

AUTOIMUNOST I IMUNODEFICIJENCIJE

AUTOIMMUNITY AND IMMUNODEFICIENCIES

Alenka Gagro

Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska

tel.: 01 / 4600-144; faks: 01 / 4600-160

e-mail: alenka.gagro@gmail.com

Primljeno: 16. rujna 2016.

Prihvaćeno: 20. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Sindromi imunodeficijencije – klasifikacija, komplikacije, dijagnoza, genetika, imunologija, liječenje; Autoimunosne bolesti – etiologija, imunologija; Infekcija – etiologija, imunologija, biološko liječenje

SAŽETAK. Zajedničko obilježje patogeneze autoimunosnih bolesti i primarnih imunodeficijencija (PID) jest poremećaj imunostava. Tradicionalno se većina autoimunosnih bolesti smatrala poligeniski uvjetovanima, no u posljednjih desetak godina otkriveno je da i mutacije pojedinačnih gena za različite čimbenike ključne za funkciju imunostava mogu dovesti do različitih autoimunosnih manifestacija. Tim spoznajama otvoren je novi način razmišljanja o autoimunosnim bolestima i njihovom preklapanju s primarnim imunodeficijencijama. Način kako poremećaj jednoga gena dovodi do nastanka autoimunosne bolesti nije za svaki od njih poznat, a valja vidjeti i postoji li preklapanje autoimunosnih bolesti s imunodeficijencijom. Cilj je ovoga kratkog preglednog članka opisati učestalost, kliničku prezentaciju i moguće mehanizme autoimunosnih manifestacija u bolesnika s primarnim imunodeficijencijama koji mogu biti korisni za reumatologe.

KEYWORDS: Immunologic deficiency syndromes – classification, complications, diagnosis, genetics, immunology, therapy; Autoimmune diseases – etiology, immunology; Infection – etiology, immunology; Biological therapy

ABSTRACT. Autoimmune diseases and primary immunodeficiencies share a common pathogenesis characterized by dysregulation of immunity. Although most autoimmune diseases show a polygenic inheritance pattern, it has been shown that monogenic defects of various immune system components could lead to autoimmunity as well. These findings have opened a new pathway for understanding the development of autoimmune diseases and the overlap between immunodeficiency and autoimmunity. The mechanism of how a single gene defect leads to autoimmunity is not completely known. The purpose of this clinically-oriented review is to describe the incidence, clinical presentation, and possible mechanisms of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies relevant to rheumatologists.

Ključne spoznaje o primarnim imunodeficijencijama

Primarne imunodeficijencije grupa su s više od 300 različitih rijetkih, kroničnih poremećaja u kojima postoji nedostatak neke sastavnice imunostava i/ili ih obilježava poremećaj njegove funkcije.¹ Uobičajeno se smatra da su primarne imunodeficijencije bolesti koje se pretežno manifestiraju u djetinjstvu pa su tako i primarni interes pedijatarata. I to se stajalište danas mijenja budući da se primarne imunodeficijencije mogu manifestirati i kasnije u životu.²

Bolesnike s primarnim imunodeficijencijama mogu prvi put vidjeti liječnici različitih specijalnosti pa je bilo ključno klasifikaciju tih poremećaja učiniti primjerenijom svakodnevnoj kliničkoj praksi. U tu svrhu

klasifikacija PID-a sada se temelji na sličnoj patogenezi čime se nastoji olakšati njihovo prepoznavanje. Odbor eksperata Međunarodnog udruženja imunoloških društava (engl. *International Union of Immunological Societies – IUIS*) svake dvije godine usuglašava i donosi novu klasifikaciju primarnih imunodeficijencija. Počevši od 2013. godine, Odbor eksperata IUIS-a u klasifikaciji daje i ključne nalaze prema kojima bi kliničar trebao posumnjati na PID.

Posljednja takva klasifikacija objavljena je 2015. godine i prema njoj postoji devet različitih grupa primarnih imunodeficijencija:

1. Kombinirane T i B-imunodeficijencije (ID)
2. Sindromi s ID-om
3. Poremećaji antitijela

TABLICA 1. Kratki prikaz obilježja PID-a ovisno o vrsti poremećaja imunostne sastavnice (prema referenciji br. 7)
 TABLE 1. Summary of PID characteristics depending on the type of immune compartment defect (according to Reference 7)

KOMPLEMENT	FAGOCITI	B-LIMFOCITI	T-LIMFOCITI
Infekcije			
C1–C4 Ponavljane invazivne infekcije (npr. sepse) inkapsuliranim bakterijama (npr. pneumokok) C5–C9 Ponavljane invazivne infekcije uzrokovane meningokokom	Ponavljane infekcije kože i mekih česti Ponavljane infekcije s katalaza+ bakterijama Omfalitis, odgođeno cijeljenje i otpadanje pupkovine	Ponavljane bakterijske infekcije dišnih putova Ponavljani infekcijski enteritis (kriptosporidij, <i>Giardia</i> , enterovirus)	Ponavljane teške virusne infekcije (CMV, EBV, herpes simpleks virus itd.) Ponavljane teške infekcije gljivama (<i>Candida</i>) Infekcija s <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Autoimunost			
SLE Glomerulonefritis (sličan lupusnom nefritisu)	Diskoidni lupus (u nositelja mutacije za X-vezani CGD)	Autoimunosna hemolitička anemija Autoimunosna trombocitopenija Upalna bolest crijeva	Autoimunosna hemolitička anemija Autoimunosna trombocitopenija Enteropatija, dijareja, dermatitis, teški ekcem
Testovi probira			
Broj: koncentracije C2, C3 i C4 Funkcija: CH50	Broj: KKS, apsolutni broj neutrofila Funkcija: ekspresija CD18, respiracijski prasak	Broj: KKS, apsolutni broj limfocita, IgG, IgM, IgA, imunofenotipizacija periferne krvi (broj T i B-limfocita te NK-stanica) Funkcija: titar protutijela na cjepiva (tetanus, pneumokok)	Broj: KKS, apsolutni broj limfocita, Numbers: CBC with differential, imunofenotipizacija periferne krvi Funkcija: test limfocitne proliferacije mitogenicima

4. Bolesti kao posljedica imunostne disregulacije
5. Prirođeni poremećaji fagocita (broja i/ili funkcije)
6. Poremećaji nespecifične imunosti
7. Autoinflamatorne bolesti
8. Deficit komplementa
9. Fenokopije primarnih imunodefijencija.³

Ključne spoznaje o primarnim imunodefijencijama za reumatologe

Iako nam se zbog naše edukacije i kliničkog iskustva čini da nije teško postaviti dijagnozu neke rijetke autoimunosne bolesti poput sistemskog eritemskog lupusa i sistemske sklerodermije, potrebno je podsjetiti da su te bolesti u djece, a tako i u odraslih, po svojoj incidenciji usporedive s većinom PID-a.^{4,5} Edukacija iz reumatologije koja uvijek obuhvaća i potrebu za dobrim poznavanjem imunologije čini se idealnom prednosti koja će omogućiti i prepoznavanje bolesnika u kojih je autoimunosna bolest zapravo manifestacija PID-a.

Većina kliničara s pravom povezuje PID s infekcijama koje mogu biti recidivne, teške ili uzrokovane neobičajnim i/ili oportunističkim uzročnicima.⁶ Neke od njih obilježava selektivna predispozicija određenim infekcijama, npr. mikobakterijama, humanim papiloma virusom, herpes simpleks virusom i citomegalovirusom. Identifikacija uzročnika pomaže pri izradi postupnika imunološke obrade jer je poznato da učinkovita obrana od određenih vrsta mikroorganizama ovisi o intaktnoj funkciji određene sastavnice imunostustava.

Tablica 1. prikazuje tipične infekcije u osoba s PID-om obilježenim poremećenim brojem ili funkcijom određene sastavnice imunostustava.⁷

Infekcijske komplikacije u bolesnika s autoimunosnom bolesti, osobito sistemskima te onima koje zahtijevaju imunomodulacijsku i/ili immunosupresivnu terapiju očekivane su. Tako npr. u sistemskom eritemskom lupusu rizik od teže infekcije ima trećina bolesnika, a u oko 30% uzrok mortaliteta tijekom prvih pet godina bolesti jesu infekcije.⁸

Preporuke za smanjenje infekcijskih komplikacija u takvih bolesnika uključuju cijepljenje (izbjegavanje cijepljenja protiv tuberkuloze, procjepljivanje u remisiji autoimunosne bolesti, izbjegavanje cijepljenja tijekom aktivne faze bolesti i procjepljivanje cjepivima izvan obveznog kalendara cijepljenja poput pneumokoknog svakih pet godina i procjepljivanje protiv HPV-a), određivanje serumskih imunoglobulina prije početka liječenja rituksimabom, test probira na latentnu tuberkulozu i profilaksa izoniazidom u onih s pozitivnim testom, primjenu nižih doza glukokortikosteroida (u pulsnoj terapiji, kao i sniženje doze prolongirane terapije glukokortikosteroidima na 5 mg/d.) i ciklofosfamida te davanje hidroklorokina svim bolesnicima s lupusom ako nemaju kontraindikacije.⁹

Iz navedenoga možemo zaključiti da vrsta infekcija u bolesnika s PID-om i onih koji imaju klasičnu, poligenetski uvjetovanu, autoimunosnu bolest može biti vrlo slična te u početku i neće upućivati da je u pozadini autoimunosne bolesti primarni poremećaj imunosti.

Autoimunosne manifestacije

Autoimunosne manifestacije u PID-u su česte, varijabilne prezentacije i obično s težom kliničkom prezentacijom te tijekom.^{7,10}

Autoimunost se najčešće nađe u PID-ima s nedostatkom antitijela, kao i poremećajima T-limfocita, fagocita te u deficitima komplementa.¹¹ Učestalost autoimunskih manifestacija u američkom registru PID-a iznosi 1 – 11%, a najčešće su autoimunosna hemolitička anemija, idiopatska (u ovom slučaju točnije bi je bilo nazvati imunom) trombocitopenična purpura i upalna bolest crijeva, dok je u francuskom registru PID-a incidencija autoimunskih bolesti i viša te iznosi 26% (A. Fischer, osobno priopćenje).¹¹ Oko 15% djece koja dolaze na pregled pedijatrijskim reumatolozima ima primarni poremećaj imunosti.¹²

Obnovljeni registar Europskog društva za primarne imunodeficijencije (engl. *European Society for Primary Immunodeficiencies – ESID*) sada također omogućuje upisivanje podataka o autoimunskim manifestacijama u PID-u pa se očekuje da će u skoroj budućnosti ti podaci biti poznati za sve zemlje koje sudjeluju u prikupljanju podataka.¹³

Mehanizmi u podlozi autoimunosne bolesti u PID-u

Slično sklonosti različitim vrstama infekcija, vrsta autoimunosnog poremećaja ovisit će o vrsti poremećaja imunostne sastavnice u određenom PID-u.

Napretkom medicine, a osobito razvojem učinkovitih antibiotika, povećanom dostupnosti supstitucijskih imunoglobulinskih pripravaka i unapređenjem transplantacijskog liječenja preživljenje bolesnika s PID-om danas je znatno bolje. U takvih bolesnika inicijalno nepoznato i zagonetno preklapanje PID-a i autoimunosti postajalo je sve jasnije premda još nije posve jasno zašto imunostni sustav, koji nije sposoban adekvatno reagirati na vanjske signale opasnosti (npr. neku bakteriju), istodobno pokreće imunoreakcije na vlastite antigene, što dovodi do nastanka autoimunosti.

Poremećaj prijenosa signala u PID-u može izmijeniti imunoreaktivnost te dovesti do urušaja centralne i periferne tolerancije na vlastite antigene, što se često ističe kao ključna osnova za nastanak autoimunosne bolesti. Međutim, urušaj tolerancije na vlastito nije univerzalno obilježje svih PID budući da se u nekima danas opisuju i drugi mehanizmi poput povećanog i višestrukog izlaganja mikrobnim antigenima zbog sklonosti infekcijama, poremećaja apoptoze, obilne proliferacije imunocita i poremećenog uklanjanja staničnog debrisa.^{14,15}

Slično sklonosti različitim vrstama infekcija, vrsta autoimunosnog poremećaja ovisit će o vrsti poremećaja imunostne sastavnice u određenom PID-u. Za sada se pretpostavlja da barem devet različitih patofizioloških putova može dovesti do autoimunosti, a to su: 1. limfopenija, 2. poremećaj apoptoze, 3. urušaj centralne tolerancije u timusu, 4. poremećaj periferne toleran-

cije, 5. poremećaj u interferonima tipa I, 6. nedostatak ranih komponenata komplementa, 7. poremećaj odstranjenja staničnog debrisa, 8. pretjerana aktivacija limfocita i 9. poremećaj funkcije i/ili nastanka B-limfocita.¹³ Tablica 2. prikazuje primjere opisanih mutacija gena za svaki od pretpostavljenih mehanizama nastanka autoimunosti, primjer PID-a koji je obilježen poremećajem opisane molekule, poznate imunostne poremećaje koji dovode do autoimunosnih manifestacija, kao i najčešće posljedice imunostnog poremećaja.¹³

Kako prepoznati bolesnika s PID-om u reumatološkoj ambulanti/na odjelu?

Kao i u svakom području kliničke medicine detaljna ciljana anamneza i pregled bolesnika osnova su za postavljanje sumnje da bolesnik ima primarni poremećaj imunosti u podlozi svojih tegoba koje inicijalno interpretira sam bolesnik, njegova obitelj ili drugi liječnici kao reumatološke. Sumnja da se bolesnik ipak razlikuje od drugih bolesnika sa sličnim tegobama trebala bi nas usmjeriti da razmišljamo i o PID-u. U većine bolesnika s težim poremećajem imunostnog sustava tegobe nastupaju rano u životu pa je tako vjerojatnost da će ih prvo pregledati pedijatrijski reumatolog veća. Anamneza svakako treba uključiti pitanja o učestalosti, vrsti i trajanju infekcija, njihovoj težini, odgovoru na terapiju, kao i potrebi za ponovnim davanjem antibiotika iv. Učestalije infekcije u bolesnika nego što je uobičajeno za dob i rizike kojima je izložen u svakidašnjem životu, infekcije neuobičajenim uzročnicima, osobito oportunističkima, teži tijek infekcija koje ponovo zahtijevaju intravensku primjenu antibiotika u bilo kojem vremenu tijekom života, komplikacije nekih uobičajeno samoizlječivih virusnih infekcija (npr. vodenih kozica, infekcije virusom Epstein-Barr) svakako nam trebaju pobuditi sumnju na PID. Detaljna obiteljska anamneza treba uključiti pitanja postoje li u obitelji članovi sa sličnim tegobama kao u bolesnika, o povećanoj incidenciji teških ili ponavljanih infekcija u članova obitelji, smrti članova obitelji u ranoj životnoj dobi, i to osobito muškog spola budući da su za neke teške PID odgovorni geni koji se nalaze na X-kromosomu te pitanje o konsanguinitetu jer se brojne PID nasljeđuju autosomno recesivno. Tegobe bolesnika koje prepoznajemo kao autoimunosne prezentacije obično ne zahvaćaju samo jedan organ i pogoršavaju se tijekom života ili imaju atipičnu prezentaciju.⁷

U kliničkom pregledu treba posebno tragati za nalezima koji upućuju na PID.² Pothranjenost obično nastaje zbog ponavljanih infekcija pa treba odrediti indeks tjelesne mase, a za djecu i percentile za tjelesnu masu i visinu. Neki PID obilježeni su niskim rastom i promjenama skeleta poput sindroma displazije kose i hrskavice. Na koži treba tragati za znakovima ekcema

TABLICA 2. Primjeri opisanih mutacija gena za svaki od pretpostavljenih mehanizama nastanka autoimunosti u različitim PID s opisom imunološkog poremećaja i njegovih posljedica (prema referenciji br. 13)

TABLE 2. Examples of known gene mutations, immunologic findings and their consequences for each of the presumed mechanisms of autoimmunity in different PID (according to Reference 13)

Mehanizam	Primjer mutacije gena	Primjer PID-a	Imunosni poremećaj	Primjeri posljedica imunološkog poremećaja
Limfopenija	Mutacija u RAG	Teška kombinirana imunodeficijencija (SCID)	↓ AIRE, nedostatak B-limfocita, ↑ BAFF, ↑ autoreaktivni T i B-limfociti	Različita autoantitijela na vlastite antigene i citokine
Poremećaj apoptoze	FAS	Autoimunostni limfoproliferativni sindrom (ALPS)	Limfoproliferacija	Autoimunostne citopenije
Urušaj centralne tolerancije u timusu	AIRE	Sindrom autoimunost-poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna displazija (APECED)	Poremećaj sazrijevanja i migracije timocita, poremećaj prezentacije autoantigena i diferencijacije epitelnih stanica u meduli timusa, autoantitijela na TH17-citokine (IL-22, IL-17A i IL-17F)	Različite endokrine autoimunostne bolesti, kandidijaza, kronični atrofični gastritis, perniciozna anemija, autoimunostni hepatitis, alopecija, vitiligo, keratokonjunktivitis, kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija, tubulointersticijski nefritis, autoimunostni bronhilitis
Poremećaj periferne tolerancije	FOXP3	Sindrom X-vezane imunodisregulacije, poliendokrinopatije i enteropatije (IPEX)	Izostanak razvoja regulacijskih T-limfocita	Autoimunostna enteropatija, šećerna bolest tipa I, citopenije, ekcem, alergija na hranu
Poremećaj u interferonima tipa I	STAT1	Poremećaj funkcije STAT1 (engl. <i>gain of function</i>)	Izostanak prijenosa signala za interferone	Sklonost infekcijama, osobito kandidijazi, različite autoimunostne bolesti (Mb Hashimoto, šećerna bolest tipa I, autoimunostni hepatitis, enteropatija, autoimunostne citopenije)
Nedostatak ranih komponenata komplementa	C1q	Nedostatak C1q	Poremećaj eliminacije imunokompleksa i ostataka apoptotskih stanica, urušaj tolerancije i razvoj autoreaktivnih T i B-limfocita	> 90%-tni rizik od pedijatrijskog SLE-a, anti-dsDNA-pozitivni
Poremećaj odstranjenja staničnog debrisa	Gen za tripeptidil peptidazu II	Evansov sindrom u djetinjstvu	Poremećaj glikolize u stanicama, ubrzana imunosenescencija	Autoimunostne citopenije, sklonost infekcijama
Pretjerana aktivacija limfocita	Aktivirajuća mutacija u delta-podjedinici fosfoinozid-3 kinaze (PI3K)	Poremećaj PI3K	Kompleksni sindrom imunodisregulacije	Limfoproliferacija, hipogamaglobulinemija, autoimunostne citopenije, bolest slična SLE-u s antifosfolipidnim antitijelima
Poremećaj citidinske deaminaze inducirane aktivacijom	AICDA	Hiper-IgM-sindrom	Poremećaj prekapčanja imunoglobulinskih gena	Ponavljane bakterijske infekcije, AIHA, ITP, artritis, Mb Crohn, SLE, ANA-pozitivni

i/ili eritrodermije (česti u sindromima poput sindroma Wiscott-Aldrich, Omenn i Netherton), za petehijama (sindrom Wiscott-Aldrich), urtikarijom (autoinflamatorne PID), angioedemom (npr. deficit inhibitora C1q), vaskulitisom (sindrom Wiscott-Aldrich, obična varijabilna imunodeficijencija), alopecijom i oskudnim obrvama (APECED), vitiligom (čest u običnoj varijabilnoj imunodeficijenciji), apscesima kože (sindrom hiper-IgE, kronična granulomatozna bolest), teleangiektazijama (sindrom ataksija-teleangiektazija), bradavicama (HPV-infekcija u sindromu WHIM), velikim ožiljcima na mjestu BCG-a ili za reaktivacijom

BCG-a s regionalnom limfadenopatijom ili bez nje (različite kombinirane imunodeficijencije, PID povezane s povećanom primljivosti infekcija mikobakterijama). Korisno je pitati znoji li se bolesnik uredno (smanjeno znojenje obilježje je ektodermalne displazije). U kosi i obrvama treba tragati za sijedim vlasima u mlađih osoba (često u sindromu ataksija-teleangiektazija zbog prijevremene imunosenescencije), alopecijom (česta u običnoj varijabilnoj imunodeficijenciji) i poremećajem pigmentacije kose (parcijalni albinizam u sindromu Chediak-Higashi). Ključno je pregledati i nokte te tragati za znakovima onihodistrofije i gljivič-

ne infekcije. Na očima treba tragati za konjunktivitisom (autoinflamatorne bolesti), periorbitalnim edemom (TRAPS), poremećajima pigmentacije šarenice (sindrom Chediak-Higashi) i teleangiektazijama. Također treba uočiti mikrocefaliju često praćenu neuro-motoričkim poremećajem te posumnjati na PID poput nijmegenskog sindroma. U usnoj šupljini treba dobro pregledati zube i tragati za displazijom i poremećajima cakline (APECED), ulkusima i gingivitisom (PID s poremećajem neutrofila), soorom (različite PID sa sklonošću kandidijazi), veličinom i izgledom tonzila (odsutne u agamaglobulinemiji, povećane ili odstranjene u običnoj varijabilnoj imunodeficijenciji). Oblik uške također je važan pa treba vidjeti ima li bolesnik tzv. znak tračnice, što može biti jedan od znakova za Di-Georgeov sindrom. Otokopski pregled može otkriti izmijenjen izgled i ožiljke bubnjača, što upućuje na ponavljane gnojne upale uha (npr. u agamaglobulinemiji). Izrazito maleni ili posve odsutni limfni čvorovi mogu uputiti na agamaglobulinemiju ili neke teške kombinirane imunodeficijencije, dok generalizirano povećani upućuju na velik broj različitih PID-a kao što su obična varijabilna imunodeficijencija, X-vezana limfoproliferativna bolest, autoimunosti limfoproliferativni sindrom i uz koje se obično nađe i splenomegalija. Srčani šum i/ili cijanoza nađu se u PID u sklopu kojih su česte prirodene srčane grješke (npr. DiGeorgeov sindrom). Patološki nalaz hropaca na plućima može pobuditi sumnju na bronhiektazije koje nastaju kao posljedica učestalih i perzistirajućih infekcija donjih dišnih putova (deficit antitijela, kronična granulomatozna bolest, sindrom hiper-IgE). Poremećaj razvoja slezene (bilo kao izolirana splenija ili u sklopu Ivemarkova sindroma) u bolesnika s učestalim i teškim bakterijskim infekcijama klinički neće biti uočljiva bez barem ultrazvuka abdomena koji onda treba napraviti i u prvih rođaka.

Vezano na anamnezu i klinički pregled, od moguće je koristiti pregledati svu dostupnu medicinsku dokumentaciju i tragati za odstupanjima u uobičajenim laboratorijskim nalazima poput npr. limfopenije u krvnoj slici pri pretragama učinjenim tijekom života. Poželjno je vidjeti i barem krvnu sliku u doba kada bolesnik nema ili nije imao tegoba ili se barem djelomično oporavio te tragati za odstupanjima koja bi mogla pomoći u postavljanju sumnje na PID. Tako npr. leukocitoza u odsutnosti infekcije može uputiti na PID s poremećajem molekula odgovornih za adherenciju leukocita (LAD).

Brojne imunološke testove koje i inače radimo u bolesnika koji dolaze na pregled u reumatološke ambulante možemo uspješno iskoristiti kao probirne testove u onih kod kojih posumnjamo na PID, a potom njihove rezultate interpretirati uzimajući u obzir i terapiju koju u tom trenutku bolesnik dobiva.

Testovi za ispitivanje imunostava tradicionalno se dijele na probirne i specijalizirane.¹⁶ U većine bolesnika nema potrebe za žurnim provjerama svih testova osim kada se sumnja na poremećaje imunostava poput teških kombiniranih imunodeficijencija koje su hitna stanja u imunologiji poput X-vezanog SCID-a. Većina probirnih testova nije skupa te se mogu učiniti i u zdravstvenim ustanovama poput domova zdravlja. U analizi kompletne krvne slike (KKS) potrebno je uvijek analizirati ne samo postotke stanica već i apsolutne brojeve. KKS nam omogućuje vidjeti ima li bolesnik neutropeniju (za one sa sumnjom na cikličku neutropeniju KKS treba odrediti 2 – 3 puta na tjedan tijekom mjesec dana), limfopeniju (za malo dijete do 2 godine $< 3 \times 10^9/L$; do 6. godine $< 1,5 \times 10^9/L$, a u starije djece i odraslih $< 1 \times 10^9/L$), eozinofiliju (česta npr. u Omennovu sindromu), anemiju te njezina obilježja (mikrocitna, anemija s povišenim MHC-om možda je hemolitička), kao i odrediti broj i veličinu trombocita (smanjen broj i malen volumen trombocita upućuju na Wiscott-Aldrichev sindrom). Važno je da u nekim teškim T-limfocitnim PID nema limfopenije u perifernoj krvnoj slici zbog oligoklonske ekspanzije autoreaktivnih T-limfocita (npr. u Omennovu sindromu). Ako se uz uobičajene automatizirane metode analize KKS-a hemocitometrom učini i razmaz, prisutnost Howell-Jollyjevih tjelešaca upućuje na aspleniju, a gigantskih granula u granulocitima na sindrom Chediak-Higashi. U bolesnika upućenih u reumatološke ambulante često će se učiniti i analiza komplementa osobito ako se sumnja na SLE, a značajno sniženi C3 ili C4 te CH50 mogu uputiti na PID obilježen deficitom tzv. ranih komponenata komplementa. Često se u obradi bolesnika sa sumnjom na reumatološku bolest inicijalno radi samo elektroforeza serumskih proteina, no uz taj test poželjno bi bilo učiniti barem analizu IgM, IgG i IgA, a u onih koji imaju apscese, ponavljane bakterijske infekcije, alergijske manifestacije i ukupni IgE (važno za sindrome obilježene izrazito povišenim IgE poput hiper-IgE-sindroma). Hipergamaglobulinemija koju često vidimo u nekim reumatološkim bolestima može se naći i u PID obilježenim imunodisregulacijom poput autoimunostnoga limfoproliferativnog sindroma i njemu sličnih PID-a.¹⁷ Selektivni nedostatak IgA najčešći je poremećaj od svih deficita imunoglobulina u ljudi te premda i do 70% osoba nema znatnijih tegoba, dobro je poznat rizik takvih osoba od razvoja autoimunostnih bolesti.¹⁸

U bolesnika koji se prezentiraju periodičkim vrućicama različita trajanja korisno je uz IgA odrediti i serumski IgD. Povišeni IgD najčešće vidimo u hiper-IgD-sindromu, no i druge autoinflamatorne bolesti koje također ubrajamo u PID poput TRAPS-a mogu imati povišen IgD. Pravilo je da obično takvi bolesnici imaju i povišen IgA.¹⁹

Svaka daljnja laboratorijska obrada sumnje na PID, osobito onaj s limfopenijom ili koji upućuje na teže poremećaje T-limfocita ili kombinirane PID podrazumijeva i isključenje infekcije HIV-om. Ako anamneza, nalaz u statusu i/ili dosadašnja laboratorijska obrada upućuju na poremećaj B-limfocita, potrebno je ispitati potklase IgG, osobito u onih koji imaju i snižen IgA. Nadalje, korisno je odrediti i razinu protutijela na dvije vrste antigena, ovisne o timusu i neovisne o njemu. Prve testiramo određivanjem antitijela na neka cjepiva koja sadržavaju antigene ovisne o timusu poput tetanusa, a druge mjereći protutijela na polisaharidne antigene poput onih na krvne grupe (izohemaglutinini, osim u osoba s krvnom grupom AB, što je korisno za bolesnike s običnom varijabilnom imunodeficijencijom koji često imaju snižen i IgM), i na pneumokoke (mjere se IgG na polisaharidne antigene te bakterije, no taj se test za sada ne može rutinski obaviti u našoj zemlji).¹⁶

Napredniji odnosno specijalizirani imunološki testovi ispituju zastupljenost pojedinih vrsta limfocita u perifernoj krvi protočnom citometrijom i njihovu funkciju.²⁰

Osnovnom analizom protočne citometrije određujemo postotak T-limfocita i dvije glavne podgrupe, pomoćničkih i citotoksičnih, NK-stanica i B-limfocita. Proširena analiza na protočnom citometru omogućuje ciljano ispitivanje određene podgrupe imunocita (npr. različite podvrste B-limfocita u običnoj varijabilnoj imunodeficijenciji ovisno o kombinaciji biljega koji govore za memorijske B-limfocite i one u kojima je nastupilo prekapčanje imunoglobulinskih gena; dvostruko negativne CD4⁻CD8⁻ T-limfocite u autoimunom limfoproliferativnom sindromu; FoxP3⁺ T-limfocite u sindromu IPEX) ili ekspresiju nekih molekula (npr. perforina za familijarni hemofagocitni sindrom, CD18 na granulocitima u sindromu poremećaja adhezije leukocita).

Funkcionalni testovi dostupni u našoj zemlji jesu test limfocitne aktivacije mitogenicima, analiza NK-aktivnosti, fagocitoza i respiracijski prasak, a uvijek ih treba analizirati zajedno s drugim nalazima jer ti testovi ne moraju uvijek nužno uputiti na primarni poremećaj imunosti.

Najčešći pristup za dijagnozu neke PID temeljen je na prepoznavanju kliničkog fenotipa i opisanih laboratorijskih metoda, nakon kojeg slijedi postavljanje indikacije za sekvencioniranje jednog ili više gena kandidata za PID na kojem je ostavljena sumnja. Taj je pristup obično dugotrajan, skup, a katkad i neuspješan. Genetička analiza PID-a nije uvijek informativna budući da se za neke PID ne zna uzročni gen, a za neke ne postoji značajna korelacija između fenotipa i genotipa. Načelno, kod svake osobe koja ima sumnju na teži poremećaj imunosti koju nije moguće stabilizirati bez

vrlo diferentne terapije poput transplantacije koštane srži uvijek nastojimo racionalno postaviti indikaciju za genetičku analizu koju smatramo potrebnom za tzv. definitivnu dijagnozu PID-a. U novije vrijeme genetska se dijagnoza PID-a postavlja naprednim metodama sekvencioniranja (engl. *next generation sequencing* – NGS) kao probirne metode koja omogućuje analizu velikog broja gena i pomaže osobito u onih s atipičnom prezentacijom PID-a, kao i u bolesnika u kojih su prethodne analize pojedinačnih gena bile neinformativne.²¹

„Reumatološka“ terapija za primarne imunodeficijencije

Pristup liječenju PID-a najčešće je onaj u kojem se nastoji ispraviti poremećena sastavnica imunostava. Rano prepoznavanje i liječenje infekcija, a u nekih bolesnika i njihovu profilaksu te supstitucijsku terapiju imunoglobulinima najčešće primjenjujemo u kliničkoj praksi. Međutim, u nekim PID manifestacije bolesti liječe se lijekovima s kojima reumatolozi obično imaju i najviše iskustva kao što su biološki lijekovi. Tablica 3. prikazuje primjere gdje se biološka terapija primjenjuje u primarnim imunodeficijencijama.^{22–24}

TABLICA 3. Primjeri moguće primjene biološke terapije u primarnim imunodeficijencijama (prema referencijama br. 22–24)

TABLE 3. Examples of therapy with biological drugs in primary immunodeficiencies (according to References 22–24)

Biološka terapija	PID	Razlog
etanercept	Obična varijabilna imunodeficijencija	Kožni granulomi
rituksimab	Obična varijabilna imunodeficijencija	Autoimunosne citopenije
anakinra	X-vezana kronična granulomatozna bolest	kolitis, promjene na plućima

Zaključak

Dobro poznavanje primarnih poremećaja imunostava koji se mogu osim najčešćih infekcijskih manifestacija prezentirati i kao autoimunosna bolest važno je za pravilno liječenje tih bolesnika. Premda naizgled zvuči i kontradiktorno, autoimunosne manifestacije potrebno je liječiti imunosupresivnom i imunomodulacijskom terapijom s kojom reumatolozi imaju najviše iskustva. Također se očekuje da će u skoroj budućnosti razumijevanje patomehanizama kojima pojedinačni genski poremećaji dovode do nastanka autoimunosti omogućiti i razvoj novih terapija za autoimunosne bolesti koje sada ne smatramo izlječivima.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

LITERATURA

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A i sur. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35:696–726.
2. Abolhassani H, Rezaei N, Mohammadinejad P, Mirminachi B, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Important differences in the diagnostic spectrum of primary immunodeficiency in adults versus children. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:289–302.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W i sur. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2015;35:727–38.
4. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:599–623.
5. Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *Am J Epidemiol.* 2016;183:403–6.
6. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:E7128–37.
7. Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:731–52.
8. Cervera R, Khamashta MA, Font J i sur. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:299–308.
9. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus.* 2013;22:1286–94.
10. Grimbacher B, Warnatz K, Yong PF, Korganow AS, Peter HH. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:3–17.
11. Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:570–8.
12. Barsalou J, Saint-Cyr C, Drouin E i sur. High prevalence of primary immune deficiencies in children with autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:125–30.
13. Grimbacher B; ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol.* 2014;178 Suppl 1:18–20.
14. Torgerson TR. Immunodeficiency diseases with rheumatic manifestations. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59:493–507.
15. de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Newly recognized Mendelian disorders with rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:511–9.
16. Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46:154–68.
17. Samson M, Audia S, Lakomy D, Bonnotte B, Tavernier C, Ornetti P. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint Bone Spine.* 2011;78:241–5.
18. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2014;13:163–77.
19. Mulders-Manders CM, Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol.* 2015;37:371–6.
20. O’Gorman MR, Zollett J, Bensen N. Flow cytometry assays in primary immunodeficiency diseases. *Methods Mol Biol.* 2011;699:317–35.
21. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. *J Exp Med.* 2014;211:2137–49.
22. Lin JH, Liebhaber M, Roberts RL, Dyer Z, Stiehm ER. Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:878–82.
23. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C i sur. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol.* 2011;155:498–508.
24. de Luca A, Smeekens SP, Casagrande A i sur. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:3526–31.