

RADA NAUKOWA DZIAŁU



Prof. dr hab. n. med.
Ewa Bernatowska
(przewodnicząca)



Dr n. med.
Bożena Mikołuc



Dr hab. n. med.
Jan Styczyński



Dr n. med.
Lidia Ziółkowska

Jak rozpoznawać i leczyć pierwotne niedobory odporności

Ewa Bernatowska

Wprowadzenie

Wczesne rozpoznanie pierwotnych niedoborów odporności daje wielu dzieciom szansę na pełne wyleczenie. Szybkie wdrożenie właściwego leczenia zapobiega ciężkim zakażeniom, może uchronić od kalectwa lub zgonu. Łatwiej jest zapobiegać, niż leczyć. Wczesne rozpoznanie jest szansą na życie bez zakażeń dla wielu z nich. Diagnostyka dziecka podejrzanego o pierwotne niedobory odporności w jednym z krajowych ośrodków diagnostyki i leczenia tych niedoborów pozwoli potwierdzić lub wykluczyć niedobory. Zawarte w artykule informacje mają przybliżyć lekarzowi pierwszego kontaktu obraz kliniczny wybranych, najczęściej występujących typów zaburzeń odporności oraz wskazać właściwą drogę w podejmowaniu dalszych kroków diagnostycznych i terapeutycznych. Ważne informacje znajdują się też na stronach: www.immunologia.czd.pl oraz www.JMFpierwotnieniedoboryodpornosci.pl Kontakt rodziców i opiekunów dzieci z defektem immunologicznym ze stowarzyszeniami rodziców i dzieci z niedoborami odporności pozwala na uzyskanie wielu użytecznych informacji oraz wsparcia ze strony innych rodziców,

Zdarza się, że funkcje obronne organizmu dziecka zawodzą. Najczęstszą przyczyną są nabyte niedobory immunologiczne, wtórne do toczących się procesów chorobowych, które ustępują po wyleczeniu. Powodem mogą być również niesprzyjające warunki środowiskowe. Wrodzone defekty odporności występują rzadko. Mogą to być niewielkie, izolowane niedobory, które nie mają istotnego przełożenia na wystąpienie objawów klinicznych. Wymagają one jedynie obserwacji. Przedmiotem uwagi lekarzy są zaburzenia związane są z głębokim, izolowanym lub złożonym defektem odporności, predysponującym do ciężkich, niejednokrotnie śmiertelnych zakażeń bakteryjnych, wirusowych czy grzybiczych. Dzieci z nierozpoznanymi niedoborami odporności leczone są często latami z powodu oportunistycznych zakażeń bez ustalenia właściwego rozpoznania, a wiele z nich zmarło z powodu ciężkich uogólnionych czy narządowych zakażeń.

Immunologia kliniczna jest młodą dyscypliną nauki. Identyfikacja pierwszych chorób związanych z zaburzeniami odporności miała miejsce w latach 60. XX wieku. Pierwszy niedobór odporności został opisany przez pułkownika Brutona, lekarza pediatrę służącego w Armii Amerykańskiej, który w 1952 roku rozpoznał u 4-letniego chłopca

Oddział Immunologii,
Klinika Gastroenterologii,
Hepatologii i Immunologii,
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia
Dziecka”, 00-730 Warszawa

TABELA 1. Maksymalna liczba zakażeń dróg oddechowych u dziecka z prawidłowo rozwiniętym układem odporności

1. Do ośmiu zakażeń dróg oddechowych w ciągu roku
2. Wzrost liczby zakażeń wówczas, gdy:
 - jest starsze rodzeństwo
 - dziecko uczęszcza do żłobka lub do przedszkola
3. Przebieg zakażeń jest zwykle łagodny
4. W okresie między zakażeniami dzieci są całkowicie zdrowe

z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych niedobór gammaglobulin.¹ Chłopca leczono domięśniowymi preparatami gammaglobuliny, zastosowanymi po raz pierwszy podczas II wojny światowej u żołnierzy w profilaktyce żółtaczki zakaźnej typ B.

Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 200 pierwotnych zaburzeń odporności, u ponad 150 określono defekt genetyczny odpowiedzialny za chorobę. Częstość występowania pierwotnych niedoborów odporności określa się jako 1 na 10 000.² Powszechnie uważa się jednak, że liczba rozpoznań pierwotnych niedoborów odporności jest zbyt mała. Rejestr polskich pacjentów z niedoborami odporności w europejskiej bazie danych – ESID registry on-line wskazuje na prawie 10-krotnie mniejszą liczbę rozpoznań niż wynoszą szacunkowe dane stwierdzające, że stanowi 1,5 na 100 000. W skali całej Europy obserwuje się również niedobór rozpoznań. Ten stan powoduje zagrożenie dla życia i zdrowia ok. 7% populacji, czyli osób, które często nie korzystają z właściwej opieki zdrowotnej. Brak właściwego rozpoznania i w konsekwencji niepodjęcie odpowiedniego leczenia są niejednokrotnie przyczynami ciężkich, zagrażających życiu zakażeń, nieodwracalnych zmian narządowych, które mogą doprowadzić do inwalidztwa i zgonu. Z tego powodu Unia Europejska podjęła wiele działań mających na celu zwiększenie świadomości dotyczących pierwotnych niedoborów odporności zarówno wśród pracowników służby zdrowia, jak i wśród pacjentów.

Dzięki większemu zainteresowaniu lekarzy pierwszego kontaktu, ich szerokiej wiedzy oraz coraz większej świadomości rodziców o istnieniu tych chorób, liczba rozpoznanych wrodzonych defektów odporności wzrasta. Dzieci skazane dawniej na pewną śmierć czy kalectwo z powodu ciężkich zakażeń obecnie żyją i prowadzą wolne od zakażeń życie. Z drugiej jednak strony należy się również zastanowić, czy dzieci, które zdaniem rodziców lub lekarza pierwszego kontaktu, „zbyt często” chorują, szczególnie na zapalenia górnych dróg oddechowych, nie są zbyt pochopnie badane w kierunku niedoborów odporności.

Czy dziecko ma prawo chorować?

Oczywiście tak, układ odporności małego dziecka kończy swój rozwój w odniesieniu do niektórych parametrów odpowiedzi immunologicznej nawet w 18 roku życia. Musi też stawić czoła setkom wirusów i bakterii, z którymi jako „nowicjusz” spotyka się po raz pierwszy w życiu. Dziecko nabywa w ten sposób odporność i przy ponownym kontakcie z tym samym patogenem nie zachoruje. Dlatego dzieci chorują, i to dość często, ale charakter tych zakażeń jest inny, przebieg łagodniejszy, a w okresach między zakażeniami dziecko bez zaburzeń odporności jest zupełnie zdrowe (tab. 1).

Rozpoznawanie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci ze stanami zapalnymi dróg oddechowych

Wśród kierowanych do poradni immunologii dzieci z podejrzeniem zaburzeń odporności, których skutkiem jest zbyt duża liczba zakażeń górnych lub dolnych dróg oddechowych, znaczna grupa (około 30% ogółu badanych) cierpi z powodu alergii. Już na podstawie wywiadu można ustalić, że to ciągle chorowanie to przede wszystkim wodnisty katar, świąd nosa i kichanie, podrażnienie gardła, kaszel. Objawy kliniczne zapalenia dróg oddechowych w odniesieniu do przyczyny są często trudne do określenia, charakteryzują się 1-2-dniową gorączką (etiologia wirusowa) lub przebiegiem bez gorączki. Przewlekły się lub nawrotowy charakter zachorowań, przy na ogół dobrym stanie ogólnym dziecka, nakazują podejrzewać tło alergiczne. W takich sytuacjach uzasadnione jest przeprowadzenie diagnostyki alergologicznej. Sezonowość objawów może sugerować charakter uczulenia – objawy wiosenno-letnie wskazują na uczulenie na pyłki roślin, jesienno-ziomowe – raczej alergię na roztocza, pleśnie. Należy pamiętać, że prawidłowe stężenie IgE i ujemny wynik testów nie wykluczają uczulenia. W przypadku podejrzenia podłoża alergicznego objawów można podjąć próbę leczenia. Dość często włączenie leczenia przeciwalergicznego, stosowanego w odpowiednich dawkach, przynosi poprawę. Rozpoznanie jest łatwiejsze wtedy, gdy wywiad rodzinny obciążony jest chorobami alergicznymi lub dziecko wcześniej wykazywało objawy choroby alergicznej – najczęściej w postaci atopowego zapalenia skóry lub alergii na pokarmy. U wielu dzieci objawom ze strony górnych dróg oddechowych towarzyszy obturacja oskrzeli. W takich sytuacjach uzasadnione staje się podejrzenie astmy. Gdy wywiad uzupełnimy o przyjmowane leki, wówczas okazuje się, że po podawaniu leków przeciwhistaminowych (gdy objawy dotyczą tylko górnych dróg oddechowych) lub glikokortykosteroidów wziewnych i leków rozszerzających oskrzela w przypadku obturacji, obserwowano poprawę. Nierzadko rodzice dzieci podkreślają, że antybiotykoterapia nie przynosi poprawy i dlatego rodzi się podejrzenie niedoboru odporności. Dobór badań diagnostycznych w takich przypadkach powinien

opierać się na bardzo wnikliwej analizie danych klinicznych. Zdarza się często, że alergolodzy nie mogą uzyskać dostatecznej poprawy w leczeniu astmy oskrzelowej, sugerują niedobory odporności, co najczęściej nie ma potwierdzenia. Brak poprawy po próbie leczenia przeciwalergicznego czy przeciwastmatycznego uzasadnia przeprowadzenie badań dodatkowych i to nie tylko w kierunku zaburzeń odporności. Nie należy zapomnieć o wadach anatomicznych, takich jak pierścień naczyniowy, niewidoczny a utrudniający drożność oskrzeli, czy też niektóre choroby metaboliczne. Stanowią one aż 10% u dzieci ze stanami zapalnymi dróg oddechowych. Należy także pamiętać o możliwości współistnienia różnych chorób i dopiero kompleksowe leczenie przynosi rezultaty.

U jeszcze większej liczby dzieci (blisko 50% kierowanych do poradni immunologii z powodu zakażeń wirusowych, bakteryjnych czy wywołanych florą mieszaną), również nie stwierdza się niedoborów odporności. Najczęstsze są zakażenia wirusem RSV u niemowląt, w następnej kolejności rinowirusami.³ Rzadziej występują zakażenia bakteryjne i bardzo rzadko grzybicze. Nierzadkie są zakażenia mieszane: bakteryjno-wirusowe. U wielu spośród nich liczba zachorowań wzrasta wraz z rozpoczęciem uczęszczania do żłobka czy przedszkola (tab. 1). Gdy przebieg zachorowań jest lekki, to mimo nawrotności zachorowań wskazania do diagnostyki można odroczyć. Nasze doświadczenia wskazują, że pierwotne niedobry odporności są rzadko przyczyną tych „przedszkolnych”, uciążliwych dla rodziców zachorowań.

Z obserwacji innych autorów oraz naszych wynika, że dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności stanowią około 10% ogółu dzieci ze stanami zapalnymi górnych i dolnych dróg oddechowych.

Kiedy podejrzewać pierwotne zaburzenia odporności

Istnieje grupa objawów klinicznych, które wymagają szczególnej uwagi lekarza pierwszego kontaktu i opiekunów. Grupa ekspertów w zakresie immunologii klinicznej, członków Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (www.EPID.org) i American Academy of Pediatrics przy współpracy z międzynarodowymi i polskimi stowarzyszeniami rodziców dzieci z niedoborami odporności, opracowała i rozpowszechnia informacje na temat 10 niepokojących objawów pierwotnych niedoborów, które kwalifikują dziecko do specjalistycznych badań immunologicznych: www.immunologia.czd.pl (ryc. 2). Wystarczy jeden z tych objawów, aby natychmiast skierować dziecko na badania immunologiczne.

Pierwotne niedobory odporności: objawy kliniczne, diagnostyka immunologiczna i diagnostyka genetyczna

Największą liczbę pierwotnych zaburzeń odporności stanowią niedobory odporności humoralnej (tab. 2). Przyczyną defektu może być brak lub niedobór limfocytów B,

TABELA 2. Rodzaj zakażeń obserwowanych w genetycznie uwarunkowanych niedoborach odporności

Patogeny	Mechanizmy odpowiedzi immunologicznej			
	Fagocytoza	Układ limfocytów T	Synteza przeciwciał	Układ dopełniacza
Bakterie				
Otoczkowe	+		+++	+
Gronkowiec	+++		+	++
<i>E. coli</i>	+++		+	++
Mykobakterie		+++		
Grzyby				
<i>Candida</i>	+	+++		
<i>Aspergillus</i>	+++			
Wirusy				
Herpes (CMV, EBV, HHV, HSV)		+++		
Enterowirusy		+	++	
Inne patogeny				
<i>Pneumocystis jirovici (carini)</i>		+++		
<i>Cryptosporidium</i>		n+		

TABELA 3. Ośrodki diagnostyki i leczenia pierwotnych niedoborów odporności

<p>1. Prof. dr hab. n. med. Ewa Bernatowska Dr n. med. Małgorzata Pac Oddział Immunologii, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa Tel. 22 815 73 85, Tel/fax: 22 815 18 39 www.immunologia.czd.pl</p> <p>2. Prof. dr hab. n. med. Marek Zembala Prof. dr hab. n. med. Danuta Kowalczyk Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii Zakład Immunologii Klinicznej P-A IP Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków lczernic@cm-uj.krakow.pl dkowalczyk@cm-uj.krakow.pl</p> <p>3. Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman Dr hab. n. med. Jarosław Paśnik Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi ul. Piłsudskiego 71, 90-329 Łódź zeman@achilles.wam.lodz.pl</p> <p>4. Prof. dr hab. n. med. Adam Jankowski Doc. dr hab. n. med. Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska Katedra Propedeutyki Pediatrii i Kliniki Immunologii i Reumatologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich Al. J. Kasprowicza 64/68, 51-137 Wrocław elamedyk@wp.pl alusz1@poczta.onet.pl</p>	<p>5. Prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz, Dr med. Aleksandra Szczawińska-Poplonek Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań klinikapad@xmail.sk5.am.poznan.pl</p> <p>6. Prof. dr hab. n. med. Danuta Jastrzębska-Piotrowska, Dr n. med. Bożena Mikołuc Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży Akademii Medycznej w Białymstoku Dziecięcy Szpital Kliniczny ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok bozenam@mp.pl</p> <p>7. Prof. dr hab. n. med. Anna Balcerska Dr n. med. Ninela Irga Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk nirga@amg.gda.pl</p> <p>8. Prof. dr hab. n. med. Mariusz Wysocki Dr n. med. Sylwia Kołtan Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz klhemonk@cm.umk.pl</p> <p>9. Dr n. med. Magdalena Jachimowicz Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego ul. 3-go maja 13/15, Zabrze pednefsek@slam.katowice.pl</p>
---	---

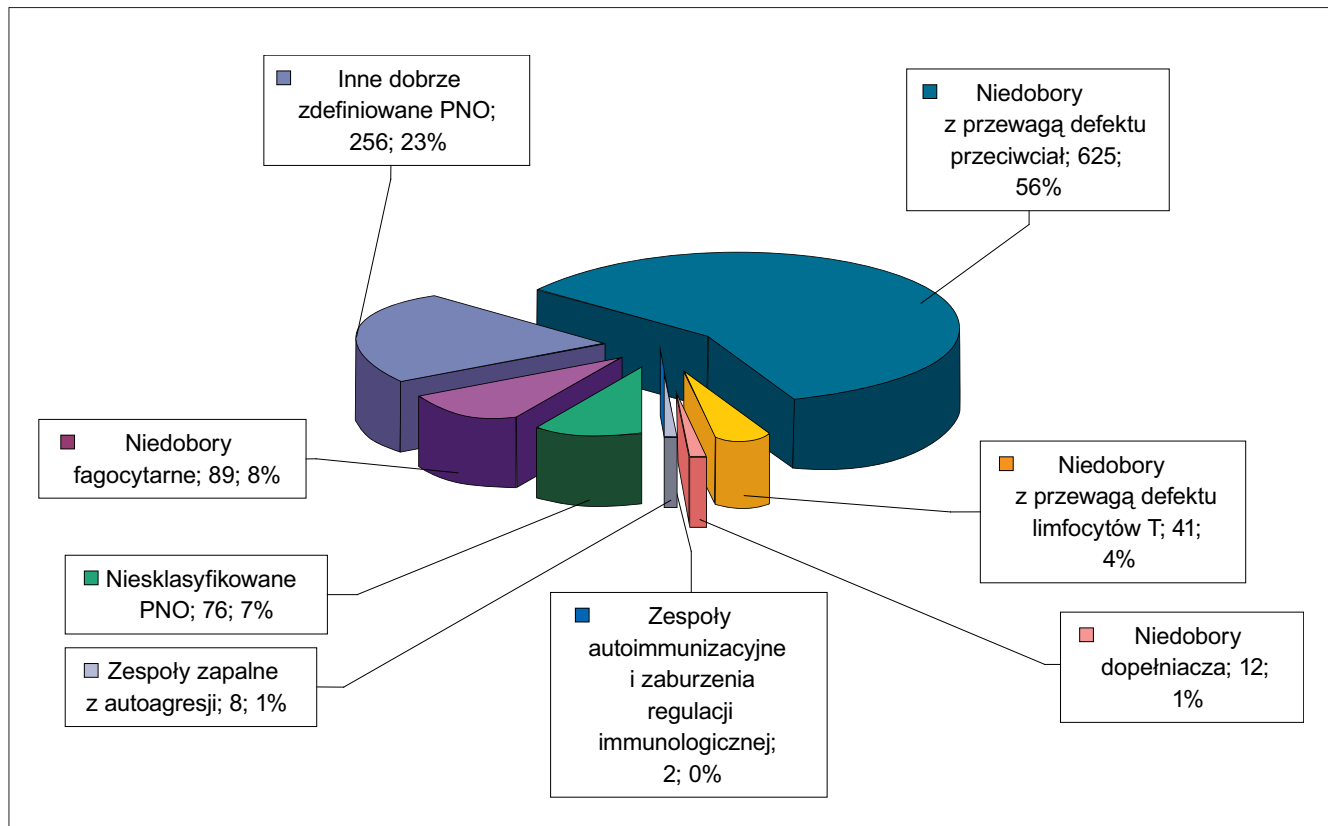
które wytwarzają przeciwciała.^{2,4,5} Określenie stężenia głównych klas immunoglobulin należy do rutynowych badań diagnostycznych. Oznaczenia podklas IgG lub swoistych przeciwciał wykonywane są w ośrodkach specjalistycznych (tab. 3). Dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych chorują głównie na zakażenia wywołane bakteriami zewnątrzkomórkowymi. Mogą one wykazywać niedobory przeciwciał, począwszy od braku wszystkich klas immunoglobulin, z których znaczny niedobór IgG odpowiedzialny jest za nawracające zakażenia bakteryjne, zapalenia płuc, oskrzeli, zatok lub uszu po klinicznie rzadsze i łagodniejsze zakażenia wynikające z niedoborów podklas IgG lub swoistych przeciwciał.

Odporność na zakażenia bakteriami zewnątrzkomórkowymi zależy głównie od obecności ochronnych stężeń swoistych przeciwciał. Większości bakterii ginie w mechanizmie fagocytozy. Komórki wielojądrowe pochłaniają i unicestwiają utworzony kompleks immunologiczny: antygen (bakteria), swoiste przeciwciało, dopełniacz (tab. 2).⁶ Przy stężeniu IgG poniżej 2,0 g/l zakażenia te mogą być bardzo ciężkie, niebezpieczne dla życia, wymagają jak najszybszego leczenia uzupełniającego niedobory. W Polsce wszystkie dzieci ze stężeniem IgG poniżej 2,0-4,0 g/l objęte są bezpłatnym leczeniem substytucyjnym preparatami gammaglobulin.⁵

W procesie nieswoistej odpowiedzi istotny udział mają czynniki humoralne, niebędące przeciwciałami, czyli składowe układu dopełniacza, mające swój wkład w zwalczaniu zakażeń gronkowcowych i zakażeń bakteriami otoczkowymi. Układ dopełniacza może również samodzielnie zabić kilka rodzajów bakterii, szczególnie zawierające otoczki lipidowe, np bakterie Gram-ujemne (tab. 2).

Pierwotne niedobory odporności z przewagą defektu przeciwciał

Największą liczbę pierwotnych zaburzeń odporności stanowią niedobory odporności humoralnej (ryc. 1). Przyczyną defektu może być brak lub niedobór limfocytów B, które wytwarzają przeciwciała.^{2,5} Określenie stężenia głównych klas immunoglobulin należy do rutynowych badań diagnostycznych. Oznaczenia podklas IgG lub swoistych przeciwciał wykonywane są w ośrodkach specjalistycznych. Dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych chorujące głównie na zakażenia wywołane bakteriami zewnątrzkomórkowymi mogą wykazywać niedobory przeciwciał, począwszy od braku wszystkich klas immunoglobulin, z których znaczny niedobór IgG odpowiedzialny jest za nawracające zakażenia bakteryjne, zapalenia płuc, oskrzeli, zatok lub uszu aż po klinicznie rzadsze i łagodniejsze zakażenia wynikające z niedoborów podklas IgG lub swoistych przeciwciał. Dzieci z niedoborami przeciwciał znajdują się pod opieką lekarza pierwszego kontaktu przez wiele lat. Oto przykład.



RYCINA 1. Rejestr Pierwotnych Niedoborów Odporności – Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie w latach 1980-2009 (n = 1089)

1		Osiem lub więcej zakażeń w ciągu roku	6		Powtarzające się głębokie ropnie skórne lub narządowe
2		Dwa lub więcej zakażeń zatok o ciężkim przebiegu	7		Przewlekła grzybica jamy ustnej i skóry powyżej 1 roku życia
3		Trwająca dwa miesiące lub dłużej antybiotykoterapia bez wyraźnej poprawy	8		Konieczność długotrwałego stosowania antybiotyków dożylnych
4		Dwa lub więcej zapaleń płuc w ciągu roku	9		Dwa lub więcej ciężkich zakażeń: zapalenie mózgu, kości, skóry, posocznica
5		Zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka lub przyrostu masy ciała	10		Wywiad rodzinny wskazujący na pierwotne niedobory odporności

RYCINA 2. Dziesięć ostrzegawczych objawów pierwotnych niedoborów odporności. Na podstawie Jeffrey Modeli Foundation.

Dziecko z defektem wytwarzania przeciwciał

Dziewczynka 11-letnia została przyjęta na Oddział Immunologii IPCZD z podejrzeniem defektu odporności. Objawem dominującym był przewlekły kaszel utrzymujący się od ponad 2 lat. Dziewczynka chorowała w dzieciństwie na zakażenia górnych dróg oddechowych nie częściej niż jej rówieśnicy. Tylko raz przeżyła zapalenie oskrzeli wymagające hospitalizacji i antybiotykoterapii. W 9 roku życia pojawił się kaszel, kilkakrotnie podejmowano próbę leczenia antybiotykiem z okresową poprawą. U dziecka wykluczono astmę. Badanie radiologiczne nie wykazywało żadnych zmian. W 10 roku życia nadal obserwowano kaszel, dziewczynka odpluwała niekiedy ropną wydzielinę. Wykonano oznaczenie stężenia immunoglobulin: stężenie IgG wynosiło 5,87 g/l, co było wartością poniżej normy (8,53-16,10 g/l). Z powodu braku innych objawów uznano, że nie ma potrzeby dalszych konsultacji. Na Oddziale Immunologii IPCZD powtórzono oznaczenia IgG, które wyniosło 5,06 g/l, natomiast stężenie IgG1 3,89 g/l (6,24-8,64 g/l.). Badanie TK klatki piersiowej wykazało niewielkie ognisko zmian rozstrzeniowych oskrzeli w lewym dolnym płacie płuca. To niewielkie obniżenie stężenia IgG okazało niewystarczające, aby zapobiec przewlekłym zmianom zapalnym prowadzącym do rozwoju zmian rozstrzeniowych. Po włączeniu leczenia substytucyjnego dożylnymi preparatami gammaglobulin po 6 miesiącach kaszel ustąpił. Kontrolne badanie TK wykazało ustąpienie zmian.

Wrodzone niedobory odporności z przewagą defektu limfocytów T

Najcięższe postacie niedoborów immunologicznych to defekty z brakiem lub przewagą niedoboru odporności komórkowej, jest ich zaledwie 4%.

Niedobory z przewagą defektu limfocytów T stanowią grupę pierwotnych zaburzeń odporności o najcięższych objawach klinicznych obserwowanych w pierwszych 2 latach życia, wymagających natychmiastowych działań.^{2,4,6,7} W tej grupie niedoborów obserwuje się głównie oportunistyczne zakażenia patogenami wewnątrzkomórkowymi, zakażenia wirusowe i grzybicze, które u osób immunokompetentnych mają charakter samograniczający. Występują również zakażenia bakteryjne, ponieważ defekt limfocytów T wiąże się z dysfunkcją limfocytów B, które wytwarzają przeciwciała (tab. 2). Ciężkie defekty odporności komórkowej wynikają zwykle z braku lub znacznie obniżonej liczby limfocytów T oraz ich obniżonej funkcji proliferacyjnej.^{2,5,6,7} Lekarze pierwszego kontaktu powinni zwrócić uwagę na rozmaz krwi obwodowej, czy nie ma limfopenii, oraz obecność cienia grasicy w RTG. Przy podejrzeniu defektu odporności nie wolno przetaczać krwi nienapromienianej, gdyż może to spowodować ostrą reakcję przeszczep przeciwko gospodarzowi, która w blisko 100% kończy się zgonem.⁷

Należy zapamiętać. Niemowlę lub małe dziecko z obniżoną liczbą limfocytów, z małym lub brakiem cie-



RYCINA 3. Uogólnione zakażenie prątkiem BCG u dziecka z ciężkim złożonym niedoborem odporności. Zapalenie i złamania kości palców oraz ropnie stawów.



RYCINA 4. Zakażenie kości śródstopia prątkiem BCG u dziecka z brakiem receptora dla interferonu gamma.

nia grasicy, cechami klinicznymi sugerującymi ciężki defekt odporności powinien otrzymywać jedynie krew napromienianą – 1500 rtg (rentgenów? radów?).

Objawy kliniczne wskazujące na ciężkie złożone niedobory odporności

Charakterystyczne dla tej grupy niedoborów są oportunistyczne zakażenia patogenami wewnątrzkomórkowymi: zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze o ciężkim i długotrwałym przebiegu.

Dominującymi objawami klinicznymi są:

- Brak prawidłowego rozwoju dziecka, szczególnie przyrostu masy ciała, często z objawami towarzyszącej biegunki



RYCINA 5. Trzymiesięczne niemowlę z objawami uogólnionego zapalenia skóry – zespół Omenna.



RYCINA 7. Chłopiec 7 lat po przeszczepieniu szpiku.



RYCINA 6. To samo dziecko przed przeszczepieniem szpiku, w trakcie leczenia cyklosporyną.

- Ciężkie zakażenia narządowe lub uogólnione, takie jak: zapalenie płuc, mózgu, kości, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego
- Najczęstszą przyczyną zakażeń jest: *Pneumocystis jiroveci*, wirus cytomegalii, wirus Epsteina-Barr, *Candida sp.*, *Aspergillus* oraz prątek szczepionkowy BCG (ryc. 3 i 4).⁸
- Wywiad rodzinny wskazujący na zgony z powodu zakażeń we wczesnym dzieciństwie

Przypadek dziecka z ciężkim złożonym niedoborem odporności

Objawy kliniczne, które mogą wskazywać na ciężki złożony niedobór odporności, mogą się pojawić już w pierwszych dniach życia, jak u pacjenta Oddziału Immunologii, Instytutu „Pomnika-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, u którego pierwsze drobne krosty pojawiły się w 3 dobie życia. Uogólnione zmiany zapalne skóry nasilały się w ciągu 2 miesięcy przed przyjęciem na oddział, leczone głównie jako alergiczne zapalenie skóry (ryc. 5). U chłopca rozpoznano zespół Omenna z mutacją RAG 2, objawami uogólnionego zapalenia skóry, zapaleniem jelit, hepatosplenomagalią i limfadenopatią, towarzyszącą eozynofilią i wysokim stężeniem IgE. Przyczyną tych objawów była obecność areaktywnych, oligoklonalnych limfocytów T, pochodzenia autologicznego, naciekających poszczególne narządy. Współistniejące zakażenie *Candida parapsillosis*



RYCINA 8. Dziewczynka z przewlekłą chorobą ziarniniakową i ciężką aspergillozą.



RYCINA 10. Rozszerzone naczynia krwionośne, trwały objaw u dzieci z zespołem ataksja-teleangiektazja.



RYCINA 9. Aspergilloza płuc z charakterystycznym obrazem RTG.



RYCINA 11. Charakterystyczny fenotyp dziecka z zespołem NBS.

oraz zakażenie wirusem CMV wymagały intensywnego leczenia. Leczenie immunosupresyjne – cyklosporyną – zdecydowanie poprawiło stan skóry, uzyskano prawie całkowite ustąpienie zmian, a także zmniejszenie nasilenia biegunki, limfadenopatii i hepatosplenomegalii (ryc. 6). W 5 miesiącu życia chłopiec został przeniesiony na Oddział Przeszczepień Kliniki Transplantologii Szpiku, Onko-

logii i Hematologii we Wrocławiu, kierowanej przez prof. Andrzeja Lange, gdzie wykonano alogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych od zgodnego w układzie HLA brata. Siedem lat po transplantacji chłopiec nie wykazuje żadnych nieprawidłowych objawów klinicznych, nie obserwuje się zmian skórnych, a parametry rozwoju fizycznego są prawidłowe (ryc. 7).⁹



RYCINA 12. Zakażenie herpes simplex u chłopca z zespołem Wiskotta-Aldricha.



RYCINA 13. Zespół hiper-IgE – charakterystyczne pogrubione rysy twarzy i zmiany skórne.

Wrodzone defekty odporności fagocytarnej

Nieswoiste mechanizmy obronne są pierwszą linią obrony przed patogenami. Gdy bariery fizyczne, skóra i błony śluzowe, zawiodą, wówczas drobnoustroje aktywizują komórki wielojądrowe. Wrodzone defekty odporności fagocytarnej mogą dotyczyć braku lub obniżonej liczby granulocytów. Dlatego ważna jest ocena liczby segmentów w rozmazie krwi obwodowej. Warto zapoznać się z algorytmem postępowania u dzieci z neutropenią o różnym nasileniu.¹⁰ Defekty funkcji komórek wielojądrowych mogą być również przyczyną gwałtownie przebiegających zakażeń. Charakterystyczne dla defektów fagocytarnych zakażenia patogenami oportunistycznymi: grzybiczymi i niektórymi bakteriami katalazododatnimi, takimi jak gronkowiec złocisty, mogą już występować u niemowląt. Przykładem jest przewlekła choroba ziarniniakowa, gdzie obecne we krwi obwodowej segmenty nie zabijają pochłoniętych patogenów (test NBT=0). Tworzą się ropnie narządowe, ciężkie, niejednokrotnie o śmiertelnym przebiegu zapalenia płuc i mózgu (ryc. 8 i 9). Wczesne rozpoznanie, leczenie profilaktyczne, a w najcięższych przypadkach przeszczep szpiku przynoszą dobry wynik kliniczny.^{4,11,12}

Inne zdefiniowane niedobory odporności

Grupa pierwotnych zaburzeń odporności związanych z nadmierną łamliwością chromosomów, radiowrażliwością to zespół ataksja-telangiektazja, z charakterystycznymi trwale

poszerzonymi naczyniami i postępującą degradacją psychoruchową (ryc. 10). Do tej grupy zespołów należy również zespół Nijmegen (Nijmegen breakage syndrome, NBS). Charakterystyczną cechą tego zespołu jest małogłowie (ryc. 11). Rycina 12 przedstawia chłopca z zespołem Wiskotta-Aldricha, charakteryzujący się małopłytkowością, atopowym zapaleniem skóry i skłonnością do oportunistycznych zakażeń wirusowych. Lekarze pierwszego kontaktu mogą się spotkać z dziećmi, które mają niewspółmiernie do objawów alergii skórnej wysokie stężenia IgE oraz ropne zmiany na skórze, zakażenia dróg oddechowych lub ropnie narządowe na tle zakażeń gronkowcem złocistym (ryc. 13, 14, 15). Część dzieci ma charakterystyczne dla tego zespołu pogrubione rysy twarzy (ryc. 13 i 15). Dzieci o takich objawach klinicznych podejrzane są o zespół hiper-IgE i wymagają opieki poradni immunologicznej.^{4,5}

Choroby autoimmunizacyjne w pierwotnych niedoborach odporności

W procesie eliminacji patogenów zaangażowane są współpracujące ze sobą swoiste i nieswoiste mechanizmy obronne ustroju. Gdy patogeny zostają usunięte, system immunologiczny „wycisza się”, aby nie doszło między innymi do rozwoju reakcji z nadwrażliwości.⁵ Pomimo uruchomienia mechanizmów zabezpieczających – klonalnej delekcji większości autoreaktywnych limfocytów T i B – system odporności może się zwrócić przeciwko własnym

tkankom i powodować autoimmunizację. U chorych z niedoborami odporności oportunistyczne zakażenia powodują, że schorzenia autoimmunizacyjne są częstsze niż w populacji ludzi zdrowych (ryc. 1).¹²⁻¹⁴ Istnieje wiele przykładów rozwoju autoimmunizacji w przebiegu zakażeń. W zależności od rodzaju uszkodzonych mechanizmów immunologicznych eliminacja patogenów i ich antygenów z ustroju jest utrudniona. Uruchomienie alternatywnych dróg odpowiedzi immunologicznej nie zawsze jest wystarczające. Doprowadza to do przewlekłego stanu zapalnego, w czasie którego dochodzi nie tylko do zniszczenia zakażonych komórek, ale także do uszkodzenia okolicznych tkanek w przebiegu autoimmunizacji.⁵

Leczenie pierwotnych niedoborów odporności

Wśród metod leczenia pierwotnych zaburzeń odporności preparaty gammaglobulin zajmują czołowe miejsce.¹⁵⁻¹⁷ Po pierwsze ze względu na powszechność ich stosowania w grupie chorych z niedoborami odporności oraz dzięki poprawie ich jakości, zależnej od postępu biotechnologii. Obecnie pozostało na świecie jedynie kilku producentów, których preparaty gammaglobulin spełniają wysokie wymagania bezpieczeństwa i skuteczności.

W dalszej części omówiono ciężkie zespoły chorobowe wymagające przeszczepienia szpiku. Terapia genowa wybranych pierwotnych niedoborów odporności ciągle jest udoskonalana i dotyczy pojedynczych dzieci w Europie.

Działania dla wzrostu wykrywalności pierwotnych niedoborów odporności w Polsce

W maju 2005 roku specjaliści z zakresu immunologii klinicznej reprezentujący sześć krajowych ośrodków diagnostyki i leczenia pierwotnych niedoborów odporności w celu poprawy wykrywalności tych, jak się okazuje, wcale nierzadkich chorób, postanowili powołać Polską Grupę Roboczą ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności. Liczba ośrodków powoli wzrasta i liczy obecnie 11 placówek (tab. 3). Zadaniem krajowych ośrodków diagnostyki i leczenia pierwotnych niedoborów odporności jest wyjaśnienie na podstawie oceny klinicznej i badań immunologicznych, czy dziecko ma zaburzoną odporność, czy wymaga leczenia i czy mogą być bezpiecznie wykonywane szczepienia żywymi szczepionkami a także, czy szczepionki inaktywowane są skuteczne.

Utworzona sieć współpracujących ze sobą ośrodków w ramach realizacji projektu badawczego PBZ-KBN-119/P05/2005, koordynowanego przez Oddział i Poradnię Immunologii Instytutu „Pomnika-Centrum Zdrowia Dziecka”, pozwoliło na podjęcie wielu ważnych zadań. Utworzono Polski Rejestr Pierwotnych Niedoborów Odporności. Dane pacjentów są przekazywane do krajowego rejestru oraz do rejestru europejskiego (Pan European PID registry on line). Na podstawie uzyskiwanych danych o występowaniu pierwotnych niedoborów odporności w poszczególnych regionach Polski dokonywana jest analiza częstości ich występowania, wskazująca miejsca słabej



Rycina 14. Zmiany grudkowo-krostkowe z lichenizacją, widoczne również tworzące się ropnie.



Rycina 15. Zespół hiper-IgE – charakterystyczne pogrubione rysy twarzy i zmiany skórne.

wykrywalności tych chorób. Polska Grupa Robocza ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności organizuje we współpracy z towarzystwami naukowymi, głównie pediatrycznymi i lekarzami rodzinnymi, spotkania w regionach o niskiej rozpoznawalności pierwotnych niedoborów odporności.

Polska Grupa Robocza ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności opracowuje standardy diagnostyczno-terapeutyczne dla poszczególnych niedoborów.¹⁸ Ma to na celu ujednoczenie procedur diagnostycznych oraz przyjęcie optymalnych standardów leczniczych. Część już opracowanych standardów diagnostycznych przez Europejskie Towarzystwo Pierwotnych Niedoborów Odpor-

ności stanowi podstawę do przygotowania wytycznych na poziomie krajowym. Opracowane dotychczas standardy dostępne są na stronach www.immunologia.czd.pl

Obchodzące w zeszłym roku swoje 30-lecie Oddział i Poradnia Immunologii Klinicznej IPCZD od momentu założenia zajmują się wyłącznie diagnostyką i leczeniem pierwotnych niedoborów odporności. W ciągu 30 lat działalności rozpoznano ponad 1000 przypadków pierwotnych defektów odporności (ryc. 1). Liczba przyjmowanych dzieci, podejrzanych o zaburzenia czynności układu immunologicznego, to prawie 4000 rocznie. Zdobytym doświadczeniem klinicznym zespołu lekarzy w zakresie diagnostyki i leczenia dzieci z niedoborami odporności było podstawą do uzyskania w 1985 roku akredytacji z pediatrii. W 2000 roku Oddział Immunologii jako jeden z pierwszych w kraju otrzymał akredytację w dziedzinie immunologii klinicznej. Oddział i Poradnia Immunologii Klinicznej przez wiele lat będąc ośrodkiem referencyjnym dla dzieci z niedoborami odporności z całej Polski, zdiagnozowały największą liczbę tych chorób w skali kraju.

Otwarcie 12 maja 2010 roku Centrum Diagnostyki Pierwotnych Niedoborów Odporności Jeffrey Modell Foundation przy Instytucie „Pomnika-Centrum Zdrowia Dziecka” to kolejny ważny krok na drodze do wzrostu wykrywalności pierwotnych niedoborów odporności. Celem powołania centrum diagnostycznego są działania na rzecz wzrostu wykrywalności tych chorób oraz poprawy opieki nad dziećmi z pierwotnymi niedoborami odporności w Polsce.

Działania dla poprawy opieki nad pacjentami z niedoborami odporności prowadzą stowarzyszenia rodziców dzieci z niedoborami odporności: www.immunologia.czd.pl. Jest to bardzo ważny element niosący pomoc nie tylko rodzinom chorych z niedoborami odporności, ale również lekarzom i pielęgniarkom w poprawie opieki nad pacjentami.

W 2010 roku rozpoczęła się kampania „Postaw na odporność – zacznij od diagnozy”. Powstała strona internetowa www.niedoboryodpornosci.pl, która jest ogólnodostępną platformą informacyjną o pierwotnych niedoborach odporności, gdzie pacjenci oraz ich bliscy będą mogli znaleźć wsparcie i liczne porady, jak również zadać pytanie specjalście. Platforma informacyjna będzie dodatkowo punktem edukacyjnym dla personelu medycznego, gdyż zostaną na niej zamieszczone specjalistyczne materiały edukacyjne dla lekarzy i pielęgniarek.

Piśmiennictwo

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1965;9: 722-727.
2. Ochs H, Smith C, Puck J. Primary Immunodeficiency diseases. Wyd. Oxford. 2007;339-353.
3. Michelow AC, Olsen K, Lozano J. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113(4):701-7-7.
4. Wolska-Kusnier B, Pac M, Pietrucha B, et al. Twenty five years of investigations into primary immunodeficiency diseases in Department of Immunology, the Childrens Memorial Health institute, Warsaw Department. *Centr Eur J Immunol*. 2005;30,4.
5. Roit I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. Wyd. Mosby, London 2000:302-317.
6. Wolska-Kuśnier B, Bajer A, Caccio S, Heropolitańska-Pliszka E, Bernatowska E, Socha P, van Dongen J, Bednarska M, Paziewska A, Siński. Cryptosporidium infection in patients with primary immunodeficiencies *Eur J Pediatr Gastroenterol*. 2007;54(4):458-464.
7. Bernatowska E, Rujner J, Michalkiewicz J, Gładkowska W, Wiercicka J. Reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi po przetoczeniu krwi u dziecka z pierwotnym defektem odporności komórkowej. *Pol Tyg Lek*. 1987;27/30:918-920.
8. Bernatowska EA, Wolska-Kusnier B, Pac et al. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin Infection and Immunodeficiency. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(5):799-780.
9. Bernatowska E, Wolska-Kuśnier B. Pierwotne niedobory odporności – wcześniej rozpoznane szansą na życie. *Pediatra po Dyplomie*. 2008;12(1):131-138.
10. Kludel-Dreszler M, Bernatowska E. Chronic neutropenia in children – diagnostics, therapeutic management and prophylaxis. *Centr Eur J Immunol*. 2007;32(1):226-233.
11. Roos D, de Boer M, Kuribayashi F, et al. Mutations in the X-Linked and Autosomal Recessive Forms of Chronic Granulomatous Disease. *Blood*. 1996;87(5):1663-1681.
12. Treliński K, Chojnowski M, Kurenko-Deptuch M, et al. Successful treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia with rituximab and cyclosporin A in a patient with chronic granulomatous disease. *Ann Hematol*. 2005;84 835-836.
13. Pac M, Bernatowska E, Piotrowska-Jastrzębska J. Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny u chłopca z mutacją genu Fas/CD95. *Nowa Pediatra*. 2003;1/32:20-23.
14. Arkwright P, Abinum M, Cant A. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood*. 2002;99(8):2694-2702.
15. Pac M, Bernatowska E. Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. *Centr Eur J Immunol*. 2005;30(3-4):78-82.
16. Bernatowska E, Madaliński K, Janowicz W, Weremowicz R, Gutkowski P, Wolf H, Eibl M. Results of a prospective controlled two-dose Crossover Study with intravenous immunoglobulin and comparison (retrospective) with plasma treatment. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987;43:153-162.
17. Bernatowska-Matuszkiewicz E, Pac M, Skopczyńska H, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with severe inflammatory chest disease and IgG3 subclass deficiency. *Clin Exp Immunol*. 1991;85:356-363.
18. Bernatowska E, Zeman K, Lewandowicz-Uszyńska A, et al. Polish Working Group for Primary Immunodeficiency. *Centr Eur J Immunol*. 2007;32(1):34-40.