

Czy u dzieci często występują zaburzenia odporności?

Does in children often appears immunological diseases?

Summary

Among many causes, that are responsible for recurrent infections presenting during childhood, immunodeficiency seems to be important. Primary immunodeficiencies are rare but during the few years have been much more often recognized because of dynamic developments in the modern genetical and immunological techniques. Secondary immunodeficiencies are more frequently; a large variety of diseases, conditions, and therapies may lead to compromised immunity. The hallmark of primary and secondary immunodeficiencies is an increased susceptibility to infections, high incidence of malignancies and of autoimmune disorders.

Pośród wielu czynników, które mogą być odpowiedzialne za nawrotowość zapaleń dróg oddechowych u dzieci należy także uwzględnić te, które wiążą się z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu odpornościowego, zależnym od czynników genetycznych lub przyczyn, które funkcjonowanie tego układu mogą zaburzyć. Pierwotne, genetycznie uwarunkowane niedobory odporności są rzadkimi lub za rzadko rozpoznawanymi jednostkami chorobowymi. Wtórne niedobory, bardzo często nie uwzględniane w praktyce lekarskiej, mogą wystąpić u zdrowego pacjenta po przebytej chorobie lub w wyniku działania czynników jatrogennych. Oba typy niedoborów mogą doprowadzić do upośledzenia humoralnej lub komórkowej odpowiedzi immunologicznej czego konsekwencją jest zwiększona predyspozycja na zakażenia i wyższa częstość występowania chorób autoimmunizacyjnych i nowotworowych.

Artykuł zamieszczony w poprzednim numerze „Alergii” (Nawracające zapalenia dróg oddechowych u dzieci w wieku przedszkolnym – niedobór odporności czy objawy alergii?, 2003/2) zwracał uwagę na problem nawracania infekcji dróg oddechowych u dzieci, u których moment pierwszych kontaktów z powszechnymi czynnikami infekcyjnymi w skupiskach dziecięcych (żłobek, przedszkole) staje się szczególnym problemem dla rodziców i lekarzy pierwszego kontaktu. W przeważającej większości przypadków, problem częstych infekcji sam się rozwiązuje, dzieci przestają chorować lub chorują rzadziej, co być może zależy od czynnościowego wyedukowania się dojrzewającego układu odpornościowego po intensywnej ekspozycji na patogeny, głównie wirusowe.

Problem rozpoczyna się wtedy, kiedy dziecko choruje nadal często, co więcej infekcjom towarzyszy ciężki lub poważny przebieg, nierzadko wymagający hospitalizacji, infekcje się przewlekają, wymagają długotrwałego stosowania antybiotyków. Chorobie towarzyszą nieoczekiwane objawy kliniczne i powikłania a czynniki patogenne są nie-

typowe. A przecież oprócz chorujących przedszkolaków istnieje duży problem chorujących poważnie noworodków i dzieci do pierwszego roku życia, które nie uczęszczają do skupisk a nierzadko w ogóle nie mają kontaktu z chorującym rodzeństwem. Dotyczy on zwłaszcza tych dzieci, u których od okresu noworodkowego infekcje przebiegają poważnie, często z tendencją do uogólniania, a czynnikiem etiologicznym są patogeny oportunistyczne. Dzieci z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID) nie chorują na banalne infekcje. Nie należy zapominać także o tych niemowlętach, które zaczynają chorować głównie na zapalenia oskrzeli, płuc, uszu od mniej więcej 6 miesiąca życia, a więc wtedy kiedy nie ma już ochronnego działania matczynej przeciwciał. Wydaje się oczywistym, że nietypowy obraz kliniczny i przebieg nawracających infekcji zmusza nas do poszukiwania wywołujących je przyczyn. Przeprowadzane w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych badania diagnostyczne i laboratoryjne pomagają wykluczyć lub potwierdzić znaczenie chorób wrodzonych i nabytych usposabiających do zakażeń dróg oddechowych, w tym: alergii, przewlekłych chorób płuc, niedobo-



rów enzymatycznych (niedobór α 1-antytrypsyny), chorób metabolicznych (mukowiscydoza), wad anatomicznych układu oddechowego, refluksu żołądkowo-przelykowego, niektórych chorób laryngologicznych i kardiologicznych, niektórych zakażeń pasożytniczych (askarioza, toksokaroza) lub pierwotnych i wtórnych zaburzeń odporności (1).

Dzieci z nawracającymi zapaleniami dróg oddechowych mogą być i są kierowane przez lekarzy pierwszego kontaktu do specjalistycznych poradni, które mają pomóc w znalezieniu przyczyn podatności na zakażenia. Najczęściej są to specjalistyczne poradnie laryngologiczne, pulmonologiczne, alergologiczne lub cieszące się dużą popularnością poradnie zaburzeń odporności, immunologiczne. Te ostatnie niestety działają tylko w kilku ośrodkach w Polsce (Warszawa, Łódź, Kraków, Wrocław). Analiza ponad 2500 pacjentów, którzy w ostatnich pięciu latach byli diagnozowani w Poradni Zaburzeń Odporności I-CZMP z powodu nawracających zapaleń dróg oddechowych i podejrzenia niedoboru odporności, pozwala wykazać, że jedynie u około 5% spośród zgłaszających się dzieci można wykryć pierwotne lub wtórne zaburzenia odporności. Czy to dużo czy mało? Aby odpowiedzieć na to pytanie należy krótko przypomnieć istotę pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności, objawy nasuwające podejrzenie defektu a także omówić skalę zjawiska w Polsce i na świecie.

Pierwotne i wtórne niedobory odporności

Pierwotne (wrodzone) niedobory odporności to grupa genetycznie uwarunkowanych zaburzeń budowy, dojrzewania i różnicowania się oraz zaburzeń funkcji narządów i komórek układu odpornościowego prowadzących do upośledzenia humoralnej lub komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Zdefiniowano kilkadziesiąt pierwotnych niedoborów odporności występujących u ludzi. Są to: złożone niedobory odporności gdzie dominują zaburzenia odporności komórkowej i często współistnieją zaburzenia odporności humoralnej; niedobory odporności z przewagą zaburzeń biosyntezy przeciwciał, w których podstawowe znaczenie mają zaburzenia odporności humoralnej; niedobory elementów odporności nieswoistej obejmujące zaburzenia ilościowe i czynnościowe układu komórek żernych lub układu dopełniacza (2,3,4).

Wtórne niedobory odporności to objawy upośledzenia humoralnej lub komórkowej odpowiedzi immunologicznej, które wystąpiły u zdrowego pacjenta po przebytej chorobie lub w wyniku działania czynników jatrogennych. Grupa wtórnych niedoborów odporności jest bardzo różnorodna, co wynika z mnogości czynników sprawczych, które mogą doprowadzić do zaburzeń odporności. Przebieg i częstość infekcji zależą od czynnika etiologicznego i stopnia dysfunkcji układu odpornościowego. Do najlepiej poznanych wtórnych niedoborów należy zespół AIDS w następstwie zakażenia HIV, odrębny problem stanowią niedobory odporności obserwowane u noworodków a szczególnie u dzieci urodzonych przedwcześnie. Za najważniejsze z przyczyn wtórnych niedoborów odporności uważa się niedożywienie. Przykładem indukcji wtórnych zaburzeń odporności mogą być przewlekłe

choroby układu oddechowego, uraz chirurgiczny, nowe kierunki immunosupresji farmakologicznej (glikokortykoidy, cyklosporyna, cytotostatyki, leki przeciwpadaczkowe, terapii wykorzystującej promieniowanie jonizujące, niektóre antybiotyki) Wtórne zaburzenia odporności występują w przebiegu wielu chorób w tym nowotworowych, limfoproliferacyjnych, metabolicznych, autoimmunizacyjnych, nerek (przewlekła niewydolność nerek, zespół nerczycowy), wątroby (przewlekłe zapalenia wirusowe), enteropatii (5). Nie można pominąć znaczenia silnego i/ lub przewlekłego stresu psychicznego, urazu mechanicznego lub cieplnego, problemu narkomanii, alkoholizmu i nadmiernego wysiłku czy wpływu inwazyjności niektórych współczesnych metod diagnostyki i terapii na odpowiedź immunologiczną organizmu dziecka. Wtórne niedobory odporności mogą wystąpić po zakażeniach wirusowych (głównie spowodowanych przez herpeswirusy), należy pamiętać, że nawracające infekcje wtórnie także mogą zaburzać odporność (6).

Wrodzone jak i wtórne zaburzenia układu odpornościowego mogą prowadzić do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej a więc do stałego lub okresowego upośledzenia (braku) odporności. Na skutek tego dochodzi do zwiększonej predyspozycji na zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pierwotniakowe i pasożytnicze. Przebieg i częstość infekcji zależą od jednostki chorobowej, rodzaju czynnika etiologicznego i stopnia dysfunkcji układu odpornościowego. Niektóre z pierwotnych niedoborów odporności cechuje wysokie ryzyko rozwoju chorób autoimmunizacyjnych i nowotworowych.

Objawy niedoborów odporności

Znajomość objawów charakterystycznych dla niedoborów odporności przyczynia się do szybszego kierowania na badania diagnostyczne i stawiania rozpoznania co ma zasadnicze znaczenie dla wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Pierwotne niedobory odporności, najczęściej pod postacią nawracających, przewlekających się zakażeń ujawniają się już w okresie noworodkowym lub niemowlęcym, często upośledzają rozwój fizyczny dziecka; tak

1 TABELA	Zasadnicze sytuacje patologiczne sugerujące istnienie niedoboru odporności, które powinny być wskazaniem do diagnostyki układu odpornościowego (wg The Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board).
1.	Sześć-osiem lub więcej zakażeń dróg oddechowych lub uszu w ciągu roku
2.	Dwa lub więcej zapalenia zatok w ciągu roku
3.	Trwająca 2 miesiące lub dłużej antybiotykoterapia bez wyraźnej poprawy
4.	Dwa lub więcej zapalenia płuc w ciągu roku
5.	Brak przyrostu masy ciała lub zahamowanie prawidłowego wzrostu u dziecka z nawracającymi infekcjami
6.	Powtarzające się głębokie ropnie skórne lub narządowe
7.	Przewlekające się grzybice jamy ustnej lub skóry u dzieci powyżej 1 roku życia
8.	Konieczność długotrwałego stosowania antybiotyków dożylnych dla opanowania zakażenia
9.	Dwa lub więcej ciężkie zakażenia takie jak: mózgu, kości, skóry, posocznica
10.	Wywiad rodzinny wskazujący na występowanie pierwotnych niedoborów odporności

więc zagadnienia związane z ich patogenezą, obrazem klinicznym, diagnostyką i leczeniem są domeną pediatrów, którzy powinni korzystać z możliwości współpracy z immunologami klinicznymi.

Trudnym może być dla lekarza prowadzącego problem, kiedy dziecko z objawami nasuwającymi podejrzenie pierwotnego niedoboru odporności kierować do wyspecjalizowanych ośrodków zajmujących się zagadnieniami immunologii klinicznej. Postępowanie ułatwia opracowana lista wskazań do diagnostyki układu odpornościowego (tab. 1) (7). Oczywiście należy uwzględnić znaczenie warunków środowiskowych, fakt uczęszczania dzieci do skupisk, obecność chorób współtowarzyszących itp.

Najbardziej charakterystycznych objawów klinicznych niedoboru odporności należy spodziewać się ze strony tych układów, które spotykają się z największą ilością patogenów i antygenów, a więc układów: oddechowego, pokarmowego oraz skóry. Przebieg i częstość zakażeń zależą od jednostki chorobowej, rodzaju czynnika etiologicznego i stopnia dysfunkcji układu odpornościowego. Uważa się, że w zależności od typu defektu dominuje charakterystyczna podatność na niektóre drobnoustroje, w zaburzeniach związanych z dysfunkcją limfocytów T dominują zakażenia wirusowe i drobnoustrojami oportunistycznymi, w zaburzeniach odpowiedzi humoralnej zakażenia bakteriami ropotwórczymi (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), dla niedoborów dopełniacza charakterystyczne są zakażenia spowodowane przez *Neisseria* sp. a w zaburzeniach komórek żernych najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń jest *Staphylococcus aureus* oraz *Aspergillus* sp (8).

Ważny jest czas pojawiania się objawów zakażeń dróg oddechowych. Zakażenie wewnątrzmaciczne lub poważna, zagrażająca życiu, źle reagująca na antybiotykoterapię infekcja, najczęściej dolnych dróg oddechowych w okresie noworodkowym lub wczesnego niemowlęctwa, sugerują defekt limfocytów T. Także grzybicza (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, *Candida*) etiologia zapaleń płuc w pierwszych miesiącach życia dziecka może świadczyć o zaburzeniu odpowiedzi komórkowej. Nawracające zakażenia uszu, zatok, oskrzeli i płuc, prowadzące do rozstrzeni oskrzeli, występujące dopiero po okresie ochronnego działania matczynych immunoglobulin, mogą być charakterystyczne dla zaburzeń przebiegających z nieprawidłowym wytwarzaniem przeciwciał (9).

Ważnymi, czasami pierwszymi objawami pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności, zwłaszcza u niemowląt i małych dzieci mogą być przewlekłe biegunki lub zaburzenia wchłaniania prowadzące do objawów niedożywienia. Obserwuje się większą podatność na zakażenia układu pokarmowego drobnoustrojami lub pasożytami (*Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* sp, rotawirusy) powodującymi nie poddające się leczeniu nawracające biegunki (10).

Szereg zmian obserwowanych na skórze, wywołanych czynnikami zakaźnymi nie jest specyficznych ale ich nawrotowość i przewlekłość może sugerować zaburzenie funkcjonowania układu odpornościowego. Do najbardziej charakterystycznych można zaliczyć m. in.: nawracające ropnie i czyraki, owrzodzenia skóry i błon śluzowych, ciężkie i rozległe zakażenia *Herpes simplex* szybki, uogólniony wysiew brodawek zwykłych o wyjątkowo dużych rozmiarach i bardzo szybkim wzroście, uporczywe drożdżakowe zmiany zapalne skóry i błon śluzowych (11).

Ważna jest wiedza o towarzyszących wielu zespołom niedoborów odporności charakterystycznych cechach fenotypowych (np. małogłowie w zespole Nijmegen, częściowy albinizm w zespole Chediaka-Higashiego), o powikłaniach miejscowych i ogólnych po szczepieniach żywymi drobnoustrojami, zaburzeniach rozwoju somatycznego czy zaburzeniach neurologicznych, hematologicznych, stomatologicznych itd. (12).

Rejestry niedoborów odporności

Wiele jednostek chorobowych zaliczanych do pierwotnych zaburzeń odporności występuje bardzo rzadko, częstość innych jest ściśle związana z rodzajem defektu. Najczęściej wśród pierwotnych niedoborów rozpoznawany selektywny niedobór IgA występuje w większości krajów europejskich z częstością 1 na 500-700 osób, ale już w populacji włoskiej z częstością 1:300, hiszpańskiej 1:170. Z kolei w Chinach niedobór tej immunoglobuliny występuje z częstością 1:2600, a w Japonii 1:15000 osób (13). Inne, genetycznie uwarunkowane niedobory są rzadsze (tab.2) np. pospolity zmienny niedobór odporności i dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy występują z częstością 1:10000 do 1:50000, ataksja-teleangiektazja 1:40000 do 1:100000, agammaglobulinemia 1:200000. Znacznie rzadziej rozpoznawane są zaburzenia czynności komórek żernych: np. zespół Chediaka-Higashiego występuje z częstością 1:2000000 (14).

Ogólnie określa się średnią częstość występowania wszystkich pierwotnych niedoborów odporności, na 1:10000 urodzeń, jest to częstość wyższa niż dla mukowiscydozy (1:2500) czy niedoczynności tarczycy (1:3000) ale porównywalna z fenylketonurią (1:7000). Ze względu na niejednorodność grupy a przede wszystkim koszty badań nie rozważa się obecnie wprowadzenia screeningu w kierunku wykrywania niedoborów odporności dla całej populacji noworodków.

Aby przekonać się o skali zjawiska i oceną objąć jak największą liczbę pacjentów Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności (ESID) od 1994 r. zainicjowało powstanie rejestru pierwotnych zaburzeń odporności dla terenu całej Europy. Dane pochodzą z 26 krajów europejskich, wysyłane są do centrum rejestru przez ośrodki krajowe prowadzące własne rejestry (15). Kilka lat funkcjonowania rejestru pozwoliło na zgromadzenie do 2003 r. danych 9907 chorych z pierwotnymi niedoborami odporności co przy populacji krajów uczestniczących w rejestrze (ponad 666 mln) pozwalałoby



twierdzić, że częstość rozpoznawanych wrodzonych niedoborów odporności wynosi 1 na 68000 mieszkańców. Podkreślam pozwalałoby, ponieważ powszechnie uważa się, że dane napływające do rejestru są niestety niepełne. Po pierwsze napływające informacje na pewno nie uwzględniają wszystkich przypadków – wystarczy porównać dane napływające do rejestru z Wielkiej Brytanii - 1544 pacjentów (populacja ok. 59 mln) z danymi z Rosji - 161 pacjentów (populacja 146 mln) czy Turcji – 25 pacjentów (populacja 64 mln). Te różnice można tłumaczyć brakiem odpowiedniej wiedzy o niedoborach odporności, głównie wśród lekarzy pediatrów i lekarzy pierwszego kontaktu, i trudnościami diagnostycznymi, które nie pozwalają na „wyłapanie” odpowiednich przypadków. Wzrost zainteresowania problemem niedoborów odporności w krajach, które dysponują odpowiednimi możliwościami diagnostycznymi szybko przyczynia się do identyfikacji pacjentów z wrodzonymi niedoborami odporności. Jako przykład można podać dane napływające do rejestru z Norwegii. W roku 2000 zarejestrowano tam 3 pacjentów, a w tym roku już 456 (populacja 4.5 mln). Szczegółowe informacje dotyczące rejestru ESID pierwotnych niedoborów odporności dostępne są na stronach internetowych (www.cbt.ki.se/esid/registry/) (16).

W rejestrze pierwotnych niedoborów odporności prowadzonym od 1980 r. przez Klinikę Immunologii IP-CZD w Warszawie w roku 2003 znalazło się już łącznie ponad 608 dzieci (17). Pozwalałoby to na stwierdzenie, że w naszym kraju pierwotne niedobory odporności rozpoznawane są z częstością około 1 na 63500 mieszkańców. W rejestrze ESID znalazło się jednak jak dotąd tylko 349 polskich dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności i wtedy częstość dla polskiej populacji należałoby określić na 1:110000. Różnica bierze się najprawdopodobniej stąd, że nowoczesne diagnostyczne kryteria rozpoznawania pierwotnych niedoborów, nie zawsze mogą być spełnione w polskich warunkach. Podzielono je na trzy kategorie: definitywną (potwierdzony defekt genu, >98% prawdopodobieństwa, że za 20 lat diagnoza będzie taka sama), prawdopodobną (charakterystyczne cechy laboratoryjne i kliniczne bez potwierdzenia defektu genu lub nieprawidłowości jego produktu, 85% prawdopodobieństwa) i możliwą (przed szczegółowszą diagnostyką) (18). Ponieważ nie zawsze jesteśmy w stanie określić defekt na poziomie genu to albo w konkretnych przypadkach korzystamy z pomocy kolegów pracujących w ośrodkach zagranicznych albo opieramy swoje rozpoznanie na prawdopodobieństwie, że taki defekt istnieje, opierając się na charakterystycznych objawach klinicznych i wynikach badań laboratoryjnych.

Pomimo opisanych uwarunkowań i przedstawianych danych należy sądzić, że liczba dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności jest jednak w Polsce zdecydowanie wyższa. Warto przytoczyć w tym miejscu dane z hiszpańskiego rejestru pierwotnych niedoborów obejmującego populację podobną liczebnie do polskiej (39 mln), który obejmuje 1642 pacjentów (19). Podobnie można

ocenić dane z Czech (populacja 10 mln) – wykryto 518 przypadków Łódzki rejestr pierwotnych niedoborów odporności opierający się na danych Poradni Zaburzeń Odporności ICZMP i Kliniki Alergologii i Pulmonologii Dziecięcej IP UMed obejmuje 223 pacjentów, a należy podkreślić, że pierwsi zostali zarejestrowani w 1998 r. Częstość występowania wrodzonych niedoborów odporności oceniamy w makroregionie łódzkim na 1:11900. Tak więc nawet jeśli uwzględnimy, że część „łódzkich” dzieci znajduje się w rejestrze centralnym to i tak należy przypuszczać, że około 600-700 dzieci z pierwotnymi niedoborami nie znajduje się w polskim rejestrze bądź w ogóle nie zostało zdiagnozowanych.

Problem niepełnego polskiego rejestru to brak krajowej sieci poradni zaburzeń odporności/immunologicznych, często brak możliwości właściwej, drogiej diagnostyki a także brak współpracy pomiędzy ośrodkami, które takie możliwości posiadają. Wiele ośrodków w Polsce zajmujących się problematyką pierwotnych niedoborów nie przekazuje bowiem danych do rejestru krajowego. Problem ten być może rozwiążą dążenia Specjalisty Krajowego ds. Immunologii Klinicznej prof. Marka Zembali powrotu do dobrych, dawnych tradycji prowadzenia pełnego centralnego rejestru niedoborów odporności dla Polski. Obejmujący wszystkich chorych z zaburzeniami odporności rejestr stworzyłby podstawy do właściwej oceny problemu, a także pozwolił na określenie potrzeb i efektywności schematów terapeutycznych.

Jak wynika z analizy rejestru europejskiego najczęstszymi niedoborami odporności są niedobory związane z nieprawidłowym wytwarzaniem przeciwciał

2 TABELA Szacunkowa częstość występowania wybranych niedoborów odporności.

Jednostka chorobowa	Częstotliwość
Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X	1 : 250,000
Zespół hiper-IgM sprzężony z chromosomem X	< 1 : 1000 000 chłopców
Zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosome X	< 1 : 1000 000 chłopców
Niedobór IgA	1 : 500-700 w populacji kaukaskiej
Ciężki złożony niedobór odporności T-B+ X-SCID	1 : 50 000 - 1 : 100 000
Ciężki złożony niedobór odporności, T-B- SCID	< 1 : 500 000 nawet 1 : 3-5 mln
Zespół Wiskotta-Aldricha	1 : 250 000 chłopców
Ataksja- teleangiektazja	1 : 100,000
Zaburzenia adhezji krwinek białych (LAD1)	1: 100 000
Zespół DiGeorgea	1 : 20 000
Zespół Nijmegen	1 : 100 000
Przewlekła choroba ziarniniakowa X-CGD	1 : 250 000
niedobór p22phox	< 1 : 2 000 000
niedobór p47phox	~ 1 : 500 000
niedobór p67phox	< 1 : 2 000 000
Zespół Chediaka-Higashiego	1 : 2 000 000
Niedobór C2	1 : 10 000
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy	1 : 50 000 - 1 :150,000
Pospolity zmienny niedobór odporności	1:50 000 - 1:100 000

(6433 przypadki - 66.3%) i złożone niedobory odporności liczone łącznie z innymi defektami limfocytów T (1707 przypadków - 17.6%), zaburzenia funkcji komórek żernych (720 przypadków - 7.4%), zaburzenia układu dopełniacza (605 przypadków - 6.2%) (15). W większości krajów nadsyłających dane do rejestru rozkład częstości występowania niedoborów w poszczególnych grupach jest podobny. Analiza 608 dzieci znajdujących się w krajowym rejestrze wrodzonych niedoborów odporności wskazuje, że podobnie jak w rejestrze ESID, najwięcej przypadków dotyczy niedoborów z przewagą defektu przeciwciał, które stanowią 52,6% (319 dzieci), niedobory limfocytów T i złożone niedobory odporności zdiagnozowano u 28% (178 dzieci), niedobory liczby i funkcji komórek żernych stanowiły 12% (72 dzieci), zaburzenia ilościowe i jakościowe składowych dopełniacza rozpoznano u 16 dzieci (2,6%) (17). Te ostatnie dane są w sposób oczywisty niepełne bowiem na tegorocznym Zjeździe Pediatrów w Bydgoszczy przedstawiono doniesienie o rejestrze warszawskim (innym od omawianego wcześniej) osób z niedoborem C1inh, który obejmuje 64 pacjentów, w tym 21 dzieci (20).

Rejestr łódzki jak wspomniano wcześniej obejmuje 223 dzieci z makroregionu objętego opieką ŁRKCh. Wśród wszystkich przypadków 70.1% stanowiły zaburzenia odporności humoralnej (agammaglobulinemia 7 przypadków, CVID-14, niedobór IgA- 53, niedobór IgA i towarzyszący niedobór w podklasach IgG - 7, niedobór podklas IgG - 17, niedobór IgM - 7, przemijająca hypogammaglobulinemia niemowląt - 41, defekt produkcji swoistych przeciwciał - 7), zaburzenia odporności komórkowej - 6.3% (zespół Omenna - 1 przypadek, niedobór IL2R γ - 1, zespół DiGeorge'a - 3, zespół hiper-IgM - 2, zespół Nijmegen - 5, ataksja-teleangiektazja - 1, wrodzona limfopenia -1), zaburzenia funkcji i liczby komórek żernych - 6.7% (przewlekła choroba ziarniniakowa - 4 przypadki, niedobór MPO - 1, zespół hiper-IgE - 4, zespół Kostmana - 2, wrodzone neutropenie - 4), zaburzenia układu dopełniacza - 5.8% (niedobór C1inh

- 4 przypadki, niedobór C2 - 1, brak aktywności hemolitycznej - 3, niedobór MBL - 5), inne niedobory 10.8% (asplenia - 1 przypadek, NK low - 5, hipoplazja grasicy - 5, towarzyszące innym zespołom wrodzonym - 12).

Wtórne niedobory odporności występują znacznie częściej niż pierwotne. Nie ma niestety możliwości aby w jakikolwiek sposób ilościowo ocenić skalę problemu, który zresztą w powszechnej opinii ciągle jest niedoceniany. Jedyne liczbowe dane dotyczą ponad 50 dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HIV, których stan immunologiczny powinien być systematycznie kontrolowany.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że problem występowania pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności jest ważny i coraz częściej zauważalny. Jednak powszechnie uważa się, że niedobory odporności u dzieci są rozpoznawane w niewystarczającym stopniu. Skala problemu poszerza się ponadto o brak jakichkolwiek informacji o późno diagnozowanych przypadkach pierwotnych niedoborów u osób dorosłych. W Polsce, rodzi się każdego roku około 300-400 noworodków z wrodzonym niedoborem odporności, w tym kilkadziesiąt z najcięższymi postaciami. Tylko nieliczne z nich mają szansę na odpowiednio szybkie rozpoznanie i podjęcie leczenia, a zbyt późno postawiona diagnoza uniemożliwia w wielu przypadkach odpowiedni sposób postępowania ratujący życie a w wielu innych prowadzi do nieodwracalnych powikłań wynikających z istoty choroby. Dlatego tak ważne jest upowszechnienie wiedzy o klinice, diagnostyce i leczeniu pierwotnych niedoborów odporności.

Ważna jest także znajomość przyczyn prowadzących do wtórnych niedoborów odporności, które przyczyniają się do większej predyspozycji na czynniki infekcyjne, a w konsekwencji do pogłębiania stanu niedoboru co prowadzi do nawracania infekcji. Możliwości oceny stanu immunologicznego chorującego często dziecka stwarzają szansę na wdrożenie w odpowiednim czasie leczenia przywracającego prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego. ■

Piśmiennictwo:

- Zeman K. Możliwości immunokorekcji w leczeniu i profilaktyce nawracających zakażeń dróg oddechowych u dzieci. W: Zaburzenia odporności u dzieci (K. Zeman - red). Wyd. Lek. PZWL Warszawa 2002, 249-261.
- Rosen FS, Eibl M, Roifman C i wsp.: Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol 1999, 118 (suppl.1), 1-28.
- Zeman K., Bernatowska E.: Pierwotne niedobory odporności (K. Zeman - red). Wyd. Lek. PZWL Warszawa 2002, 50-52.
- Bernatowska E.: Primary immunodeficiency states. Centr Europ J Immunol 2001, 26, 151-152.
- Simon K.: Wtórne niedobory immunologiczne. W: Kowalski M. (red.): Immunologia kliniczna. Mediton, Łódź, 2000, 123-135.
- Wakefield D.: Acquired immunodeficiency, postviral states and chronic fatigue syndrome. W: Clinical Immunology, eds. Bradley J, McCluskey J, Oxford University Press, Oxford, New York, Melbourne 1997, 59-72.
- Bernatowska E, Skopczyńska H, Pac M i wsp.: Standard opieki nad dziećmi z niedoborami odporności. Stand Med 1999, 1, 10-16.
- Zeman K., Fornalczyk-Wachowska E.: Obraz kliniczny pierwotnych niedoborów odporności. W: Pierwotne niedobory odporności (K. Zeman - red). Wyd. Lek. PZWL Warszawa 2002, 53-59.
- Ballow M.: Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002, 109, 581-91.
- Washington K, Stenzel TT, Buckley RH i wsp.: Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. Amer J Surg Pathol 1996, 20, 1240-1252.
- Atherton DJ.: Cutaneous features of primary immunodeficiency disorders. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds): Textbook of dermatology. 5th ed. Blackwell Sci Pub Oxford, 1992, 381-445.
- Yin EZ., Frush DP, Donnelly LF, Buckley RH.: Primary immunodeficiency disorders in pediatric patients: Clinical features and imaging findings. AJR 2001, 176, 1541-1552.
- Arulananandam BP, Raeder RH, Nedrud J. I wsp.: IgA immunodeficiency leads to inadequate Th cell priming and increased susceptibility to influenza virus infection. J Immunol 2001, 166, 226-231.
- Lappalainen I, Ollila J, Smith CI, Vihinen M.: Registries of immunodeficiency patients and mutations. Hum Mutat 1997, 10, 261-267.
- Bernatowska E., Zeman K.: Europejski i polski rejestr pierwotnych niedoborów odporności. W: Zaburzenia odporności u dzieci (K. Zeman - red). Wyd. Lek. PZWL Warszawa 2002, 50-52.
- Abadi MR, Morgan G, Gohi H i wsp.: Report from the ESID registry of primary immunodeficiencies 2000. <http://www.cbt.ki.se/esid/registry/intro.html>.
- Bernatowska E, Michalkiewicz J, Gregorek H i wsp.: Twenty years of investigations into primary immunodeficiency diseases of the Children's Memorial Health Institute, Warsaw. Centr Eur J Immunol 2000, 25, 113-118.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A.: Diagnostic criteria for immunodeficiencies. Clin Immunol 1999, 93, 191-197.
- Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Pons de Ves J.: Primary immunodeficiencies in Spain. Data of the Spanish Registry of Primary Immunodeficiencies. REDIP 1980-1999. Med Clin (Barc) 2000, 114, 96-100.
- Nowicka E., Madaliński K., Najberg E. I wsp.: Wrodzony obrzęk naczynioruchowy - rejestr warszawski: objawy kliniczne. XXVII Ogólnopolski Zjazd Pediatrów, Bydgoszcz, 2003. Streszczenia, 174.