AkademiaHeel
Droga do wiedzy... naturalnie

Kliniczne cechy zaburzeń układu immunologicznego

Prof. zwycz. dr hab. Maria Korzon

Polskie Towarzystwo Pediatryczne
jest patronem **sekcji Pediatria**
w serwisie **Akademia-Heel**

Zaburzenia systemu odporności u dzieci to duża grupa patologii klinicznych o różnych objawach i różnych przyczynach powstawania.

Ogólnie stany te charakteryzuje częstsza zapadalność na infekcje o dłuższym i cięższym przebiegu niż u innych dzieci. W złożonych niedoborach odporności u dzieci występują objawy ze strony różnych narządów i układów.

„Odporność – to zdolność ustroju dziecka do zwalczania infekcji i ochrony przed nimi".

Znajomość faktu istnienia odporności była już znana w starożytności. Wiedziano, że człowiek, który przebył chorobę zakaźną, jest już na nią odporny i drugi raz na nią nie zachoruje. Następnym etapem poznania procesów immunologicznych było stwierdzenie istnienia we krwi przeciwciał. Burzliwy rozwój immunologii nastąpił jednak dopiero w ostatnich 25 latach. W tym czasie poznano elementy układu odpornościowego, a odkrycie szeregu cytokin wyjaśniło współdziałanie poszczególnych części składowych systemu między sobą.

System odpornościowy dysponuje całym szeregiem anatomicznych i fizjologicznych barier, zapobiegających wtargnięciu patogenu do organizmu.

Taką barierą jest przede wszystkim ciągłość skóry – stanowiącej płaszcz ochronny, łącznie z wydzielanym potem, łojem oraz kwaśnym pH. Podobne znaczenie mają błony śluzowe, gdzie warstwa śluzu pełni funkcję ochronną. Bierze tu udział również lizozym oraz elementy komórkowe układu odpornościowego, jak również IgA wydzielnicza. Dopiero pokonanie tych barier umożliwia wtargnięcie patogenu i rozpoczęcie działania układu immunologicznego. Pierwszym objawem potwierdzającym walkę z antygenem jest powstanie odczynu zapalnego, którego cechami są:

– ból,
– zaczerwienienie,
– obrzęk,
– ocieplenie,
– ograniczenie funkcji.

Przekrwienie, zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych powodują nasilenie napływu komórek układu odpornościowego do miejsca zakażenia. Nasilenie fagocytozy powoduje nie tylko usunięcie części patogenu, ale również odsłonięcie na ich powierzchni białek antygenowych. Umożliwia to dalszą interwencję limfocytom T i włączenie elementów odporności swoistej do walki z zakażeniem. Dochodzi także do aktywacji limfocytów B, które przekształcając się w komórki plazmatyczne, tworzą i wydzielają przeciwciała. W reakcjach odpornościowych ustroju biorą udział: wątroba, śledziona, szpik kostny, węzły chłonne, migdałki, układ chłonny błon śluzowych oraz układ limfatyczny.

Poznanie cytokin, antygenów zgodności tkankowej, procesów różnicowania limfocytów T, dojrzewania i funkcji limfocytów B, układu dopełniacza etc., sprawiło, że immunologia stała się obecnie odrębną specjalnością medyczną, bardzo skomplikowaną, o wielkiej przyszłości.

Lekarz pediatra i lekarz pierwszego kontaktu powinni wiedzieć, kiedy podejrzewać i jak szybko zdiagnozować niedobory immunologiczne u swojego pacjenta.

Wśród zaburzeń układu odpornościowego u dzieci, wyodrębniono: **zaburzenia wrodzone** (uwarunkowane genetycznie) nazywane też pierwotnymi zaburzeniami odporności oraz **zespoły wtórne,** gdzie do uszkodzenia systemu immunologicznego dochodzi w przebiegu innej choroby lub jatrogennie, wskutek leczenia immunosupresyjnego.

Wrodzone zaburzenia są domeną pediatrii – ujawniają się w niemowlęctwie albo już w okresie noworodkowym. Są raczej chorobami rzadkimi (średnia częstość 1:10 000 urodzeń), ale są też często bardzo późno rozpoznawane. Niedobory odporności mogą być **izolowane** (humoralne lub komórkowe) lub też mogą występować łącznie (**niedobory złożone**), dając wieloobjawowe zespoły kliniczne.

U dzieci z dysfunkcją układu odpornościowego istnieje przede wszystkim zwiększona predyspozycja do występowania zakażeń. Dobre zebranie wywiadu jest tu bardzo istotne w ustalaniu rozpoznania. Rodzaj defektu immunologicznego może dawać

skłonność do zakażeń określonymi patogenami. W zaburzeniach produkcji przeciwciał oraz fagocytozy, górują zakażenia bakteryjne ze skłonnością do częstego nawracania. W zaburzeniach odporności komórkowej przeważają zakażenia wirusowe. W złożonych typach dysfunkcji układu immunologicznego obserwuje się zakażenia grzybicze, pasożytnicze oraz wirusowe. Najwcześniej, tuż po urodzeniu, ujawniają się zaburzenia fagocytozy, odporności komórkowej oraz zespołów złożonych. Zespoły niedoboru przeciwciał ujawniają się natomiast dopiero w drugim półroczu, w momencie, kiedy kończy się czynność przeciwciał przekazanych dziecku przez organizm matki. Niektóre typy zaburzeń wrodzonych mogą ujawnić się dopiero w wieku przedszkolnym.

Wczesne rozpoznanie zaburzeń odporności ma podstawowe znaczenie dla dalszego leczenia dziecka. Pozwala w ciężkich stanach stworzyć dziecku możliwość np. przeszczepu szpiku lub leczenia substytucyjnego oraz zapobiec trwałym uszkodzeniom, np. tkanki płucnej w przebiegu ciężkich zakażeń. U dziecka, które trafia do pediatry z powodu nieustannych infekcji, należy ustalić: czy nie występowały nasilone odczyny po szczepieniach, zwłaszcza patogenami żywymi (BCG, polio), czy nie ma skłonności do utrzymywania się przewlekłych pleśniawek, stanów zapalnych śluzówek jamy ustnej oraz dziąseł. Należy także ustalić, czy obserwowano przewlekłą biegunkę lub niepoddającą się leczeniu uporczywą robaczycę przewodu pokarmowego. U dzieci z niedoborami odporności zakażenia przebiegają szczególnie ciężko, mają charakter nawracający i nie reagują na standardowe dawki antybiotyków. Wówczas antybiotykoterapię często należy prowadzić dożylnie.

Nawracające zakażenia dotyczą nie tylko płuc, oskrzeli, ale także ucha i zatok. Częste zapalenia płuc o przewlekłym przebiegu mają tendencję do pozostawiania trwałych następstw w postaci rozstrzeni oskrzeli, zwłóknienia tkanki płucnej z niewydolnością oddechową. U dzieci tych obserwujemy także nawracające zakażenia skóry w postaci głębokich rozsianych ropni i ropowic. Organizm bardzo słabo „wytwarza" stan zapalny, tak więc np. infekcja skóry, rozprzestrzenia się bez zaczerwienienia

i bólu. Podobnie bezobjawowo może przebiegać zapalenie wyrostka robaczkowego. Dziecko przechodzi niejednokrotnie ciężkie zakażenia, nie gorączkując i nie generując parametrów stanu zapalnego (CRP, OB, leukocytoza), tak więc początek wielu chorób jest utajony i już na wstępie występuje skłonność do przechodzenia w stan przewlekły. Również obraz kliniczny niektórych zakażeń wirusowych jest nietypowy. Nie występuje wysypka, odra i ospa wikłają się częściej zapaleniem mózgu i opon mózgowo--rdzeniowych. Bardzo niebezpieczny jest przebieg opryszczki i półpaśca, które mają skłonność do uogólniania się. U dzieci tych po zabiegach operacyjnych obserwuje się gorsze gojenie ran oraz zakażenia wirusem cytomegalii. Bardzo niebezpieczne u takich dzieci są zakażenia grzybicze, ponieważ są całkowicie oporne na leczenie.

Manifestują się przewlekłą grzybicą paznokci, skóry, przewodu pokarmowego. Zakażenie to może dotyczyć każdego innego narządu (grzybicze zapalenie płuc, grzybicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). U dzieci z zaburzeniami immunologicznymi często występuje zakażenie *Pneumocystis carinii* z nasilonym kaszlem i zmianami w płucach. Zakażenie lambliozą i toksoplazmozą spotyka się równie często.

Jak już wyżej wspomniano dziecko z zaburzeniami odporności jest „areaktywne" na wszelkie zakażenia, przejawia się to także brakiem powiększenia węzłów chłonnych (hipotrofia układu limfatycznego). Częste infekcje, jak również choroba zasadnicza, doprowadzają do zaburzeń rozwoju dziecka, niskiego wzrostu, nieprawidłowej masy ciała. U wszystkich dzieci z zaburzeniami odporności obserwujemy większe skłonności do procesów autoimmunizacyjnych oraz ontogenezy.

Wtórne niedobory immunologiczne ujawniają się w różnym wieku. Przemijający spadek odporności obserwujemy u dzieci po przechorowaniu różnych chorób zakaźnych (odra, ospa, szkarlatyna), w czasie długotrwałego przyjmowania antybiotyków, po zabiegach operacyjnych z zastosowaniem ogólnej narkozy. Choroba nowotworowa, a zwłaszcza choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, powodują znaczny spadek odporności ze skłonnością do infekcji oportunistycznych.

U dzieci długotrwale gorączkujących z różnych przyczyn, hiperkatabolizm białka doprowadza do spadku produkcji przeciwciał. Usunięcie śledziony, zespół nerczycowy doprowadzający do znacznej utraty białka z moczem, masywne wydalanie białka z kałem w patologiach budowy jelitowego układu chłonnego (limfangiektazje jelitowe) to również przyczyny wtórnych zespołów niedoborów immunologicznych. Należy także pamiętać o wszelkich typach niedożywienia u dzieci (jakościowego, jak i ilościowego).
Jeżeli podejrzewamy u dziecka defekt układu immunologicznego, niezwykle ważne jest dokładne zebranie wywiadu rodzinnego w kierunku istnienia podobnych objawów w rodzinie.

Jakie badania laboratoryjne mogą być pomocne przy ustalaniu podejrzenia defektów immunologicznych u dzieci?

1. Oznaczenie stężenia gammaglobulin i ich podklas w surowicy.
2. Oznaczenie stężenia IgA wydzielniczej w ślinie.
3. Określanie poziomu niektórych przeciwciał w surowicy (zdolność ustroju do ich produkcji) przed stymulacją antygenową i po niej. Najczęściej oznaczamy ASO, przeciwciała przeciwbłonnicze, anty HBV.
4. Możemy również oceniać limfocyty B we krwi obwodowej i w szpiku.

Odporność komórkową u dziecka badamy:

1. Określając ogólną limfocytozę, ilość limfocytów T oraz ich subpopulacji.
2. Oceniamy zdolność przekształceń blastycznych limfocytów pod wpływem fitohemaglutyniny lub innych miogenów.
3. Badamy test hamowania migracji makrofagów.
4. Oznaczamy stężenie niektórych cytokin.

Inne badania wychodzą poza zakres poradni ogólnej i możliwe są do wykonania w specjalistycznych poradniach immunologicznych. Ostateczną diagnozę o istnieniu u dziecka zaburzeń systemu immunologicznego podejmuje lekarz immunolog.

Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności ustaliło listę wskazań do pogłębionej diagnostyki w kierunku zaburzeń funkcji układu odpornościowego:

– częste (osiem lub więcej w ciągu roku) infekcje dróg oddechowych, uszu, migdałków, zatok – wymagające zastosowania antybiotyków,
– dwa lub więcej zapalenia płuc w ciągu roku (potwierdzone Rtg),
– brak skuteczności długotrwałej antybiotykoterapii – konieczność stosowania antybiotyków i.v.,
– ciężko przebiegające zakażenia bakteryjne (zapalenie kości, szpiku, opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica),
– nawracające zapalenia ropne skóry (ropnie mnogie, ropowice), grzybica skóry, paznokci, jamy ustnej (afty przewlekłe),
– nawracające biegunki o długotrwałym przebiegu,
– zakażenia pasożytnicze oporne na leczenie,
– utrzymująca się przez długi okres gorączka bez uchwytnej przyczyny,
– zahamowanie rozwoju fizycznego dziecka.

Na szczególną uwagę zasługuje zagadnienie szczepień u dzieci z niedoborami odporności. Zapobieganie chorobom zakaźnym u tych pacjentów jest szczególnie ważne ze względu na niezwykle ciężki, nawet czasami śmiertelny ich przebieg. Z drugiej strony należy pamiętać o ograniczeniach w podawaniu niektórych szczepionek (szczepionki żywe, mogą powodować występowanie poważnych powikłań poszczepiennych). Najlepiej kalendarz szczepień u dzieci z niedoborem odporności, planować z lekarzem immunologiem. Przy ośrodkach klinicznych istnieją poradnie immunologiczne i tam należy kierować dzieci.

Wtórne (nabyte) zespoły niedoborów immunologicznych

Wtórne niedobory odporności są najczęściej spotykanymi zaburzeniami układu immunologicznego. Nabyte niedobory odporności uszkadzają głównie funkcje komórek żernych i limfocytów. Może je powodować wiele różnych czynników:

Niedożywienie – na skutek niedoborów białka, niedostateczne-

go pokrycia kalorycznego, niedoborów niezbędnych mikroelementów (żelazo, cynk); jest to jedna z najczęstszych przyczyn niewydolności układu odpornościowego na świecie.
Infekcje, zwłaszcza przewlekające się. Niektóre patogeny mają tu szczególnie silne oddziaływanie – należy do ich grupy wirus grypy, malaria, wirus różyczki, ale szczególnie wirus HIV doprowadzający do rozwoju zespołu AIDS. Patogenne są tutaj zarówno HIV-1, jak i HIV-2. Wirus wykazuje tropizm do limfocytów T, a zwłaszcza limfocytów T-pomocniczych (CD_4). Zespół AIDS cechuje się dużą częstością występowania infekcji oportunistycznych oraz mięsaka Kaposiego. Powodem tych zmian jest znaczne zmniejszenie populacji limfocytów T-pomocniczych (CD_4).
Choroba nowotworowa przejawia również bezpośredni wpływ na stan układu odpornościowego np. poprzez wydzielanie TNF-α.
Leki cytotoksyczne i promieniowanie jonizujące głównie poprzez hamowanie produkcji limfocytów w szpiku.
Rozległe urazy – oparzenia dużych powierzchni ciała, rozległe zabiegi operacyjne powodują spadek odporności, choć mechanizmy tego procesu nie są dokładnie poznane.
Cukrzyca – spadek odporności związany jest z licznymi ciężkimi infekcjami, choć przyczyna niedoboru odporności w cukrzycy nie jest do końca poznana.

Oprócz **niedoborów** odporności wrodzonych i nabytych układ immunologiczny może również przejawiać **nadmierne działanie**. W normalnych warunkach układ odpornościowy reaguje na antygeny różnych czynników infekcyjnych w sposób nieuszkadzający tkanek organizmu. W niektórych sytuacjach reakcja ta może być **nadmierna (nadwrażliwość),** co może doprowadzić do występowania licznych objawów klinicznych.
Dużą rolę odgrywa tu podatność genetyczna. Reakcje nadwrażliwości mogą być natychmiastowe oraz opóźnione (po kilku godzinach). Reakcje natychmiastowe zachodzą z udziałem odporności humoralnej z włączeniem układu dopełniacza. Reakcje opóźnione są wynikiem odpowiedzi komórkowej (limfocyty T). Najczęstszy typ nadwrażliwości przebiega z udziałem IgE (alergia). Na alergię choruje obecnie 15-20% społeczeństwa.

Najczęściej przejawia się ona w postaci łagodnej, jak katar sienny, zapalenie spojówek i inne. Może jednak przybierać formy groźne (użądlenie owadów). U niektórych pacjentów obserwuje się genetyczną podatność do produkcji dużych ilości IgE (atopia). We współczesnym społeczeństwie oprócz predyspozycji genetycznych w generowaniu odczynów alergicznych bierze się pod uwagę czynniki środowiskowe (skażenie środowiska) powodujące zwiększenie wydzielania interleukiny 4 pobudzającej odpowiedź limfocytów T. Swoiste przeciwciała IgE kontaktują się z komórkami tucznymi i bazofilami, które w procesie degranulacji wydzielają duże ilości histaminy, leukotrienów, prostaglandyn oraz czynnika aktywującego płytki (mediatory nadwrażliwości typu I). Efektem klinicznym jest świąd, zaczerwienienie śluzówek, zwiększone wydzielanie śluzu. W leczeniu tych stanów stosowane jest odczulanie, niekiedy bardzo skutecznie.

Nadwrażliwość typu II przebiega z udziałem IgG i IgM, w której powstające przeciwciała mogą być skierowane przeciw antygenom komórkowym lub autoantygenom powierzchniowym. Dochodzi tu do reakcji cytotoksycznej. Ten typ zaburzeń odporności leży u podstaw reakcji niezgodności czynnika Rh, odczynów potransfuzyjnych, miastenii, zespołu Good-Pasteura.

Nadwrażliwość typu III przebiega z udziałem **kompleksów immunologicznych**. Dochodzić tu może do rozległego uszkodzenia komórek organizmu. W warunkach prawidłowych powstające kompleksy antygen-przeciwciało są niszczone przez komórki żerne. W stanach patologicznych dochodzi do deponowania kompleksów immunologicznych w śródbłonku drobnych naczyń różnych narządów. Tkanka, na powierzchni której odkładają się kompleksy, zostaje zaatakowana i niszczona przez elementy układu immunologicznego. Uszkodzenie tkanek jest często spowodowane działaniem układu dopełniacza. Należą tu takie schorzenia jak paciorkowcowe zapalenie nerek, toczeń układowy, alergia na leki, uszkodzenie naczyń krwionośnych.

Układ immunologiczny może również przejawiać aktywność w stosunku do własnych tkanek organizmu (utrata tolerancji). Jest to proces **autoimmunizacji.** Przełamanie tolerancji immunologicznej wobec własnych komórek i tkanek powoduje choroby z autoagresji. W organizmie pacjenta można wykryć autoprzeciwciała (przeciw jądrowe i inne). W powstawaniu choroby biorą udział czynniki genetyczne. Poszczególne haplotypy układu HLA powodują zwiększenie ryzyka choroby (toczeń rumieniowaty kojarzy się z HLA-DR3, łuszczyca z HLA-DR4, stwardnienie rozsiane z HLA-DR2). Częściej na choroby autoimmunizacyjne zapadają kobiety.
Niektóre czynniki infekcyjne: wirus EBV, mykoplazmy, paciorkowce – również odgrywają rolę w procesie autoagresji. Autoimmunizację powodować mogą również niektóre leki. Do chorób z autoimmunizacji należą kolagenozy, jak również łuszczyca, stwardnienie rozsiane, zapalenie tarczycy, cukrzyca i inne. Układ immunologiczny także może być objęty **stanem zapalnym,** jak to się dzieje w mononukleozie zakaźnej. Powiększone są wówczas wszystkie narządy zawierające utkanie limfoidalne, jak węzły chłonne, wątroba, śledziona. Obserwujemy również zmiany we krwi obwodowej.

Groźnymi chorobami układu immunologicznego są **nowotwory.** Mogą one powstawać w szpiku. Są to choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, jak białaczka, ziarnica złośliwa, histiocytoza. Chłoniaki wywodzą się z układu chłonnego węzłów chłonnych. W obrębie grasicy może powstać grasiczak.
Choroby układu immunologicznego coraz częściej obserwuje się we współczesnym społeczeństwie, dotyczy to także populacji dziecięcej. Omówienie dokładnie każdej z nich przekracza zakres niniejszego artykułu. Nieprawidłowości funkcjonowania tego układu rzutują na pracę całego organizmu, dlatego trzeba pamiętać, że wszelka ingerencja w funkcjonowanie układu immunologicznego powinna być ostrożna i przemyślana (szczepionki).

Warszawa, lipiec 2010

Heel Polska Sp. z o.o.
ul. Poleczki 21, 02-822 Warszawa
tel.: 022 545 07 00
www.heel.pl

Heel