikacije virusa i njegovo smanjene u broju do razina koje se ne mogu registrirati. Sva novorođenčad rođena od HIV pozitivnih majki trebaju dobivati profilaksu zidovudinom kroz 4 - 6 tjedana. Adekvatno liječenje omogućuje u 90 % slučajeva preživljavanje do u odraslu dob. (3)

## 5. Klinička simptomatologija i dijagnostika imunodeficijencija

Evaluaciju i procjenu imunološkog sustava djeteta mora se napraviti posebno u one djece koja imaju kliničku simptomatologiju imunodeficijencije i kod onih koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na imunodeficijenciju ili smrt djeteta zbog infekcije.

Treba posumnjati da se radi o imunodeficijenciji ako pacijent ima sljedeće:

1. sistemne bakterijske infekcije poput seapse i meningitisa
2. dvije ili više ozbiljnih respiratornih ili drugih infekcija liječenih intravenozno antibiotskom terapijom, npr. pneumonije, apscesi, otitis media, limfadenitisi
3. ozbiljne infekcije na neobičnim mjestima, npr. jetreni ili moždani apscesi
4. infekcije s neuobičajenim patogenima, kao što su *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia*, *Bukholderia cepacia*
5. infekcije djeteta uobičajenim patogenima, ali neobično teške kliničke slike
6. djeca s kroničnim proljevima i nenapredovanjem
7. perzistentna infekcija nakon cijepljenja *živim* cjepivima
8. kronična oralna ili kutana monilijaza. (3, 14)

Pacijenti s defektom humoralne imunosti, fagocitoze ili komplekta imaju rekurentne infekcije s piogenim i inkapsuliranim bakterijama te virusima, ali unatoč tim infekcijama rastu i razvijaju se normalno. Moguć je razvoj bronhiektazija zbog recidivirajućih bakterijskih infekcija donjih dišnih puteva i perzistentne enterovirusne infekcije središnjeg živčanog sustava.

Kod poremećaja stanične imunosti s poremećenom funkcijom T limfocita, a pogotovo kod kombiniranih poremećaja humoralne i stanične imunosti, već u ranom djetinjstvu počinju teške kronične bakterijske i virusne infekcije koje onemogućuju razvoj i napredovanje djeteta, a završavaju letalno unutar prve 2 godine života ako se bolest ne prepozna i adekvatno ne

liječi. SCID se smatra pedijatrijskim hitnim stanjem jer se može transplantacijom matičnih stanica u 92 % prevenirati teške infekcije i smrt djeteta. U SAD-u je uveden neonatalni skrining za SCID iz suhe kapi krvi metodom TREC (T cell receptor excision particles). U periodu od 2008. do 2013. godine skrining je pokazao da je incidencija SCID-a 1 na 58 000, a preživljavanje liječenih iznosi 92 %. (3, 15)

Inicijalna procjena imunokompetentnosti počinje s uzimanjem anamneze, statusa i obiteljske anamneze. Većina imunoloških defekata može se isključiti uz par jednostavnih i relativno jeftinih pretraga. Jednostavan skrining test je napraviti SE, KKS i DKS. Ako je SE normalna, kronične bakterijske ili gljivične infekcije nisu vjerojatne. Ako su neutrofilu u DKS perzistentno povišeni to može ukazivati na LAD poremećaj adhezije neutrofila. Jolly tjelešaca u eritrocitima ukazuje na kongenitalnu aspleniju. Normalna veličina i broj trombocita isključuje Wiskott-Aldrichov sindrom. (3)

Procjena humoralne imunosti i funkcije B limfocita se provodi mjerenjem razine imunoglobulina u serumu i određivanjem titra protutijela na proteinske ili polisaharidne antigene nakon preboljenja bolesti ili cijepljenja. Jednostavan skrining test za defekte B limfocita je mjerenje serumskog IgA. Ako je razina IgA normalna, isključena je selektivna IgA deficijencija, ali i ostali tipovi permanentne hipogamaglobulinemije, jer i kod nedostatka IgG ili IgM uvijek je nizak IgA. Ako je IgA nizak, treba izmjeriti IgG i IgM, odnosno napraviti imunoelektroforezu. Pacijenti koji imaju bolesti kod kojih se gube proteini plazme - nefrotski sindrom, enteropatija s gubljenjem proteina, često imaju niske razine IgG u serumu iako im je proizvodnja normalna. Dakle, ako su imunoglobulini niski, važno je prije započinjanja supstitucijske terapije s IVIG razjasniti jesu li niski zbog nedovoljne produkcije protutijela ili se radi o gubitku proteina. Titar protutijela se ne može interpretirati ako je pacijent nedavno dobio transfuziju krvi, svježe smrznutu plazmu ili intravenoznu infuziju imunoglobulina. Kako je većina djece cijepljena s cjepivom protiv difterije, tetanusa,

pertusisa i s konjugiranim cjepivom protiv hemofilusa influence tip B i konjugiranim pneumokoknim cjepivom, vrlo je korisno odrediti titar specifičnih protutijela protiv antigena iz navedenih cjepiva. Ako je titar nizak, treba izmjeriti titar protutijela za difteriju i tetanus toksoid prije i 2 tjedna nakon cijepljenja, a ako se radi o booster dozi može se procijeniti kapacitet produkcije IgG protutijela na proteinske antigene. Da bi se procijenila pacijentova sposobnost odgovora na polisaharidne antigene, mjere se anti-pneumokokna protutijela prije i 3 tjedna nakon cijepljenje s 23-valentnim nekonjugiranim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom u pacijenata starijeg od 2 godine. Protutijela detektirana u ovom testu su IgG klase, a IgG2 subklase. U djece koja su imala loš odgovor na 23-valentno nekonjugirano polisaharidno cjepivo korisno je docijepiti s konjugiranim proteinskim 10 ili 13 valentnim cjepivom 2 puta u razmaku od mjesec dana, a 3 tjedna nakon 2. doze izmjeriti titar protutijela. Pacijenti s defektom B limfocita ne produciraju ni IgM ni IgG protutijela normalno. Ako su ovi testovi pokazali normalnu proizvodnju specifičnih protutijela, a razine imunoglobulina su niske, treba tražiti bolesti kod kojih dolazi do gubitka proteina u urinarnom ili gastrointestinalnom traktu. Vrlo visoka hipergamaglobulinemija ukazuje na moguću HIV infekciju, kroničnu granulomatoznu bolest, kroničnu upalu ili autoimuni limfoproliferacijski sindrom.

Mjerenje IgG subklasa je često korisno u procjeni imunološkog statusa u djece s učestalim infekcijama, ali u asimptomatskih pacijenata nema značaja jer su opisani asimptomatski slučajevi uz totalni manjak IgG1, IgG2 i IgG4 i/ili IgA1. Mnoga zdrava djeca s niskim razinama IgG2, ipak imaju normalni odgovor na cijepljenje polisaharidnim antigenima. Kod djece s niskim razinama IgG2 subklase i čestim infekcijama, detaljnije studije su pokazale puno širi spektar imunološke disfunkcije, uključujući i loš odgovor na proteinske antigene što možda ukazuje da su u procesu postepenog razvoja CVID-a. Kod pacijenata kod kojih je ustanovljena agamaglobulinemija treba napraviti protočnu citometriju i pomoću

monoklonalnih protutijela odrediti broj CD19 ili CD20 pozitivnih limfocita.

Normalno 8 – 10 % cirkulirajućih limfocita su limfociti B. Kod hipogamaglobulinemije važno je znati ima li B limfocita, ako ih nema, moglo bi se raditi o XLA, a ako su prisutni B limfociti može biti CVID, selektivni IgA nedostatak ili Hiper IgM sindrom. Ova razlika je važna jer djeca s XLA i s CVID imaju različite kliničke probleme i različite načine nasljeđivanja. Pacijenti s XLA su skloni perzistentnim enterovirusnim infekcijama, dok pacijenti s CVID imaju više problema s autoimunim bolestima i limfoidnom hiperplazijom. Molekularno testiranje i dokazivanje točne genske mutacije kod XLA i kod drugih defekata B limfocita važno je u slučajevima bez pozitivne obiteljske anamneze i zbog genetskog savjetovanja.

Za procjenu stanične imunosti posredovane T limfocitima na koje otpada 70 % perifernih limfocita važno je napraviti SE, KKS i DKS. Ako je vidljiva limfopenija i ako je povišena SE, to ukazuje na mogući ozbiljniji poremećaj i infekt. Detaljnija procjena broja T limfocita i njihovih subpopulacija mjeri se protočnom citometrijom i monoklonalnim antitijelima koja prepoznaju CD2, CD3, CD4 i CD8. Dojenčad s SCID ne mogu producirati T limfocite pa su limfopenična od rođenja. Kod sumnje na SCID treba uključiti i monoklonalna antitijela za CD45RA (naivni T ly) i CD45RA+ (memorijski T ly). U zdravog dojenčeta 95 % od T limfocita su CD45Ra+ (naive) T limfociti. Zbog transplacentarnog prijelaza u krvi djeteta, naći će se dominantno CD45RO+ memorijski T limfociti ako dijete ima SCID. Normalno ima dvostruko više CD4+ pomoćničkih T limfocita od CD8+ citotoksičnih T limfocita. Test proliferacije T limfocita radi se pomoću stimulacije različitim mitogenima kao što su fitohemaglutinin, concanavalin A itd.

NK stanice mogu se analizirati protočnom citometrijom uz monoklonalna antitijela usmjerena na NK specifične CD antigene – CD16 i CD 56. Itd. Mogu se raditi testovi funkcije fagocita. Za defekte komplementa koristi se skrining test CH50 TEST, koji mjeri sve

komponente komplementa. Genetske greške koje uzrokuju deficit komplementa uzrokuju ekstremno niske vrijednosti CH50. Specifični imunološki testovi za C3 i C4 su komercijalno dostupni. Izuzetno je važno identificirati komponentu komplementa koja nedostaje, o kojoj se genskoj mutaciji radi te kakav je način nasljeđivanja. Nedostatak properdina nasljeđuje se XR, deficit C1 inhibitora AD, a sve ostali nedostaci komponenata komplementa AR. (3)

Tablica 1. Laboratorijske pretrage kod sumnje na imunodefijenciju

1.	SE i KKS,DKS, ABN, ABL, normalno ABN $> 1,5 \times 10^9$ /L, teška neutropenija $< 0,5 \times 10^9$ /L, agranulocitoza $< 0,2 \times 10^9$ /L, normalno ABL u dobi do 2g $> 3,0 \times 10^9$ /L.
2.	Elektroforeza i imunoelktroforeza: IgM, IgG,IgA,IgE Agamaglobulinemija je obilježena koncentracijom IgG $< 2,0$ g/L.
3.	Titar izohemaglutinina ili titar protutijela na infekcije ili cjeviva, npr. titar anti-HBs, titar protutijela na tetanus
4.	Protočna citometrija i Imunofenotipizacija perifernih mononukleara - određuje se broj pojedinih podskupina limfocita uz pomoć monoklonalnih protutijela
5.	Određivanje subklasa IgG. Koncentracija IgG2 $< 0,5$ g/L predispozicija je za infekcije inkapsuliranim bakterijama.
6.	Test blastične transformacije T ly polikonskim aktivatorom, najčešće s fitohemaglutininom
7.	Kožni PPD test (tuberkulin - PPD: 2,5 ili 10 jedinica) Pozitivni kožni test, indurat $> 5$ mm nakon 48 – 72 h upućuje na urednu staničnu imunost.
8.	Oksidacijski test: NBT test Ispituje se sposobnost oksidacije u fagocitima.
9.	Ukupna hemolitička aktivnost komplementa ( CH50) snižena je u gotovo svim poremećajima komplementa, osim kod nedostatka C1 inhibitora i properdina.
10.	CT ili MR timusa
11.	Dokaz patogene genske mutacije ili nedostatak genskog proizvoda

Tablica 2. Inicijalni skrining imunološkog sustava u djece s učestalim infekcijama

1.	KKS, DKS, SE (ABL, ABN, Trc, Howell-Jolly tjelešca u E)
2.	Skrining testovi za defekte B ly: IgA, ako je nizak IgA – IgG i IgM, izohemaglutinini, specifičan titar antitijela nakon cijepljenja protiv difterije, tetanusa, hemofilusa influence tip B i pneumokoka.
3.	Skrining testovi za defekt T ly: ABL (normalan broj znači da je defekt T ly, ffgdgdg malo vjerojatan), protočna citometrija na prisustvo naive T ly (CD3+, CD45RA+)
4.	Skrining testovi za defekte fagocita : ABN, oksidacijski test
5.	Skrining test za deficit komplementa – CH50 assay, C3, C4

Tablica 3. Laboratorijski testovi kod imunodeficijencije

1.	<p>B ly deficit</p> <p>a/skrining testovi: IgA, IgG, IgM, isohemaglutinini, mjerenje titra At nakon cijepljenja za tetanus, difteriju, pneumokok, hemofilus influence tip B</p> <p>b/napredni testovi: protočna citometrija i određivanje broja stanica s CD19 ili CD20, titar At nakon buster doze ili nove doze cjepiva</p> <p>c/specijalni testovi: biopsija limfnog čvora, At odgovor na specijalne antigene npr. bakteriofag s antigenom X174, genetička analiza mutacija</p>
2.	<p>T-ly deficit</p> <p>a/skrining testovi: broj limfocita, Rtg toraksa radi procjene veličine timusa, odgođeni kožni test npr. PPD, kandida, tetanus toksoid</p> <p>b/ protočna citometrija i određivanje broja stanica s CD3, CD4, CD8, mjerenje proliferativnog odgovora na mitogene ili strane antigene, HLA tipizacija, kromosomska analiza</p> <p>c/specijalni testovi: napredna protočna citometrija, enzimski assay npr. adenosin deaminaza, purin nukleotid fosforilaza, CT ili MR timusa, analiza genskih mutacija, testovi aktivacije T ly, testovi apoptoze, biopsije</p>
3.	<p>Deficit fagocita</p> <p>a/skrining testovi: L, DKS, (ABN) broj leukocita i morfologija (neutrofila), testovi oksidacije</p> <p>b/testovi adhezije leukocita – adhezionih molekula assy npr. CD11b/CD18, selectin ligandi</p> <p>c/analiza mutacija, enzimski assay npr. mijeloperoksidaza, G6PD, NADPH oksidaza.</p>
4.	<p>Deficit komplementa</p> <p>a/skrining testovi: CH50 aktivnost, C3, C4</p> <p>b/napredni testovi: AH50, assay aktivnosti pojedinih komponenti, aktivacijski assay npr. C3a, C4a, C4d, C5a</p>



## 6. Liječenje imunodeficijencija

Kod pacijenata s primarnom imunodeficijencijom važno je što prije postaviti dijagnozu i što prije započeti terapiju, a kod sekundarnih imunodeficijencija važno je primarno liječiti osnovnu bolest ili poremećaj koji je doveo do imunodeficijencije.

Liječenje infekcija antibioticima samo je *simptomatska-vatrogasna* mjera i bez odgovarajućeg specifičnog liječenja prognoza je vrlo loša, a ishod često smrt kroz 1 - 2 godine kod teških kombiniranih imunodeficijencija. (2)

U profilaksi i prevenciji infekcija kod djece s imunodeficijencijama koriste se cjepiva, specifični hiperimuni imunoglobulini, kemoterapeutici i antibiotici. Bolesnici s održanom humoralnom imunošću mogu primati inaktivirana *mrtva* cjepiva uključujući i godišnje cijepljenje protiv gripe te protiv pneumokoka, hemofilusa i meningokoka. *Živa* su cjepiva apsolutno kontraindicirana u svim specifičnim staničnim, kombiniranim ili potpuno humoralnim imunodeficijencijama. Osobito je opasna atenuirana oralna polivakcina koja se ne smije dati ni ukućanima bolesnika. *Živa* atenuirana cjepiva mogu se primijeniti u bolesnika s izdvojenim nedostatkom IgA, kroničnom mukokutanom kandidozom, nedostacima komplementa te nakon izlječenja pacijenta nakon transplantacije koštane srži. (16)

U slučaju ekspozicije bolesnika s imunodeficijencijom mogu se dati hiperimuni globulini. Uklanjanje limfnog tkiva poput splenektomije i tonsilektomije u načelu je kontraindicirano jer predisponira još težim infekcijama. Svi krvni derivati koji mogu sadržavati žive davateljeve limfocite moraju se prije transfundiranja ozračiti s 4 000 – 6 000 rad (25 Gy), radi sprečavanja prijenosa tuđih T limfocita i GVHD te moraju biti negativni na CMV, HBV, HCV, HIV. Infekcije treba energično liječiti u što ranijoj fazi ili spriječiti cijepljenjem i antibiotskom profilaksom jer je jako teško iskorijeniti infekciju koja se raširila kod pacijenta s težom imunodeficijencijom. (2)

Citokinski faktori granulocitnog rasta, G-CSF i GM-CSF daju se kod neutropenije. Smrznuta plazma ili pojedine komponente komplementa daju se kod njihovog deficita.

Liječenje svih primarnih poremećaja humoralne imunosti svodi se na redovno davanje IVIG i liječenje bakterijskih infekcija antibioticima. Osim davanja imunoglobulina intravenozno (IVIG), moguće ih je davati subkutano (SCIG) i na taj način povisiti serumske razine IgG ili njegovih subklasa. IVIG ili SCIG u dozi 400 mg/kg/mjesečno svaka 4 tjedna održavaju normalne razine IgG. Više doze od 600 mg/kg/ svaka 3 - 4 tjedna se koriste kod pacijenata s teškim i kroničnim respiratornim infekcijama s ciljem konstantnog održavanja razina IgG većim od 5 g/ L. Mogu se pojaviti sistemske reakcije prilikom davanja, ali rijetko se radi o pravoj anafilaktičkoj reakciji. Anafilaktička reakcija može se razviti ako se pacijentima s CVID ili selektivnim IgA nedostatkom koji imaju anti-IgA protutijela IgE klase daje IVIG ili SCIG. Kod tih pacijenata, prije davanja ih, treba testirati pacijenta na postojanje anti-IgA protutijela. Ako su anti IgA protutijela prisutna, treba dati preparat IVIG koji ne sadrži IgA. (3)

U liječenju poremećaja stanične imunosti i kombiniranih imunodeficijencija važna je dobra potporna terapija, prevencija i liječenje infekcija. Presađivanje koštane srži definitivni je oblik liječenja za većinu staničnih i složenih imunodeficijencija. Najčešće se radi kod SCID-a, Wiskott-Aldrichovog sindroma, Omennova sindroma, nedostatka leukocitnih adhezijskih molekula, nedostatka molekula klase II glavnog kompleksa tkivne podudarnosti, kronične granulomatozne bolesti, spolno vezanog hiper-IgM sindroma i spolno vezanog limfoproliferativnog sindroma. Glavni rizik kod transplantacije koštane srži ili matičnih stanica iz periferne krvi je GVHD zbog donorovih T limfocita. Pacijenti s blažom staničnom imunodeficijencijom, kao kod nekih oblika CID, Wiskott-Aldrich sindroma, deficita citokina, deficitom molekula MHC kompleksa, odbacit će čak i HLA identične transplantate koštane srži ako se prethodno ne provede kemoablacijska terapija. Nakon adekvatne pripreme,

liječenje transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica je uspješno u više od 90 % pacijenata. Transplantacija haploidentične koštane srži s uklonjenim T limfocitima u pacijenata s SCID-om je još uspješnija jer nije potrebna prije transplantacijska kemoterapija i kasnije provođenje imunosupresijske profilakse GVHD. (3, 17)

Od 2000. godine postiže se uspjeh i s genskom terapijom kod X-SCID, ADA-deficit-SCID, Wiskott-Aldrichovog sindroma i AR oblika kronične granulomatozne bolesti. Nažalost u 25 % pacijenata liječenih genskom terapijom razvila se leukemija ili limfom zbog insercijske mutageneze. U tim slučajevima se pristupilo liječenju maligne bolesti po standardnom protokolu, a kod nekih je napravljena i transplantacija koštane srži. (3)

Zbog izbjegavanja problema insercijske mutageneze, razvijaju se nove metode genske terapije. Jedna od njih je genska terapija tehnikom autologne transplantacije matičnih stanica, kod koje se na matičnim stanicama samog pacijenta mutirani gen zamijeni zdravom kopijom, a zatim se pacijentove matične stanice transfuzijom vraćaju pacijentu. Rezultati ove tehnike u liječenju pacijenata sa SCID-om pokazuju gotovo 100 % 7-godišnje preživljavanje, što možemo usporediti s 85 % preživljavanjem kod transplantacije matičnih stanica od zdravog blizanca. Druga nova tehnika je upotreba genske terapije zajedno s novom tehnologijom editiranja gena CRISP/Cas9, koja omogućuje inserciju zdravog gena na točno mjesto u genomu, za koje je poznato da je daleko od gena povezanih s nastankom tumora.

Prva licenca u Ujedinjenom Kraljevstvu za upotrebu CRISP/Cas9 u editiranju gena u humanim embrijima izdana je u 2016. g. u Velikoj Britaniji. CRISP – edited stanice korištene su u liječenju raka pluća u Kini krajem 2016. godine. Ovom tehnikom je uspješno liječeno 150 pacijenata s primarnom imunodeficijencijom. Primjenjuje se u liječenju ADA-deficit SCID, X-SCID, CGD, Wiskott-Aldrichov sindrom i očekuje se još primjena kod Hiper IgM tip1, XLA, RAG-deficit SCID, JAK-3 deficit SCID, IL-7R-deficit SCID. (3, 18)

## 7. Rasprava

Rano prepoznavanje poremećaja imunosti u djece omogućuje bolji uspjeh liječenja, manju smrtnost i manje troškove zdravstvenom sustavu. Kliničke slike većine imunodeficijencija se međusobno preklapaju te u kliničkoj slici imamo povećanu sklonost ozbiljnim i recidivirajućim infekcijama. Kod složenih imunodeficijencija poput SCID-a te infekcije dovode do smrti unutar prvih par mjeseci života.

Ova činjenica jasno ukazuje na potrebu dobrog poznavanja ovih bolesti, radi što bržeg postavljanja dijagnoze, te kod svake sumnje na imunodeficijenciju treba napraviti inicijalni laboratorijski skrining, a dobro bi bilo da se kao u SAD-u uvede i neonatalni skrining iz suhe kapi krvi za dokazivanje SCID-a.

Kod gotovo svih primarnih imunodeficijencija poznate su genske mutacije koje ih uzrokuju i njihovi genski produkti, a time je razjašnjena i patofiziologija bolesti. Za tu dijagnostiku su potrebni dobro i bogato opremljeni laboratoriji koji postoje samo u većim centrima.

U svijetu sekundarne imunodeficijencije uzrokovane su najvećim dijelom pandemijom gladi koja je posljedica ratova, suša i klimatskih promjena te pandemijom HIV infekcije. Obje ove pandemije zahvaćaju u Africi i Aziji gotovo milijardu ljudi.

Kod nas u Europi najveći broj sekundarnih imunodeficijencija posljedica je liječenja malignih, kroničnih upalnih i autoimunih bolesti kortikosteroidima, citostaticima, zračenjem, imunosupresivima i biološkom terapijom. Manji broj posljedica je sindroma s gubitkom proteina zbog nefrotskog sindroma, enteropatije i opekotina.

## 8. Zaključak

Kod primarnih imunodefijencija treba se liječiti sam imunološki poremećaj, a kod sekundarnih osnovno je liječiti bolest zbog koje i dolazi do imunodefijencije.

Poremećaji humoralne imunosti imaju veću učestalost od poremećaja stanične imunosti. Najvažniji predstavnici ove skupine su selektivni IgA deficit, CVID, Hiper IgM sindrom i Brutonova agamaglobulinemija. U liječenju je važna supstitucijska terapija niskog IgG-a s 400 mg/kg svaka 4 tjedna s IVIG ili SCIG pripravcima. Kod selektivnog IgA deficita, prethodno treba utvrditi postojanje anti-IgA protutijela koja mogu izazvati anafilaktičku reakciju. Imunodefijencije zbog poremećaja stanične imunosti i složene imunodefijencije imaju manju incidenciju, ali teže kliničke slike. Iz ove skupine možemo spomenuti DiGeorgeov sindrom, CID i SCID. Ako se ne prepoznaju u prvim mjesecima života, mogu završiti letalno. Bolest treba prepoznati prije nego što se razviju ozbiljne infekcije koje mogu onemogućiti daljnju terapiju. Što prije treba napraviti transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica ili provesti gensku terapiju. Tu imamo velika očekivanja, od nedavno uvedenih novih tehnika genske terapije – autologna transplantacija s na matičnim stanicama samog pacijenta na kojima je zamijenjen mutirani gen ispravnom kopijom, te CRISP/Cas9 tehnika kod koje nema insercijske mutageneze. Uspješnost ovih metoda u izlječenju pacijenta je gotovo 100 %, u odnosu na 92 % uspješnosti s metodom transplantacije hematopoetskih matičnih stanica od HLA identičnog davatelja.

Veliku pomoć ranom otkrivanju najtežeg oblika imunodefijencija SCID-a predstavljalo bi uvođenje neonatalnog skrininga iz suhe kapi krvi TREC metodom. Neovisno u skriningu, važno je kod učestalih i neobičnih infekcija posumnjati da se radi o imunodefijenciji i napraviti potrebnu laboratorijsku obradu.

## 9. Sažetak

Imunodeficijencije su djelomični ili potpuni poremećaji funkcioniranja imunološkog sustava. Dijelimo ih na primarne i znatno češće sekundarne imunodeficijencije.

Primarni poremećaji humoralne imunosti najčešći su oblik primarnih imunodeficijencija, a najvažniji predstavnici ovog tipa poremećaja su selektivni nedostatak IgA, Brutonova agamaglobulinemija, CVID i Hiper IgM sindrom. Pacijenti s defektom stanične imunosti imaju težu kliničku sliku, a najvažniji poremećaj iz ove skupine je DiGeorgeov sindrom. Najteži oblik imunodeficijencija su složeni poremećaji humoralne i stanične imunosti, kao što su: SCID, CID, Wiskott-Aldrichev sindrom, sindrom IPEX, ALPS, ataksija-teleangiektazija sindrom. Od primarnih poremećaja nespecifične imunosti možemo spomenuti hiper IgE sindrom, kroničnu granulomatoznu bolest i poremećaje komplementa.

Sekundarne imunodeficijencije imaju veću incidenciju od primarnih. Najčešći uzroci sekundarnih imunodeficijencija su malnutricija, epidemija HIV virusa, liječenje malignih bolesti citostaticima i zračenjem te gubljenje proteina kod nefrotskog sindroma i enteropatija.

Pacijenti s imunodeficijencijama imaju česte, tvrdokorne i ponavljajuće infekcije, često i s neuobičajenim uzročnicima. Kod težih imunodeficijencija, već u dojenačkoj dobi može doći do smrti djeteta ako se bolest dovoljno brzo ne dijagnosticira i adekvatno liječi. Iz tog razloga bilo bi dobro i u Europi uvesti neonatalni skrining za SCID (primjer SAD-a).

Liječenje primarnih poremećaja humoralne imunosti provodi se redovnim davanjem IVIG i liječenjem bakterijskih infekcija antibioticima. Kod staničnih i kombiniranih imunodeficijencija neophodno je što prije napraviti transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica ili u nekim slučajevima provesti gensku terapiju. Ako se dijagnoza postavi u novorođenačkoj dobi ili unutar prva 3 mjeseca života, uspjeh liječenja je veći od 90 %, dok u protivnom može završiti letalno.

## 10. Summary

Immunodeficiency disorders result in a full or partial impairment of the immune system. We can divide them into primary and secondary immunodeficiency.

Primary disorders of humoral immunity are the most common type of primary immunodeficiency. Typical representatives are: selective IgA deficiency, Bruton agammaglobulinemia, CVID and Hyper IgM syndrome.

Patients with cellular immunity defects are in more severe medical conditions. Typical of this group is DiGeorge's syndrome.

The most severe form of immunodeficiency are complex disorders of humoral and cellular immunity such as: SCID, CID, Wiskott-Aldriche syndrome, IPEX syndrome, ALPS, ataxia-teleangiectasia syndrome. In primary disorders of non-specific immunity, we can mention hyper IgE syndrome, chronic granulomatous disease, and complement disorders.

The most common causes of secondary immunodeficiency are malnutrition, the HIV infection and treatment of malignant diseases with cytostatic and radiation and the loss of protein in nephrotic syndrome and enteropathies.

Patients with immune deficiency have frequent and recurrent infections often with unusual infectious agents. In infancy immunodeficiency can lead to child death if the disease is not recognised on time and adequately treated. For this reason, it would be good to introduce neonatal screening for SCID, as it is used for screening in the USA.

Treatment of primary disorders of humoral immunity is carried out by regular administration of IVIG and treatment of bacterial infections with antibiotics. In cellular and combined immunodeficiency, it is necessary to perform transplantation of hematopoietic stem cells or in some cases perform gene therapy as soon as possible. If the diagnosis is made in the neonatal period or within the first 3 months of life the treatment success is greater than 90 %, otherwise it can lead to death.

## 11. Literatura

1. British Society for Immunology: Immunodeficiency, March 2017,  
<https://www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/immunodeficiency>
2. Duško Mardešić i suradnici: Pedijatrija, Školska knjiga Zagreb, 8.izdanje, 2016.g, str. 403-428
3. Nelson: Textbook of Pediatrics 20th Edition, 2016.g, str. 999-1062  
(Rebecca H.Buckley: Immunology)
4. Darko Richter, Jadranka Sertić. Uloga genomske analize u primarnim imunodeficijacijama, *Pediatr.Croat* 2004; 48( Supl 1): 131-142
5. Darko Richter: Hiper-IgE u primarnim imunodeficijacijama – dijagnostički i terapijski izazov, *Pediatr.Croat* 2019,63(Supl 1): 160 – 164
6. Nikita Raje, MD\* and Chitra Dinakar: Overview of Immunodeficiency Disorders, *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Nov; 35(4): 599–623, Published online 2015 Aug 25. doi: 10.1016/j.iac.2015.07.001
7. William W. Hay, Jr., Anthony R. Hayward, Myron J. Levin, Judith M. Sondheimer, *Current Pediatric Diagnosis & Treatment*, 16th edition, 2003, str. 921-936
8. Wong MT1, Schölvinck EH2, Lambeck AJ3, van Ravenswaaij-Arts CM1, CHARGE syndrome: a review of the immunological aspects., *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1451-9. doi: 10.1038/ejhg.2015.7. Epub 2015 Feb 18.
9. Chan B., Wara D., Bastian J., Hershfield M.S., Bohnsack J., Azen C.G., Parkman R., Weinberg K., Kohn D.B. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID) *Clin. Immunol.* 2005;117:133–143.



10. Irena Bralić i suradnici: Prevencija bolesti u dječjoj dobi, Medicinska naklada, Zagreb 2014.g, str. 328 – 339
11. WHO – Global hunger continues to rise, new UN report says  
<https://www.who.int/news-room/detail/11-09-2018-global-hunger-continues-to-rise---new-un-report-says>
12. Srđana Čulić : Sekundarne imunodeficijencije u djece, *Pediatrics Croatica*, 2012,56 (Supl1): 37 -43
13. Richard A. Polin, MD, Mark F. Ditmar, MD, *Pediatric secrets*, 5th edition, 2011, str. 327-353
14. Srđan Banac: Ima li moje dijete poremećenu imunost?,  
*Paediatr Croat* 2005; 49 (Supl 1): 31-38
15. Antonia Kwan, PhD, MRCPCH, Roshini S. Abraham, PhD, Robert Currier, PhD, Amy Brower, PhD, Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States, *JAMA*. 2014 Aug 20; 312(7): 729–738., doi: 10.1001/jama.2014.9132
16. Jelena Vojinović, Tatjana Stanković, Dragana Lazarević, Marija Ratković – Janković, Ivana Nikolić: Cijepljenje imunokompromitirane djece, *Pediatr.Croat* 2019,63 (Supl 1): 225 – 228
17. Booth C., Silva J., Veys P. Stem cell transplantation for the treatment of immunodeficiency in children: current status and hopes for the future. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016;12:713–723. [[PubMed](#) ]
18. Adrian J. Thrasher and David A. Williams: Evolving Gene Therapy in Primary Immunodeficiency, Published online 2017 Mar 31. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.018
19. Belkisa Čolić-Hadžić, Imunološki status novorođenčadi male rodne mase,  
*Paediatr Croat* 2005; 49 (Supl 1): 83-88

## 12. Životopis

Andrija Čakarun rođen je 23. srpnja 1992. godine u Zadru. Osnovnu školu i gimnaziju „Franje Petrić“ matematički smjer završava u Zadru. U toku osnovne i srednje škole aktivno se bavi plivanjem u plivačkom klubu „Jadera“ i veslanjem u veslačkom klubu „Jadran“.

Medicinski fakultet u Rijeci upisuje 2013. godine uz status redovnog studenta.

Aktivno se služi engleskim jezikom, a pasivno talijanskim.