



# Razvoj imunološkog sustava i izloženost infekcijama

## Development of the immune system and exposure to infections

Alenka Gagro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

### Ključne riječi

INFEKCIJE; PRIROĐENI POREMEĆAJ IMUNOSTI;  
RANO PREPOZNAVANJE; IMMUNOLOŠKA ANALIZA;  
GENETSKA ANALIZA; LIJEČENJE; PREVENCIJA

### Keywords

INFECTIONS; INBORN ERRORS OF IMMUNITY;  
EARLY RECOGNITION; IMMUNOLOGICAL ANALYSIS;  
GENETIC ANALYSIS; TREATMENT; PREVENTION

**SAŽETAK.** Infekcije su jedan od prvih znakova za brojne prirodene poremećaje imunosti. U djece se infekcije vide češće, što najčešće objašnjavamo fiziološkom nezrelošću imunološkog sustava. Racionalna procjena u koje djece treba učiniti daljnja ispitivanja izazov je za svakodnevnu praksu. U ovom preglednom prikazu, uz podsjetnik na osobitosti sazrijevanja imunosti u djece, opisuju se specifičnosti anamneze, statusa, osnovne i složene imunološke obrade te genetske analize u svrhu ranog prepoznavanja djece s infekcijama i prirodnim poremećajem imunosti. Poseban naglasak stavljen je i na promjenu paradigme u prepoznavanju primarnih poremećaja imunosti u djece s infekcijama uobičajenim uzročnicima i teškom kliničkom slikom infekcije. Dobrom suradnjom na svim razinama zdravstvene skrbi za djecu osigurat ćemo, uz pravovremeno prepoznavanje, i pravilno liječenje te prevenciju komplikacija kao i nepovoljnih ishoda bolesti u djece s prirodnim poremećajem imunosti.

**SUMMARY.** Infections are one of the first signs of many inborn errors of immunity. Infections are seen more often in children, which is usually explained by the physiological immaturity of the immune system. Rational assessment of which children should be tested further is a challenge for everyday practice. In this review, along with a reminder of the peculiarities of immune maturation in children, the specifics of history, status, basic and complex immunological analysis as well as genetic testing are described for the purpose of early recognition of children with infections and inborn errors of immunity. Special emphasis was also placed on the paradigm shift in the recognition of these disorders in children with infections by common pathogens and a severe clinical picture of the infection. Through good cooperation at all levels of health care for children, we will ensure, with timely recognition, proper treatment and prevention of complications as well as unfavorable disease outcomes in children with inborn errors of immunity.

U okružju koje vrvi različitim mikroorganizmima kompetentan imunološki sustav ključan je za preživljavanje ljudi kod infekcije.

Naš se imunitet razvija već intrauterino, počevši od primarnih imunoloških organa (timusa nakon šestog, koštane srži nakon 14. tjedna gestacije), sekundarnih imunoloških organa (npr. slezene kao imunokompetentnog organa od 18. tjedna gestacije, no potpuno funkcionalnog nakon druge godine života), pa sve do promjena broja i funkcije različitih stanica nespecifične i specifične imunosti te sinteze i lučenja medijatora (imunoglobulina, citokina, komponenti komplemenata). Urođena imunost igra važnu ulogu u obrani domaćina prepoznavanjem i reagiranjem na molekularne obrasce povezane s mikroorganizmima. Kako djeca odrastaju, specifična (zovemo je još i stečena) imunost sazrijeva i preuzima sve važniju ulogu u borbi protiv infekcija. T-limfociti i B-limfociti koji nose jedinstveno preuređene antigenske receptore prepoznaju specifične mikrobne antigene te nakon prvog kontakta s mikroorganizmom proširuju i posreduju svoje izvršne funkcije kao što je npr. ubijanje stanica zaraženih virusom. Ključno obilježje ishoda preboljele infekcije jest nastanak imunološkog pamćenja koje omogućuje brži

i snažniji odgovor na sljedeći ponovni susret s istim mikroorganizmom. U idealnoj situaciji, specifična imunost nadopunjuje i pojačava urođeni imunitet kako bi pružila učinkovitu i ciljanu eliminaciju mikroorganizama. Međutim, granica između zaštitnog i patološkog odgovora specifične imunosti može biti neuravnotežena jer izostanak kontrole i djelovanja aktiviranih T-limfocita i B-limfocita uzrokuje oštećenje organa ili čak smrt. Budući da do sazrijevanja specifičnih imunoloških odgovora dolazi tijekom prvih nekoliko godina nakon rođenja, mnoge su infekcije teže u dojenčadi i ranom djetinjstvu zbog fiziološke nezrelosti imunost sustava. **Tablica 1** pokazuje primjere razvoja pojedinih sastavnica urođene i stečene imunosti tijekom razvoja fetusa i djeteta.<sup>1,2</sup> Imunokompetentnosti po rođenju značajno pomaže aktivni transplacentalni prijenos majčinih imunoglobulina G (najviše u trećem trimestru) preko neonatalnog FcRn na

### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-6308-6460>  
Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju,  
Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb,  
Ulica Vjekoslava Klaića 16, 10000 Zagreb, e-pošta: [alenka.gagro@gmail.com](mailto:alenka.gagro@gmail.com)

TABLICA 1. OBILJEŽJA RAZLIČITIH SASTAVNICA IMUNOLOŠKOG SUSTAVA U DJECE KOJA OVIŠE O NJIHOVOJ DOBI TE MOGUĆIH POSLJEDICA NA IMUNOKOMPETENTNOST

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF DIFFERENT COMPONENTS OF THE IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN THAT DEPEND ON THEIR AGE AND POSSIBLE CONSEQUENCES ON IMMUNOCOMPETENCE

Vrsta imuniteta Type of immunity	Sastavnica Component	Obilježja Characteristics
Urođena (nespecifična) / Innate (nonspecific)	neutrofil, monociti, makrofazi, dendritičke stanice / neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells	<p>U fetalnoj krvi u periodu od 12. do 19. tjedna gestacije prevladavaju zametne stanice monocita (42–68%), neutrofila (27–41%) i eozinofila (5–30%), no iz njih će nastati zrele, diferencirane stanice u trećem trimestru i/ili po rođenju. / Precursors of monocytes (42–68%), neutrophils (27–41%) and eosinophils (5–30%) predominate in fetal blood in the period from the 12<sup>th</sup> to the 19<sup>th</sup> week of gestation, but they will give rise to mature, differentiated cells in third trimester and/or after birth.</p> <p><b>Neutrofil:</b> značaj porast broja neutrofila neposredno pred porođaj pod učinkom GM-SCF pa je njihov broj u donošenog novorođenčeta kao u odrasle osobe; nakon dva tjedna počinje pad broja neutrofila, no funkcijski su i dalje nezreli (↓ baktericidnost, ↓ aktivacija na bakterijske signale opasnosti, ↓ adhezija za endotel, ↓ kemotaksija). / <b>Neutrophils:</b> significant increase in the number of neutrophils immediately before delivery is under the effect of GM-SCF, so their number in a full-term newborn is the same as in an adult; after two weeks, the number of neutrophils begins to decline, but they are still functionally immature (↓ bactericidal, ↓ activation to bacterial danger signals, ↓ adhesion to the endothelium, ↓ chemotaxis).</p> <p><b>Monociti i makrofazi:</b> nezreli tijekom ranog djetinjstva (↓ TLR4, ↓ lučenje proupalnih citokina (TNF/IL-1/IL-6) do 3. godine života, a ostalih citokina (IL-12, IFN-gama) do adolescencije, ↓ cijeljenje tkiva, ↓ fagocitoza, ↓ porast reaktanata akutne faze u infekciji). / <b>Monocytes and macrophages:</b> immature during early childhood (↓ TLR4, ↓ secretion of pro-inflammatory cytokines (TNF/IL-1/IL-6) until the age of 3 years, and other cytokines (IL-12, IFN-gamma) until adolescence, ↓ reduced tissue healing, ↓ phagocytosis, ↓ increase in acute phase reactants during infection).</p> <p><b>Dendritičke stanice:</b> viši rizik od sklonost infekcijama salmonelom, virusima (RSV, CMV, HSV) i mikobakterijama:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mijeloidne: ↓ u umbilikalnoj krvi, ↓ ekspresija MHC-II, CD80, CD86, ↓ lučenje IL-12 – sklonost infekcijama salmonelom, virusima i mikobakterijama</li> <li>• Plazmatoidne: ↓ lučenje interferona alfa i beta nakon aktivacije TLR7 i TLR9</li> </ul> <p>/ <b>Dendritic cells:</b> higher risk of susceptibility to infections with salmonella, viruses (RSV, CMV, HSV) and mycobacteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myeloid: ↓ in umbilical blood, ↓ expression of MHC-II, CD80, CD86, ↓ secretion of IL-12</li> <li>• Plasmacytoid: ↓ secretion of alpha and beta interferons after activation of TLR7 and TLR9</li> </ul>
	Ekspresija HLA / HLA expression	↓ do 20. tjedna gestacije/ ↓ until the 20 <sup>th</sup> week of gestation
	Antimikrobni peptidi (defenzini, surfaktant katelicidin) / Antimicrobial peptides (defensins, surfactant cathelicidin)	<p><b>Crijevo:</b> Panethove stanice luče defenzine u lumen crijeva gdje ograničavaju množenje patogenih mikroorganizama. / <b>Intestine:</b> Paneth cells secrete defensins into the intestinal lumen where they limit the multiplication of pathogenic microorganisms.</p> <p><b>Surfaktant:</b> kolektini SP-A i SP-D vežu mikroorganizme (bakterije, viruse, gljive) ili njihove dijelove te alergene. Lučenje: SP-A već nakon 20. tjedna gestacije, SP-D u trećem trimestru. / <b>Surfactant:</b> collectins SP-A and SP-D bind microorganisms (bacteria, viruses, fungi) or their parts and allergens. Secretion: SP-A already after the 20th week of gestation, SP-D in the third trimester.</p> <p><b>Vernix caseosa</b> u donošene novorođenčadi: dokazani alfa-defenzini i katelicidin LL-37 – zaštitni omotač koji štiti novorođenče od mogućih bakterijskih infekcija. / <b>Vernix caseosa</b> in full-term newborns: proven alpha-defensins and cathelicidin LL-37 – a protective coating that protects the newborn from possible bacterial infections.</p>
	NK-stanice / NK-cells	Po rođenju veliki broj stanica, zatim pad i potom postupni porast do broja sličnog u odraslih oko 5. godine života; ↓ broj granula kao i količina različitih molekula (perforina i granzima) koji su važni za funkciju NK-stanica; ↓ citotoksičnost prvih nekoliko godina života manja nego u odraslih. Posljedica: novorođenčad i dojenčad prijemčiva za virusne infekcije (npr. HSV). / At birth, a large number of cells, then a decline and then a gradual increase to a similar number in adults around the age of 5; ↓ the number of granules as well as the amount of different molecules (perforin and granzyme) that are important for the function of NK cells; ↓ cytotoxicity in the first few years of life is lower than in adults. Consequence: newborns and infants susceptible to viral infections (eg HSV).
	Complement / Complement	Sustav komplementa razvija se od 28. tjedna gestacije; koncentracije gotovo svih komponenti komplementa u novorođenčadi oko 10 – 80% one u odraslih, značajan porast prvih sedam dana po porodu; koncentracija nekih komponenti komplementa (C3 i C5) niža je u djece niske porođajne mase. Posljedica: sklonost bakterijskim i gljivičnim infekcijama. / The complement system develops from the 28th week of gestation; concentrations of almost all complement components in newborns are about 10–80% of those in adults, a significant increase in the first seven days after birth; the concentration of some complement components (C3 and C5) is lower in children with low birth weight. Consequence: risk for bacterial and fungal infections.

TABLICA 1. NASTAVAK  
TABLE 1. CONTINUED

Vrsta imuniteta Type of immunity	Sastavnica Component	Obilježja Characteristics
	Pređočavanje peptidnih antigena T-limfocitima / Presentation of peptide antigens to T-lymphocytes	↓ molekula (npr. ICAM-1 i HLA-II) nužnih za aktivaciju T-limfocita dendritičkim stanicama. / ↓ molecules (eg ICAM-1 and HLA-II) necessary for the activation of T-lymphocytes by dendritic cells.
	Reakcija na polisaharidne (o timusu neovisne) antigene / Reaction to polysaccharide (thymus-independent) antigens	Odgodena iza druge godine života; ↓ lučenje IgG2 u male djece zbog nezrelih B-limfocita, različite stanične organizacije u marginalnoj zoni slezene i poremećaja dendritičkih stanica i makrofaga koji luče inhibicijske citokine te tako onemogućavaju adekvatnu aktivaciju B-limfocita. Posljedica: sklonost infekcijama bakterijama s puno polisaharida (npr. pneumokok, meningokok, hemofilus). / Postponed after the second year of life; ↓ secretion of IgG2 in young children due to immature B-lymphocytes, different cellular organization in the marginal zone of the spleen and disorders of dendritic cells and macrophages that secrete inhibitory cytokines and thus prevent adequate activation of B-lymphocytes. Consequence: tendency to infections with bacteria with plenty polysaccharides (eg pneumococcus, meningococcus, hemophilus).
	T-limfociti / T-lymphocytes	Novorođenčad kod poroda ima visoki udio djevičanskih T-limfocita (CD45RA+); ↓ IL-2 nužnog za klonsku ekspanziju T-limfocita; adekvatan broj i funkcija prirodnih regulacijskih limfocita T (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> ) ubrzo nakon rođenja; ↓ lučenje brojnih citokina (npr. sekrecija IFN-gama nakon prve do pete godine života kao u odraslih); CD4+ T-limfociti: slabije pomažu B-limfocitima lučiti antitijela; CD8+ T-limfociti funkcionalno sazrijevaju od 9. do 12. mjeseca života; dominacija T2-tipa limfocita (predominantno luče IL-4) do kraja prve godine života. Posljedica: nedovoljno razvijena specifična imunost – sklonost težim i ponavljajućim infekcijama. T-limfociti novorođenčeta i dojenčeta luče značajno manje citokina, osobito onih Th1-tipa, kao što je IFN-gama – važno za razumijevanje težine i ponavljanja različitih infekcija u male djece te razvoj imunosti na cjepiva. / Newborns at birth have a high proportion of naive T-lymphocytes (CD45RA+); ↓ IL-2 necessary for the clonal expansion of T-lymphocytes; adequate number and function of innate regulatory T lymphocytes (CD4+CD25high) shortly after birth; ↓ secretion of numerous cytokines (eg secretion of IFN-gamma after the first to fifth year of life as in adults); CD4+ T-lymphocytes: ↓ help B-lymphocytes to secrete antibodies; CD8+ T-lymphocytes functionally mature from 9–12 months of life; predominance of T2-type lymphocytes (predominantly secrete IL-4) until the end of the first year of life. Consequence: insufficiently developed specific immunity – tendency to more severe and recurrent infections T-lymphocytes of newborns and infants secrete significantly less cytokines, especially those of the Th1 type, such as IFN-gamma – important for understanding the severity and recurrence of various infections in young children and the development of immunity on vaccines.
	B-limfociti / B-lymphocytes	Lučenje imunoglobulina počinje nakon 10. tjedna (IgM, IgG, IgD, IgA) i 11. tjedna (IgE). Po porodu, razine serumskih imunoglobulina rastu tijekom djetinjstva, kao i njihova avidnost te poluvrijeme života. Posljedica: kontrola infekcija poremećena u male djece (npr. neutralizacija i opsonizacija bakterija, aktivacija komplementa). / Secretion of immunoglobulins begins after the 10th week (IgM, IgG, IgD, IgA) and the 11th week (IgE). After birth, serum immunoglobulin levels increase throughout childhood, as do their avidity and half-life. Consequences: impaired infection control in young children (eg neutralization and opsonization of bacteria, complement activation).

Kratice / Abbreviations: C – od engl. *complement*; CMV – citomegalovirus / cytomegalovirus; GM-SCF – od engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; HLA – od engl. *human leukocyte antigens*; HSV – herpes simpleks virus / herpes simplex virus; ICAM-1 – od engl. *intercellular adhesion molecule 1*; IFN-gama – interferon gama / interferon gamma; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin; IL-interleukin; LL-37 – katelicidin / cathelicidin; MHC-II – od engl. *major histocompatibility complexes*; RSV – respiracijski sincijski virus / respiratory syncytial virus; SP – od engl. *surfactant protein*; TLR – od engl. *toll-like receptor*; TNF – od engl. *tumor necrosis factor*

sinciotrofoblastima. Najbolje se transportiraju antitijela na Gram+ bakterije i na viruse. Majčina IgG antitijela prisutna su do najkasnije 12. – 18. mjeseca života (najčešće 6. – 9. mjeseca). U majčinom mlijeku također se nalazi i majčin IgA koji je dopunska zaštita

protiv infekcija gastrointestinalnog sustava, a manje učinkovita u respiracijskim infekcijama.<sup>3</sup> Postoje i dokazi o prijenosu T-limfocita vertikalnim prijenosom, što dodatno pojačava otpornost na infekciju fetusa i novorođenčeta.<sup>3</sup>

## Najčešća obilježja infekcija tijekom djetinjstva: što je prihvatljivo, a što nije?

Infekcije u djetinjstvu česte su, no u većine samooograničavajuće pa je racionalna procjena u koje djece treba učiniti daljnja ispitivanja izazov za svakodnevnu pedijatrijsku praksu.<sup>4</sup> U svrhu podizanja svjesnosti o mogućem prirođenom poremećaju imunosti kao uzroku sklonosti infekcijama u djece (kasnije razvijeni i za odrasle) najčešće koristimo popis deset znakova upozorenja Zaklade Jeffrey Modell (tablica 2).<sup>5</sup>

TABLICA 2. DESET UPOZORAVAJUĆIH ZNAKOVA ZA UROĐENE POREMEĆAJE IMUNOSTI U DJECE PREMA ZAKLADI JEFFREY MODELL<sup>5</sup>

TABLE 2. THE TEN WARNING SIGNS OF INBORN ERRORS OF IMMUNITY ACCORDING TO THE JEFFREY MODELL FOUNDATION<sup>5</sup>

1.	Četiri ili više novih infekcija uha unutar jedne godine / Four or more new ear infections within 1 year
2.	Dvije ili više ozbiljnih infekcija sinusa unutar jedne godine / Two or more serious sinus infections within 1 year
3.	Dva ili više mjeseci na antibioticima s malim učinkom / Two or more months on antibiotics with little effect
4.	Dvije ili više epizoda upale pluća unutar jedne godine / Two or more episodes of pneumonia within 1 year
5.	Neuspjeh u napredovanju kod dojenčeta / Failure to thrive in an infant
6.	Ponavljajući duboki apscesi kože ili unutarnjih organa / Recurrent deep skin, or internal organ abscesses
7.	Perzistentna oralna kandidijaza ili gljivične infekcije kože / Persistent oral candidiasis or fungal skin infections
8.	Potreba za intravenskim antibioticima za uklanjanje infekcija / Need for intravenous antibiotics to clear infections
9.	Dvije ili više duboko ukorijenjenih infekcija, uključujući septikemiju / Two or more deep seated infections, including septicaemia
10.	Obiteljska anamneza za urođene greške imunosti / A family history of inborn errors of immunity

Postojanje jednog ili više od navedenih znakova trebalo bi postaviti sumnju na mogući prirođeni poremećaj imunosti. Specifičnost tih deset znakova procjenjuje se na oko 70%.<sup>6</sup> Naime, sklonost infekcijama u djece može biti značajno izmijenjena i u onih sa stanjima i bolestima u kojima dolazi do tzv. sekundarnog poremećaja imunosti i može biti posljedica same bolesti (npr. hipogamaglobulinemija u nefrotskom sindromu zbog gubitka bjelančevina mokraćom) ili može nastati jatrogeno (npr. hipogamaglobulinemija zbog liječenja teških oblika nefrotskog sindroma rituksimabom).<sup>7</sup> Podatci iz europskog registra bolesnika s urođenim poremećajem imunosti o početnim manifestacijama bolesti pomogli su nam da prepoznamo i druge upozoravajuće znakove kao što su alergijske i autoimunsne manifestacije te maligne bolesti.<sup>8</sup> Slijedom navede-

noga u budućnosti ćemo svjedočiti unaprjeđenju i proširenju upozoravajućih znakova za prirodne poremećaje imunosti.<sup>6</sup>

## Broj i težina infekcija: što je prihvatljivo, a što nije?

Stručno mišljenje sugerira da je 6 – 10 samooograničavajućih virusnih infekcija godišnje unutar normalnog raspona.<sup>4</sup> Zimi se mogu očekivati češće respiracijske infekcije koje mogu trajati jedan do dva tjedna. Stoga se može činiti da dijete nije dobro veći dio zimskog razdoblja. Poznato je da mala djeca s braćom i sestrama, djeca koja pohađaju vrtić i ona koja su izložena pušenju ili žive u siromašnim područjima imaju veći broj infekcija u usporedbi s djecom koja nemaju te čimbenike rizika, no većina njih neće imati urođeni poremećaj imunosti.<sup>9,10</sup>

Osim broja infekcija, sumnju na mogući poremećaj imunosti treba pobuditi i težina infekcije. Već se i iz deset upozoravajućih znakova Zaklade Jeffrey Modell razaznaje koje su to infekcije (tablica 2).

## Vrsta mikroorganizma koji uzrokuje infekciju

Istraživanjima otpornosti na infekcije za mnoge od njih poznat je čimbenik koji je ključan za obranu i oporavak od infekcije. Slijedom tih spoznaja, poznavanje vrste mikroorganizma za koju dijete ima sklonost ili težu prezentaciju infekcije može značajno pomoći u razumijevanju mogućeg uzroka sklonosti infekciji zbog poremećaja imunostava te pomoći pri odabiru primjerene imunološke obrade. Primjeri uzročnika i ključnih sastavnica imunostava potrebnih za kontrolu infekcije prikazani su u tablici 3.

## Infekcije u određenim organima

Preporuke za sumnju i obradu djece s infekcijama koje zahvaćaju određene organe mogu biti od koristi svim liječnicima, a posebno odgovarajućim užitim specijalistima u postavljanju sumnje na poremećaj imunosti. Tablica 4 prikazuje dijagnostičke znakove za dijagnozu prirođenih poremećaja imunosti na temelju infekcije u određenim organima.<sup>11</sup>

## Promjena paradigme u promišljanju o poremećaju imunosti zbog infekcije

Novije spoznaje o sklonosti teškim infekcijama i otkriće poremećaja imunosti koje tu prijemčivost određuju značajno su promijenile paradigmu u našem pristupu razumijevanju tih poremećaja.<sup>12</sup> Tablica 5 prikazuje obilježja tri grupe prirođenih poremećaja imunosti, njihove karakteristike i različitosti te primjere. Primarne imunodeficijencije obuhvaćaju > 550 mono-

TABLICA 3. KLJUČNA IMUNOLOŠKA KOMPONENTA ZA KONTROLU INFEKCIJE NAVEDENIM MIKROORGANIZMIMA  
TABLE 3. CRITICAL IMMUNE COMPONENT RELEVANT FOR CONTROL OF INFECTION TO THE LISTED MICROORGANISMS

	T-limfociti T-lymphocytes	B-limfociti B-lymphocytes	Granulociti Granulocytes	Komplement Complement	Interferon i pridruženi signalni putovi Interferon and associated signaling pathways
Bakterije / Bacteria	mikobakterije / mycobacteria	streptokoki stafilokoki hemofilus / streptococci staphylococci hemophilus	stafilokoki <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Nocardia</i> / staphylococci <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Nocardia</i>	<i>Neisseria</i> <i>Escherichia coli</i> / <i>Neisseria</i> <i>Escherichia coli</i>	
Virusi / Viruses	citomegalovirus, Epstein-Barr virus, virus <i>varicella zoster</i> , enterovirus / citomegalovirus, Epstein-Barr virus, <i>varicella</i> <i>zoster</i> virus, enterovirus	enterovirus			influenza rinovirus virus <i>Herpes simplex</i> SARS-CoV-2 / Influenza Rhinovirus Herpes simplex virus, SARS-CoV-2
Gljive i paraziti / Fungi and parasites	kandida, giardia, kriptosporidij, <i>Pneumocystis jiroveci</i> / <i>Candida</i> , giardia, cryptosporidia <i>Pneumocystis jiroveci</i>	giardia, kriptosporidij / giardia, cryptosporidia	kandida <i>Aspergillus</i> / <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>		

genskih prirodnih poremećaja imunosti koji ometaju obranu domaćina od različitih mikroorganizama. Te su bolesti povezane s jasnim odstupanjima u imunološkim testovima te imaju visoku ili potpunu imunološku i kliničku manifestaciju. Drugu grupu čine tzv. mendelske infekcije u koje ubrajamo barem pet monogenih poremećaja imunosti koji ometaju obranu domaćina od jednog ili nekoliko uzročnika infekcije, od kojih su najčešće one uzrokovane mikobakterijama. Te infekcije bile su idiopatske sve dok otkriće gena koji uzrokuje bolest nije dovelo do prepoznavanja imunoloških abnormalnosti. Napretkom imunologije i genetike otkrivene su i tzv. monogenske infekcije s najmanje deset monogenih prirodnih poremećaja imunosti koji ometaju obranu domaćina od jednog ili nekoliko uzročnika infekcije. Te su infekcije obično bile idiopatske sve do otkrića gena koji uzrokuju bolest. Njihova penetracija je niska, što objašnjava činjenicu da su ove infekcije obično sporadične, za razliku od obiteljskih.

### Imunološka (hetero)anamneza

Detaljna opća anamneza uz klinički status i dalje predstavlja temelj dobre medicinske prakse u prepoznavanju teško bolesnog djeteta, pa tako i onog koje možda ima poremećaj imunosti zbog infekcije. Postavljanje dopunskih pitanja o samim infekcijama, ali i pridruženim neinfekcijskim tegobama koje također

mogu uputiti na poremećaj imunosti vještina je koju kontinuirano razvijamo tijekom svoga stručnog razvoja. Uz već spomenutih deset znakova za prirodne poremećaje imunosti (tablica 2), sada je tijekom uzimanja anamneze ključno ustvrditi ima li dijete i teški oblik ekcema, alergije, dijagnozu autoimunosne bolesti i/ili hematoonkološku bolest.<sup>13</sup>

Tablica 6 prikazuje primjere pitanja u anamnezi koja postavljamo na početku, kao i tijekom praćenja djeteta sa sumnjom na poremećaj imunosti i učestalim infekcijama.

### Imunološki status u djeteta s infekcijom

Uz opću i ciljanu anamnezu, potrebno je učiniti i detaljan pregled djeteta. U tablici 7 navedeni su nalazi u statusu koji mogu pomoći u prepoznavanju infekcija povezanih s prirodnim poremećajem imunosti.

### Laboratorijska obrada

Racionalna laboratorijska obrada učinjena tijekom infekcije i potom po oporavku od infekcije ključan je korak u postavljanju sumnje na prirodni poremećaj imunosti.<sup>14,15</sup> U neke djece već nam i osnovni hematološki i biokemijski testovi mogu pokazati ključne nalaze nakon kojih ćemo postaviti sumnju na mogući poremećaj imunosti (tablica 8).<sup>14</sup>

TABLICA 4. DIJAGNOSTIČKI ZNAKOVI ZA DIJAGNOZU PRIROĐENIH POREMEĆAJA IMUNOSTI NA TEMELJU INFEKCIJE U ODREĐENIM ORGANIMA<sup>11</sup>TABLE 4. DIAGNOSTIC CLUES FOR INBORN ERRORS OF IMMUNITY (IEI) DIAGNOSIS BASED OF INFECTION IN SPECIFIED ORGANS<sup>11</sup>

Organ / Organ	Vrsta infekcije / Type of infection	Urođena greška imunosti / Inborn error of immunity
Respiracijski / Respiratory	Pneumonija / Pneumonia	XLA, CVID, CGD, SIgAD, CID, nedostatak komplementa, PAD, X-vezani HIGM, WAS, nedostatak NEMO, defekti prezentacije antigena, nedostatak ADA, plućna alveolarna proteinozoza (zbog nedostatka CSF2RA i GATA2), AT, NBS, PLAID, smanjena razina IgG2 u serumu / XLA, CVID, CGD, SIgAD, CID, complement deficiency, PAD, X-linked HIGM, WAS, NEMO deficiency, defects of antigen presentation, ADA deficiency, pulmonary alveolar proteinosis (due to CSF2RA and GATA2 deficiency), AT, NBS, PLAID, reduced serum IgG2 level
	Bronhiektazije / Bronchiectasis	PAD, CF, CGD, Bloomov sindrom, nedostatak PGM3, CHH, HIES, PCD, CVID, Ig GSD, poremećaji prezentacije antigena / PAD, CF, CGD, Bloom syndrome, PGM3 deficiency, CHH, HIES, PCD, CVID, Ig GSD, defects of antigen presentation
	Bronhitis / Bronchitis	CVID, XLA, nedostatak IgG3, nedostatak IgG4, SIgAD, defekti prezentacije antigena / CVID, XLA, IgG3 deficiency, IgG4 deficiency, SIgAD, defects of antigen presentation
Uho, nos, grlo / Ear, Nose, Throat	Faringitis / Pharyngitis	HIES, SIgAD, SCID
	Mastoiditis / Mastoiditis	SIgAD, SAD, SCID, WAS, XLA, CVID, CGD
	Parotitis / Parotitis	SIgAD, izolirani nedostatak potklase IgG3, CVID / SIgAD, isolated IgG3 subclass deficiency, CVID
	Upala srednjeg uha / Otitis media	SIgAD, CVID, WAS, SCID, defekti komponenti komplementa (C2, C3, H, I, P), THI, (Ig GSD), PCD, HIES, XLA, PAD, DGS / SIgAD, CVID, WAS, SCID, defects of complement components (C2, C3, H, I, P), THI, (Ig GSD), PCD, HIES, XLA, PAD, DGS
	Ponavljajuće upale vanjskog zvučnog voda / Recurrent otitis externa	XLA, CGD
	Rinitis / Rhinitis	SIgMD, CGD
	Sinusitis / Sinusitis	Deficit komplementa, DGS, XLA, SIgAD, PCD, CF, HIES, CVID, SAD, SCID, AT / Complement deficiency, DGS, XLA, SIgAD, PCD, CF, HIES, CVID, SAD, SCID, AT
	Tonzilitis / Tonsillitis	X-vezani HIGM, CVID, APDS, SIgAD, SCID / X-linked HIGM, CVID, APDS, SIgAD, SCID
Oko / Eye	Konjunktivitis / Conjunctivitis	SIgAD, SIgMD, WAS, APECED, LAD tip I, XLA SIgAD, SIgMD, WAS, APECED, LAD type I, XLA
	Blefarokonjunktivitis / Blepharokeratoconjunctivitis	CGD
	Blefaritis / Blepharitis	HIES, SIgMD
	Ponavljajući ječmenac uzrokovan stafilokokom / Recurrent staphylococcal hordeola	SIgMD
Koža / Skin	Kožne virusne infekcije / Skin viral infections	Nedostaci CARD11, LCK, NEMO, GATA2, STK4, DOCK8, STAT2, STAT1 GOF, Nethertonov sindrom, WHIM sindrom, WILD sindrom / CARD11, LCK, NEMO, GATA2, STK4, DOCK8, STAT2 deficiencies, STAT1 GOF, Netherton syndrome, WHIM syndrome, WILD syndrome
	Akne, cellulitis / Acne, Cellulitis	CGD
	Čirevi, apscesi mekih tkiva / Boils, soft tissue abscesses	CGD, HIES, LAD
	Nokti (kandidijaza) / Nails (candidiasis)	CMC, APECED
Gastrointestinalni / Gastrointestinal	Gastritis / Gastritis	CVID, APECED

TABLICA 4. NASTAVAK  
TABLE 4. CONTINUED

Organ / Organ	Vrsta infekcije / Type of infection	Urođena greška imunosti / Inborn error of immunity
	Hepatitis / Hepatitis	APDS, APECED, IPEX, X-povezani HIGM, STAT1 GOF, STAT3 GOF / APDS, APECED, IPEX, X-linked HIGM, STAT1 GOF, STAT3 GOF
	Gnojni jetreni apscesi / Pyogenic liver abscess	PLS, CGD
	Infekcije gljivama / Fungal infections	STAT3-HIES
	Lamblijaza / Giardiasis	SIgAD, XLA
	Infekcija kriptosporijama / Cryptosporidiosis	SCID, CID, CVID, nedostatak MHC klase II, hiper IgM sindrom, nedostatak IL-21R / SCID, CID, CVID, MHC class II deficiency, hyper IgM syndrome, IL-21R deficiency
	Strongiloidoza / Strongyloidiasis	SIgAD
	Dijareja / Diarrhea	CGD, XLA, SCID, CHH, CVID, defekti prezentacije antigena / CGD, XLA, SCID, CHH, CVID, defects of antigen presentation
Zglobovi / Joints	Septički artritis / Septic arthritis	XLA, CVID
	Osteomijelitis baze lubanje uzrokovan gljivama / Fungal osteomyelitis of the skull base	nedostatak MPO / MPO deficiency
	Osteomijelitis / Osteomyelitis	CGD, XLA
Usna šupljina / Mouth	Gingivitis / Gingivitis	nedostatak neutrofila, CGD / neutrophil deficiency, CGD
	Stomatitis / Stomatitis	HIGM, ciklička neutropenija, CGD / HIGM, cyclic neutropenia, CGD
	Periodontitis / Periodontitis	CHD, LAD tip I, PLS / CHD, LAD type I, PLS
Središnji živčani sustav (SŽS) / Central nervous system (CNS)	Meningitis / Meningitis	PAD, XLA, WAS, HIES s nedostatkom DOCK8, nedostatkom komplementa / PAD, XLA, WAS, HIES with DOCK8-deficiency, complement deficiency
	Virusni encefalitis / Viral encephalitis	Nedostaci TLR3, UNC93B1, TRAF3, TRIF, TBK1 / TLR3, UNC93B1, TRAF3, TRIF, TBK1 deficiencies
	Spontana kandidijaza SŽS-a / Spontaneous CNS candidiasis	Nedostatak CARD9 / CARD9 deficiency

Kratice / Abbreviations: ADA – nedostatak adenozin deaminaze / adenosine deaminase deficiency; AID – citidin deaminaza izazvana aktivacijom / activation-induced cytidine deaminase; APDS – sindrom aktivirane fosfoinozid 3-kinaze  $\delta$  / activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome; APECED – autoimuna poliendokrinopatija kandidijaza ektodermalna distrofija / autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy; AT – ataksija-telangiektazija / ataxia-telangiectasia; CGD – kronična granulomatozna bolest / chronic granulomatous disease; CHH – hipoplazija hrskavice i dlake / cartilage-hair hypoplasia; CMC – kronična mukokutana kandidijaza / chronic mucocutaneous candidiasis; CVID – uobičajena varijabilna imunodeficijencija / common variable immunodeficiency; DGS – DiGeorgeov sindrom / DiGeorge syndrome; GOF – dobitak funkcije / gain-of-function; HIES – hiper-IgE sindrom / hyper-IgE syndrome; HIGM – hiper-IgM sindrom / hyper-IgM syndrome; Ig GSD – nedostatak podklase IgG / IgG subclass deficiency; IPEX – imunološka disregulacija poliendokrinopatija enteropatija X-vezana / immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked; LAD – nedostatak adhezije leukocita / leukocyte adhesion deficiency; MHC – nedostatak glavnog histokompatibilnog kompleksa I / major histocompatibility complex I deficiency; MPO – nedostatak mijeloperoksidaze / myeloperoxidase deficiency; NBS – Nijmegen sindrom loma / Nijmegen breakage syndrome; PAD – primarni nedostatak antitijela / primary antibody deficiency; PCD – primarna cilijarna diskinezija / primary ciliary dyskinesia; PGM3 – nedostatak fosfoglukomutaze-3 / phosphoglucomutase-3 deficiency; PLC $\gamma$ 2 – fosfolipid-specifična fosfolipaza C- $\gamma$ 2-povezana s nedostatkom protutijela i imunološkom disregulacijom (PLAID) / phospholipid-specific phospholipase C- $\gamma$ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (PLAID); SAD – nedostatak specifičnih antitijela / specific antibody deficiency; SCID – teška kombinirana imunodeficijencija / severe combined immunodeficiency; SIgAD – selektivni nedostatak imunoglobulina A / selective immunoglobulin A deficiency; SigMD – selektivni nedostatak IgM / selective IgM deficiency; THI – prolazna hipogamaglobulinemija dojenačke dobi / transient hypogammaglobulinemia of infancy; WAS – Wiskott-Aldrichov sindrom / Wiskott-Aldrich syndrome; WHIM – bradavice, hipogamaglobulinemija, infekcije i sindrom mijelokateksije / warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome; WLD – bradavice, depresivni stanično posredovani imunitet, primarni limfedem i sindrom anogenitalne displazije / warts, depressed cell-mediated immunity, primary lymphedema, and anogenital dysplasia syndrome; XIAP – X-vezani inhibitor nedostatka apoptoze / X-linked inhibitor of apoptosis deficiency; XLA – X-vezana agamaglobulinemija, također poznata kao Brutonova agamaglobulinemija / X-linked agamaglobulinemia, also known as Bruton's agamaglobulinemia; XLP – X-vezana limfoproliferativna bolest / X-linked lymphoproliferative disease

TABLICA 5. TRI GRUPE PRIROĐENIH POREMEĆAJA IMUNOSTI U PODLOZI TEŠKIH INFEKCIJA<sup>12</sup>TABLE 5. THREE CATEGORIES OF INBORN ERRORS OF IMMUNITY UNDERLYING SEVERE INFECTIOUS DISEASES<sup>12</sup>

Obilježja Characteristics	Primarne imunodeficiencije Primary immunodeficiencies	Mendelske infekcije Mendelian infections	Monogenske infekcije Monogenic infections
Broj bolesnika / Number of patients	poznat (srednji) / known (intermediate)	poznat (mali) / known (small)	nepoznat (velik?) / unknown (large?)
Obiteljski slučajevi / Familial cases	Često / Common	Često / Common	Rijetko (sporadično) / Rare (sporadic)
Penetracija / Penetrance	Visoka ili potpuna / High or complete	Visoka ili potpuna / High or complete	Niska / Low
Dob kod početka / Age at onset	Djeca >> odrasli / Children >> adults	Djeca >> odrasli / Children >> adults	Djeca ili odrasli / Children or adults
Broj uzročnika infekcije / Number of infectious agents	Velik / High	Jedan (ili nekoliko) / Single (or a few)	Jedan / Single
Broj infekcijskih epizoda / Number of infectious episodes	Velik (akutne ili kronične) / High (acute or chronic)	Mali ili velik / Low or high	Mali / Low
Vrsta infekcije / Infectious diseases	Rijetki uzročnici, oportunističke infekcije / Often rare, opportunistic	Rijetke, idiopatske / Rare, idiopathic	Česta / Common
Imunološka odstupanja / Immunological abnormalities	Prije otkrića gena / Before gene discovery	Nakon otkrića gena / After gene discovery	Nakon otkrića gena / After gene discovery
Uključene vrste stanica / Cell types involved	Leukociti / Leukocytes	Leukociti ili druge vrste stanica (npr. keratinociti i CIB1) / Leukocytes or other cell types (e.g. keratinocytes and CIB1)	Leukociti ili druge vrste stanica (npr. kortikalni neuroni i TLR3) / Leukocytes or other cell types (e.g. cortical neurons and TLR3)
Drugi klinički fenotipovi / Other clinical phenotypes	Često (autoimunost, alergija, autoinflamacija, rak, drugo) / Common (autoimmunity, allergy, autoinflammation, cancer, others)	Rijetko (sindromske forme) / Rare (syndromic forms)	Vrlo rijetko / Very rare
Primjeri (vidi slike) / Examples (see Figures)	AR SCID i varijacije u RAG1 XR agamaglobulinemija i BTK AD kongenitalna neutropenija / AR SCID and variations in RAG1 XR agamaglobulinemia and BTK AD congenital neutropenia	AR EV i varijacije u CIB1 XR EBV bolest i SAP AD MSMD i IFNGR1 / AR EV and variations in CIB1 XR EBV disease and SAP AD MSMD and IFNGR1	(AR) teški pneumonitis uzrokovan gripom i varijacije u IRF7 (XR) invazivna pneumokokna bolest i NEMO (AD) HSE i TLR3 / (AR) severe influenza pneumonitis and variations in IRF7 (XR) invasive pneumococcal disease and NEMO (AD) HSE and TLR3

Kratice / Abbreviations: AD – autosomno dominantno / autosomal dominant; AR – autosomno recesivno / autosomal recessive; BTK – Brutonova tirozin kinaza / Bruton's tyrosine kinase; CIB1 – vezanje kalcija i integrina 1 / calcium and integrin binding 1; EBV – Epstein-Barr virus, EV – enterovirus; HSE – *Herpes simplex encephalitis*; IFNGR1 – interferon gama receptor 1 / Interferon gamma receptor 1; IRF7 – interferonski regulacijski čimbenik 7 / Interferon regulatory factor 7; MSMD – mendelska osjetljivost na mikobakterijsku bolest / Mendelian susceptibility to mycobacterial disease; NEMO – nuklearni faktor – $\kappa$ B esencijalni modulator / nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator; RAG1 – gen koji aktivira rekombinaciju 1 / recombination activating gene 1; SAP – protein povezan sa SLAM / SLAM-associated protein; SCID – teška kombinirana imunodeficiencija / severe combined immunodeficiency; TLR3 – Tollu sličan receptor 3 / Toll-like receptor 3; XR – za X-kromosom vezano recesivno / X-chromosome recessive

### Dopunska imunološka obrada

Dopunska probirna imunološka obrada u djeteta s infekcijama koje su nam pobudile sumnju na poremećaj imunosti uključuje analizu komplementa i serumskih imunoglobulina.<sup>15</sup>

Probir sustava komplementa uključuje testove za klasični put komplementa (CH50), alternativni put

(AH50) i put lektina koji veže manozu (MBL). Nizak CH50 i normalan AH50 sugeriraju rani nedostatak klasične komponente komplementa (C1, C2 i C4). Nizak AH50 s normalnim CH50 ukazuje na nedostatak ranih alternativnih faktora puta komplementa (faktor B, faktor D i properdin). Nizak AH50 i nizak CH50 sugeriraju uobičajeni nedostatak terminalnog komplementa (C3, C5, C6, C7, C8 ili C9). Ako su i



TABLICA 6. PRIMJERI PITANJA U ANAMNEZI KOJA POSTAVLJAMO NA POČETKU, KAO I TIJEKOM PRAĆENJA DJETETA SA SUMNJOM NA POREMEĆAJ IMUNOSTI I UČESTALIM INFEKCIJAMA

TABLE 6. EXAMPLES OF QUESTIONS IN THE HISTORY THAT WE ASK AT THE BEGINNING, AS WELL AS DURING THE FOLLOW-UP OF A CHILD WITH A SUSPECTED IMMUNE DISORDER AND INCREASED NUMBER OF INFECTIONS

U kojoj su dobi djeteta infekcije započele? / At what age did the child's infections start?	
O samim infekcijama: / About the infections themselves:	
	Koliko česte i koje težine su bile infekcije? / How often and how severe were the infections? Koja je bila lokalizacija infekcija? / What was the localization of the infections? Jesu li izolirani uzročnici i koji su bili? / Have the causative agents been isolated and what were they?
O učinku terapije: / About the effect of therapy:	
	Kakav je bio učinak antimikrobne terapije? / What was the effect of antimicrobial therapy?
	Je li antimikrobna terapija davana i.v.? / Was antimicrobial therapy administered i.v.?
Je li bilo mogućih komplikacija prethodnih infekcija? / Were there possible complications from previous infections?	
Je li dijete imalo reakcija na cijepljenje i to osobito živim cjepivima? / Has the child had a reaction to vaccinations, especially live vaccines?	
Napreduje li dijete dobro unatoč infekcijama? / Is the child progressing well despite the infections?	
Postoje li slične bolesti u obitelji ili konsangvinitet? / Are there similar diseases in the family or consanguinity?	

CH50 i AH50 normalni, a kliničar i dalje sumnja na nedostatak komplementa, indiciran je funkcionalni test MBL za probir nedostatka MBL.<sup>16</sup>

Određivanje serumskih imunoglobulina M, G, A, E i D i dobiveni nalaz potrebno je uvijek procijeniti u sklopu dobi djeteta te ako je nizak procijeniti potrebu ponavljanja testa ili postaviti indikaciju za žurnu obradu koja će uključiti specijalne testove kao što su protočna citometrija periferne krvi, funkcijski testovi aktivacije limfocita periferne krvi mitogenicima, proizvodnju protutijela na cjepiva u procijepljene djece, analizu protutijela na polisaharidne antigene, a u nekih i analizu koštane srži.<sup>17</sup>

Od ostalih dopunskih imunoloških testova u djece s infekcijama koje pobude sumnju na poremećaj urođene (nespecifične) imunosti radi se i analiza aktivnosti NK-stanica te fagocita.<sup>15,18</sup>

Stručne udruge poput Europskog društva za imunodeficiencije i Američke akademije za alergije, astmu i imunologiju objavljuju preporuke za obradu takvih bolesnika (uključujući i kliničke kriterije za postavljanje dijagnoze) koje mogu značajno pomoći u postavljanju dijagnoze.<sup>15,19,20</sup>

## Definitivna dijagnoza prirođenog poremećaja imunosti

Genetsko testiranje postaje sve korisnije u dijagnostici primarnih poremećaja imunosti jer omogućuje definitivnu dijagnozu bolesti, planiranje vrste terapije i mogućih rizika za bolesnika te se danas smatra dijelom njihove standardne skrbi. Paneli specifičnih gena za imunodeficienciju, sekvencioniranje kliničkog ili cijelog egzoma ili genoma s ciljanom analizom gena povezanih s imunodeficiencijom (a nadamo se uskoro i svih gena) sada su dostupni i u našoj zemlji.<sup>21</sup>

Indikaciju za genetsko testiranje postavlja uži specijalist (najčešće imunolog) koji treba poznavati sve prednosti i nedostatke testa te imati barem osnovna znanja o interpretaciji nalaza u sklopu prezentacije tegoba djeteta s učestalim infekcijama. Ti se testovi mogu zatražiti za pacijente sa složenim fenotipovima, teškom prezentacijom infekcije i one koji imaju pozitivnu obiteljsku povijest ponavljajućih infekcija ili smrti od infekcija. U postavljanju indikacije za testiranje, razumijevanju prednosti i nedostataka dostupnih testova veliku ulogu imaju i genetičari te su oni vrlo važan dio tima koji multidisciplinarno zbrinjava dijete sa sumnjom na prirođeni poremećaj imunosti.

Ako nalaz ne pokaže patogenu mutaciju, a klinička slika i vrsta te obrazac infekcija i dalje upućuju na prirođeni poremećaj imunosti u takvog djeteta potrebno je ponovno evaluirati dobiveni genetski nalaz u svjetlu eventualnih novih spoznaja o genima povezanim s prirođenim poremećajima imunosti, a u nekih i razmotriti dopunska testiranja koja uključuju naprednije genetske metode ili složene imunološke testove.<sup>22</sup> U takvim slučajevima često se konzultiramo i s inozemnim centrima izvrsnosti koji razvijaju neke od metoda za sada nedostupnih u našoj zemlji poput sekvenciranja ribonukleinskih kiselina.

## Novorođenački probir za primarne poremećaje imunosti

Genetičke metode koriste se i u novorođenačkom probiru kojim se otkrivaju teški poremećaji imunosti obilježeni niskim brojem limfocita (T i B) i metodama temeljenim na lančanoj reakciji polimerazom npr. RT-PCR (engl. *real time – polymerase chain reaction*).<sup>23</sup> Tim testom određuju se mali odsječci DNA oblika prstena koji nastaju kao nusprodukti tijekom somatskih hipermutacija receptora limfocita T (engl. T-cell receptor excision circles, TREC) tijekom njihovog sazrijevanja u timusu i ekscizijski krugovi s delecijom/rekombinacijom lakog lanca receptora limfocita B (engl. *kappa deleting-recombination excision circles*, KREC). Ta probirna metoda otkriva tip I i II prirođenih poremećaja imunosti koje obilježava nizak broj limfocita T, odnosno limfocita B, čija je procijenjena incidencija od 1:10.000 – 1:50.000 novorođene djece.

TABLICA 7. NALAZI U STATUSU KOJI MOGU UPUTITI NA ODREĐENI PRIROĐENI POREMEĆAJ IMUNOSTI I NAJČEŠĆA VRSTA INFEKCIJA U BOLESNIKA S POTVRĐENOM DIJAGNOZOM

TABLE 7. FINDINGS IN THE STATUS THAT MAY POINT TO A SPECIFIC INBORN ERROR OF IMMUNITY AND THE MOST COMMON TYPE OF INFECTION IN PATIENTS WITH A CONFIRMED DIAGNOSIS

Nalaz Finding	Primjer urođenog poremećaja imunosti Example of inborn error of immunity	Tip infekcije Type of infection
Ekcem i petehije / Eczema and petechiae	Wiskott-Aldrichov sindrom / Wiskott-Aldrich syndrome	Ponavljajuće infekcije inkapsuliranim bakterijama / Recurrent infections with encapsulated bacteria
Odgodeno cijeljenje i otpadanje bataljka pupkovine / Poor wound healing and delayed separation of the umbilical cord	Nedostatak adhezije leukocita / Leukocyte adhesion deficiency	Ponavljajuće teške bakterijske infekcije / Recurrent serious bacterial infections
Okulokutane teleangiektazije / Oculocutaneous telangiectasia	Ataksija teleangiektazija / Ataxia Telangiectasia	Recidivirajuće bakterijske infekcije donjih dišnih putova / Recurrent bacterial infections of the lower respiratory tract
Okulokutani albinizam	Chediak-Higashijev sindrom / Chediak-Higashi syndrome	Bakterijske infekcije / Bacterial infections
Eritrodermija nastupa u prvom mjesecu života / Erythroderma in a neonate	Sindrom Omenn / Omenn syndrome	Teška infekcija s CMV (encefalitis) / Severe CMV infection (encephalitis)
Znak tračnice na uškama / Railway-track sign on earlobes	DiGeorgeov sindrom / Syndrome DiGeorge	Recidivirajuće respiracijske infekcije / Recurrent respiratory infections
BCGitis	MSMD SCID CID CGD	Lokalna (a u nekih i diseminirana infekcija u cijepljenih BCG-om) / Local (in some disseminated infection following BCG inoculation)
Mukokutana kandidijaza / Mucocutaneous candidiasis	APECED	Soor, infekcija nokta / Soor, nail infection
Veruke/Bradavice / Verrucas	WHIM	Infekcija virusom HPV / HPV infection
Niski rast i koštana displazija / Short stature and bone dysplasia	Metafizarna hondrodizplazija tipa McKusick (engl. <i>cartilage-hair hypoplasia</i> ) / McKusick type metaphyseal chondrodysplasia	Respiracijske infekcije / Respiratory infections
Slabo razvijeni limfni čvorovi i tonzile nakon 6. mjeseca života / Small lymph nodes and tonsils after 6 months of age	Agamaglobulinemija / Agammaglobulinemia	Ponavljajuće bakterijske infekcije / Recurrent bacterial infections

Kratice / Abbreviations: CMV – citomegalovirus / cytomegalovirus; MSMD – od engl. *Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases*; SCID – od engl. *Severe combined immunodeficiency*; CID – od engl. *Combined immunodeficiency*; CGD – od engl. *Chronic granulomatous disease*; APECED – od engl. *Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*; WHIM – od engl. *warts, hypogammaglobulinemia, myelokathesis*; HPV – *human papilloma virus*

Glavna prednost novorođenačkog testiranja jest pravovremeno otkrivanje djece prije razvoja simptoma (pa tako i infekcija) koja bi imala loš ishod bez ranog prepoznavanja i liječenja. Slijedeći te prednosti kao i postupnike dopunske obrade za potvrdu prirođenog poremećaja imunosti koje su uvele razvijene zemlje svijeta i Europe, njihova bi primjena bila i od velike koristi i u našoj zemlji.

### Treba li u sve zdrave djece koja imaju prvu epizodu teške infekcije učiniti imunološku obradu?

Iako su nam podatci registara pojedinačnih genskih poremećaja koji uzrokuju prirođene poremećaje imu-

nosti pokazali da oko 20 gena uzrokuje više od 90% poznatih bolesti, u praksi često vidimo i djecu bez poznatih rizika koja „iz punog zdravlja“ razviju tešku infekciju (npr. sepsu, meningitis, encefalitis, pleuropneumoniju) i koja zahtijevaju hospitalizaciju uz eventualno zbrinjavanje i u jedinicama intenzivne skrbi. Preporuke za imunološku obradu za sada smatraju da bi se imunološka evaluacija trebala učiniti ako imaju više od jedne od takvih infekcija. Međutim, noviji radovi pokazuju da se u takvih treba misliti i na prirođeni poremećaj imunosti pa se u njih treba razmotriti određivanje barem osnovnih imunoloških testova.<sup>24–26</sup> Svakako bi trebalo razmotriti i uzimanje uzoraka za pohranu i to najbolje prije davanja diferentne terapije

TABLICA 8. NALAZI OSNOVNIH HEMATOLOŠKIH I LABORATORIJSKIH TESTOVA KOJI MOGU POMOĆI U POSTAVLJANJU SUMNJE NA PRIROĐENI POREMEĆAJ IMUNOSTI U DJETETA S INFEKCIJOM

TABLE 8. FINDINGS OF BASIC HEMATOLOGICAL AND LABORATORY TESTS THAT CAN HELP IN RAISING THE SUSPICION OF A CONGENITAL IMMUNE DISORDER IN A CHILD WITH AN INFECTION

Laboratorijski testovi / Laboratory tests	Nalaz / Finding	Primjer prirođenog poremećaja imunosti / Example of inborn error of immunity
Hematološki Hematology	Neutropenija / Granulocytopenia	Kostmannov sindrom / Syndrome Kostmann
	Limfopenija / Lymphocytopenia	SCID
	Neutrofilija / Neutrophilia	LAD
	Velika granula u fagocitima / Giant granules in phagocytes	Chédiak-Higashijev sindrom / Chédiak-Higashi syndrome
	Eozinofilija / Eosinophilia	Hiper-IgE sindrom / Hyper-IgE syndrome
	Howell-Jolly tjelešca / Howell-Jolly bodies	Asplenija / Asplenia
	Trombocitopenija i mali trombociti / Thrombocytopenia with small platelets	Wiskott-Aldrichov sindrom / Wiskott-Aldrich syndrome
	Hemolitička anemija / Haemolytic anaemia	ALPS
Biokemijski Biochemistry	Hipokalcemija / Hypocalcaemia	DiGeorgeov sindrom / DiGeorge syndrome
	Hipofibrinogenemija, povišeni trigliceridi, hiperferitinemija / Hypofibrinogenaemia, hypertriglyceridaemia, hyperferritinaemia	FHLH

Kratice / Abbreviations: SCID – od engl. *Severe combined immunodeficiency*; LAD – od engl. *Leukocyte adhesion deficiency*; ALPS – od engl. *Auto-immune lymphoproliferative syndrome*; FHLH – od engl. *Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*

(npr. imunoglobulina) za moguće dopunske analize. U tu svrhu trebalo bi slijediti iskustva naših kolega koji se bave nasljednim metaboličkim bolestima i adekvatno pospremiti uzorke seruma i izolirane DNA, a idealno i izoliranih perifernih mononuklearnih stanica. U svjetlu recentne pandemije uzrokovane virusom SARS-CoV-2 takav pristup omogućio je otkrivanje ljudi s primarnim poremećajem imunosti sa specifičnim rizikom za tešku infekciju kao i multisistemskim upalnim sindromom u djece povezanim s COVID-19.<sup>27,28</sup>

## Trebamo li misliti i na prirodene poremećaje imunosti i u djece za koju pretpostavljamo da imaju sekundarnu imunodefijenciju?

Napretkom biomedicine za brojne bolesti i stanja koja smo ranije smatrali da su uzrokom sekundarnog poremećaja imunosti postoji sve više dokaza da se u barem dijela bolesnika treba misliti i na prirodni poremećaj imunosti. Rizični čimbenici su rani nastup tegoba, rezistencija na terapiju koja u većine dovede do remisije tegoba i pozitivna obiteljska anamneza na istu ili sličnu bolest. Dobro poznati primjeri takvih stanja su upalne bolesti crijeva, različite autoimunosne bolesti (npr. sistemski eritemski lupus), maligne bolesti i upalne neurološke bolesti.<sup>29–32</sup>

### *Timsko zbrinjavanje djeteta s infekcijom i sumnjom na prirodni poremećaj imunosti: uloga liječnika primarne zdravstvene zaštite*

Prepoznavanje prirodnih poremećaja imunosti zahtijeva usklađeno koordiniranje svih razina zdravstvene zaštite. Ključnu ulogu u racionalnoj procjeni koga treba uputiti na imunološku obradu imaju svi liječnici koji liječe djecu. Na razini primarne zdravstvene zaštite anamneza (uključujući i sumnju na konsanguinitet), nalazi u statusu, odstupanja u osnovnim i hematološkim nalazima (vidjeti tablice 6, 7 i 8) trebali bi pobuditi sumnju na ove rijetke bolesti i slijedom njih donijeti odluku o upućivanju djeteta na dopunski pregled i obradu. Vrlo je korisno ako se takvo dijete uputi sa svom dostupnom medicinskom dokumentacijom, koja uključuje i cijepnu knjižicu, te kratkom epikrizom u slučaju da postoji sumnja i na druge bliske krvne srodnike koji su imali ili imaju sumnju na poremećaj imunosti ili dokazani poremećaj imunosti (primarni ili sekundarni). Liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ključni su i za zbrinjavanje bolesnika s dokazanim primarnim poremećajima imunosti u provedbi cijepjenja cjepivima u obveznom kalendaru cijepjenja i dopunskim cjepivima slijedeći preporuke za cijepjenje djece s poremećajem imunosti te preporuke o polasku u kolektiv, provedbi zaštitne terapije (npr. antibiotskoj profilaksi u aspleniji), provedbi odgovarajućih higijenskih preporuka u njezi bolesnog djeteta (npr. prokuhana voda za piće i kupanje u djece s kombiniranim poremećajima imunosti) i procjepljivanju ukućana bolesnog djeteta.<sup>33,34</sup>

### Holistički pristup u zbrinjavanju djece s primarnim imunodefijencijama i infekcijama

Sprječavanje infekcije u djece sa sumnjom ili dokazanim prirodnim poremećajem imunosti može uključivati antimikrobne lijekove (npr. profilaksu bakterijskih infekcija u djece s asplenijom, infekcija s *Pneumocystis jiroveci* u onih s kombiniranim poremećajem imunosti), imunoterapiju i imunizaciju, a njihov oda-

bir ovisi o vrsti poremećaja.<sup>35–38</sup> U manjeg dijela djece postavlja se indikacija za transplantaciju hematopoetskih krvotvornih matičnih stanica te gensku terapiju. Uži specijalist treba za svako dijete posebno razmotriti sve rizike i slijediti preporuke stručnih društava dostupne za specifične poremećaje imunosti koje treba dati u pisanom obliku bolesniku i njegovom roditelju/skrbniku, liječniku u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a često i odgovornim osobama u kolektivu ako ga dijete pohađa. Svakako je potrebno educirati i roditelje/skrbnike da kod sebe imaju dokumentaciju iz koje je razvidan poremećaj djeteta te preporučene mjere liječenja kako bi ono moglo biti pravilno zbrinuto i u situacijama izbjivanja izvan mjesta stanovanja.

### Zaključak

Iako su infekcije u djece česte, sumnju na moguću primarnu poremećaj imunosti treba postaviti u onih s neuobičajeno čestim infekcijama, infekcijama neobičajenim uzročnicima, teškim infekcijama i prema novim spoznajama teškim infekcijama uobičajenim uzročnicima. Iako je klasifikacija (klinička i genetska) tih poremećaja vrlo kompleksna, podatci iz registara pokazuju da oko 20 gena uzrokuje više od 90% poznatih bolesti, što nam pomaže u racionalnoj dijagnostici. Slijedeći iskustva razvijenih zemalja, uz dostupne napredne imunološke testove ključan korak naprijed jest i mogućnost genetske dijagnostike u našoj zemlji. Zajedničkim snagama potrebno je raditi na daljnjem razvoju nacionalne strategije za rano prepoznavanje primarnih poremećaja imunosti koja bi trebala uključiti i novorođenački probir.

### LITERATURA

1. Goenka A, Kollmann TR. Development of immunity in early life. *J Infect.* 2015;71(Suppl 1):S112–20.
2. Pieren DKJ, Boer MC, de Wit J. The adaptive immune system in early life: The shift makes it count. In *Frontiers in Immunology.* 2022;13:1031924. *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1031924>.
3. Albrecht M, Arck PC. Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators. *Frontiers in Immunology* 2020;11:555. *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00555>.
4. Reilly L, Emonts M. Recurrent or unusual infections in children – when to worry about inborn errors of immunity. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* 2023;10:2049936 1231162978. *SAGE Open.* <https://doi.org/10.1177/20499361231162978>.
5. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre [Internet]. Dostupno na: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>. [Pristupljeno 21. prosinca 2023.]
6. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:7–14.
7. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary Immune Deficiency and Primary Immune Deficiency Crossovers: Hematological Malignancies and Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology* 2022;13:928062. *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928062>.
8. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A i sur. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148:1332–41.
9. de Hoog ML, Venekamp RP, van der Ent CK, Schilder A, Sanders EA, Damoiseaux RA i sur. Impact of early daycare on healthcare resource use related to upper respiratory tract infections during childhood: prospective WHISTLER cohort study. *BMC Medicine.* 2014;12:107. *BioMed Central Ltd.* <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-107>.
10. Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C; ECDC PPS study group. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:381–9.
11. Mohammadi F, Yadegar A, Mardani M, Ayati A, Abolhassani H, Rezaei N. Organ-based clues for diagnosis of inborn errors of immunity: A practical guide for clinicians. *Immunity Inflammation and Disease.* 2023;11:e833. *Wiley Online Library.* <https://doi.org/10.1002/iid3.833>.
12. Casanova JL, Abel L. Lethal Infectious Diseases as Inborn Errors of Immunity: Toward a Synthesis of the Germ and Genetic Theories. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:23–50.
13. Dąbrowska A, Grzešek E, Urbańczyk A, Mazalon M, Grzešek G, Styczyński J, Koltan S. Extended List of Warning Signs in Qualification to Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Immunity in Children and Young Adults. *Journal of Clinical Medicine* 2023;12:3401. *Wiley Online Library.* <https://doi.org/10.3390/jcm12103401>.
14. de Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012;167: 108–19.
15. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT i sur. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:1186–205.
16. Leonardi L, La Torre F, Soresina A, Federici S, Cancrini C, Castagnoli R i sur. Inherited defects in the complement system. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(Suppl 27):73–6.
17. Messelink MA, Berbers RM, van Montfrans JM, Ellerbroek PM, Gladiator A, Welsing PMJ i sur. Development of a primary care screening algorithm for the early detection of patients at risk of primary antibody deficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2023;19:44. *BioMed Central Ltd.* <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-023-00790-7>.
18. Batinić D, Malenica B. Racionalni pristup laboratorijskoj dijagnostici imunoloških poremećaja. *Paediatr Croat.* 2012;56 (Suppl 1):53–61.
19. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W i sur. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42:1508–20.

20. *European Society for Immunodeficiencies*. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. Dostupno na: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. [Pristupljeno 21. prosinca 2023.].
21. *Vorsteveld EE, Hoischen A, van der Made CI*. Next-Generation Sequencing in the Field of Primary Immunodeficiencies: Current Yield, Challenges, and Future Perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:212–25.
22. *Mørup SB, Nazaryan-Petersen L, Gabrielaite M, Reekie J, Marquart HV, Hartling HJ i sur*. Added Value of Reanalysis of Whole Exome- and Whole Genome Sequencing Data From Patients Suspected of Primary Immune Deficiency Using an Extended Gene Panel and Structural Variation Calling. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:906328. *Frontiers Media S.A.* [https://doi: 10.3389/fimmu.2022.906328](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.906328).
23. *Kobrynski LJ*. Newborn Screening in the Diagnosis of Primary Immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022; 63:9–21.
24. *Strasser S, Relly C, Berger C, Trück J*. Structured Immune Workup in Healthy Children With a First Episode of Severe Bacterial Infection: A 7-year Single-Center Study. *J Infect Dis*. 2023;228:8–17.
25. *Kernan KF, Ghaloul-Gonzalez L, Vockley J, Lamb J, Hollingshead D, Chandran U i sur*. Prevalence of Pathogenic and Potentially Pathogenic Inborn Error of Immunity Associated Variants in Children with Severe Sepsis. *J Clin Immunol*. 2022;42:350–64.
26. *Borghesi A, Trück J, Asgari S, Sancho-Shimizu V, Agyeman PKA, Bellos E i sur*. Whole-exome Sequencing for the Identification of Rare Variants in Primary Immunodeficiency Genes in Children With Sepsis: A Prospective, Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71:e614–e23.
27. *Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J i sur*. Rare predicted loss-of-function variants of type I IFN immunity genes are associated with life-threatening COVID-19. *Genome Med*. 2023;15:22. doi: 10.1186/s13073-023-01173-8.
28. *Lee D, Le Pen J, Yatim A, Dong B, Aquino Y, Ogishi M i sur*. Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Science* 2023; 379(6632):eabo3627.
29. *Azabdaftari A, Jones KDJ, Kammermeier J, Uhlig HH*. Monogenic inflammatory bowel disease-genetic variants, functional mechanisms and personalised medicine in clinical practice. *Hum Genet*. 2023;142:599–611.
30. *Bosch JVWT, Hlaváčková E, Derpoorter C, Fischer U, Saettini F, Ghosh S i sur*. How to recognize inborn errors of immunity in a child presenting with a malignancy: guidelines for the pediatric hemato-oncologist. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023; 40:131–46.
31. *Sogkas G, Witte T*. The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity. *EbioMedicine*. 2023;90:104501. Elsevier Open Science. [https://doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104501](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104501).
32. *Lindahl H, Bryceson YT*. Neuroinflammation Associated With Inborn Errors of Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2022;19:12:827815. *Frontiers Media S.A.* [https://doi: 10.3389/fimmu.2021.827815](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.827815).
33. *Bonilla FA*. Vaccines in Patients with Primary Immune Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40:421–35.
34. *Pittet LF, Posfay-Barbe KM*. Vaccination of immune compromised children—an overview for physicians. *Eur J Pediatr*. 2021;180:2035–47.
35. *Baloh CH, Chong H*. Inborn Errors of Immunity. *Prim Care*. 2023;50:253–68.
36. *Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E i sur*. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014;59: 1462–70.
37. *Segundo GRS, Condino-Neto A*. Treatment of patients with immunodeficiency: Medication, gene therapy, and transplantation. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(Suppl 1):S17–S23.
38. *Paris K, Wall LA*. The Treatment of Primary Immune Deficiencies: Lessons Learned and Future Opportunities. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65:19–30.