

Pierwotne niedobory odporności

Przewodnik
dla pacjentów
i ich rodzin



This book contains general medical information which cannot be applied safely to any individual case. Medical knowledge and practice can change rapidly. Therefore, this book should not be used as a substitute for professional medical advice.

FOURTH EDITION

COPYRIGHT 1987, 1993, 2001, 2007 IMMUNE DEFICIENCY FOUNDATION

Copyright 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.

Readers may redistribute this article to other individuals for non-commercial use, provided that the text, html codes, and this notice remain intact and unaltered in any way. The Patient & Family Handbook may not be resold, reprinted or redistributed for compensation of any kind without prior written permission from Immune Deficiency Foundation. If you have any questions about permission, please contact: Immune Deficiency Foundation, 40 West Chesapeake Avenue, Suite 308, Towson, MD 21204, USA; or by telephone at 1-800-296-4433.

Niniejsza książka zawiera ogólne informacje medyczne, które nie mogą być zastosowane z powodzeniem w odniesieniu do każdego indywidualnego przypadku. Wiedza i praktyka medyczna szybko się zmieniają. Dlatego też przewodnik ten nie powinien być wykorzystywany w zastępstwie profesjonalnej konsultacji medycznej.

WYDANIE CZWARTE

COPYRIGHT 1987, 1993, 2001, 2007 IMMUNE DEFICIENCY FOUNDATION

Copyright 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.

Czytelnicy mogą udostępnić ten produkt innym osobom do niekomercyjnego użytku, pod warunkiem, że tekst, kod html oraz ta nota pozostaną nienaruszone i nie zostaną w żaden sposób zmienione. Przewodnik o pierwotnych niedoborach odporności dla pacjentów i ich rodzin nie może być odsprzedawany, przedrukowywany, czy też rozpowszechniany za wynagrodzeniem w jakiegokolwiek postaci bez wcześniejszego pisemnego pozwolenia wydanego przez Immune Deficiency Foundation. W razie pytań odnośnie pozwolenia, prosimy o kontakt pod adresem: Immune Deficiency Foundation, 40 West Chesapeake Avenue, Suite 308, Towson, MD 21204, USA; lub telefonicznie pod numerem 1-800-296-4433.

Pierwotne niedobory odporności

Przewodnik dla pacjentów i ich rodzin

Ukazanie się niniejszej publikacji było możliwe
dzięki grantowi edukacyjnemu firmy

Baxter

Baxter Healthcare Corporation

Polska wersja publikacji powstała z inicjatywy Stowarzyszenia na rzecz Osób z Niedoborami
Odporności „Immunoprotect”

immunoprotect

Partnerzy polskiego wydania:



Sponsorzy polskiego wydania:

Baxter

KEDRION

B I O P H A R M A

octapharma

For the safe and optimal use of human proteins.



immunoprotect

40 West Chesapeake Avenue, Suite 308
Towson, Maryland 21204 800-296-4433
www.primaryimmune.org
idf@primaryimmune.org

Stowarzyszenie na rzecz Osób z Niedoborami
Odporności „Immunoprotect”
ul. Okręgowa 64, 93-367 Łódź
www.immunoprotect.pl
biuro@immunoprotect.pl

REDAKCJA

R. Michael Blaese, MD
Immune Deficiency Foundation
Towson, MD

Jerry A. Winkelstein, MD
Johns Hopkins University
School of Medicine
Baltimore, MD

REDAKTORZY WSPÓŁPRACUJĄCY

Katherine A. Antilla, MAEd
Immune Deficiency Foundation
Towson, MD

Christine M. Belser
Immune Deficiency Foundation
Towson, MD

WSPÓŁAUTORZY I WSPÓŁPRACOWNICY

Melvin Berger, MD, PhD
Rainbow Babies &
Children's Hospital
Cleveland, OH

Francisco A. Bonilla, MD, PhD
Boston Children's Hospital
Boston, MA

Marcia Boyle, MS
Immune Deficiency Foundation
Towson, MD

Rebecca H. Buckley, MD
Duke University
School of Medicine
Durham, NC

Mary Ellen Conley, MD
St. Jude
Children's Research Hospital
Memphis, TN

**Charlotte Cunningham-Rundles,
MD, PhD**
Mt. Sinai Medical Center
New York, NY

Robert Dash
Baxter Healthcare Corporation
Deerfield, IL

Carol Ernst, RN, OCN
Mercy Anderson Hospital
Cincinnati, OH

Thomas A. Fleisher, MD
National Institutes of Health
Bethesda, MD

Michael Frank, MD
Duke University
School of Medicine
Durham, NC

Ramsay Fuleihan, MD
Northwestern University
Chicago, IL

Serrie L. Krash, MS
Immune Deficiency Foundation
Towson, MD

Howard M. Lederman, MD, PhD
Johns Hopkins University
School of Medicine
Baltimore, MD

Harry Malech, MD
National Institutes of Health
Bethesda, MD

Steven Miles, MD
All Seasons Allergy, Asthma
and Immunology Center
Woodlands, TX

Hans D. Ochs, MD
University of Washington
School of Medicine
Seattle, WA

Jordan S. Orange, MD, PhD
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, PA

Kenneth Paris, MD, MPH
Louisiana State University
New Orleans, LA

Jennifer M. Puck, MD
University of California
San Francisco, CA

John W. Seymour, PhD, LMFT
Mankato State University
Mankato, MN

Ricardo U. Sorensen, MD
Louisiana State University
New Orleans, LA

E. Richard Stiehm, MD
University of California
Los Angeles, CA

Kathleen Sullivan, MD, PhD
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, PA

Przedmowa

Pierwsze wydanie Przewodnika o pierwotnych niedoborach odporności dla pacjentów i ich rodzin, zostało napisane prawie dwie dekady temu, w odpowiedzi na prośby pacjentów, ich rodzin i lekarzy. Mielśmy nadzieję, że pomoże on zainteresowanym dowiedzieć się więcej na temat układu odpornościowego, aktualnie dostępnych terapii i możliwości leczenia w przyszłości. Od tamtej pory wśród pacjentów i ich rodzin zostały rozprowadzone dziesiątki tysięcy egzemplarzy!

Niniejsze, czwarte wydanie, zostało zainspirowane wieloma nowymi i fascynującymi postępami w diagnostyce i terapii pierwotnych niedoborów odporności. Wiele rozdziałów w tym wydaniu jest nowych, a wszystkie istniejące wcześniej zostały poprawione i uwzględniają nowe, ważne informacje. Pierwszy rozdział wyjaśnia, w jaki sposób działa układ odpornościowy i jak jego dysfunkcja prowadzi do pierwotnych niedoborów odporności. Następne poświęcone są opisowi konkretnych przypadków niedoborów odporności. Zaktualizowaliśmy istniejące rozdziały o informacje na temat nowych narzędzi diagnostycznych, sprecyzowaliśmy informacje kliniczne i opisaliśmy nowe terapie. Umieściliśmy też trzy dodatkowe rozdziały dotyczące zaburzeń, które nie były omówione w poprzednich wydaniach. Rozdział Opieka ogólna został uzupełniony o wytyczne dotyczące żywienia i zawiera zdroworozsądkowe wskazówki, które mogą być przydatne pacjentowi i rodzinie. Rozdział Leczenie pierwotnych niedoborów odporności został poprawiony i uwzględnia najnowsze osiągnięcia naukowe w zabiegach dostępnych dla osób z obniżoną odpornością, w tym nowe metody leczenia immunoglobulinami. Dodano rozdział poświęcony pacjentom w okresie dorostania, co daje trzy rozdziały zajmujące się problemami pacjentów od wczesnego dzieciństwa do dorosłości. Wreszcie Słowniczek, który zawiera definicje przydatnych terminów medycznych.

Książka ta nie zastąpi dialogu między pacjentem, jego rodziną, lekarzem oraz pozostałymi członkami zespołu opieki zdrowotnej. Ma ona raczej udostępnić pacjentowi i jego rodzinie narzędzia, które wspomogą komunikację i zrozumienie informacji otrzymywanych od zespołu opieki zdrowotnej. Co najważniejsze, książka ta nie ma sugerować podejścia diagnostycznego czy konkretnej terapii. Stan i leczenie każdego pacjenta są wyjątkowe i podejście do choroby powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb medycznych.

Dziękujemy wszystkim osobom, które wniosły swój wkład w powstanie tej książki. Dziękujemy autorom poszczególnych rozdziałów, członkom Medical Advisory Committee, którzy je oceniali, Radzie Fundacji, a także jej pracownikom, dla których książka ta stanowiła priorytet i wreszcie pacjentom i ich rodzinom, dzięki których sugestiom to wydanie jest lepsze od poprzednich.

Redakcja
Baltimore 2007

Przedmowa do wydania polskiego

Szanowni Państwo,

z wielką radością przekazuję na Wasze ręce niniejszy podręcznik. Wydanie polskiej edycji „IDF Patient and Family Handbook” to efekt trzech lat pracy członków naszego Stowarzyszenia. Z angielską wersją książki zetknąłem się po raz pierwszy, gdy jako nastolatek szukałem w internecie informacji na temat mojej choroby – agammaglobulinemii Brutona. Dziś, już jako prezes ogólnopolskiej organizacji działającej na rzecz osób z PNO, cieszę się, że kolejni pacjenci w Polsce będą mieli tę wiedzę podaną w o wiele bardziej przystępny sposób. Niniejszy podręcznik świetnie uzupełni gamę naszych materiałów edukacyjnych i pomoże nam jeszcze skuteczniej pomagać pacjentom z PNO.

To pierwsza w Polsce publikacja, która w przyjazny dla laika sposób kompleksowo opisuje najczęściej występujące pierwotne niedobory odporności. Materiał ten może służyć nie tylko pacjentom i ich rodzinom, ale również lekarzom, pielęgniarkom i innym pracownikom służby zdrowia, studentom medycyny, psychologom, nauczycielom i wszystkim tym, którzy na co dzień mają styczność z pacjentami cierpiącymi na wrodzone defekty układu immunologicznego.

Pragnę podziękować osobom, bez których powstanie polskiej edycji książki nie byłoby możliwe. Swoją wdzięczność chcę wyrazić przede wszystkim Marcii Boyle, prezes Immune Deficiency Foundation, która zgodziła się nieodpłatnie przekazać nam materiał do tłumaczenia. Dziękuję również dr hab. Sylwii Kołtan za profesjonalną korektę medyczną tekstów. W tym miejscu nie może zabraknąć także słów uznania dla Doroty Marynowicz, poprzedniej prezes Stowarzyszenia, inicjatorki wydania tej publikacji. Stworzenie podręcznika nie powiodłoby się bez hojnego wsparcia naszych Sponsorów i Partnerów, którym również chcę serdecznie podziękować za zaangażowanie i chęć niesienia pomocy pacjentom z PNO.

Mam nadzieję, że ta książka rozwieje wszystkie Wasze wątpliwości dotyczące pierwotnych niedoborów odporności i pozwoli lepiej przygotować się do życia z tymi chorobami.

Adrian Górecki
Prezes Zarządu

Łódź, wiosna 2014



Stowarzyszenie na rzecz Osób z Niedoborami Odporności “Immunoprotect”

Od 2007 roku niesiemy pomoc pacjentom z pierwotnymi niedoborami odporności w Polsce. Przede wszystkim staramy się zwiększać świadomość istnienia PNO wśród lekarzy rodzinnych i społeczeństwa. W tym celu przeprowadziliśmy wiele kampanii medialnych oraz szkoleń dla pediatrów i internistów.

Organizujemy również liczne spotkania edukacyjne dla pacjentów i ich rodzin. Pomagamy chorym na PNO w walce o dostęp do leczenia i świadczeń socjalnych. Reprezentujemy społeczność pacjentów w rozmowach z Ministerstwem Zdrowia, NFZ i szpitalami. Prowadzimy konsultacje telefoniczne i



mailowe. Udzielamy informacji dotyczących życia codziennego oraz radzenia sobie z chorobami przewlekłymi. Wydajemy materiały edukacyjne, w tym m.in. drukowany kwartalnik pacjencki „ImmunoPlus”, który można znaleźć na oddziałach leczących osoby z PNO. Zrealizowaliśmy wiele produkcji filmowych – są one dostępne na naszym kanale na YouTube.



Szczególnie dumni jesteśmy z programu wspierania diagnostyki genetycznej. Od 2011 finansujemy badania w krakowskim Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym, gdzie dzięki tej pomocy lekarze rozpoznali PNO u kilkudziesięciu małych pacjentów. Nasze stowarzyszenie aktywnie uczestniczy w pracach wielu międzynarodowych organizacji, które zrzeszają pacjentów z PNO. Od lat współpracujemy z International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies oraz Jeffrey Modell Foundation. Nasza wiedza i doświadczenie pozwala nam dziś wspierać rozwój stowarzyszeń pacjenckich z innych krajów Europy Środkowo-Wschodniej.



Więcej informacji znajdą Państwo na naszej stronie www.immunoprotect.pl

Zachęcamy również do kontaktu mailowego pod adresem biuro@immunoprotect.pl oraz telefonicznego pod numerem 731 038 308

Znajdziecie nas również na facebooku: fb.com/immunoprotect

Immune Deficiency Foundation

The Immune Deficiency Foundation (IDF) została założona w 1980 r. przez lekarzy i rodziców dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. W USA nie istniały wtedy materiały edukacyjne czy programy dla pacjentów, nie było też żadnych publicznych inicjatyw wspierających chorych z PNO. Jednym z największych wyzwań stojących przed ludźmi, u których zdiagnozowano pierwotny niedobór odporności lub których dzieci są dotknięte takim upośledzeniem, jest uzyskanie we właściwym czasie odpowiednich informacji. Aby wypełnić tę lukę, opracowano jedną z najważniejszych publikacji IDF – przewodnik o pierwotnych niedoborach odporności dla pacjentów i ich rodzin – i jesteśmy dumni, że możemy przedstawić jej czwartą edycję. Wiemy, że książka ta od ponad dwudziestu lat stanowi źródło podstawowych informacji pozwalających na zrozumienie PNO i mamy przyjemność przedstawić to zaktualizowane wydanie.

Kilka lat temu Kinsey Moore, wtedy uczeń ósmej klasy, miał za zadanie napisać esej o tym, którą książką chciałby być. Napisał wtedy:

„Gdybym miał być książką, chciałbym być przewodnikiem o pierwotnych niedoborach odporności dla pacjentów i ich rodzin wydanym przez Immune Deficiency Foundation (IDF). Kiedy się urodziłem, byłem bardzo chory i parę razy byłem bliski śmierci. Na wszystkich zdjęciach z wczesnego dzieciństwa jestem podłączony do kroplówek i przewodów. Pewnego razu, kiedy byłem w szpitalu i trzeci raz w miesiącu miałem zagrażającą życiu infekcję, moja mama weszła do biblioteki i zobaczyła małą, białą-niebieską książkę wystającą z półki. Był to ten przewodnik. Wszystko w tej książce odnosiło się do mnie. Kiedy mama powiedziała o tym lekarzom, nie chcieli jej wierzyć. Po dwóch latach wizyt u różnych lekarzy, kiedy miałem cztery lata, w końcu wydano diagnozę. Ta książka uratowała mi życie. Chciałbym być jak ta książka, żeby móc uratować życie kolejnym osobom w mojej sytuacji. Moja rodzina wie, jak to jest czuć się zagubionym i nie wiedzieć, czy dożyję jutra, ale ta książka dała nam nadzieję”.

Ufamy, że ta książka da wam nadzieję, wiedzę i siłę, które pomogą radzić sobie z wyzwaniami życia z pierwotnym niedoborem odporności. Jako ukierunkowana na pacjenta organizacja poświęcona naszej społeczności, zachęcamy was do kontaktu z IDF w celu uzyskania pomocy w zaspokojeniu waszych potrzeb. Jeśli chcielibyście porozmawiać z będącym waszym rówieśnikiem wolontariuszem wsparcia, uzyskać pomoc prawną, czy też uczestniczyć w spotkaniu edukacyjnym, wiedźcie, że IDF jest organizacją, do której można zwrócić się o pomoc i informacje.

Marcia Boyle
Prezes i Założyciel
Immune Deficiency Foundation

O Immune Deficiency Foundation

The Immune Deficiency Foundation, założona w 1980 r., jest narodową organizacją o profilu non-profit, poświęconą poprawie diagnostyki i leczenia pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności poprzez badania naukowe, edukację oraz orędownictwo

Publikacje edukacyjne

- Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases
- Our Immune System
- A Guide for School Personnel on Primary Immune Deficiency Diseases
- Diagnostic and Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases
- IDF Guide for Nurses on Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases
- IDF Advocate—newsletter
- Primary Immune Tribune—e-newsletter

Oferta dla pacjentów i rodzin

- Promowanie wiedzy — zapytania dotyczące diagnostyki, leczenia, ubezpieczenia zdrowotnego, grup wsparcia oraz literatury
- Spotkania Edukacyjne IDF - lokalne i regionalne spotkania pacjentów, krajowa konferencja
- Sieć Wolontariuszy IDF - grupy wsparcia, organizacje obywatelskie oraz zbiórki funduszy
- Stypendia Uczniowskie - edukacja wyższa

Oferta dla personelu medycznego

- Consulting Immunologist Program (877-666-0866) daje lekarzom możliwość darmowej konsultacji lub zasięgnięcia drugiej opinii w sprawie pacjentów z chorobami pierwotnego niedoboru odporności
- LeBien Visiting Professor Program oferuje konsylia i prezentacje w instytucjach medycznych na terenie Ameryki Północnej
- United States Immunodeficiency Network (USIDNET) - zarządzany przez IDF kontrakt Narodowego Instytutu Zdrowia na badania naukowe oraz mentoring dotyczący chorób pierwotnego niedoboru odporności
- Krajowe Rejestry Pacjentów z PNO

Inicjatywy w ramach polityki publicznej

- Podejmowanie problemów polityki społecznej na arenie krajowej i stanowej poprzez monitoring zagadnień istotnych dla pacjentów
- Program IDF dotyczący organizacji obywatelskich zachęcający społeczność dotkniętą pierwotnymi niedoborami do kontaktu z przedstawicielami swoich rządów w celu promowania zasad prawa medycznego, które będą pozytywnie oddziaływały na tę społeczność
- Orędownictwo na rzecz zwiększenia funduszy na badania naukowe poświęcone pierwotnym niedoborom odporności
- Współpraca z innymi organizacjami w sprawie jakości inicjatyw dotyczących opieki nad pacjentami, którzy przyjmują preparaty osocza

www.primaryimmune.org
800-296-4433

Spis treści

Rozdział 1	Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności	1
Rozdział 2	Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)	11
Rozdział 3	Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X	15
Rozdział 4	Selektywny niedobór immunoglobuliny A	19
Rozdział 5	Ciężki złożony niedobór odporności (SCID)	23
Rozdział 6	Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)	30
Rozdział 7	Zespół Wiskotta-Aldricha	36
Rozdział 8	Zespoły zwiększonego stężenia immunoglobulin M (hiper-IgM)	42
Rozdział 9	Zespół DiGeorge'a	46
Rozdział 10	Niedobór podklas IgG i niedobór konkretnych przeciwciał	50
Rozdział 11	Zespół ataksja-teleangiektazja	54
Rozdział 12	Zespół zwiększonego stężenia immunoglobulin IgE (hiper-IgE)	58
Rozdział 13	Niedobory dopełniacza	62
Rozdział 14	Inne ważne PNO	66
Rozdział 15	Dziedziczenie	71
Rozdział 16	Badania laboratoryjne	79
Rozdział 17	Opieka ogólna	84
Rozdział 18	Leczenie pierwotnych niedoborów odporności	92
Rozdział 19	Niemowlęta i dzieci z PNO	104
Rozdział 20	Młodzież z PNO	111
Rozdział 21	Dorośli z PNO	119
Słowniczek		126



Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności

ROZDZIAŁ

1

Układ odpornościowy składa się z różnego rodzaju komórek i białek. Każdy element ma specjalne zadanie, którego celem jest rozpoznanie oraz/lub reakcja na obcy materiał.

Elementy układu odpornościowego

Układ odpornościowy jest zbudowany z różnego rodzaju komórek i białek. Każdy element ma specjalne zadanie, którego celem jest rozpoznanie obcego materiału (antygenów) oraz/lub reakcja na nie. W przypadku niektórych elementów, rozpoznanie materiału jako obcego w organizmie jest ich wyłącznym zadaniem. Funkcją innych składników układu odporności jest przede wszystkim reakcja na obcy materiał. Taki obcy materiał, lub inaczej antygeny, to mikroorganizmy powodujące infekcje (takie jak bakterie czy wirusy), pyłki oraz organy przeszczepione od innych osób. Jako że funkcje układu odpornościowego są kluczowe dla przetrwania, wiele z nich może być spełnionych przez więcej niż jeden element układu. Obecność dodatkowych składników działa jako mechanizm zapasowy. Tak więc gdy zabraknie jednego z elementów układu lub będzie on źle pracował, inny może częściowo przejąć przynajmniej część jego zadań.

Głównymi elementami układu odpornościowego są:

- Limfocyty B
- Limfocyty T
- Komórki NK
- Fagocyty (makrofagi i neutrofile)
- Dopełniacz

Limfocyty B

Limfocyty B (czasami nazywane komórkami B) są wyspecjalizowanymi komórkami układu odpornościowego, których głównym zadaniem jest produkcja przeciwciał (zwanych również immunoglobulinami lub gammaglobulinami).

Limfocyty B rozwijają się z prymitywnych komórek w szpiku kostnym (patrz rysunek 2). Gdy dojrzeją, można je znaleźć w szpiku kostnym, węzłach chłonnych, śledzionie, niektórych odcinkach jelit oraz w mniejszym stopniu w krwiobiegu. Pobudzone przez obcy materiał (antygeny), limfocyty B przekształcają się w inny rodzaj komórek zwany komórkami plazmatycznymi. Komórki plazmatyczne to dojrzałe komórki, które produkują przeciwciała. Przeciwciała, główny produkt komórek plazmatycznych, dostają się do krwiobiegu, tkanek, wydzieliny dróg oddechowych, wydzieliny jelit, a nawet do łez. Przeciwciała to wysoce wyspecjalizowane cząsteczki białka surowiczego. Dla każdego obcego antygeny istnieją cząsteczki przeciwciał stworzonych specjalnie dla niego. Dla przykładu, istnieją cząsteczki przeciwciał, które fizycznie pasują do wirusa polio, inne są przeznaczone

specjalnie do bakterii wywołujących błonicę, a jeszcze inne pasują do wirusa odry. Różnorodność cząsteczek przeciwciał jest tak duża, że limfocyty B mają zdolność wytwarzania ich praktycznie przeciw wszystkim możliwym mikroorganizmom w naszym środowisku. Gdy cząsteczki przeciwciał rozpoznają mikroorganizm jako materiał obcy, fizycznie przyczepiają się do niego i wywołują złożony łańcuch reakcji angażujący inne elementy układu odpornościowego (patrz rysunek 3), który ostatecznie niszczy mikroorganizm. Chemiczne nazwy białek przeciwciał to immunoglobuliny lub gamma-globuliny. Cząsteczki przeciwciał różnią się między sobą w zależności od tego, z którym mikroorganizmem się łączą. Mogą się również różnić w zależności od wyspecjalizowanej funkcji, którą pełnią w organizmie (patrz rysunek 4). Takie zróżnicowanie wyspecjalizowanych funkcji jest uwarunkowane przez strukturę chemiczną przeciwciał (immunoglobulin), która z kolei determinuje ich klasę.

Istnieją cztery główne klasy przeciwciał/immunoglobulin:

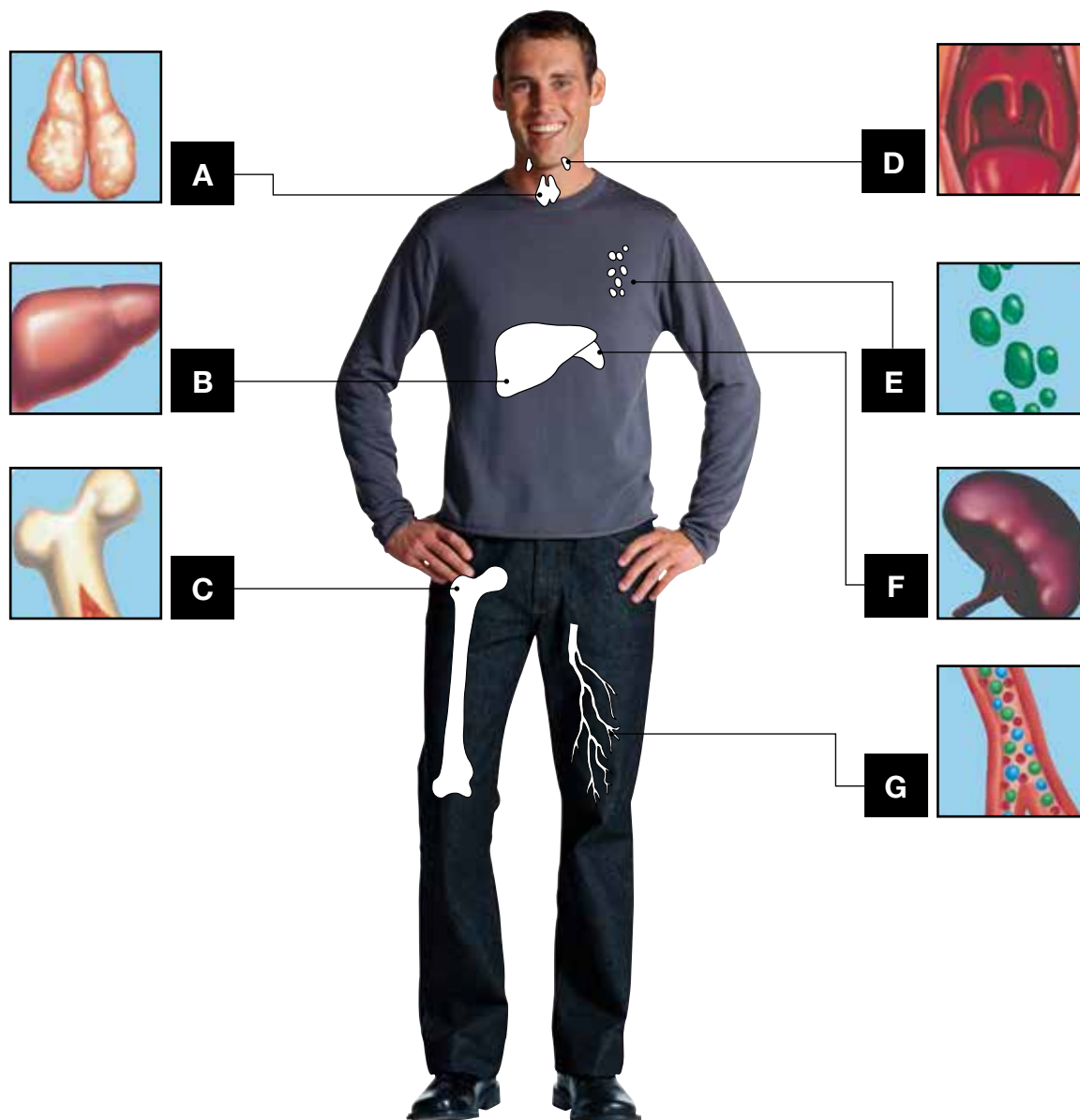
- Immunoglobuliny G (IgG)
- Immunoglobuliny A (IgA)
- Immunoglobuliny M (IgM)
- Immunoglobuliny E (IgE)

Każda klasa immunoglobulin posiada specjalne właściwości chemiczne, które odpowiadają za konkretne zalety. Na przykład przeciwciała w grupie IgG powstają w dużych ilościach, żyją przez ponad miesiąc i z łatwością przenoszą się z krwi do tkanek. Jest to jedyna klasa immunoglobulin, która przenika przez łożysko i przekazuje odporność matki noworodkowi. Przeciwciała z klasy IgA są wytwarzane w pobliżu błony śluzowej i dostają się do wydzielin takich jak łzy, żółć, ślina oraz śluz, gdzie chronią przed infekcją w drogach oddechowych i jelitach. Przeciwciała z klasy IgM to pierwsze przeciwciała, które powstają w reakcji na infekcję. Są istotne w ochronie podczas pierwszych dni zakażenia. Przeciwciała klasy IgE są odpowiedzialne za reakcje alergiczne.

Przeciwciała chronią organizm gospodarza przed zakażeniem na wiele różnych sposobów. Na przykład niektóre mikroorganizmy, takie jak wirusy, aby móc wywołać infekcję, muszą przyczepić się do komórek organizmu. Przeciwciała wiążą się z powierzchnią wirusa, uniemożliwiając w ten sposób wirusowi przyczepienie się do komórek

ROZDZIAŁ 1; RYSUNEK 1

Główne narządy układu odpornościowego



A. Grasica: Grasica jest organem umiejscowionym w górnej części klatki piersiowej. Niedojrzałe limfocyty opuszczają szpik kostny i przenoszą się do grasicy, gdzie dojrzewają

B. Wątroba: Wątroba jest głównym organem odpowiedzialnym za syntezę białka dopełniacza. Poza tym, zawiera duże ilości komórek fagocytarnych, które pożerają bakterie we krwi przepływającej przez wątrobę

C. Szpik kostny: W szpiku kostnym wszystkie komórki układu odpornościowego rozwijają się z prymitywnych komórek macierzystych

D. Migdałki: Migdałki to skupiska tkanki chłonnej, zawierające liczne limfocyty

E. Węzły chłonne: Węzły chłonne to struktury tkanki chłonnej rozproszone w całym ciele, połączone siecią naczyń limfatycznych, w których znajdują się liczne limfocyty T i B. Komórki zbierają się w węzłach chłonnych, aby się ze sobą komunikować

F. Śledziona: Śledziona to duży organ, zawierający ogromną ilość limfocytów. Służy do filtrowania krwi i jest miejscem interakcji organizmów i komórek układu odpornościowego

G. Krew: Krew jest płynem ustrojowym, krążącym w układzie krążenia, który przenosi komórki i białka układu odpornościowego z jednej części ciała do drugiej

Elementy układu odpornościowego – ciąg dalszy

gospodarza. Ponadto, przeciwciała przylegające do powierzchni niektórych mikroorganizmów, mogą wywołać aktywację grupy białek zwaną dopełniaczem, które bezpośrednio zabijają bakterie czy wirusy. Bakterie pokryte przeciwciałami stanowią o wiele łatwiejszy łup dla pożerających je i zabijających komórki fagocytarnych niż bakterie, które nie są nimi pokryte. Wszystkie te działania przeciwciał uniemożliwiają mikroorganizmom skuteczną inwazję tkanek organizmu i wywołanie poważnej infekcji. Długowieczność limfocytów B pozwala na zachowanie odporności na wirusy i bakterie, które zainfekowały nas wiele lat temu. Dla przykładu, gdy dana osoba została zainfekowana ospą wietrzną, prawdopodobieństwo ponownego zakażenia jest niskie, ponieważ zachowała na długie lata limfocyty B i przeciwciała, zapobiegające ponownej infekcji.

Limfocyty T

Limfocyty T (czasem zwane komórkami T), to kolejny rodzaj komórek odpornościowych. Limfocyty T nie wytwarzają przeciwciał. Ich wyspecjalizowana rola polega na bezpośrednim atakowaniu obcych antygenów takich jak wirusy, grzyby czy przeszczepione tkanki oraz na regulowaniu układu odpornościowego. Limfocyty T rozwijają się z komórek macierzystych w szpiku kostnym. We wczesnym życiu płodowym, niedojrzałe komórki migrują do grasicy, wyspecjalizowanego organu układu odpornościowego, który znajduje się w klatce piersiowej. W grasicy osiągają formę dojrzałych limfocytów T (T w nazwie pochodzi od angielskiego thymus – grasicca). Grasicca odgrywa w tym procesie zasadniczą rolę. Limfocyty T nie mogą dojrzeć, jeżeli płód nie posiada grasicy. Dojrzałe limfocyty T opuszczają grasicę i wypełniają inne organy układu odpornościowego, takie jak śledziona, węzły chłonne, szpik kostny i krew. Każdy z limfocytów T wchodzi w reakcję z konkretnym antygenem, tak jak każda cząsteczka przeciwciała reaguje na konkretny antygen. W rzeczywistości limfocyty T mają na powierzchni cząsteczki podobne do receptorów i rozpoznające antygeny. Różnorodność limfocytów T jest tak duża, że mogą reagować praktycznie na każdy antygen.

Limfocyty T różnią się także pod względem funkcji,

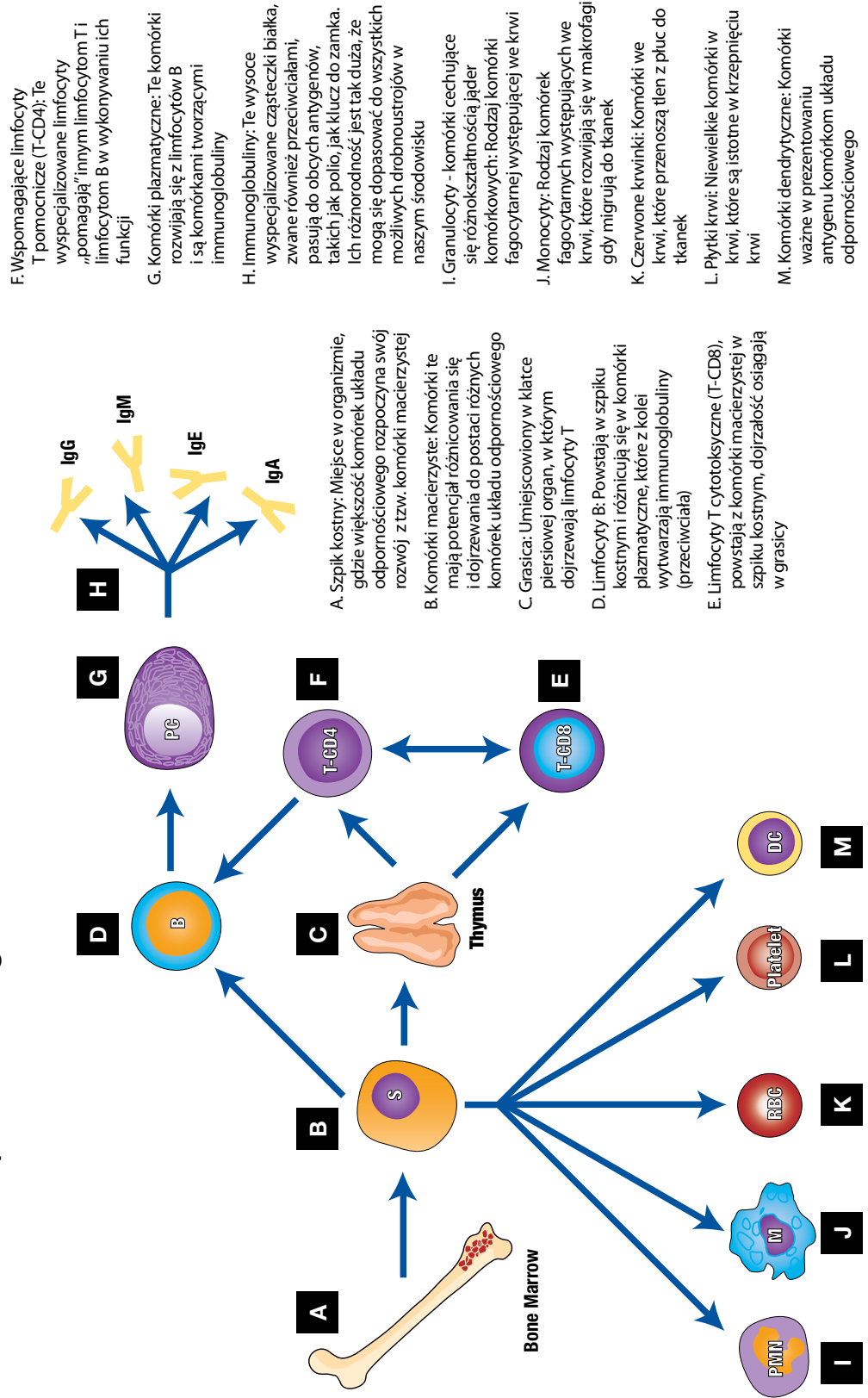
jaką spełniają. Istnieją wśród nich limfocyty-zabójcy, czyli cytotoksyczne limfocyty T, limfocyty T wspomagające oraz regulujące. Każdy z nich odgrywa inną rolę w układzie odpornościowym. Limfocyty-zabójcy, czyli cytotoksyczne limfocyty T to limfocyty, które dokonują właściwego zniszczenia atakujących drobnoustrojów. Chronią one organizm przed pewnymi bakteriami i wirusami, które mają zdolność przetrwania a nawet rozmnażania się w komórkach organizmu. Limfocyty-zabójcy reagują również na obce tkanki w organizmie, takie jak przeszczepiona nerka. Migrują one do miejsca infekcji lub przeszczepionej tkanki. Gdy już tam dotrą, wiążą się bezpośrednio ze swoim celem i zabijają go.

Wspomagające limfocyty T asystują limfocytom B w wytwarzaniu przeciwciał oraz pomagają limfocytom-zabójcom atakować obce substancje. Wspomagający limfocyt T “wspomaga” czy też inaczej wzmacnia funkcję limfocytów B, pobudzając je do szybszej produkcji większej ilości przeciwciał oraz do przestawienia się z produkcji IgM na IgG oraz IgA. Regulujące limfocyty tłumią lub wyłączają pozostałe limfocyty. Bez komórek regulujących, układ odpornościowy pracowałby nadal nawet po wyleczeniu infekcji i przesadnie na nią reagował. Regulujące limfocyty T działają jak termostat zespołu limfocytów, aby go włączyć tylko na tyle, na ile jest to konieczne – nie za dużo i nie za mało.

Komórki NK

Komórki NK są tak nazwane, ponieważ z łatwością zabijają komórki zainfekowane wirusami. Mówi się o nich, że są naturalnymi zabójcami (z ang. natural killer), ponieważ nie wymagają procesu dojrzewania w grasicy tak, jak limfocyty T. Komórki NK pochodzą ze szpiku kostnego i są obecne w stosunkowo niewielkich ilościach we krwi i w tkankach. Są one niezwykle ważne w obronie przed wirusami i wiele osób wierzy, że zapobiegają nowotworom. Zabijają one wirusy poprzez dołączenie do komórki zawierającej wirus i wstrzyknięcie do jej wnętrza śmiertelnej dawki substancji chemicznych. Są one szczególnie istotne w ochronie przez wirusy grupy Herpes. Ta rodzina wirusów obejmuje tradycyjną postać opryszczki, a także wirus Epsteina-Barr (przyczynę większości zakaźnych mononukleoz) oraz wirus varicella, który wywołuje ospę wietrzną.

Komórki układu odpornościowego



Elementy układu odpornościowego – ciąg dalszy

Fagocyty

Fagocyty to wyspecjalizowane komórki układu odpornościowego, których podstawową funkcją jest pochłanianie i zabijanie drobnoustrojów. Komórki te, tak jak pozostałe w układzie odpornościowym, rozwijają się z prymitywnych komórek macierzystych w szpiku kostnym. Gdy dojrzeją, migrują do wszystkich tkanek organizmu, ale szczególnie widoczne są we krwi, śledzionie, wątrobie, węzłach chłonnych i płucach. Istnieje kilka różnych rodzajów komórek fagocytarnych. Granulocyty obojętnochłonne (inaczej neutrofile), to grupa leukocytów, cechująca się różnokształtnością jądra komórkowego. Występują w krwiobiegu i mogą migrować do miejsc infekcji w ciągu kilku minut. To właśnie ta komórka fagocytarna, której ilość zwiększa się w krwiobiegu podczas infekcji i która jest w dużej mierze odpowiedzialna za podwyższoną ilość białych krwinek podczas zakażenia. To także te komórki fagocytarne, które opuszczają krwiobieg i gromadzą się w tkankach podczas pierwszych kilku godzin infekcji i są odpowiedzialne za tworzenie się „ropy”.

W krwiobiegu można również znaleźć inny rodzaj komórek fagocytarnych - monocyty. Wyścielają one także ścianki naczyń krwionośnych w organach takich jak wątroba i śledziona. Wychwytyują tutaj z krwi przepływające drobnoustroje. Kiedy monocyty opuszczają krwiobieg i przechodzą do tkanek, zmieniają kształt i rozmiar i stają się makrofagami. Makrofagi są niezbędne do zabijania grzybów i grupy bakterii, do których należy gruźlica (prątki).

Komórki fagocytarne spełniają również szereg istotnych funkcji w ochronie organizmu przed infekcją. Mają zdolność opuszczania krwiobiegu i przechodzenia do tkanek w okolicy zakażenia. Gdy tam dotrą, pożerają atakujące drobnoustroje. Pożeranie mikroorganizmów przez komórki fagocytarne jest łatwiejsze, gdy drobnoustroje są pokryte przez przeciwciała lub dopełniacz, albo przez jedno i drugie. Kiedy komórka fagocytarna pochłonie - czy też pożre - mikroorganizm, inicjuje ona serię reakcji chemicznych w obrębie komórki, których rezultatem jest śmierć drobnoustroju.

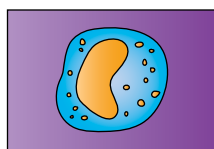
Dopełniacz

Układ dopełniacza składa się z 30 białek, które funkcjonują w uporządkowany i zintegrowany sposób, aby chronić przed zakażeniem i wywołać zapalenie. Większość białek układu dopełniacza wytwarzana jest w wątrobie. Składniki dopełniacza muszą być przekształcone z formy nieaktywnej w aktywną w celu wykorzystania ich funkcji ochronnych. W niektórych przypadkach, mikroorganizmy muszą najpierw połączyć się z przeciwciałem w celu aktywacji dopełniacza. W innych przypadkach, mikroorganizmy mogą aktywować dopełniacz bez udziału przeciwciała. Jak wspomniano wyżej, jedno z białek układu dopełniacza pokrywa mikroorganizm, aby ułatwić jego pochłonięcie przez komórki fagocytarne. Inne składniki dopełniacza wysyłają sygnały chemiczne w celu przyciągnięcia komórek fagocytarnych do miejsca zakażenia. Kiedy układ dopełniacza umiejscowi się na powierzchni niektórych drobnoustrojów, powstaje związek, który może przekłuć mikroorganizm i spowodować jego zniszczenie.

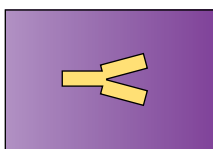
ROZDZIAŁ 1; RYSUNEK 3

Standardowe działanie antybakteryjne

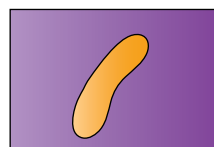
Legenda:



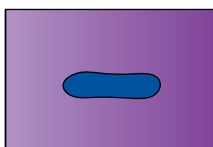
Neutrofil



Przeciwciało



Bakteria



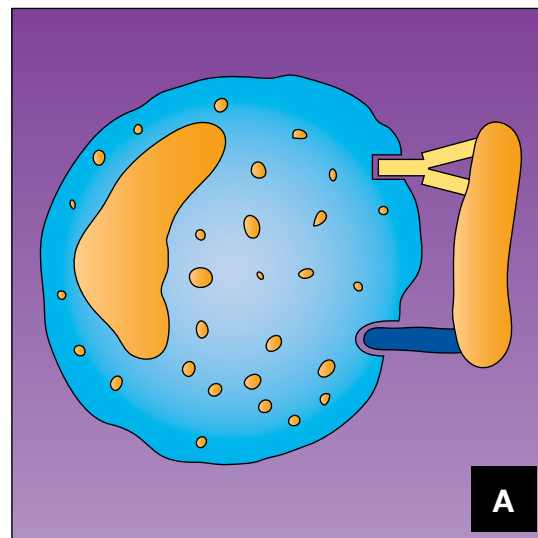
Dopełniacz

W większości przypadków bakterie są niszczone przez wspólne wysiłki komórek fagocytarnych, przeciwciał i dopełniacza

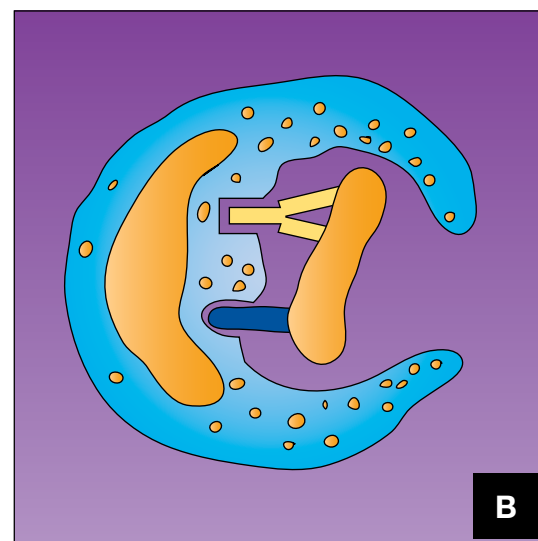
A. Neutrofil, jako komórka fagocytna, łączy się z bakterią z pomocą specyficznego przeciwciała i dopełniacza. Następnie komórka fagocytna przystępuje do ataku na drobnoustroj

B. Fagocytoza bakterii: Po przyłączeniu się do mikroba, komórka fagocytna zaczyna go pochłaniać, rozszerzając się wokół niego i ogarniając go

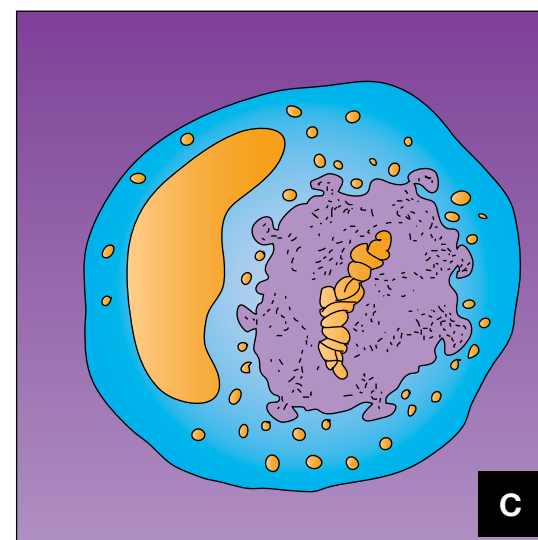
C. Zniszczenie bakterii: W neutrofilach obecne są pęcherzyki (tzw. ziarnistości), zawierające enzymy oraz związki chemiczne. Gdy bakteria zostaje wchłonięta (sfagocytowana), substancje te są uwalniane i doprowadzają do zabicia bakterii



A



B



C

Przykłady zwalczania infekcji przez układ odpornościowy

Bakterie

Nasze ciała są pokryte bakteriami i na większości powierzchni w naszym środowisku znajdują się mikroorganizmy. W większości przypadków nasza skóra i wewnętrzne błony śluzowe stanowią fizyczną barierę zapobiegającą zakażeniom tymi drobnoustrojami. Kiedy skóra lub błony śluzowe są naruszone na skutek choroby, stanu zapalnego lub uszkodzenia ciała, bakterie mogą dostać się do organizmu. Infekująca bakteria po przeniknięciu do tkanki zostaje zazwyczaj pokryta dopełniaczem i przeciwciałem, co pozwala na rozpoznanie jej przez neutrofil jako materiał obcy. Neutrofil następnie otacza bakterię i niszczy ją. Jeżeli zarówno przeciwciało, dopełniacz i neutrofile funkcjonują normalnie, na tym zwykle kończy się cały proces. Gdy liczba bakterii jest przytłaczająca lub gdy w przeciwciele, dopełniaczu oraz/lub neutrofilach występują defekty, mogą nastąpić nawracające zakażenia.

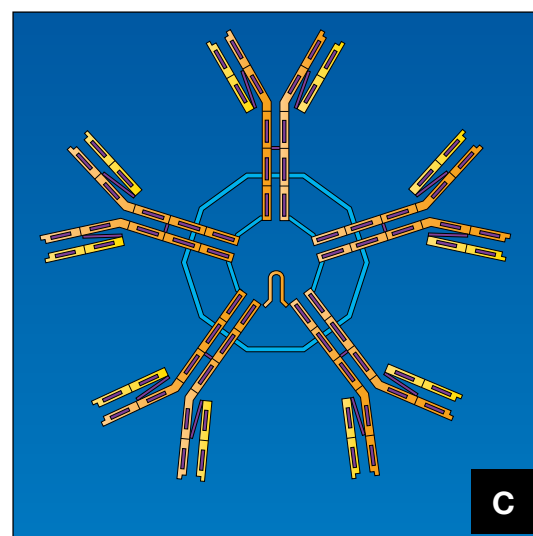
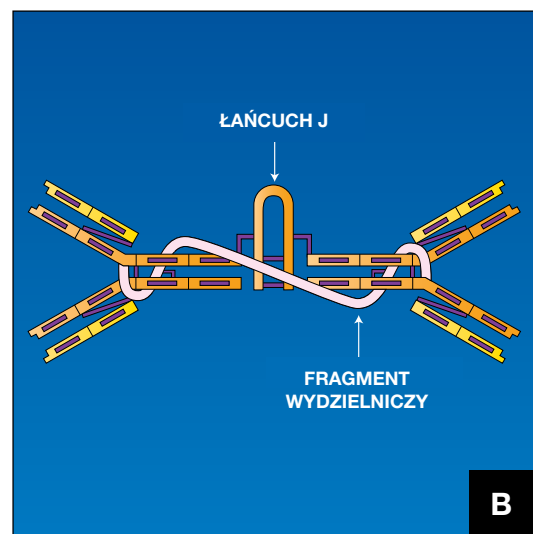
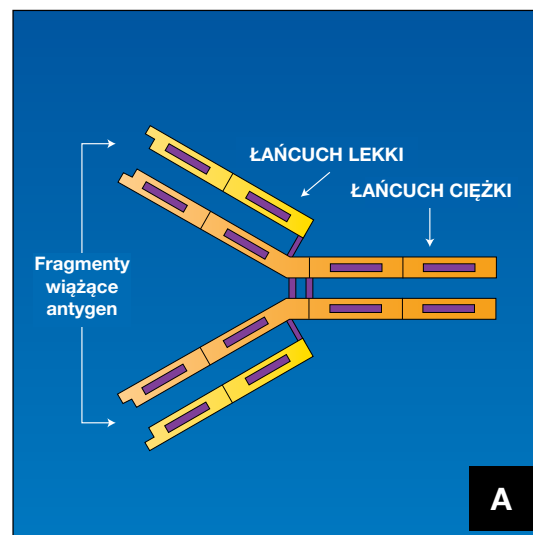
Wirusy

Większość z nas jest często narażona na działanie wirusów. Sposób, w jaki nasz organizm broni się przed wirusami jest nieco inny od tego, w jaki zwalczamy bakterie. Wirusy mogą przetrwać i mnożyć się jedynie wewnątrz komórek. To pozwala im ukryć się nieco przed naszym układem odpornościowym. Kiedy wirus infekuje komórkę, uwalnia ona substancje chemiczne aby zaalarmować inne komórki o infekcji i zapobiec ich zakażeniu. Wiele wirusów przechytryło tę strategię ochronną i nadal się namnażają, przyczyniając się do rozprzestrzenienia infekcji. Krążące limfocyty T zaalarmowane o infekcji migrują do miejsca, gdzie zabijają komórki będące schronieniem wirusa. Jest to bardzo destrukcyjny sposób unicestwienia wirusa, ponieważ wymaga poświęcenia wielu własnych komórek organizmu. Niemniej jednak, jest to skuteczny mechanizm w walce z wirusem.

Nasze ciała mają strategię tworzenia kopii zapasowych limfocytów T (tzw. komórek pamięci), które odpowiadają za zniszczenie konkretnego typu wirusa. Przy kolejnym kontakcie z tym wirusem, nie jest potrzebny ponowny "proces specjalizacji", tylko limfocyt T pamięci kopiuje gotowe do walki klony komórek. W tym samym czasie gdy limfocyty T niszczą wirus, nakazują limfocytom B wytworzenie przeciwciał. Kiedy jesteśmy ponownie narażeni na działanie tego samego wirusa, przeciwciało zapobiega infekcji.

ROZDZIAŁ 1; RYSUNEK 4

Budowa immunoglobuliny



Każda klasa lub typ immunoglobulin posiada właściwości wspólne z innymi. Wszystkie mają miejsca wiążące antygeny, które łączą się z konkretnym antygenem

A. IgG: IgG to główna klasa immunoglobulin w organizmie, znajdująca się w krwiobiegu oraz w tkankach

B. Wydzielnicza IgA: Wydzielnicza IgA składa się z dwóch cząsteczek IgA połączonych łańcuchem J z fragmentem wydzielniczym. Te modyfikacje pozwalają na uwolnienie wydzielniczej IgA do śluzu, soków jelitowych i łez, gdzie chroni te obszary przed infekcją

C. IgM: IgM składa się z pięciu cząsteczek immunoglobulin połączonych ze sobą. Powstaje ona w bardzo wczesnym stadium zakażenia i z łatwością aktywuje dopełniacz

Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności

Kiedy część układu odpornościowego jest albo nieobecna, albo jej działanie jest utrudnione, rezultatem tego może być niedobór odporności. Może on być spowodowany wrodzonym defektem w narządach układu odporności lub zewnętrznym czynnikiem środowiskowym. W przypadku wrodzonego defektu niedobór odporności nazywa się pierwotnym. Gdy zniszczenie jest wywołane przez siłę zewnętrzną, taką jak czynnik środowiskowy, mamy do czynienia z wtórnym lub nabytym niedoborem odporności. Na przykład AIDS jest nabytym niedoborem odporności wywołanym przez wirus HIV. Wtórne niedobory odporności mogą być również spowodowane przez napromienienie, chemioterapię, niedożywienie czy oparzenia. Ten przewodnik nie omawia wtórnych niedoborów odporności.

PNO są grupą zaburzeń spowodowanych defektami podstawowych funkcji immunologicznych, które są nierozwrzalną czy też nieodłączną cechą komórek i tkanek układu odpornościowego.

Istnieje ponad 150 pierwotnych niedoborów odporności. Niektóre z nich występują stosunkowo często, podczas gdy inne są dość rzadkie. Niektóre wpływają na pojedynczą komórkę lub białko układu odpornościowego, a inne mogą mieć wpływ na więcej niż jeden element układu. Chociaż PNO mogą się od siebie różnić na wiele sposobów, łączy je jedna ważna cecha. Wszystkie są wynikiem defektu jednej z funkcji normalnego układu odpornościowego. Pierwotny niedobór odporności wynika z defektów w limfocytach T, limfocytach B, komórkach NK lub dopełniaczu. Większość z nich to choroby dziedziczne, które mają swoją historię w rodzinie, na przykład agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA), czy ciężki złożony niedobór odporności (SCID). Inne PNO, jak pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) i selektywny niedobór IgA, nie zawsze są dziedziczne w jasny czy przewidywalny sposób. W przypadku tych zaburzeń przyczyna jest nieznana, ale ich wystąpienie może być efektem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych.

Ponieważ jedną z najważniejszych funkcji normalnego układu odpornościowego jest chronienie nas przed infekcjami, pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności mają często zwiększoną podatność na zakażenia.

Może się ona przejawiać zbyt wieloma infekcjami, infekcjami, które trudno wyleczyć, czy niezwykle ciężkimi zakażeniami. Infekcje mogą być zlokalizowane w zatokach (zapalenie zatok), oskrzelach (zapalenie oskrzeli), płucach (zapalenie płuc) lub przewodzie pokarmowym (biegunka zakaźna).

Inną funkcją układu odpornościowego jest rozróżnienie pomiędzy jednostką/osobą („ja”) i materiałem obcym („nie-ja”), takim jak mikroorganizmy, pyłki roślin czy nawet nerka przeszczepiona od innej osoby. W przypadku niektórych PNO, układ odpornościowy nie jest w stanie rozróżnić „ja” od „nie-ja”. Dlatego oprócz podwyższonej podatności na zakażenia, pacjenci z niedoborem odporności mogą zapadać na choroby autoimmunologiczne, w których ich układ odpornościowy atakuje ich własne komórki lub tkanki traktując je jako obce, czyli będące „nie-ja”. Istnieje również kilka typów niedoborów odporności, w których mimo niezmięnionej zdolności reakcji na infekcję, nienormalna jest zdolność regulowania tej reakcji. Przykładami są tutaj autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) i sprzężony z chromosomem X zespół dysregulacji immunologicznej, poliendokrynopatii i enteropatii (IPEX).

Pierwotne niedobory odporności mogą dotknąć osoby w każdym wieku. Ich początkowe opisy dotyczyły przypadków stwierdzonych u dzieci, ale wraz ze wzrostem doświadczenia medycznego, zdiagnozowano je u wielu dorosłych i młodzieży. Wynika to częściowo z faktu, że niektóre z tych chorób, jak na przykład pospolity zmienny niedobór odporności, czy selektywny niedobór IgA, mogą dać objawy kliniczne dopiero w dorosłym życiu. Innym czynnikiem jest możliwość skutecznego leczenia prawie wszystkich tych zaburzeń, dzięki czemu pacjenci, u których zdiagnozowano je w okresie niemowlęctwa czy dzieciństwa, osiągają dorosłość jako w pełni aktywni członkowie społeczeństwa. Ponadto, mimo że pierwotne niedobory odporności uważano początkowo za bardzo rzadkie, występują one częściej, niż myślano. Selektywny niedobór IgA dotyka w rzeczywistości jedną na 500 osób, co daje 500 tysięcy pacjentów w samych Stanach Zjednoczonych. Przy tak wielu osobach dotkniętych pierwotnym niedoborem odporności, nie może dziwić fakt, że w szybkim tempie postępują badania w dziedzinie immunologii. Każdy rok przynosi lepsze strategie diagnostyczne i nadzieję na więcej leków.



Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)

ROZDZIAŁ

2

Pospolity zmienny niedobór odporności jest schorzeniem charakteryzującym się niskim poziomem stężenia immunoglobulin (przeciwciał) i zwiększoną podatnością na infekcje. Genetyczne przyczyny niskiego poziomu surowiczych immunoglobulin w większości przypadków nie są znane. Jest to stosunkowo częsta forma niedoboru odporności, stąd w nazwie słowo „pospolity”. Stopień i rodzaj niedoboru surowiczych immunoglobulin oraz przebieg kliniczny są u każdego pacjenta inne, stąd w nazwie słowo „zmienny”.

Pospolity zmienny niedobór odporności - definicja

Pospolity zmienny niedobór odporności (z ang. CVID – Common Variable Immunodeficiency) jest schorzeniem charakteryzującym się niskim poziomem stężenia immunoglobulin (przeciwciał) i zwiększoną podatnością na infekcje. Dokładna przyczyna niskiego poziomu surowiczych immunoglobulin jest zwykle nieznana. Jest to stosunkowo częsta forma niedoboru odporności, stąd w nazwie słowo „pospolity”. Stopień i rodzaj niedoboru surowiczych immunoglobulin oraz przebieg kliniczny są u każdego pacjenta inne, stąd w nazwie słowo „zmienny”. U niektórych pacjentów występuje obniżony poziom zarówno IgG jak i IgA. U innych może być zmniejszona ilość wszystkich trzech głównych typów immunoglobulin: IgG, IgA i IgM.

Objawy kliniczne i symptomy również mogą być różnorodne – od ciężkich po łagodne. Częste i nietypowe infekcje mogą się pojawić we wczesnym dzieciństwie, młodości lub dorosłym życiu. U większości pacjentów zdiagnozowanie następuje nie wcześniej niż w trzeciej lub czwartej dekadzie życia. Jednakże około 20 proc. pacjentów wykazuje objawy choroby lub zostaje uznanych za osoby z niedoborem odporności poniżej 16 roku życia. Ze względu na stosunkowo późne wystąpienie pierwszych objawów oraz

diagnozę, schorzenie to nazywano również „nabytą” agammaglobulinemią. Termin „nabyty niedobór odporności” jest obecnie stosowany w odniesieniu do syndromu wywołanego przez wirusa HIV (AIDS) i nie powinien być używany w przypadku osób z CVID, ponieważ te dwie choroby są bardzo różne.

Przyczyny CVID są w większości nieznane, chociaż ostatnie badania wykazały u niektórych pacjentów udział niewielkiej grupy genów (patrz rozdział Dziedziczenie). Przeprowadzone w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat badania komórek układu odpornościowego u pacjentów dotkniętych CVID wykazały spektrum nieprawidłowości w limfocytach. Choć liczba limfocytów B u większości pacjentów wydaje się być normalna, nie udaje im się osiągnąć dojrzałej postaci komórek plazmatycznych, zdolnych do wytwarzania różnych rodzajów klas immunoglobulin i swoistych przeciwciał. U innych pacjentów pomocnicze limfocyty T nie spełniają w wystarczającym stopniu swojej funkcji koniecznej do prawidłowej produkcji przeciwciał. Trzecia grupa pacjentów charakteryzuje się nadmierną liczbą cytotoksycznych limfocytów T, choć rola tych komórek w rozwoju choroby jest niejasna.

Obraz kliniczny pospolitego zmiennego niedoboru odporności

CVID może pojawić się zarówno u płci męskiej, jak i żeńskiej. U niektórych pacjentów objawy mogą wystąpić w pierwszych kilku latach życia, podczas gdy u innych dopiero w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, a nawet później. Cechami CVID u większości pacjentów są: nawracające infekcje uszu, zatok, nosa, oskrzeli i płuc. Gdy infekcje płuc są nasilone i nawracające, może nastąpić trwałe uszkodzenie drzewa oskrzelowego i płuc prowadzące do wystąpienia przewlekłego stanu zapalnego oskrzeli i płuc, a to z kolei doprowadza do poszerzenia i uszkodzenia oskrzeli, nazywanego rozstrzeniami oskrzeli oraz powstaniem blizn w płucach.

Organizmami najczęściej wywołującymi te infekcje są bardzo rozpowszechnione bakterie, często powodujące zapalenia płuc (*Haemophilus influenzae*, pneumokoki i gronkowce).

Celem leczenia infekcji płuc jest zapobieganie ich nawrotom oraz towarzyszącemu im przewlekłemu uszkodzeniu tkanki płuc. Regularny poranny kaszel z żółtą lub zieloną odkrztuszoną płwociną może sugerować wystąpienie przewlekłej infekcji lub rozstrzeń oskrzeli (rozszerzenie, blizny i stan zapalny oskrzeli). U pacjentów cierpiących na CVID może także wystąpić powiększenie węzłów chłonnych w szyi, klatce piersiowej czy jamie brzusznej. Konkretna przyczyna nie jest znana, jednak powiększone węzły chłonne mogą być wywołane infekcją, rozregulowaniem immunologicznym, bądź jednym i drugim. Równie często występuje powiększenie śledziony, a także skupisk limfocytów w ścianach jelita, zwanych kępkami Peyera.

Chociaż pacjentów dotkniętych CVID cechuje obniżona odpowiedź przeciwciał oraz niski poziom

Obraz kliniczny pospolitego zmiennego niedoboru odporności – ciąg dalszy

immunoglobulin we krwi (hipogammaglobulinemia), niektóre z przeciwciał wytwarzanych przez tych pacjentów mogą atakować ich własne tkanki (autoprzeciwciała). Autoprzeciwciała mogą atakować i niszczyć komórki krwi (krwinki czerwone, krwinki białe lub płytki krwi). Mimo że u większości osób z CVID pierwszymi objawami są nawracające infekcje bakteryjne, w około 20 proc. przypadków defekt immunologiczny sygnalizuje stwierdzenie bardzo niskiego poziomu płytek krwi czy też ostra anemia będąca efektem niszczenia czerwonych krwinek. Autoprzeciwciała mogą również powodować zapalenie stawów lub zaburzenia endokrynologiczne, takie jak choroba tarczycy. U niektórych pacjentów dotkniętych CVID, którym nie zapewnia się optymalnej terapii immunoglobulinami, może pojawić się bolesne zapalenie jednego lub wielu stawów, czyli zapalenie wielostawowe. W większości takich przypadków w mazi stawowej nie występują bakterie. Dla pewności, że takie zapalenie stawów nie jest wywołane przez uleczalną infekcję, maza stawowa jest odsysana igłą i badana na obecność bakterii. W niektórych przypadkach przyczyną zapalenia może być mykoplasma – bakteria trudna do zdiagnozowania. Typowe dla CVID jest zajęcie dużych stawów, takich jak: kolana, kostki, łokcie, nadgarstki. Rzadko schorzeniem objęte są mniejsze stawy, np. stawy palców u rąk.

Objawy zapalenia stawów zazwyczaj znikają przy odpowiedniej terapii immunoglobulinami i podaniu właściwych antybiotyków. Jednakże u niektórych pacjentów schorzenie może wystąpić nawet wtedy, gdy chory otrzymuje odpowiednią terapię immunoglobulinami. Niektórzy pacjenci

z CVID skarżą się na dolegliwości przewodu pokarmowego, takie jak bóle brzucha, wzdęcia, nudności, wymioty, biegunka i utrata masy ciała. Dokładna ocena stanu narządów trawiennych może ujawnić nieprawidłowości we wchłanianiu tłuszczu i niektórych cukrów. Biopsja błony śluzowej jelita, czyli pobranie niewielkiej ilości próbki tkanki, może uwidocznić charakterystyczne zmiany, które pomogą w zdiagnozowaniu problemu oraz leczeniu. U niektórych pacjentów z problemami trawiennymi biopsja oraz pobrane próbki kału pozwoliły na zidentyfikowanie niewielkiego pasożyta o nazwie ogoniastek jelitowy (*Giardia lamblia*). Zwalczenie tych pasożytów przy użyciu leków może wyeliminować problemy żołądkowo-jelitowe.

U pacjentów z CVID może także pojawić się zwiększone ryzyko zachorowania na raka, zwłaszcza raka układu limfatycznego, skóry i przewodu pokarmowego.

U pacjentów z CVID fizyczne nieprawidłowości są konsekwencją powikłań. W niektórych przypadkach może wystąpić powiększenie trzustki i węzłów chłonnych. Jeżeli rozwinęła się przewlekła choroba płuc, pacjent może mieć ograniczoną zdolność wykonywania ćwiczeń fizycznych i obniżoną pojemność płuc (maksymalna ilość powietrza, które człowiek może bez wysiłku nabrać w płuca). Problemy z przewodem pokarmowym mogą w niektórych przypadkach zakłócać normalny wzrost u dzieci lub prowadzić do utraty masy ciała u osób dorosłych.

Diagnozowanie pospolitego zmiennego niedoboru odporności

Podejrzenie CVID występuje u dzieci lub dorosłych, u których zaobserwowano nawracające infekcje uszu, zatok, oskrzeli i płuc. Rozpoznanie potwierdza stwierdzenie niskiego poziomu immunoglobulin, w tym IgG, IgA i zazwyczaj też IgM. Pacjenci, którzy zostali poddani kompletnym szczepieniom przeciwko polio, odrze, błonicy i tężcowi zwykle mają bardzo niski poziom lub zupełny brak przeciwciał dla jednej lub kilku z tych szczepionek. Podanie innych szczepionek, takich jak szczepionka

pneumokokowa, ma na celu zdefiniowanie poziomu niedoboru odporności. W niektórych przypadkach, takie testy pomagają lekarzowi w stwierdzeniu, czy terapia preparatami przeciwciał będzie odpowiednia dla pacjenta. Badanie próbek krwi może także ustalić liczbę limfocytów T oraz ich funkcję. Specjalne techniki laboratoryjne umożliwiają stwierdzenie, czy limfocyty B wytwarzają przeciwciała w próbówce (hodowla tkanek) oraz czy limfocyty T spełniają prawidłowo swoje funkcje.

Genetyka a dziedziczenie pospolitego zmiennego niedoboru odporności

Ze względu na niejasny charakter genetyczny CVID, nie zdefiniowano jeszcze jasnego wzoru dziedziczenia tej choroby. W niektórych przypadkach notuje się niedobór przynajmniej jednego typu immunoglobulin u więcej niż jednego członka rodziny. Zdarza się na przykład, że jedna osoba dotknięta jest CVID, a inna selektywnym niedoborem IgA (patrz rozdział Selektywny Niedobór IgA).

W ostatnich kilku latach stwierdzono związek między mutacjami kilku różnych genów, a

CVID. Należą do nich mutacje w genach dla indukowanego kostymulatora limfocytów T oraz cząsteczki CD19 (białko występujące na limfocytach B).

U około 10 proc. pacjentów z CVID występuje mutacja w receptorze komórkowym TACI, wiążącym się z dwoma czynnikami (BAFF i APRIL), niezbędnymi do prawidłowego wzrostu i regulacji limfocytów B.. Wpływ tych mutacji na defekt immunologiczny nie jest jeszcze jasny, ponieważ niektóre z nich mogą wystąpić u osób z prawidłowymi immunoglobulinami.

Leczenie pospolitego zmiennego niedoboru odporności

CVID jest leczone podobnie do innych zaburzeń charakteryzujących się niskim poziomem immunoglobulin w surowicy. Jeżeli nie występuje poważny defekt limfocytu T czy uszkodzenie narządu, poprawę przynosi zazwyczaj terapia immunoglobulinami. Immunoglobuliny są produkowane ze sporych zasobów ludzkiego osocza, składają się głównie z IgG i zawierają wszystkie istotne przeciwciała obecne u zdrowych osób (patrz rozdział Leczenie pierwotnych niedoborów odporności).

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok lub chorobą płuc może być konieczna długotrwała terapia antybiotykami o szerokim spektrum.

W przypadku podejrzenia mykoplazmy czy zakażenia chlamydia, mogą być wskazane antybiotyki specyficzne dla tych infekcji. Jeżeli rozwinęło się rozstrzenie oskrzeli konieczne są: fizykoterapia i drenaż ułożeniowy w celu usunięcia wydzielin z płuc i oskrzeli. Pacjenci z objawami żołądkowo-jelitowymi oraz zaburzeniami trawienia są badani na obecność ogoniastka jelitowego, rotawirusa oraz wielu innych infekcji żołądkowo-jelitowych. Większość pacjentów z niedoborem odporności i zapaleniem stawów reaguje pozytywnie na leczenie.

Rokowania u pacjentów dotkniętych CVID

Terapia immunoglobulinami w połączeniu z leczeniem antybiotykami w znacznym stopniu poprawiła rokowania u pacjentów z CVID. Celem leczenia jest wyeliminowanie infekcji oraz niedopuszczenie do rozwoju przewlekłych chorób układu oddechowego. Rokowania są uzależnione od stopnia uszkodzenia płuc lub innych narządów

przed zdiagnozowaniem oraz leczeniem preparatami przeciwciał, a także od tego, czy uda się w przyszłości pomyślnie wyeliminować infekcje za pomocą terapii immunoglobulinami i terapii antybiotykowej.



Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X

ROZDZIAŁ

3

Podstawowym defektem w agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X jest upośledzenie procesu dojrzewania limfocytów B. Te komórki są odpowiedzialne za produkcję przeciwciał, więc pacjenci z XLA cierpią z powodu poważnych niedoborów immunoglobulin.

Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X – definicja

Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA) została po raz pierwszy opisana w 1952 r. przez dr. Ogdena Brutona. Choroba ta, zwana czasami agammaglobulinemią Brutona lub wrodzoną agammaglobulinemią, była jednym z pierwszych odkrytych niedoborów odporności. Jest to dziedziczna choroba, w której pacjenci nie są zdolni do produkcji przeciwciał w osoczu krwi. Immunoglobuliny są dla organizmu integralną częścią mechanizmu obronnego przeciw niektórym drobnoustrojom (np. bakteriom i wirusom). Przeciwciała są istotne w procesie leczenia infekcji a także zapobiegają ponownemu niażakażeniu danym drobnoustrojem. Istnieją przeciwciała zaprojektowane specjalnie do łączenia się z każdym mikroorganizmem, na zasadzie zamka i klucza. Gdy drobnoustroje, takie jak bakterie, znajdują się na błonie śluzowej lub przenikną do organizmu, do ich powierzchni przyczepiają się cząsteczki przeciwciał właściwych dla tego drobnoustroju. Przyczepione do powierzchni mikroorganizmu przynoszą choremu co najmniej jedną korzyść. Na przykład niektóre mikroorganizmy muszą przyczepić się do komórki, aby wywołać infekcję, a antyciała im to uniemożliwiają. Przeciwciała przyczepione do powierzchni niektórych drobnoustrojów mogą uaktywnić inne mechanizmy obronne organizmu, takie jak białka krwi zwane dopełniaczem, które mogą bezpośrednio zabijać bakterie czy wirusy. Ponadto pokryte przeciwciałami bakterie są o wiele łatwiejszym celem dla niszczących je białych krwinek (fagocytów). Wszystkie te działania uniemożliwiają mikroorganizmom zaatakowanie tkanek ciała, gdzie mogłyby wywołać poważne infekcje organizmu (patrz rozdział Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności).

Główny defekt w XLA polega na niezdolności chorego organizmu do wytwarzania przeciwciał. Przeciwciała to białka wytwarzane przez wyspecjalizowane komórki zwane komórkami plazmatycznymi (patrz rozdział Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności). Rozwój komórek plazmatycznych przebiega w zorganizowany sposób, poczynając od komórek macierzystych znajdujących się w szpiku kostnym. Komórki macierzyste przekształcają się w niedojrzałe limfocyty B, zwane limfocytami pro-B. Limfocyty pro-B dają początek limfocytom pre-B, z których z kolei powstają limfocyty B. Każdy z limfocytów B niesie na swojej powierzchni próbkę immunoglobuliny, którą jest zdolny wytwarzać. Ta znajdująca się na powierzchni immunoglobulina może wiązać obce substancje, zwane antygenami. Kiedy dochodzi do kontaktu limfocytu B z antygenem, na który jest ukierunkowany, jak np. pneumokok czy tężec, limfocyt B dojrzewa do postaci komórki plazmatycznej wydzielającej przeciwciała. Każda z nich wytwarza nieco inne przeciwciało (lub inaczej immunoglobulinę), aby umożliwić organizmowi reakcję na miliony różnych obcych substancji. U większości pacjentów dotkniętych XLA występują niedojrzałe limfocyty B (prekursory), ale tylko nieliczne z nich osiągają postać dojrzałych limfocytów B. XLA powoduje niezdolność prekursorów do przekształcenia się w dojrzałą postać. U pacjentów dotkniętych XLA gen, który jest niezbędny do procesu prawidłowego rozwoju limfocytów B jest zmutowany. Odkryto go w 1993 r. i nazwano kinazą tyrozynową Brutona (Btk) na cześć odkrywcy schorzenia. Jak wynika z nazwy schorzenia, gen Btk jest zlokalizowany na chromosomie X.

Obraz kliniczny agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X

Pacjenci dotknięci agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X (XLA) są podatni na infekcje, ponieważ nie posiadają przeciwciał. Infekcje często występują na lub w pobliżu powierzchni błon śluzowych ucha środkowego, zatok czy płuc, ale w niektórych przypadkach mogą objąć krwiociąg czy narządy wewnętrzne. W rezultacie pacjenci mogą zapadać na infekcje zatok (zapalenie zatok), oczu, uszu, nosa, zapalenie dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli), czy samych płuc (zapalenie płuc). Problemem mogą być też zakażenia żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza wywołane przez pasożyt Giardia. Może on powodować bóle jamy brzusznej, biegunkę, słaby wzrost lub utratę białek surowiczych, np. gammaglobulin. Niektórzy pacjenci z XLA mogą mieć też problemy z infekcjami skórными. U pacjentów, którzy nie posiadają przeciwciał, każdy drobnoustroj

wywołujący infekcję może dostać się do krwioobiegu i przenieść do innych narządów znajdujących się w głębi ciała, takich jak kości, stawy czy mózg. Infekcje u pacjentów z XLA są zwykle wywołane przez mikroorganizmy, które u osób bez żadnych nieprawidłowości są niszczone lub bardzo skutecznie dezaktywowane przez przeciwciała. Bakterie, które najczęściej wywołują infekcje to pneumokoki, inne paciorkowce, gronkowce i bakterie nazywane *Haemophilus influenzae*. Poważne zakażenia u pacjentów dotkniętych XLA mogą również wywołać specyficzne typy wirusów. W trakcie badań u większości pacjentów z XLA stwierdza się bardzo małe migdałki i węzły chłonne (gruczoły chłonne w szyi). Przyczyną jest to, że są one w większości zbudowane z limfocytów B. Kiedy ich brakuje, następuje redukcja wielkości tych tkanek.

Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X – diagnozowanie

Rozpoznanie XLA powinno być brane pod uwagę u każdego chłopca cierpiącego na nawracające lub poważne infekcje bakteryjne, zwłaszcza gdy ma zmniejszone migdałki lub węzły chłonne bądź całkowity ich brak. Pierwszym testem obrazującym powinno być zbadanie surowiczych immunoglobulin. U większości pacjentów z XLA wszystkie immunoglobuliny (IgG, IgM i IgA) są znacznie zredukowane liczebnie lub nieobecne. Są jednak wyjątki - niektórzy pacjenci wytwarzają pewną ilość IgM lub IgG. Ponadto zdrowe niemowlęta w pierwszych kilku miesiącach życia wytwarzają jedynie niewielkie ilości immunoglobulin, co utrudnia odróżnienie zdrowego dziecka, u którego wytwarzanie immunoglobulin jest prawidłowo opóźnione od dziecka dotkniętego rzeczywistym niedoborem odporności.

Jeżeli immunoglobuliny mają niski poziom lub gdy lekarz ma poważne podejrzenia wystąpienia XLA, powinno się zbadać ilość limfocytów B w

krwi obwodowej. Niski procent limfocytów B (bliski zupełnemu brakowi) we krwi jest najbardziej charakterystycznym i rzetelnym wynikiem laboratoryjnym u pacjentów z XLA. Jeżeli brat, kuzyn ze strony matki czy wuj ze strony matki chłopca są dotknięci XLA, u dziecka występuje ryzyko tej choroby. Rodzina i lekarze powinni natychmiast ustalić procent limfocytów B we krwi w celu rozpoczęcia leczenia zanim dotknięte niedoborem niemowlę zacznie chorować. Diagnozę XLA może potwierdzić nieobecność białka Btk w monocytach czy płytkach krwi, lub też wykrycie mutacji Btk w DNA. Prawie każda rodzina ma inną mutację Btk, jednak u członków jednej rodziny zazwyczaj występuje ta sama mutacja.

Agammaglobulinemia – dziedziczenie

Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA) jest chorobą genetyczną i może być dziedziczona i przenoszona na członków rodziny. Jest ona dziedziczona jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X (więcej informacji na temat dziedziczenia cechy recesywnej sprzężonej z chromosomem X w rozdziale Dziedziczenie). Znajomość typu dziedziczenia jest istotna, by rodzina mogła lepiej zrozumieć dlaczego dziecko zostało dotknięte chorobą oraz poznać ryzyko zachorowania przez kolejnych potomków, a także konsekwencje dla pozostałych członków rodziny. Po zidentyfikowaniu konkretnego genu

odpowiedzialnego za XLA można zbadać rodzeństwo płci żeńskiej (siostry) pacjenta dotkniętego XLA lub innych krewnych płci żeńskiej, takich jak ciotki ze strony matki, w celu stwierdzenia, czy są nosicielami choroby. Osoby będące nosicielami XLA nie wykazują żadnych objawów, ale istnieje 50 proc. ryzyka, że prześlą chorobę każdemu ze swoich synów (patrz rozdział Dziedziczenie). W niektórych przypadkach można także stwierdzić, czy płód rozwijający się w ciele kobiety będącej nosicielem urodzi się z XLA. Obecnie takie testy są przeprowadzane jedynie w kilku laboratoriach.

Leczenie agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X

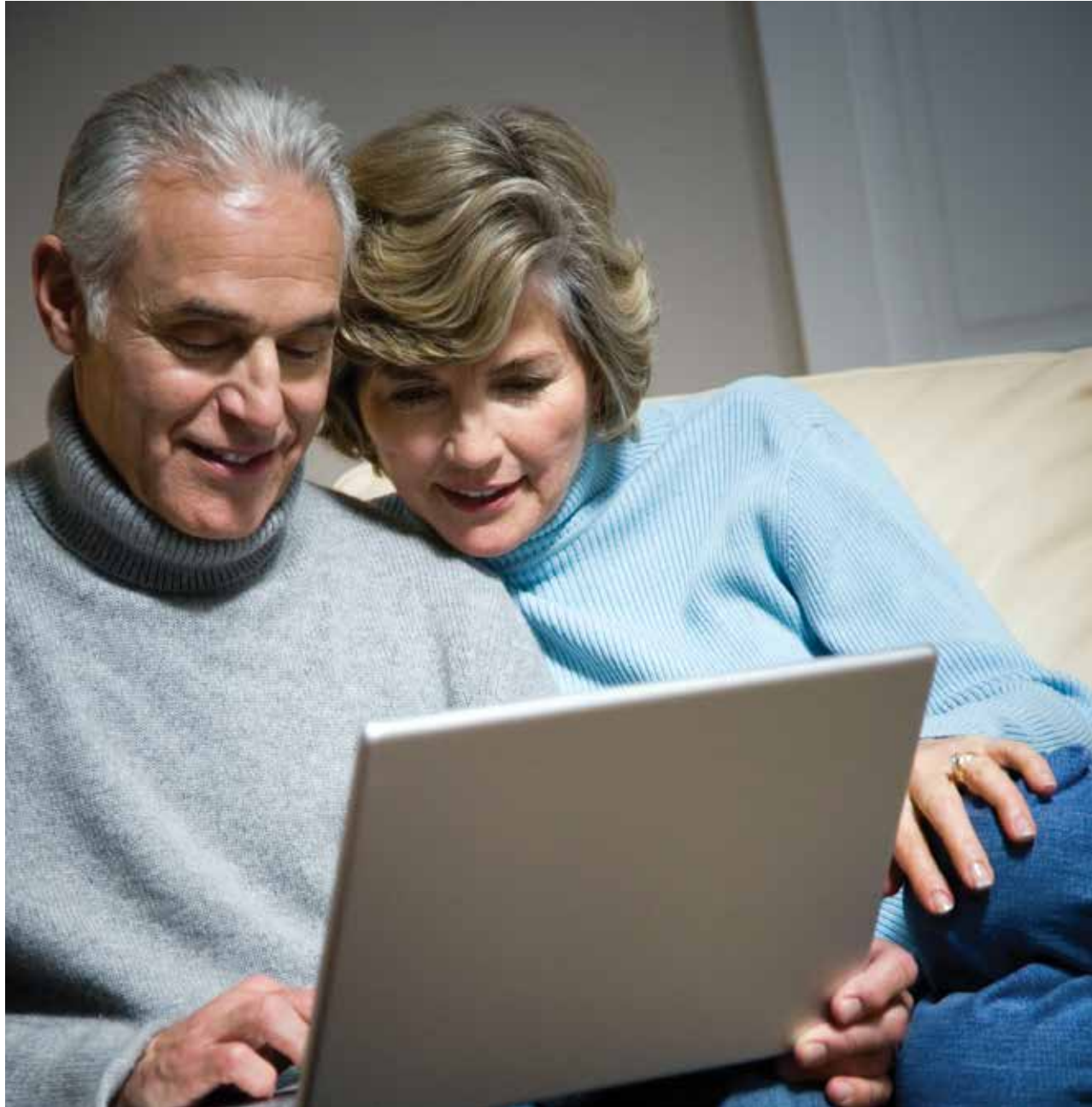
Obecnie nie istnieje sposób na wyleczenie pacjentów dotkniętych agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X (XLA). Wadliwy gen nie może być naprawiony czy wymieniony, nie ma także możliwości wywołania przekształcenia niedojrzałych limfocytów B (prekursorów) w dojrzałe limfocyty B i komórki plazmatyczne. Niemniej jednak pacjentom z XLA można podać niektóre z przeciwciał, których mają niedobór. Przeciwciała są dostarczane w formie immunoglobulin (czy też gammaglobulin) i mogą być podawane bezpośrednio do krwi (dożylnie) lub podskórnie (patrz rozdział Leczenie pierwotnych niedoborów odporności). Preparaty te zawierają przeciwciała zastępujące immunoglobuliny, których pacjent dotknięty XLA nie może sam

wytworzyć. Podawane przeciwciała są skierowane przeciwko szerokiej gamie mikroorganizmów. Immunoglobuliny szczególnie efektywnie zapobiegają rozprzestrzenianiu się infekcji do krwiobiegu i tkanek czy narządów znajdujących się w głębi ciała. Niektórym pacjentom dobrze służy codzienna dawka doustnych antybiotyków w celu ochrony przed infekcją lub leczenia przewlekłego zapalenia zatok czy oskrzeli. Pacjenci z XLA nie powinni otrzymywać żadnych żywych szczepionek wirusowych, takich jak żywa szczepionka przeciwko polio, odrze, śwince, różyczce. Choć nieczęsto, zdarza się, że żywe szczepionki (zwłaszcza doustna żywa szczepionka polio) u pacjentów z agammaglobulinemią wywołują choroby, którym mają zapobiegać.

Rokowania dla pacjentów z agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X.

Większość pacjentów dotkniętych agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X (XLA), którym regularnie podaje się immunoglobuliny, może prowadzić stosunkowo normalne życie. Nie muszą być izolowani czy ograniczeni w swojej aktywności. Powinno się zachęcać ich do aktywnego uczestnictwa w sportach zespołowych. Infekcje mogą wymagać okresowo wzmożonej uwagi, ale dzieci dotknięte

XLA mogą uczestniczyć we wszystkich zwykłych zajęciach szkolnych i pozalekcyjnych, a gdy dorosną mogą rozwijać udane kariery i zakładać rodziny. Można oczekiwać, że osoby te będą prowadziły w pełni aktywny styl życia, do czego należy je zachęcać.



Selektywny niedobór immunoglobulin A

ROZDZIAŁ

4

U osób z selektywnym niedoborem immunoglobulin A brakuje IgA, ale pozostałe typy immunoglobulin zazwyczaj występują w prawidłowej ilości. Większość osób dotkniętych tym schorzeniem nie cierpi na żadną chorobę, podczas gdy u innych może pojawić się cała gama znacznych problemów klinicznych. Selektywny niedobór IgA stosunkowo rzadko dotyka przedstawicieli rasy białej (kaukaskiej).

Selektywny niedobór immunoglobulin A - definicja

Selektywny niedobór immunoglobulin A oznacza całkowity brak immunoglobulin klasy A (IgA) w surowicy krwi i wydzielinach. Istnieje pięć klas immunoglobulin, czy przeciwciał, we krwi: IgG, IgA, IgM, IgD oraz IgE. Największą część we krwi stanowią kolejno immunoglobuliny IgG, IgM i IgA. Immunoglobulin IgD jest znacznie mniej, a IgE są obecne we krwi jedynie w śladowych ilościach. Spośród wszystkich klas immunoglobulin, największą ochronę wewnętrzną przed zakażeniem dają nam IgM oraz IgG. Istotne jest także to, że ciało jest chronione na powierzchniach, które wchodzą w kontakt ze środowiskiem. Są to powierzchnie śluzowe obejmujące usta, uszy, zatoki i nos, gardło, drogi oddechowe w obrębie płuca, przewód pokarmowy, oczy oraz genitalia. Przeciwciała IgA są transportowane w wydzielinach do powierzchni śluzowych i odgrywają kluczową rolę w ich ochronie przed infekcją. W wydzielinach na powierzchniach błon śluzowych można też stwierdzić inne klasy immunoglobulin, jednakże w ilościach znacznie mniejszych od IgA. Dlatego też IgA znane są jako przeciwciała wydzielnicze. Gdyby nasze powierzchnie śluzowe rozprzecz, zajęłyby powierzchnię wielkości jednego i pół kortu tenisowego, zatem nie można przecenić roli IgA w ich ochronie.

IgA charakteryzuje się szczególnymi cechami chemicznymi. W wydzielinach występuje w postaci dwóch cząsteczek przeciwciał połączonych komponentem zwanym łańcuchem J (od angielskiego „joining” - „łączenie”). Aby przeciwciała te mogły znaleźć się w wydzielinie, muszą być również połączone z inną cząsteczką zwaną fragmentem wydzielniczym. IgA chroniący powierzchnie śluzowe to tak naprawdę dwie cząsteczki IgA połączone łańcuchem J i przyczepione do fragmentu wydzielniczego. Choć osoby dotknięte selektywnym niedoborem immunoglobulin A nie wytwarzają IgA, produkują wszystkie pozostałe klasy immunoglobulin. Co więcej, ich limfocyty T, komórki fagocytarne oraz dopełniacz funkcjonują prawidłowo. Dlatego schorzenie, którym są dotknięte nazwano selektywnym niedoborem immunoglobulin A. Przyczyny selektywnego niedoboru immunoglobulin A są nieznane. Możliwe jest, że jest ich wiele i u każdego pacjenta są inne. Stosunkowo często zdarza się niski poziom immunoglobulin A, a także zupełny ich brak. Większość osób z niskim poziomem IgA nie wykazuje również symptomów żadnej choroby. U niektórych zaś przebieg kliniczny jest bardzo podobny do pacjentów dotkniętych pospolitym zmiennym niedoborem odporności (patrz rozdział Pospolity zmienny niedobór odporności).

Obraz kliniczny selektywnego niedoboru immunoglobulin A

Selektywny niedobór immunoglobulin A jest jedną z najczęściej występujących chorób z grupy niedoborów odporności. Badania wykazały, że aż jedna na pięćset osób jest dotknięta tym schorzeniem. Wiele z tych osób wydaje się być zdrowymi lub zapada na stosunkowo łagodne choroby i na ogół nie są one na tyle chore, aby wymagało to wizyty u lekarza, w związku z czym niedobór immunoglobulin A może być u nich nigdy nie wykryty. Są jednak osoby dotknięte selektywnym niedoborem immunoglobulin A, które cierpią na poważne choroby. Dlaczego część osób z selektywnym niedoborem IgA prawie wcale nie choruje, inne zaś są bardzo chore, nie zostało jak dotąd ustalone. Nie wiadomo również dokładnie, u ilu osób z selektywnym niedoborem IgA rozwiną się komplikacje – ponaddwudziestoletnie obserwacje pozwoliły

oszacować, że jest to od 25 do 50 procent. Badania sugerują, że u niektórych pacjentów z selektywnym niedoborem IgA może brakować jakiejś części IgG (podklasy IgG2 i/lub IgG4), co mogłoby częściowo wyjaśnić, dlaczego niektóre osoby dotknięte selektywnym niedoborem IgA są bardziej podatne na infekcje od innych. Częstym problemem w przypadku niedoboru IgA jest podatność na zakażenia. Stwierdza się ją u około połowy pacjentów z niedoborem IgA. Nawracające infekcje uszu, zapalenia zatok, zapalenia oskrzeli oraz zapalenia płuc są najczęściej występującymi infekcjami u osób z selektywnym niedoborem immunoglobulin A. Niektórzy pacjenci cierpią także na infekcje żołądkowo-jelitowe oraz przewlekłe biegunki. Pojawianie się takiego typu infekcji jest uzasadnione faktem, że IgA stanowią ochronę powierzchni śluzowych. Infekcje mogą stać się

Obraz kliniczny selektywnego niedoboru immunoglobulin A – ciąg dalszy

przewlekłe. Co więcej, mogą nie ustąpić zupełnie mimo leczenia i pacjenci mogą być zmuszeni do dłuższego niż zwykle w takich przypadkach przyjmowania antybiotyków.

Drugim ważnym problemem związanym z niedoborem IgA jest występowanie chorób autoimmunologicznych, które pojawiają się u około 25-33 proc. pacjentów szukających pomocy medycznej. Osoby nimi dotknięte wytwarzają przeciwciała czy limfocyty T, które reagują z ich własnymi tkankami powodując stany zapalne i uszkodzenia. Przykładami częściej występujących chorób autoimmunologicznych związanych z niedoborem IgA są reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty i samoistna plamica małopłytkowa. Choroby te mogą powodować bolesność i obrzęk stawów rąk i kolan, wysypkę na twarzy, niedokrwistość (niski poziom czerwonych krwinek) lub trombocytopenię (niski poziom płytek krwi). Inne choroby autoimmunologiczne mogą mieć wpływ na układ hormonalny oraz/lub pokarmowy. Osoby z selektywnym niedoborem IgA mogą być bardziej podatne na alergię niż ogół populacji. Alergie dotyczą 10-15 proc. pacjentów z tej grupy. Są różne rodzaje alergii. Jedną z najczęstszych chorób alergicznych występujących u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA jest astma. Istnieją

opinie, że u osób z selektywnym niedoborem IgA astma może mieć ostrzejszy przebieg i być mniej podatna na leczenie niż u pozostałych pacjentów. Kolejnym rodzajem alergii dotyczącym osoby z selektywnym niedoborem IgA jest alergia pokarmowa, polegająca na reakcji na niektóre pokarmy. Objawami alergii pokarmowych są biegunka lub skurcze jelit w jamie brzusznej. Nie ma pewności czy u osób z selektywnym niedoborem IgA częściej występuje nieżyt nosa (katar sienny) lub egzema.

Pacjentów z niedoborem IgA zalicza się często do grupy zwiększonego ryzyka reakcji anafilaktycznych na produkty krwiopochodne (w tym immunoglobulina dożylna IVIg), które zawierają pewną ilość IgA. Przyczyną może być obecność u niektórych z tych osób przeciwciał IgG (lub ewentualnie IgE) zwalczających IgA. Zaobserwowano jednak, że wielu pacjentów z niedoborem IgA nie wykazuje niepożądanych reakcji w zetknięciu z produktami krwiopochodnymi lub IVIg. Eksperci w tej dziedzinie nie są zgodni co do skali ryzyka takich reakcji u osób z niedoborem IgA, ani konieczności zachowania ostrożności na wypadek przeciwciał zwalczających IgA czy też ich pomiaru, przed podaniem tym osobom krwi lub IVIg.

Diagnozowanie selektywnego niedoboru immunoglobulin A

Podejrzenie wystąpienia selektywnego niedoboru immunoglobulin A jest zwykle spowodowane przewlekłymi lub nawracającymi infekcjami, alergiami, chorobami autoimmunologicznymi, przewlekłymi biegunkami lub kombinacjami tych dolegliwości. Diagnoza zostaje postawiona, gdy badanie surowicy krwi pacjenta wykazuje nieobecność IgA przy prawidłowym poziomie pozostałych klas głównych immunoglobulin (IgG i IgM). Większość pacjentów wytwarza przeciwciała prawidłowo. Czasami u pacjenta może wystąpić również niedobór podklas IgG2 oraz/lub IgG4

i skojarzony niedobór przeciwciał. Ilość oraz funkcje limfocytów T są prawidłowe. Inne testy, które mogą być istotne, to pełna morfologia, badanie płuc i moczu. U wybranych pacjentów można także przeprowadzenie badania oceniające funkcję tarczycy, sprawności nerek, pomiar absorpcji składników odżywczych w przewodzie pokarmowym oraz test na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko tkankom własnym organizmu (autoprzeciwciał).

Leczenie selektywnego niedoboru immunoglobulin A

Obecnie nie istnieje możliwość zastąpienia IgA u pacjentów z ich niedoborem, choć nadal trwają badania w kierunku oczyszczenia IgA ludzkiego pochodzenia. Niemniej jednak dopiero się okaże, czy zastąpienie IgA dowolną drogą (dożylną, podskórną, doustną lub miejscową) będzie dla osób z niedoborem IgA korzystne. Leczenie schorzeń wywołanych przez selektywny niedobór IgA powinno być nakierowane na konkretny problem. Na przykład pacjenci z przewlekłymi lub nawracającymi infekcjami wymagają odpowiednich antybiotyków. Najlepiej by było, gdyby leczenie antybiotykowe dotyczyło konkretnego patogenu wywołującego infekcję. Niestety, zidentyfikowanie tych patogenów nie zawsze jest możliwe i konieczne może być zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum. Niektórzy pacjenci cierpiący na przewlekłe zapalenie zatok lub przewlekłe zapalenie oskrzeli mogą wymagać długotrwałej profilaktycznej terapii antybiotykowej. Ważny jest ścisły kontakt pacjenta z lekarzem w celu podjęcia odpowiednich decyzji dotyczących leczenia.

Jak wspomniano powyżej, u niektórych pacjentów z niedoborem IgA problemem jest również niedobór podklas IgG2 oraz/lub IgG4 oraz/lub niedostateczna produkcja przeciwciał. Takie wyniki badań nie zawsze jednak pozwalają przewidzieć

zwiększoną częstotliwość lub nasilenie infekcji. U pacjentów ze skojarzonym niedoborem IgA i IgG2, którzy nie reagują właściwie na antybiotyki, w zmniejszeniu częstotliwości infekcji może pomóc stosowanie zastępczej terapii gamma-globuliny (patrz rozdział Leczenie pierwotnych niedoborów odporności). Istnieje cała gama sposobów leczenia chorób autoimmunologicznych. Leki przeciwzapalne, takie jak aspiryna lub ibuprofen, są stosowane w chorobach powodujących zapalenie stawów. W wielu chorobach autoimmunologicznych mogą być pomocne sterydy. Jeśli choroba autoimmunologiczna prowadzi do nieprawidłowości układu hormonalnego, może być konieczna hormonalna terapia zastępcza. Leczenie alergii związanych z niedoborem IgA jest podobne do leczenia alergii w ogóle. Nie wiadomo, czy immunoterapia (zastrzyki przeciwalergiczne) jest pomocna w leczeniu alergii dotyczących osoby z selektywnym niedoborem IgA, ale nie ma dowodów na wystąpienie u nich zwiększonego ryzyka związanego z tą terapią. Najważniejszym aspektem leczenia w niedoborze IgA jest ścisły kontakt pacjenta (oraz/lub rodziny pacjenta) z lekarzem w celu rozpoznania problemów i rozpoczęcia leczenia, kiedy tylko się pojawią.

Rokowania dla pacjentów z selektywnym niedoborem immunoglobulin A

Chociaż selektywny niedobór immunoglobulin A jest zazwyczaj jedną z łagodniejszych form niedoboru odporności, u niektórych osób może wywołać poważne choroby. Dlatego też u danego pacjenta dotkniętego selektywnym niedoborem IgA trudno jest przewidzieć, jakie będą jego późniejsze konsekwencje. Ogólnie rzecz biorąc, przewidywania w przypadku selektywnego niedoboru IgA są uzależnione od prognoz dotyczących związanych z nim chorób. Ważne jest, aby lekarz dokonywał stałej oceny stanu zdrowia pacjentów z selektywnym niedoborem IgA i uaktualniał dane pod kątem wystąpienia chorób powiązanych i

rozwoju głębszych niedoborów odporności. Na przykład z rzadka zdarza się, że niedobór IgA przekształca się w pospolity zmienny niedobór odporności charakteryzujący się niedoborem IgG oraz/lub IgM. Lekarz powinien być powiadomiony o wszystkich nietypowych objawach, zwłaszcza gorączce, kaszlu z odpluwaniem, wysypce skórnej czy bolesnych stawach. Kluczem do dobrego rokowania jest właściwa komunikacja z lekarzem i rozpoczęcie leczenia z chwilą rozpoznania powiązanych procesów chorobowych.



Ciężki złożony niedobór odporności (SCID)

ROZDZIAŁ

5

Ciężki złożony niedobór odporności to rzadki pierwotny niedobór odporności charakteryzujący się jednoczesną dysfunkcją limfocytów T i B. Może być on spowodowany licznymi defektami genetycznymi, które prowadzą do wyjątkowej podatności na bardzo poważne zakażenia. SCID jest ogólnie uważany za najpoważniejszy pierwotny niedobór odporności. Na szczęście istnieją formy leczenia, takie jak przeszczep szpiku kostnego, które pozwalają na skuteczną walkę z tą nieprawidłowością, a nadzieję na przyszłość jest terapia genowa.

Ciężki złożony niedobór odporności (SCID) - definicja

Ciężki złożony niedobór odporności (wymowa: skróconej nazwy angielskiej „skid”) to rzadki, potencjalnie śmiertelny zespół o zróżnicowanym podłożu genetycznym, charakteryzujący się jednoczesną dysfunkcją limfocytów T i B (a w wielu przypadkach również komórek NK). Te wady prowadzą do skrajnej podatności na poważne zakażenia. Obecnie znanych jest 12 przyczyn genetycznych wystąpienia SCID. Chociaż różnią się one pod względem konkretnej wady powodującej niedobór odporności, niektórych wyników badań laboratoryjnych i wzorca dziedziczenia, wszystkie prowadzą do poważnych upośledzeń funkcji komórek T i B (patrz rozdział Dziedziczenie).

Niedobór wspólnego łańcucha gamma receptora komórek T

Najczęstsza forma SCID, dotycząca prawie 45proc. wszystkich przypadków, jest spowodowana mutacją w genie na chromosomie X, który koduje składnik (lub łańcuch) wspólny dla receptora czynnika wzrostu komórki T i innych receptorów czynników wzrostu innych komórek. Składnik ten określany jest nazwą CG – od angielskiego common gamma chain, czyli „wspólny łańcuch gamma”. Mutacje w tym genie wynikają z bardzo niskiej liczebności limfocytów T i komórek NK, ale liczba limfocytów B jest wysoka (tak zwany fenotyp T-, B+, NK-). Mimo licznych limfocytów B, ich funkcja jest upośledzona, ponieważ komórki T nie są w stanie „pomóc” komórkom B w prawidłowym funkcjonowaniu (patrz rozdział Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności). Niedobór ten jest dziedziczony jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X. Taka forma SCID występuje jedynie u płci męskiej, ale kobiety mogą być nosicielami tego genu z pięćdziesięcioprocentowym prawdopodobieństwem przekazania go każdemu synowi.

Niedobór dezaminazy adenozy

Inny rodzaj SCID jest wywołany mutacjami w genie, który koduje enzym zwany dezaminazą adenozy (ADA). ADA jest niezbędna dla przemiany materii różnych komórek organizmu, ale przede wszystkim limfocytów T. Brak tego enzymu

prowadzi do gromadzenia się w limfocytach toksycznych produktów ubocznych metabolizmu, które powodują obumieranie komórek. Niedobór ADA jest drugą najczęstszą przyczyną SCID i stanowi 15 proc. przypadków. Dzieci dotknięte tym rodzajem SCID mają najniższy ze wszystkich poziom całkowitej liczby limfocytów, przy jednocześnie bardzo niskiej liczbie limfocytów T, B i NK. Ta forma SCID jest dziedziczona jako autosomalna cecha recesywna i może wystąpić zarówno u płci męskiej, jak i żeńskiej.

Niedobór łańcucha alfa receptora IL-7

Inna forma SCID jest wywołana mutacjami w genie na chromosomie 5, który koduje inny składnik receptora czynnika wzrostu – łańcuch alfa receptora IL-7 (IL-7R alfa). Przy pomiarach obecności komórek T, B i NK okazuje się, że u dzieci dotkniętych tym rodzajem SCID występują komórki B i NK, ale nie ma komórek T. Z powodu braku komórek T komórki B nie funkcjonują prawidłowo. Niedobór IL-7R alfa jest trzecią z najczęstszych przyczyn SCID, dającą 11 proc. wszystkich przypadków. Jest on dziedziczony jako autosomalna cecha recesywna i może dotknąć zarówno chłopców, jak i dziewczynki.

Niedobór kinazy Janus-3

Inny rodzaj SCID jest spowodowany mutacją w genie na chromosomie 19, który koduje enzym występujący w limfocytach o nazwie kinaza Janus-3 (JAK3). Enzym ten jest niezbędny dla funkcjonowania wspomnianego wcześniej CG. Zatem pomiary obecności limfocytów T, B oraz NK u niemowląt dotkniętych tym rodzajem SCID wykazują podobieństwo do dzieci z SCID sprzężonym z chromosomem X, tzn. T-, B+, NK-. Ponieważ ta forma SCID jest dziedziczona jako autosomalna cecha recesywna, może ona dotknąć zarówno chłopców, jak i dziewczynki. Niedobór JAK3 występuje u mniej niż 10 proc. przypadków SCID.

Niedobory łańcuchów CD3

Trzy inne postacie SCID są spowodowane mutacjami w genach, które kodują trzy z poszczególnych łańcuchów białkowych będących

Ciężki złożony niedobór odporności (SCID) - ciąg dalszy

kolejnym komponentem kompleksu receptora komórek T – CD3. Te mutacje genów wywołujące SCID prowadzą do niedoborów łańcuchów CD3d, e oraz z. Niedobory te również są dziedziczone jako autosomalne cechy recesywne.

Niedobór CD45

Kolejna postać SCID jest wynikiem mutacji w genie, który koduje CD45 – białko występujące na powierzchni wszystkich białych krwinek, konieczne dla funkcjonowania komórek T. To upośledzenie również jest dziedziczone jako autosomalna cecha recesywna.

Inne przyczyny SCID

Cztery inne rodzaje SCID, których przyczyna molekularna jest znana, są spowodowane mutacjami w genach kodujących białka konieczne dla rozwoju receptorów odporności na limfocytach T i B. Są to niedobór genów aktywujących rekombinazę RAG-1 i RAG-2, czasem znany jako

zespół Omenna, niedobór genu Artemis i niedobór Ligazy IV. U niemowląt dotkniętych tym rodzajem SCID brakuje limfocytów T i B, ale obecne są limfocyty NK, czyli jest to fenotyp T- B- NK+. Te niedobory są dziedziczone jako autosomalne cechy recesywne. Prawdopodobnie istnieją poza tym inne mutacje powodujące SCID, które nie zostały jeszcze zidentyfikowane.

Łagodniejsze postacie SCID

Jest jeszcze inna grupa zaburzeń genetycznych układu odpornościowego powodująca postacie złożonego braku odporności, które nie rozwijają się do takiego poziomu stopnia klinicznego, aby zakwalifikować je jako ciężki złożony niedobór odporności. Należą do nich zespół nagich limfocytów (niedobór MHC klasy II), niedobór fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP), niedobór ZAP70, niedobór CD 25, dysplazja przynasadowa McKusicka oraz niedobór MHC klasy I. Możliwe, że występują też inne schorzenia, które mogą być sklasyfikowane jako złożony niedobór odporności.

Obraz kliniczny ciężkiego złożonego niedoboru odporności

Najczęstszym objawem u niemowląt dotkniętych SCID jest nadmierna liczba infekcji. Zazwyczaj nie są to takie same zakażenia, jakie występują u prawidłowo rozwijających się dzieci, czyli częste przeziębienia. Infekcje u dzieci dotkniętych SCID bywają o wiele bardziej poważne i nawet zagrażające życiu. Można do nich zaliczyć zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowych czy zakażenie krwi. Powszechne stosowanie antybiotyków nawet przy niewielkich infekcjach zmieniło wzór obrazu SCID, dlatego lekarz badający dziecko musi być świadom wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia SCID, aby móc je wykryć. Źródłem zakażenia u niemowląt z SCID mogą być organizmy, które wywołują infekcje u dzieci bez upośledzeń lub organizmy czy szczepionki, które zazwyczaj nie są szkodliwe dla dzieci z prawidłową odpornością.

Do najbardziej niebezpiecznych organizmów należy *Pneumocystis jiroveci* wywołujący zapalenie płuc, które prowadzi do pneumocystozy, jeżeli nie jest szybko zdiagnozowane i leczone. Kolejnym bardzo niebezpiecznym organizmem jest wirus

ospy wietrznej – varicella. Chociaż ospa wietrzna powoduje rozdrażnienie i znaczny dyskomfort u zdrowych dzieci, zwykle ogranicza się do skóry i błon śluzowych i ustępuje w ciągu kilku dni. U niemowląt ze SCID bywa śmiertelna, ponieważ nie ustępuje i atakuje następnie płuca, wątrobę i mózg. Cytomegalowirus (CMV), który prawie wszyscy nosimy w gruczołach ślinowych, może u niemowląt dotkniętych SCID wywołać śmiertelne zapalenie płuc. Innymi wirusami niebezpiecznymi dla niemowląt cierpiących na SCID są wirus opryszczki (Herpes simplex), adenowirus, wirus paragrypy 3, wirus Epsteina-Barr (EBV lub wirus mononukleozy zakaźnej), poliwirusy, wirus odry (rubeola) i rotawirus. Ponieważ szczepionki podawane niemowlętom przeciwko ospie wietrznej, odrze i rotawirusowi zawierają żywe wirusy, u niemowląt dotkniętych SCID mogą rozwinąć zakażenia wywołane przez teoretycznie niegroźne wirusy szczepionkowe. Jeżeli wiadomo, że ktoś z rodziny cierpiał na SCID lub jest obecnie dotknięty tą chorobą, szczepionek żywych nie należy podawać nowo urodzonym dzieciom w tej rodzinie aż do czasu wykluczenia u nich SCID.

Obraz kliniczny ciężkiego złożonego niedoboru odporności – ciąg dalszy

Zakażenia grzybicze (drożdże) mogą być bardzo trudne do wyleczenia. Dla przykładu, grzybicze zakażenie jamy ustnej grzybem *Candida* (pleśniawki) występuje powszechnie u większości dzieci, ale zwykle ustępuje samoistnie lub po prostych lekach doustnych. Natomiast u dziecka z SCID, pleśniawki zazwyczaj utrzymują się mimo wszystkich leków; mogą się osłabić, ale nie znikają zupełnie lub powracają natychmiast po odstawieniu leków. Objawy mogą objąć okolice ciała będące w kontakcie z pieluchą. Czasami u niemowląt dotkniętych SCID mogą się rozwinąć zapalenie płuc wywołane przez *Candida*, ropnie, zakażenie przełyku, a nawet zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Uporczywe biegunki uniemożliwiające prawidłowy rozwój są częstym problemem u dzieci dotkniętych SCID. Mogą

doprowadzić do znacznej utraty masy ciała i niedożywienia. Choć biegunki są wywołane przez te same bakterie, wirusy lub pasożyty, które atakują zdrowe dzieci, w przypadku SCID organizmy te są po zagnieżdżeniu się trudne do usunięcia. U dzieci dotkniętych SCID na infekcje może też być narażona skóra. Mogą ją przewlekle zakażać te same grzyby (*Candida*), które atakują jamę ustną i wywołują pleśniawki. U niemowląt dotkniętych SCID może pojawić się wysypka - błędnie zdiagnozowana jako wyprysk skórny, a w rzeczywistości wywołana reakcją komórek T matki (które przedostały się do krwiobiegu dziecka przed porodem) na tkanki dziecka. Reakcja ta to szczególna postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD).

Diagnozowanie ciężkiego złożonego niedoboru odporności

Najczęściej możliwość wystąpienia SCID stwierdza się u dzieci wykazujących wymienione powyżej cechy kliniczne. Jednak w niektórych przypadkach, gdy w rodzinie było wcześniej dziecko dotknięte SCID, dodatni wywiad rodzinny może skłonić do diagnozy zanim u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy. Jedną z najprostszych metod zdiagnozowania tej choroby jest obliczenie limfocytów we krwi obwodowej dziecka (lub tych we krwi pępowinowej). Odbywa się to poprzez wykonanie dwóch badań: pełnej morfologii oraz wykonanego ręcznie wzoru odsetkowego (czyli obliczenie procentu każdego typu białych krwinek we krwi), na podstawie których lekarz może obliczyć bezwzględną liczbę limfocytów, tzn. całkowitą liczbę limfocytów we krwi. U niemowlęcia bez upośledzenia, w pierwszym roku życia występuje zazwyczaj 4000 limfocytów na milimetr sześcienny, z których 70 proc. to limfocyty T. Ponieważ niemowlęta dotknięte SCID są pozbawione komórek T, mają one zazwyczaj o wiele mniej limfocytów – średnio 1500 na milimetr sześcienny dla wszystkich typów SCID. W przypadku stwierdzenia małej ilości limfocytów należy dla potwierdzenia powtórzyć test. Jeżeli wynik nadal wskazuje niską liczbę limfocytów, dla potwierdzenia lub wykluczenia diagnozy powinny być niezwłocznie przeprowadzone badania, które pokażą liczbę komórek T oraz sprawdzą ich działanie. Różne typy limfocytów mogą być policzone

po specjalnym oznaczeniu. W ten sposób można stwierdzić całkowitą liczbę limfocytów T, limfocytów T-pomocniczych, limfocytów zabójców (limfocytów T-cytotoksycznych), limfocytów B oraz komórek NK. Ponieważ obniżony poziom różnych typów limfocytów może wystąpić w innych stanach chorobowych, najważniejszym testem jest zbadanie funkcjonowania komórek T. Najbardziej jednoznacznym testem jest hodowla limfocytów T w specjalnych podłożach, poddanie ich działaniu różnych substancji stymulujących i ocena ich liczby po kilku dniach inkubacji. Prawidłowo funkcjonujące limfocyty T reagują na te bodźce podziałem komórki. Natomiast u pacjentów z SCID takiej reakcji zazwyczaj brak.

U osób dotkniętych SCID zwykle występuje bardzo niski poziom immunoglobulin. Najczęściej (ale nie zawsze), obniżony jest poziom wszystkich klas immunoglobulin (tzn. IgG, IgA, IgM oraz IgE). Ponieważ IgG matki przenikają do krwi dziecka przez łożysko, u noworodka i młodego niemowlęcia będą obecne we krwi na poziomie zbliżonym do normalnego. Dlatego też niedobór immunoglobulin może nie zostać rozpoznany przez kilka miesięcy, zanim IgG matki nie ulegną metabolizmowi. SCID można także diagnozować w macicy (przed urodzeniem dziecka), jeżeli w rodzinie było wcześniej dziecko dotknięte tą chorobą i zidentyfikowano defekt molekularny. Jeśli dokonano analizy mutacji u poprzedniego

Diagnozowanie ciężkiego złożonego niedoboru odporności – ciąg dalszy

dziecka z SCID, diagnoza może być określona dla zarodka wewnątrzłonowo (badanie zarodka, płodu i tkanek otaczających). Można to zrobić poprzez molekularne zbadanie komórek pobranych na drodze biopsji kosmków kosmówki (w skrócie CVS od angielskiej nazwy chorionic villous samplin) lub z amniopunkcji, czyli przez upuszczenie niewielkiej ilości płynu zawierającego komórki płodowe z jamy macicy. Nawet jeśli w rodzinie nie scharakteryzowano w pełni nieprawidłowości molekularnej, istnieją testy, które mogą wykluczyć pewne wady. Na przykład niedobór dezaminazy adenozyny można potwierdzić lub wykluczyć poprzez analizy enzymatyczne wspomnianych powyżej komórek CVS lub komórek odwodni. Jeżeli istnieje dokumentacja potwierdzająca, że dana forma SCID jest dziedziczona jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X i że zarodek jest płci żeńskiej, nie będzie on dotknięty tym upośledzeniem. W większości przypadków, o ile bierze się pod uwagę przerwanie ciąży ze względu na dotknięty upośledzeniem płód, najlepiej zdiagnozować przy narodzinach poprzez badanie limfocytów we krwi pępowinowej, na

limfocytach krwi pępowinowej. Jest to najlepszy moment, ponieważ jeśli krew do badań limfocytów zostanie pobrana gdy płód jest jeszcze w macicy, jest on narażony na pewne niebezpieczeństwo. Wczesna diagnoza, zanim u niemowlęcia rozwinęły się jakieś infekcje, jest niezwykle cenna, gdyż przeszczep szpiku kostnego w pierwszych trzech miesiącach życia daje 96-procentowe szanse powodzenia. W rzeczywistości dzięki ostatnim postępom naukowym istnieje techniczna możliwość przeprowadzenia badań przesiewowych wszystkich noworodków w celu wykrycia SCID wkrótce po urodzeniu. Planowane są programy pilotażowe, aby przetestować możliwości badań przesiewowych u wszystkich niemowląt. Jeżeli proste testy przesiewowe zostałyby przeprowadzone na krwi pępowinowej wszystkich niemowląt urodzonych w Stanach Zjednoczonych, wszystkie dzieci dotknięte SCID mogłyby być zdiagnozowane zaraz po urodzeniu i szybko można by wykonać przeszczepy, które pozwoliłyby spodziewać się powodzenia w ponad 96 proc. przypadków.

Dziedziczenie ciężkiego złożonego niedoboru odporności

Wszystkie typy SCID są prawdopodobnie spowodowane wadami genetycznymi. Mogą one być dziedziczone po rodzicach lub mogą być wynikiem mutacji, które pojawiły się u niemowlęcia. Jak już wspomniano, wada może być dziedziczona jako defekt powiązany z chromosomem X (z płcią), gdzie gen jest dziedziczony od matki lub jako jeden z rodzajów autosomalnych defektów genetycznych (patrz poprzednia część poświęcona przyczynom SCID), gdzie oboje z rodziców są nosicielami wadliwego genu. Po przeczytaniu rozdziału Dziedziczenie, można pełniej zrozumieć jak dziedziczone są autosomalne choroby recesywne i choroby

recesywne powiązane z płcią, jakie jest ryzyko urodzenia kolejnych chorych dzieci oraz jak te wzorce dziedziczenia mogą dotyczyć innych członków rodziny. Rodzice powinni zasięgnąć konsultacji z zakresu genetyki, aby byli świadomi zagrożeń związanych z kolejnymi ciążami. Należy podkreślić, że nie ma dobrych lub złych decyzji o posiadaniu większej liczby dzieci. Decyzję należy podjąć w świetle czynników wynikających ze struktury rodziny, podstawowej filozofii rodziców, ich przekonań religijnych i pochodzenia, tego, jak postrzegają wpływ choroby na życie swoje i wszystkich członków rodziny. Istnieje wiele czynników, które mogą być różne dla każdej rodziny.

Leczenie ciężkiego złożonego niedoboru odporności

Niemowlęta dotknięte tym zagrażającym życiu schorzeniem wymagają wszelkiego wsparcia i miłości, jakie mogą zapewnić rodzice. Może zaistnieć konieczność powtarzających się hospitalizacji, które z kolei mogą być związane z

bolesnymi zabiegami. Rodzice muszą wykorzystać całą swoją siłę, aby nauczyć się radzić ze stresem spowodowanym przez ten miazdzący problem. Muszą wypracować i dobrze zdefiniować przydatne mechanizmy radzenia sobie ze stresem

Leczenie ciężkiego złożonego niedoboru odporności – ciąg dalszy

oraz grupy wsparcia. Konieczność poświęcenia czasu i energii ze strony rodziców może być dla nich przytłaczająca. Jeżeli mają inne dzieci, muszą pamiętać, aby je także otoczyć troską i okazywać im miłość. Rodzice muszą także poświęcić energię na utrzymanie swojego związku. Jeśli stres związany z chorobą i leczeniem dziecka niszczy strukturę rodziny, sukces terapeutyczny dziecka to tak naprawdę pyrrusowe zwycięstwo. Dziecko dotknięte SCID musi być odizolowane od dzieci spoza rodziny, zwłaszcza małych. Jeżeli ma rodzeństwo, które uczęszcza do żłobka, przedszkola czy szkoły podstawowej, prawdopodobieństwo wprowadzenia do domu wietrznej ospy stanowi największe zagrożenie. Na szczęście zagrożenie to jest ograniczane przez powszechne zastosowanie szczepionki przeciwko ospie wietrznej (Varivax, w Polsce szczepionka Varilrix). Jednak rodzice powinni uczulić władze szkolne na możliwość takiego zagrożenia, aby zostali poinformowani, jeśli w szkole pojawi się ospa wietrzna. Jeżeli rodzeństwo zostało zaszczepione lub przechodziło już ospę wietrzną, nie ma żadnego zagrożenia. W przeciwnym razie, jeżeli będzie miało kontakt z chorobą, musi być umieszczone w innym domu na czas inkubacji (11 do 21 dni). Przez bliski kontakt rozumie się siedzenie przy tym samym stole, wspólne spożywanie posiłków lub zabawę z dzieckiem, u którego ospa rozwinię się w ciągu 72 godzin od tego kontaktu. Jeżeli u kogoś z rodzeństwa pacjenta dotkniętego SCID pojawią się w domu symptomy ospy, pacjent powinien natychmiast otrzymać immunoglobulinę ospy (VZIG) lub przetoczenie przeciwciał (hyperimmunizowana immunoglobulina zawierająca przeciwciała przeciwko ospie wietrznej. W Polsce dostępny jest preparat Varitect. Rzadko stosowany ze względu na pełną odpłatność, dlatego dzieci otrzymują wlewy zwykłych immunoglobulin). Jeżeli mimo to dziecko dotknięte SCID wykaże symptomy ospy, przez 5-7 dni powinno się mu w warunkach szpitalnych podawać dożylnie Acyklowir. Dzieci, które zaszczepiono żywą szczepionką polio, mogą wydalać żywy wirus, który będzie niebezpieczny dla dziecka dotkniętego SCID. Dlatego dzieci, które będą miały kontakt z pacjentem (np. rodzeństwo), powinny otrzymywać martwą szczepionkę przeciwko polio. Dziecko dotknięte SCID zdecydowanie nie być umieszczane w miejscach publicznych, (takich jak żłobki, przychodnie lekarskie), gdzie istnieje prawdopodobieństwo kontaktu z innymi małymi dziećmi, które mogą być nosicielami

niebezpiecznych czynników zakaźnych. Kontakt z krewnymi, zwłaszcza tymi z małymi dziećmi, powinien być również ograniczony. W domu nie jest konieczne wprowadzenie rozbudowanych środków ostrożności w postaci ścisłego izolowania, noszenia masek czy ubrań ochronnych przez rodziców. Niezbędne jest jednak częste mycie rąk. Chociaż żadna szczególna dieta nie jest pomocna, bardzo ważne jest odżywianie. W niektórych przypadkach dziecko z SCID nie może prawidłowo wchłaniać pokarmu, co z kolei może prowadzić do złego odżywienia. W rezultacie, w niektórych przypadkach dziecko może wymagać ciągłego dożylnego podawania składników odżywczych w celu utrzymania stanu odżywienia na normalnym poziomie. Chore dzieci mają na ogół słaby apetyt, więc dobre odżywianie może być trudne do zapewnienia w standardowy sposób (patrz rozdział Opieka ogólna). Śmierć wywołana przez *Pneumocystis jiroveci*, powszechnie występujący drobnoustroj, który rzadko jest źródłem infekcji u osób bez upośledzeń odporności, ale powoduje zapalenie płuc u pacjentów dotkniętych SCID, należała w przeszłości do częstych przypadków związanych z tym syndromem. Zapaleniu płuc wywołanemu przez ten mikroorganizm można zapobiec podając zapobiegawczo trimetoprim+sulfametoksazol. Wszystkie niemowlęta dotknięte SCID powinny być poddane takiej profilaktyce do momentu skorygowania defektu w komórkach T. Szczepionki zawierające żywe wirusy oraz transfuzje nienapromienionej krwi lub płytek krwi są niebezpieczne. Jeśli ty lub twój lekarz podejrzewacie u twojego dziecka poważny niedobór odporności, nie należy dopuścić do podania dziecku szczepionek rotawirusa, ospy wietrznej, świnki, odry, żywego wirusa polio czy szczepionki BCG, dopóki nie zostanie postawione rozpoznanie. Jak wspomniano powyżej, rodzeństwo pacjenta nie powinno otrzymywać żywej szczepionki przeciwko polio oraz szczepionki przeciwko rotawirusom. Jeżeli wirusy w innych szczepionkach żywych przeciwwirusowych zostaną podane rodzeństwu pacjenta, nie istnieje zagrożenie, że zostaną przekazane pacjentowi. Wyjątkiem może być tutaj szczepionka przeciwko ospie wietrznej, jeżeli u rodzeństwa rozwinię się wysypka z pęcherzami. Jeżeli twoje dziecko dotknięte SCID wymaga transfuzji krwi czy płytek krwi, powinny być to preparaty napromienione (krew CMV-ujemna i zubożona w leukocyty). Ostrożność jest konieczna aby uniknąć śmiertelnego GVHD spowodowanego przez limfocyty T w produktach krwi oraz uchronić twoje dziecko przed zakażeniem CMV.

Przetoczenia przeciwciał przy SCID

Przetoczenia immunoglobulin (IVIg/SCIg) powinny być zastosowane u niemowląt dotkniętych SCID, które mają powyżej 3 miesięcy oraz/lub przechodziły już infekcje. Chociaż terapia ta nie przywróci funkcji komórek T, ani nie zwiększy ich liczby, koryguje jednak towarzyszący niedobór przeciwciał, związany z brakiem limfocytów B lub zaburzoną ich funkcją. I to jest efekt korzystny. U pacjentów z SCID spowodowanym niedoborem ADA, pewne sukcesy odnotowano poprzez zastosowanie terapii ze zmodyfikowaną formą enzymu (pochodzącego od krowy PEG-ADA). Przywrócenie odporności wywołane przez PEG-ADA nie daje całkowitego wyleczenia i wymaga aplikowania dziecku dwóch podskórnych zastrzyków w tygodniu do końca jego życia. Terapia PEG-ADA nie jest zalecana, jeżeli pacjent ma rodzeństwo o pasującym HLA, które może być dawcą szpiku. Najbardziej udaną terapią przywracającą odporność pacjentowi dotkniętemu SCID jest przeszczep szpiku kostnego. Jest on najlepiej przeprowadzany w centrach medycznych, które mają doświadczenie w optymalnym leczeniu pacjentów dotkniętych SCID oraz w których przeszczep jest nadzorowany przez pediatrów specjalizujących się w immunologii. Przeszczep szpiku kostnego polega na pobraniu komórek szpiku od zdrowego dawcy i wszczepieniu ich pacjentowi z niedoborem odporności w celu zastąpienia wadliwych limfocytów z układu odpornościowego pacjenta zdrowymi komórkami dawcy. Celem przeszczepu w przypadku SCID jest skorygowanie dysfunkcji immunologicznej, podczas gdy u chorych na raka przeszczep służy wyeliminowaniu komórek rakowych. Stosuje się wtedy w dużych dawkach leki tłumiące układ odpornościowy. Najlepszym dawcą dla niemowlęcia dotkniętego SCID jest zdrowy brat lub siostra z idealnie dopasowanym

typem HLA. Gdy nie ma takiej możliwości, stosuje się wypracowane w ciągu ostatniego trzydziestolecia techniki pozwalające na dobre wyniki przeszczepu od w połowie dopasowanych pokrewnych dawców (takich jak matka lub ojciec). Chemioterapia poprzedzająca przeszczep nie jest zazwyczaj konieczna. W ciągu ostatnich 30 lat przeprowadzono kilkadziesiąt przeszczepów szpiku kostnego u niemowląt dotkniętych SCID, w których całkowita przeżywalność wyniosła 60-70 proc. Wyniki są jednak lepsze, gdy dawcą jest dopasowane rodzeństwo (wskaźnik sukcesu powyżej 85 proc.) i gdy przeszczep może być wykonany zaraz po urodzeniu lub przed upływem 3,5 miesiąca życia (przeżywalność powyżej 96 proc. nawet przy połowicznym dopasowaniu). W leczeniu SCID z sukcesem stosowano również przeszczepy szpiku kostnego o dopasowanym HLA lub transfuzje krwi pępowinowej pochodzącej od niespokrewnionych dawców. Transplantacja komórek macierzystych szpiku in utero nie wydaje się mieć żadnej przewagi nad przeszczepem wykonanym zaraz po urodzeniu dziecka. Co więcej, matka nie mogłaby prawdopodobnie służyć jako dawca, ponieważ znieczulenie byłoby ryzykowne dla płodu, procedury medyczne stanowiłyby zagrożenie zarówno dla matki jak i płodu, a także nie byłoby możliwe wykrycie GVHD. I wreszcie innym sposobem leczenia, który badano w ciągu ostatniego dwudziestolecia, jest terapia genowa. Odnotowano udane przypadki terapii genowej zarówno u pacjentów z SCID sprzężonym z chromosomem X jak i z niedoborem ADA. Niemniej jednak nadal prowadzone są badania na tym obszarze, aby takie leczenie było bardziej bezpieczne. Terapia genowa nie może być przeprowadzona jeżeli nie jest znany nieprawidłowy gen, dlatego też tak ważna jest

Rokowania u pacjentów z ciężkim złożonym niedoborem odporności

diagnostyka molekularna.

SCID jest ogólnie uważany za najpoważniejszy pierwotny niedobór odporności. Bez udanego przeszczepu szpiku kostnego lub terapii genowej, pacjent jest narażony na stałe ryzyko poważnego lub śmiertelnego zakażenia. Pomyślny przeszczep

szpiku kostnego umożliwia wymianę wadliwego układu odpornościowego pacjenta na prawidłowy i przywrócenie prawidłowej funkcji limfocytów T. Pierwszy przeszczep szpiku kostnego u pacjenta dotkniętego SCID został przeprowadzony w 1968 r. Pacjent żyje i ma się dobrze do dziś.



ROZDZIAŁ

6

Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)

Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD) jest uwarunkowaną genetycznie (dziedziczną) chorobą, charakteryzującą się niezdolnością komórek żernych (fagocytów) do wytwarzania nadtlenu wodoru i innych utleniaczy potrzebnych do zabicia niektórych mikroorganizmów.

Przewlekła choroba ziarniniakowa – definicja

Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD) jest uwarunkowaną genetycznie (dziedziczną) chorobą, charakteryzującą się niezdolnością komórek żernych (zwanymi też fagocytami) do wytwarzania nadtlenu wodoru i innych utleniaczy potrzebnych do zabicia niektórych mikroorganizmów. W wyniku tego defektu w funkcji fagocytów, u pacjentów z CGD występuje zwiększona podatność na infekcje wywołane przez niektóre bakterie i grzyby. Stan ten wiąże się również z nadmiernym gromadzeniem komórek odpornościowych w agregatach zwanych ziarniniakami (stąd nazwa choroby) w miejscu infekcji lub innego zapalenia. Termin „fagocyty” (z greckiego phagein - „jeść”) to termin ogólny stosowany do opisu jakichkolwiek białych krwinek, które są w stanie otoczyć i wchłonąć mikroorganizm do drobnej, utworzonej z błony „bańki”. Bańki te (zwane również fagosomami) są wypełnione enzymami trawiennymi oraz innymi substancjami antibakteryjnymi.

Ogólnie rzecz biorąc, istnieją dwie główne kategorie komórek żernych znajdujących się we krwi – neutrofile i monocyty. Neutrofile (zwane też granulocytami i leukocytami polimorfojądroowymi – PMNs) zawierają 50-70 proc. wszystkich krążących białych krwinek i jako pierwsze reagują na infekcje bakteryjne lub grzybicze. Neutrofile żyją krótko – mogą przetrwać w tkankach zaledwie około 3 dni po zabiciu mikroorganizmów. Innym typem fagocytów są monocyty, które stanowią około 1-5 proc. krążących białych krwinek. Po wnikięciu do tkanki monocyty mogą żyć długo, powoli przekształcając się w komórki zwane makrofagami lub komórki dendrytyczne, które pomagają radzić sobie z infekcjami. Fagocyty z wyglądu przypominają ameby, ponieważ z łatwością zmieniają kształt i mogą wypełznąć z naczyń krwionośnych do tkanek, bez trudu przeciskając się między innymi komórkami. Wyczuwają one obecność bakterii lub grzybów – patogenów, które wywołują infekcje w tkankach, a następnie szybko przenoszą się do miejsca zakażenia. Po dotarciu tam, zbliżają się do mikroorganizmu i próbują pochłonąć go i wepchnąć do oderwanego kawałka błony, która tworzy rodzaj bańki wewnątrz komórki, zwanej fagosomem. Komórka jest następnie pobudzona do wstrzyknięcia enzymów trawiennych i innych

substancji przeciwbakteryjnych do fagosomu. Komórka wytwarza nadtlenek wodoru i inne toksyczne utleniacze, które są wydzielane bezpośrednio do fagosomu. Nadtlenek wodoru współpracując z innymi substancjami zabija i trawi sfagocytowany drobnoustroj.

Chociaż fagocyty pacjentów z CGD mogą normalnie migrować do miejsc infekcji, pochłaniać zarażające mikroby, a nawet zrzucić enzymy trawiące i inne substancje przeciwbakteryjne do fagosomu, brakuje im mechanizmu do wytwarzania nadtlenu wodoru i innych utleniaczy. Zatem komórki żerne pacjentów z CGD mogą chronić przed niektórymi infekcjami, ale nie przed takimi, do których zwalczania konieczny jest nadtlenek wodoru, wywołanymi np. przez niektóre bakterie i grzyby. Pacjenci z CGD mają normalną odporność na większość wirusów oraz na niektóre rodzaje bakterii i grzybów, dlatego nie cierpią na nieustanne infekcje. Przeciwnie, mogą przez wiele miesięcy, a nawet przez lata nie łapać infekcji, a potem pojawiają się poważne zakażenia zagrażającymi życiu drobnoustrojami, których kontrola szczególnie wymaga nadtlenu wodoru. Pacjenci z CGD wytwarzają normalne ilości i rodzaje przeciwciał, więc w przeciwieństwie do pacjentów z dziedzicznymi wadami funkcji limfocytów, nie są szczególnie podatni na wirusy.

Podsumowując, komórki żerne pacjentów dotkniętych CGD nie wytwarzają nadtlenu wodoru, ale mimo to zachowują wiele innych rodzajów aktywności przeciwbakteryjnej. W rezultacie pacjenci z CGD są podatni na infekcje wywołane przez szczególną grupę bakterii i grzybów. Występują u nich prawidłowe wytwarzanie przeciwciał, normalne funkcje komórek T oraz normalny układ dopełniacza. Krótko mówiąc, pozostała część ich układu odpornościowego jest w większości prawidłowa.

Obraz kliniczny przewlekłej choroby ziarniniakowej

Dzieci z przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD) zazwyczaj rodzą się zdrowe. Potem, około pierwszych kilku miesięcy lub lat życia, mogą się u nich pojawiać nawracające bakteryjne lub grzybicze infekcje. Najczęstszym przejawem CGD u niemowląt jest infekcja skóry lub kości wywołana przez bakterię o nazwie *Serratia marcescens*. W rzeczywistości każde dziecko z poważną infekcją tkanek miękkich lub kości spowodowaną przez ten konkretny organizm jest badane na obecność CGD. Również jeśli u dziecka rozwija się infekcja wywołana rzadkim grzybem o nazwie *Aspergillus*, mogą być przeprowadzone testy na CGD. U dotkniętych CGD infekcje mogą obejmować każdy narząd lub tkankę, ale zwykle miejscami zakażenia są skóra, płuca, węzły chłonne, wątroba, kości i czasami mózg. Miejsca zakażone mogą przez dłuższy czas sączyć, długo się goić i pozostawiać blizny. Powtarzającym się problemem w przypadku CGD jest infekcja węzłów chłonnych, często wymagająca drenażu węzła chłonnego lub, w wielu przypadkach, chirurgicznego usunięcia węzła chłonnego w celu wyleczenia infekcji. Nawracającym i częstym problemem u pacjentów z CGD jest zapalenie płuc. Prawie 50 proc. przypadków zapalenia płuc u pacjentów z CGD jest wywołane przez grzyby, zwłaszcza *Aspergillus*. Przyczyną choroby są też często inne organizmy, takie jak *Burkholderia*, *cepacia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* i *Nocardia*. Grzybicze zapalenie płuc może objawiać się bardzo powoli, początkowo powodując jedynie ogólne uczucie zmęczenia, a dopiero później kaszel lub ból w klatce piersiowej. Co ciekawe, w wielu przypadkach grzybiczego zapalenia płuc w pierwszych etapach infekcji nie pojawia się gorączka. Natomiast infekcje bakteryjne zazwyczaj mają ostre objawy, z gorączką i kaszlem. Złuszczając *Nocardia* wywołuje wysoką temperaturę i niekiedy powoduje niszczenie fragmentów tkanki płucnej. Ponieważ zapalenie płuc może być wywołane przez wiele różnych organizmów ważne jest, aby wychwycić infekcję wcześniej i zastosować terapię agresywną przez dłuższy czas. Zatem niezbędne jest wczesne zasięgnięcie porady lekarskiej. Dla konkretnej diagnozy, przy najmniejszych podejrzeniach powinno być wykonywane badanie rentgenowskie czy nawet tomografia komputerowa (CT) klatki

piersiowej poprzedzające inne procedury diagnostyczne. Leczenie często wymaga stosowania więcej niż jednego antybiotyku, a infekcja może być skutecznie wyleczona po wielu tygodniach terapii antybiotykowej.

U pacjentów z CGD może także wystąpić ropień wątroby. Może się to przejawiać ogólnym złym samopoczuciem, ale często jest związane z łagodnym bólem w jamie brzusznej powyżej wątroby. Do diagnozy wymagane są wyniki obrazowania lub biopsja, w celu ustalenia, jaki organizm powoduje ropień. Około 90 proc. ropni wywołanych jest przez gronkowca. Ropnie wątroby często nie tworzą dużego zbiornika ropy łatwej do odprowadzenia, raczej są to twarde guzki lub ziarniniaki, dające obraz licznych drobnych ropni (tzw. ropnie mnogie wątroby). Wyleczenie infekcji o tak stałej masie może wymagać chirurgicznego usunięcia. Infekcje kości często atakują małe kości dłoni i stóp, ale mogą też dotyczyć kręgosłupa, zwłaszcza gdy rozwijają się z infekcji w płucach, na przykład wywołanych grzybem takim jak *Aspergillus*. Istnieje wiele nowych silnych antybiotyków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych, liczne z nich są bardzo aktywne w formie doustnej, które leczą infekcje u pacjentów dotkniętych CGD. Dzięki temu znacznie wzrósł odsetek skutecznie wyleczonych infekcji bez znacznego uszkodzenia narządów. Wymaga to jednak szybkiego zdiagnozowania zakażeń i długotrwałego podawania antybiotyków. Niektóre zakażenia mogą prowadzić do lokalnego tworzenia się zbitek zakażonej tkanki. W niektórych przypadkach takie obrzęki mogą powodować niedrożność jelit lub dróg moczowych. Często zawierają mikroskopijne grupy komórek zwane ziarniniakami. W rzeczywistości to właśnie ziarniniak był podstawą nazwy choroby. Ziarniniaki mogą także tworzyć się bez wyraźnego powodu, jakim jest infekcja, i mogą wywoływać nagłe zablokowanie układu moczowego u małych dzieci. U około 20 proc. pacjentów dotkniętych CGD rozwija się jakiś rodzaj zapalenia jelit wywołanego ziarniniakami CGD i w niektórych przypadkach jest on nie do odróżnienia od choroby Leśniowskiego-Crohna.

Przewlekła choroba ziarniniakowa – diagnozowanie

Ponieważ najczęstszy typ genetyczny CGD dotyczy tylko chłopców, można przyjąć błędne założenie, że nie może wystąpić u dziewczynek. Istnieje jednak kilka typów genetycznych CGD i niektóre z nich mogą pojawić się u dziewczynek. W rzeczywistości dziewczynki stanowią ok. 15 proc. pacjentów z CGD. CGD może wystąpić z różnym nasileniem i są pewne szanse określenia, u którego pacjenta z CGD rozwiną się poważne infekcje. Z tego powodu u niektórych pacjentów z CGD mogą pojawić się infekcje, które nie wzbudzą podejrzenia choroby aż do późnego okresu dojrzewania czy nawet dorosłości. Mimo że częściej występują infekcje, które pozwalają na wysunięcie podejrzenia i postawienie diagnozy we wczesnym dzieciństwie, to średni wiek, w którym choroba jest rozpoznana u dzieci z CGD to 3 lata dla chłopców i 7 lat dla dziewczynek. Ważne jest, aby pediatrzy i interniści sprawujący opiekę nad nastolatkami i młodymi dorosłymi nie wykluczyli zupełnie możliwości rozpoznania CGD u młodego dorosłego pacjenta, który dostał zapalenia płuc wywołanego rzadkim organizmem takim jak grzyb *Aspergillus*. Każdy pacjent, niezależnie od wieku, który wykazuje objawy zapalenia płuc wywołanego drobnoustrojem, takim jak *Aspergillus*, *Nocardia* czy *Burkholderia cepacia*, ropnia wątroby lub zapalenia płuc wywołanego przez gronkowca lub infekcji kości wywołanej przez *Serratia marcescens*, powinien być przebadany w celu wykluczenia CGD. Są to najczęstsze kombinacje organizmów i miejsc zakażenia, które zazwyczaj skłaniają do testów na CGD. Natomiast jedynie okazjonalne zakażenie gronkowcem skóry nie

jest jakimś szczególnym znakiem wystąpienia CGD, ani też nawracające infekcje ucha środkowego, choć mogą to być problemy dotyczące także pacjentów z CGD. Najbardziej dokładny test na CGD mierzy produkcję nadtlenu wodoru w komórkach żernych. Nadtlenek wodoru wytwarzany przez prawidłowo funkcjonujące fagocyty utlenia związek chemiczny o nazwie dihydrorhodamina, co czyni go fluorescencyjnym, którą to właściwość można zmierzyć zaawansowanym urządzeniem. Natomiast komórki fagocytarne u pacjentów z CGD nie mogą wytworzyć takiej ilości nadtlenu wodoru, która wywołałaby fluorescencję dihydrorhodaminy. Istnieją inne testy nadal stosowane w diagnostyce CGD, takie jak test z błękitem nitrotetrazolowym NBT. Jest to test, w którym wynik określa się wzrokowo – fagocyty wytwarzające utleniacze zmieniają kolor na niebieski i są liczone pod mikroskopem przez człowieka. Na wynik badania może mieć wpływ subiektywna ludzka ocena, co może prowadzić do fałszywych wyników negatywnych. Czasami CGD nie zostaje zdiagnozowane u pacjentów z łagodną postacią choroby, u których komórki mogą stać się lekko niebieskie, a w rzeczywistości są nieprawidłowe. Po wydaniu diagnozy, kilka wyspecjalizowanych laboratoriów może potwierdzić podtyp genetyczny CGD.

Wzorzec dziedziczenia przewlekłej choroby ziarniniakowej

Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD) to choroba uwarunkowana genetycznie, która może być dziedziczona lub przekazywana w rodzinie. Istnieją dwa wzory przekazywania choroby. Jeden z nich dotyczy około 75 proc. przypadków i polega na dziedziczeniu w recesywny sposób sprzężony z chromosomem X, tzn. choroba jest przenoszona przez chromosom X. Trzy inne postacie choroby są dziedziczone w sposób

autosomalny recesywny. Są one przekazywane przez chromosom inny niż chromosom X (patrz rozdział Dziedziczenie). Ważne jest, aby wiedzieć, na czym polegają typy dziedziczenia, aby rodziny mogły zrozumieć, dlaczego dziecko jest dotknięte chorobą, poznać zagrożenie wystąpienia choroby u kolejnych potomków oraz konsekwencje dla innych członków rodziny.

Leczenie przewlekłej choroby ziarniniakowej

Podstawą leczenia jest wczesne rozpoznanie zakażenia i natychmiastowe, agresywne zastosowanie odpowiednich antybiotyków. Konieczna może być wstępna terapia antybiotykowa skierowana przeciw najbardziej szkodliwym z prawdopodobnych organizmów zanim wyniki wskażą określone kultury bakterii. Ważne jest staranne poszukiwanie przyczyny zakażenia, w celu ustalenia wrażliwości mikroorganizmu na antybiotyki. W leczeniu poważnych infekcji u pacjentów z CGD są zwykle niezbędne antybiotyki dożylnie, a poprawa kliniczna może nie być widoczna przez jakiś czas, mimo podania właściwych leków. W przeszłości w przypadku niektórych pacjentów z CGD stosowano transfuzje granulocytów, gdy zawiódła agresywna terapia antybiotykowa i infekcja zagrażała życiu. Na szczęście nie jest to już potrzebne ze względu na dostępność nowszych, silniejszych antybiotyków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych. Niektóre osoby dotknięte CGD tak często przechodzą infekcje, zwłaszcza jako małe dzieci, że zaleca się stałą profilaktykę w formie podawanej codziennie doustnej dawki antybiotyku. U pacjentów z CGD, którzy otrzymują profilaktycznie antybiotyki, mogą występować okresy wolne od infekcji oraz dłuższe przerwy między poważnymi zakażeniami. Najbardziej skutecznym antybiotykiem zapobiegającym infekcji bakteryjnej u osób dotkniętych CGD jest połączenie trimetoprymu i sulfametoksazolu czasem zwane kotrimoksazol lub pod nazwami handlowymi Bactrim lub Septra. Zmniejsza ono częstotliwość występowania zakażenia bakteryjnego o prawie 70 proc. Jest to bezpieczny i skuteczny środek, ponieważ działa na większość patogenów bakteryjnych u pacjentów z CGD, ale nie ma znacznego wpływu na prawidłową florę jelit, pozostawiając ochronną florę bakteryjną jelita w większości nienaruszoną. Inną istotną rzeczą w profilaktyce kotrimoksazolem jest jej niesłabnąca skuteczność. Dzieje się tak dlatego, że bakterie, przeciw którym stanowi ochronę, zazwyczaj nie występują u pacjentów dotkniętych CGD gdzie indziej niż w miejscu samego zakażenia. Dlatego chemioterapeutyk ten zwykle nie uodparnia na swoje działanie drobnoustrojów, przeciwko którym chroni.

W leczeniu pacjentów z CGD stosowany jest też naturalny produkt układu odpornościowego – interferon gamma, który ma pobudzić ich układ immunologiczny do skuteczniejszego

działania. Wykazano, że pacjenci z CGD leczeni interferonem gamma zapadają na 70 proc. mniej infekcji, a kiedy już wystąpią u nich infekcje, mogą one być mniej poważne (patrz rozdział Leczenie pierwotnych niedoborów odporności). Osoby z CGD nie mają niedoboru interferonu alfa, nie jest on też lekarstwem leczącym CGD. Jednak na wiele sposobów zwiększa on odporność, rekompensując częściowo niedostateczną produkcję nadtlenku wodoru. Interferon gamma może wywoływać skutki uboczne, takie jak gorączka, koszmary sennie, zmęczenie oraz problemy z koncentracją. Pomocne mogą być środki przeciwbólowe takie jak ibuprofen. Niektórzy pacjenci odrzucają możliwość terapii interferonem gamma ponieważ nie lubią zastrzyków, czy też ze względu na koszt lub efekty uboczne, których nie mogą zaakceptować. Istnieją pewne dowody, że nawet dawki interferonu gamma mniejsze od standardowo zalecanych mogą zapewnić jakąś ochronę przed zakażeniem. Dlatego też wielu ekspertów w tej dziedzinie proponowało, aby pacjenci, którzy z któregoś z powyższych powodów rezygnują z przyjmowania interferonu gamma, rozważyli przynajmniej przyjmowanie na początek mniejszych lub rzadszych dawek. Efekty uboczne są uzależnione od dawki i mogą być ograniczone lub wyeliminowane przez jej zmniejszenie, co prawdopodobnie nadal zapewni profilaktykę przeciwko infekcjom. Niedawno wykazano, że częstotliwość infekcji u pacjentów z CGD może zmniejszyć codzienne podawanie dawki doustnego środka przeciwgrzybiczego, itrakonazolu. Najpełniejszą profilaktykę przeciw infekcjom u pacjentów dotkniętych CGD zapewnią codzienne dawki podawanego doustnie kotrimoksazolu z itrakonazolem oraz wstrzykiwanie interferonu gamma trzy razy w tygodniu. Przy takim reżimie, średnia wystąpienia infekcji u pacjentów z CGD spada do mniej więcej jednego ciężkiego zakażenia na mniej więcej cztery lata. Oczywiście o częstszych lub rzadszych niż co cztery lata infekcjach decydują indywidualne czynniki genetyczne oraz przypadek.

Leczenie przewlekłej choroby ziarniniakowej – ciąg dalszy

CGD można wyleczyć udanym przeszczepem szpiku kostnego, ale większość pacjentów dotkniętych tym schorzeniem nie szuka takiego rozwiązania. Być może jest tak dlatego, że nie mają zdrowego rodzeństwa z w pełni dopasowaną tkanką lub radzą sobie na tyle dobrze z konwencjonalną terapią, że niewłaściwe byłoby podjęcie ryzyka związanego z przeszczepem. Dla pacjentów z CGD, którzy mają ciągłe problemy z zagrażającymi życiu infekcjami, ważna jest mimo to świadomość istnienia takiej opcji leczenia. Terapia genowa nie jest jak na razie opcją w leczeniu CGD. Niemniej jednak niektóre laboratoria pracują nad tą nową formą terapii i może być ona opcją leczenia w przyszłości.

Wielu lekarzy sugeruje, że pływanie powinno być ograniczone do dobrze chlorowanych basenów. Zwłaszcza pływanie w jeziorach, a nawet w słonej wodzie, może narazić pacjentów na kontakt z organizmami, które nie wywołują zakażeń u zdrowych osób, ale mogą je powodować u pacjentów z CGD. *Aspergillus* jest obecny w wielu próbkach marihuany, więc pacjenci z CGD powinni jej unikać. Znaczne ryzyko dla pacjentów z CGD stanowi kontakt z mulczem

(stosowaną w ogrodnictwie ściółką ochronną z rozdrobnionej spleśniałej kory drzewa), który może być przyczyną poważnej i zagrażającej życiu choroby – ostrego pełnego zapalenia płuc wywołanego wdychaniem grzyba *Aspergillus*. O ile to możliwe, w gospodarstwach domowych pacjentów z CGD mulcz w ogóle nie powinien być używany, a kiedy ma być stosowany na sąsiadujących podwórkach, osoby te powinny przebywać w pomieszczeniach. Po umocowaniu do podłoża, jeśli nie jest przenoszony lub grabiony, mulcz stanowi znacznie mniejsze zagrożenie dla pacjentów z CGD. Pacjenci dotknięci CGD powinni także unikać rozrzucania obornika czy kontaktu ze stosami kompostu, przesadzania roślin doniczkowych, sprzątania piwnic czy garaży, pracy przy rozbiórkach, kontaktu z kurzem oraz zepsutą lub spleśniałą trawą i sianem (dotyczy to także „przejażdżek na sianie”). Ponieważ istotne jest podjęcie leczenia infekcji w ich wczesnym stadium, pacjentów ponagla się do konsultacji z lekarzem nawet przy drobnych zakażeniach.

Rokowania dla pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową

Wielu pacjentom dotkniętym przewlekłą chorobą ziarniniakową znacznie poprawiła się jakość życia wraz z rozwojem wiedzy o nieprawidłowościach komórki fagocytarnej i zrozumieniem konieczności zastosowania agresywnej terapii antybiotykowej od wczesnych objawów infekcji. W ciągu ostatnich 20 lat znacznie poprawiła się sytuacja, jeśli chodzi o zachorowalność i śmiertelność. Znaczna większość dzieci dotkniętych CGD może oczekiwać, że dożyje wieku dorosłego, a wielu dorosłych pacjentów piastuje odpowiedzialne stanowiska i zakłada rodziny. Niemniej jednak znaczna liczba pacjentów z CGD jest wciąż zagrożona infekcjami i musi być poddana leczeniu profilaktycznemu oraz zachować czujność, aby gdy pojawi się możliwe zakażenie, wcześniej je

zdiagnozować i leczyć. Ponieważ do ustalenia dokładnego miejsca zakażenia i przyczyny infekcji jest często konieczne przeprowadzenie licznych badań, a w leczeniu poważnych zakażeń zwykle podaje się dożylnie antybiotyki, pacjenci z CGD mogą wymagać powtarzających się hospitalizacji. Okresy wolne od choroby są wydłużane podawanymi profilaktycznie antybiotykami oraz leczeniem interferonem gamma. Poważne zakażenia występują rzadziej, gdy pacjenci osiągną wiek nastoletni. Trzeba ponownie podkreślić, że wielu pacjentów z CGD kończy szkołę średnią, zdaje na studia i nadal prowadzi stosunkowo normalne życie.



ROZDZIAŁ

7

Zespół Wiskotta-Aldricha

Zespół Wiskotta-Aldricha jest pierwotnym niedoborem odporności, który dotyczy limfocytów T i B. Ponadto w schorzeniu tym dotknięte są komórki krwi, które pomagają w kontrolowaniu krwawienia, zwane płytkami krwi. W klasycznej postaci zespołu Wiskotta-Aldricha można zaobserwować charakterystyczny wzór objawów, do których należą: zwiększona skłonność do krwawień spowodowanych przez mniejszą liczbę płytek krwi, nawracające zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe oraz wyprysk skórny. Dzięki zidentyfikowaniu genu odpowiedzialnego za tę chorobę, obecnie wiadomo, że mogą wystąpić także jej bardziej łagodne postacie, które wykazują niektóre, lecz nie wszystkie, z powyższych objawów.

Zespół Wiskotta-Aldricha – definicja

W 1937 r. dr Wiskott opisał trzech braci z niskim poziomem płytek krwi (trombocytopenia), krwawą biegunką, wypryskami i nawracającymi infekcjami usznymi. Siedemnaście lat później, w roku 1954, dr Aldrich wykazał, że zespół tych objawów został odziedziczony jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X (patrz rozdział Dziedziczenie). W latach 50. i 60. XX wieku określono podstawowe cechy tego niedoboru odporności i zespół Wiskotta-Aldricha dołączył do listy PNO. Zespół Wiskotta-Aldricha (WAS) jest pierwotnym niedoborem odporności, który dotyczy limfocytów T i B. W schorzeniu tym dotknięte są również płytki krwi – komórki krwi, które pomagają w kontrolowaniu krwawień. W klasycznej postaci zespołu Wiskotta-Aldricha można zaobserwować charakterystyczny zespół objawów:

1. Zwiększoną skłonność do krwawień spowodowanych przez znacznie zredukowaną liczbę płytek krwi
2. Nawracające zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe

3. Wyprysk skórny.

Ponadto długotrwałe obserwacje pacjentów dotkniętych WAS wykazały zwiększoną częstotliwość występowania nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka i białaczki, a także zwiększoną częstotliwość występowania różnych chorób autoimmunologicznych u wielu pacjentów. WAS jest spowodowany mutacją (lub błędem) genu, który produkuje białko nazwane dla skojarzenia ze schorzeniem białkiem zespołu Wiskotta-Aldricha (WASP). Gen WASP znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu X. Większość tych mutacji jest „unikatowa”, co oznacza, że każda rodzina ma swoją indywidualną mutację genu WASP. Jeśli mutacja jest ciężka i zakłóca niemal całkowicie zdolność genu do produkowania białka WAS, pacjent dotknięty jest klasyczną, ostrzejszą postacią choroby. Jeśli natomiast ma miejsce jakaś produkcja zmutowanego białka WAS, rezultatem może być łagodniejsza postać.

Obraz kliniczny zespołu Wiskotta-Aldricha

Obraz kliniczny zespołu Wiskotta-Aldricha (WAS) u każdego pacjenta jest inny. U niektórych pacjentów występują trzy klasyczne objawy, w tym niski poziom płytek krwi i krwawienia, niedobór odporności i infekcje oraz wyprysk skórny. U innych obserwuje się jedynie niską liczbę płytek krwi i krwawienia. W przeszłości pacjentom z wyłącznie niskim poziomem płytek i krwawieniami przypisywano inną chorobę sprzężoną z chromosomem X – trombocytopenię (XLT). Po zidentyfikowaniu genu WAS stało się jasne, że zarówno WAS jak i sprzężona z chromosomem X trombocytopenia są spowodowane mutacjami

tego samego genu, a zatem są to różne postaci kliniczne tej samej choroby. Początkowe objawy kliniczne WAS mogą być widoczne zaraz po narodzeniu lub w pierwszym roku życia. Są one bezpośrednio związane z którymś lub wszystkimi z trzech klasycznych objawów klinicznych, czyli krwawieniem spowodowanym niską liczbą płytek krwi, swędzącymi lub łuszczącymi się wysypkami i wypryskiem skórny oraz/lub zakażeniami będącymi rezultatem pierwotnego niedoboru odporności.

Skłonność do krwawień w zespole Wiskotta-Aldricha

Cechą charakterystyczną wszystkich pacjentów z WAS jest zmniejszona ilość płytek krwi o małych rozmiarach. Ponieważ WAS jest jedyną chorobą, w której pojawiają się małe płytki, stwierdzenie ich obecności stanowi przydatne badanie diagnostyczne. Krwawienie do skóry wywołane trombocytopenią może powodować niebieskawo-czerwone plamy wielkości główki od szpilki, tzw. wybroczyny, które mogą też być większe i

przypominać siniaki. U chłopców dotkniętych tą chorobą mogą też wystąpić (zwłaszcza w okresie niemowlęcym) krwawe wypróżnienia, krwawienie dziąseł i przedłużające się krwawienia z nosa. Niebezpiecznym powikłaniem jest krwotok do mózgu i niektórzy lekarze zalecają, aby małe dzieci z niską liczbą płytek krwi (poniżej 15 tys.) nosiły kask chroniący przed urazami głowy dopóki leczenie nie umożliwi podniesienia liczby płytek.

Infekcje w zespole Wiskotta-Aldricha

Ze względu na głęboką dysfunkcję limfocytów T i B, w klasycznej postaci WAS infekcje występują często i mogą być wywołane przez wszystkie rodzaje mikroorganizmów. Mogą one obejmować górną i dolną część układu oddechowego, tak jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok i zapalenie płuc. Cięższe zakażenia, takie jak posocznica (zakażenie krwi lub „zatrucie krwi”), zapalenie opon mózgowych i poważne infekcje wirusowe są rzadsze. U pacjentów z

klasyczną postacią WAS w rzadkich przypadkach rozwija się zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii). Także skóra może zostać zakażona różnymi bakteriami w wyniku intensywnego drapania miejsc pokrytych wypryskami. Często spotykane u pacjentów dotkniętych WAS jest też wirusowe zakażenie skóry zwane mięczakiem zakaźnym (*molluscum contagiosum*).

Wyprysk skórny w Zespole Wiskotta-Aldricha

U pacjentów z WAS często pojawia się wyprysk skórny. U niemowląt wyprysk może przypominać „ciemieniuchę”, ostre pieluszkowe zapalenie skóry lub przyjmować postać uogólnioną, obejmującą tułów i/lub kończyny. U starszych chłopców, wyprysk może być ograniczony do fałdów skóry w zgięciu łokcia, wokół nadgarstka i szyi oraz za kolanami lub może objąć prawie całą powierzchnię skóry. Ponieważ wyprysk jest bardzo swędzący, dotknięci nim chłopcy często drapią się do krwi,

nawet podczas snu. W ekstremalnych przypadkach skóra objęta wypryskiem może być tak zaogniona, że chłopcy emitują ciepło i mają problem z utrzymaniem normalnej temperatury. Wyprysk może także mieć u niektórych pacjentów łagodną postać lub nie pojawia się wcale.

Objawy autoimmunologiczne w zespole Wiskotta-Aldricha

Problemem, który często występuje u niemowląt, a także dorosłych dotkniętych WAS, jest pojawianie się objawów przypominających autoimmunologiczne. Słowo „autoimmunologiczne” odnosi się do schorzeń, które wydają się wynikać z rozregulowanego układu odpornościowego pacjenta reagującego na jego własne części ciała. Jednym z najczęstszych objawów autoimmunologicznych obserwowanych u osób z WAS jest rodzaj zapalenia naczyń krwionośnych (vasculitis) z towarzyszącą mu gorączką i wysypką skórą na kończynach. Objawy mogą się pogarszać po ćwiczeniach fizycznych. Innym objawem jest niedokrwistość spowodowana przez przeciwciała, które niszczą własne czerwone krwinki pacjenta (niedokrwistość hemolityczna). Autoimmunizacja pogłębia małopłytkowość poprzez wytwarzanie

przez organizm pacjenta przeciwciał, które mogą niszczyć jego pozostałe płytki krwi (obecna nazwa: autoimmunologiczna plamica małopłytkowa). U niektórych pacjentów występuje bardziej uogólnione zaburzenie, w którym mogą pojawić się gorączka, nawet w przypadku braku zakażenia, obrzęk stawów, tkliwość gruczołów chłonnych, zapalenie nerek i objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka. Czasami, głównie w mięśniach, sercu, mózgu lub innych narządach wewnętrznych, rozwija się zapalenie naczyń (vasculitis), które powoduje szereg objawów. Te okresy z objawami autoimmunologicznymi mogą trwać jedynie kilka dni lub występować falowo na przestrzeni wielu lat i mogą być trudne w leczeniu.

Nowotwory złośliwe w zespole Wiskotta-Aldricha

Nowotwory złośliwe mogą występować u małych dzieci, młodzieży i dorosłych dotkniętych WAS. W większości z tych nowotworów rolę odgrywają limfocyty B, czego konsekwencją jest chłoniak lub białaczka.

Diagnozowanie zespołu Wiskotta-Aldricha

Ze względu na szerokie spektrum objawów, diagnozę zespołu Wiskotta-Aldricha (WAS) należy brać pod uwagę u każdego chłopca, u którego występują nietypowe krwawienia czy siniaki, wrodzona lub wczesna małopłytkowość i płytki krwi o małym rozmiarze. Charakterystyczne nieprawidłowości płytek, czyli mała ilość oraz rozmiar, są prawie zawsze obecne już we krwi pępowinowej noworodków. Najprostszym i najbardziej użytecznym testem służącym do zdiagnozowania WAS jest uzyskanie liczby i określenie rozmiaru płytek krwi. W przypadku WAS płytki są znacznie mniejsze od normalnych. U starszych dzieci, w wieku powyżej dwóch lat, diagnozę może również poprzeć zidentyfikowanie wielu zaburzeń immunologicznych. U chłopców z WAS charakterystycznie niski jest poziom przeciwciał lub są one w ogóle nieobecne. Często mają oni niski poziom przeciwciał

naturalnych (bo tak się one nazywają), związanych z grupą krwi (tzw. izohemaglutyniny; np. u osoby z grupą A występują przeciwciała anty-B, u osoby z grupą B występują anty-A) i nie produkują przeciwciał dla niektórych szczepionek zawierających polisacharydy czyli cukry złożone, takich jak szczepionka przeciwko *Streptococcus pneumoniae* (Pneumo 23). Testy skórne przeprowadzane w celu oceny czynności limfocytów T są ujemne, również badania laboratoryjne, oceniające funkcję limfocytów T często wykazują nieprawidłowości. Diagnozę potwierdza wykazanie spadku lub braku białka WAS w komórkach krwi lub obecności mutacji w obrębie genu WASP. Testy te są wykonywane w kilku specjalistycznych laboratoriach i do przeprowadzenia ich potrzebna jest krew lub inne tkanki.

Dziedziczenie zespołu Wiskotta-Aldricha

Zespół Wiskotta-Aldricha jest dziedziczony jako zaburzenie recesywne sprzężone z chromosomem X (patrz rozdział Dziedziczenie). Choroba ta dotyczy jedynie chłopców. Ponieważ jest ona przekazywana jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X, podobne cechy mogą wykazywać bracia lub wujkowie ze strony matki (brat matki pacjenta). Możliwe, że ze względu na nieliczną rodzinę lub pojawienie się nowej mutacji w rodzinie, nie odnotowano wcześniejszych przypadków choroby. Przypuszcza się, że u około

jednej trzeciej nowo zdiagnozowanych pacjentów, WAS jest spowodowany mutacją pojawiającą się z chwilą poczęcia. Jeżeli w danej rodzinie znana jest dokładna mutacja WASP, możliwe jest przeprowadzenie prenatalnej diagnostyki DNA na komórkach uzyskanych w drodze amniocentezy lub biopsji kosmówki.

Leczenie zespołu Wiskotta-Aldricha

Wszystkie dzieci dotknięte poważną przewlekłą chorobą wymagają wsparcia ze strony rodziców i rodziny. Oczekiwania wobec rodziców chłopców z WAS, a także decyzje, które muszą podejmować, mogą być dla nich przytłaczające. Coraz lepsze odżywianie i terapia przeciwbakteryjna, profilaktyczne stosowanie terapii immunoglobulinami oraz przeszczepy szpiku kostnego znacznie poprawiły rokowania dla pacjentów z WAS. Ze względu na zwiększoną utratę krwi, powszechnym problemem jest niedokrwistość wywołana niedoborem żelaza i często konieczne jest wprowadzenie suplementów żelaza.

W przypadku wystąpienia objawów zakażenia, dla ustalenia najbardziej efektywnego leczenia przeciwbakteryjnego niezbędne jest znalezienie bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych źródeł infekcji. Ponieważ u pacjentów dotkniętych WAS występuje nieprawidłowa odpowiedź przeciwciał na szczepionki i mikroorganizmy, u pacjentów cierpiących na częste infekcje bakteryjne może być wskazane zastosowanie terapii immunoglobulinami. Należy zauważyć, że gdy pacjent ma niski poziom płytek krwi, większość lekarzy przepisałaby terapię dożylną, ponieważ podskórne zastrzyki immunoglobulin mogą wywołać krwawienie. Terapia immunoglobulinami jest szczególnie ważna, jeżeli pacjent przeszedł splenektomię (chirurgiczne usunięcie śledziony).

W przypadku wystąpienia wyprysku skórniego, który bywa uporczywy i może przybrać ostrą postać, konieczna może być stała pielęgnacja. Należy unikać nadmiernych kąpieli, ponieważ mogą powodować przesuszenie skóry i pogorszenie wyprysku. Podczas kąpieli zalecane jest stosowanie olejków do kąpieli, a po kąpieli aplikacja kremu nawilżającego, którym należy także kilka razy dziennie smarować miejsca pokryte suchą skórą/wypryskiem. Często pomocne są kremy ze sterydami, aplikowane oszczędnie w miejscach przewlekłego zapalenia. Należy jednak unikać ich nadmiernego stosowania. Nie wolno stosować silnych kremów ze sterydami, np. sterydami fluorowanymi, na twarzy. Jeśli pewne pokarmy wpływają na pogorszenie wyprysku oraz gdy pacjent ma rozpoznaną alergię na określone produkty, należy starać się wyeliminować je z diety.

W przypadku niskiego poziomu płytek krwi oraz krwawienia, w niektórych przypadkach można przeprowadzić transfuzję płytek, która jest wskazana szczególnie wtedy, gdy mocniejsze krwawienia nie mogą być zatamowane w standardowy sposób. Krwawienia do mózgu wymagają zazwyczaj natychmiastowej transfuzji płytek. U pacjentów dotkniętych WAS przeprowadzane były chirurgiczne usunięcia śledziony (narządu limfatycznego w jamie brzusznej, który „filtruje krew”), co w 90 proc. korygowało trombocytopenię (obniżoną liczbę płytek krwi). Splenektomia nie leczy innych objawów WAS i powinna być stosowana jedynie dla opanowania trombocytopenii u pacjentów ze szczególnie niskim poziomem płytek. Po usunięciu śledziony znacznie wzrosła skuteczność wysokich dawek immunoglobulin do podniesienia poziomu płytek krwi. Usunięcie śledziony zwiększa natomiast podatność pacjentów dotkniętych WAS na niektóre infekcje, zwłaszcza zakażenia krwi i zapalenie opon mózgowych wywołane przez bakterie otoczkowe, takie jak *Streptococcus pneumoniae* czy *Haemophilus influenzae*. Jeżeli przeprowadzona jest splenektomia, absolutnie konieczne jest, aby dziecko przez resztę życia otrzymywało profilaktykę antybiotykową i ewentualnie immunoglobuliny w celu uniknięcia tych poważnych infekcji.

Objawy chorób autoimmunologicznych mogą wymagać podawania leków, które dodatkowo tłumią system odpornościowy pacjenta. Wysoka dawka immunoglobulin oraz sterydy systemowe mogą rozwiązać ten problem, przy czym ważne jest, aby dawka sterydów była ograniczona do najniższego poziomu, który pozwoli na jak najszybsze opanowanie objawów.

Podobnie jak wszystkie dzieci z PNO związanym z limfocytami T oraz/lub B, chłopcy dotknięci WAS nie powinni otrzymywać żywych szczepionek przeciwwirusowych, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo, że wirus w szczepionce wywoła chorobę. Zdarzają się powikłania w postaci zakażenia ospą wietrzną, któremu można zapobiec przez wczesne leczenie lekami antywirusowymi, dużą dawką preparatów immunoglobulin lub surowicą o wysokim mianie przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej.

Leczenie zespołu Wiskotta-Aldricha – ciąg dalszy

Jedynym sposobem na „całkowite wyleczenie” WAS jest przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych krwi pępowinowej - zaraz po zdiagnozowaniu WAS powinno się zacząć poszukiwanie dawcy dopasowanego pod względem HLA. Ponieważ pomimo niedoboru odporności u pacjentów z WAS zachowane są jakieś funkcje limfocytów T, konieczne jest zastosowanie leków immunosupresyjnych oraz/lub napromieniowanie całego ciała, aby przygotować pacjenta do transplantacji. Jeżeli dotknięty chorobą chłopiec posiada zdrowe rodzeństwo ze wspólnych rodziców, należy przeprowadzić typowanie tkankowe, celem określenia zgodności w zakresie HLA (dobra zgodność tkankowa). Jeśli ktoś z rodzeństwa jest identyczny w zakresie HLA, jest potencjalnym dobrym dawcą dla chorego. W przypadku dawcy szpiku kostnego, którym jest rodzeństwo z identycznym HLA, wyniki przeszczepu są doskonałe, dając ogólny wskaźnik sukcesu (wyleczenia) na poziomie 80-90 proc. Ta droga jest opcją leczenia dla chłopców, u których występują znaczne objawy kliniczne WAS. W przypadku pacjentów z łagodniejszymi objawami WAS, takimi jak małopłytkowość izolowana, decyzja o wykonaniu przeszczepu szpiku kostnego od rodzeństwa z pasującym HLA powinna być skonsultowana z doświadczonym immunologiem.

W ciągu ostatnich dwudziestu lat znacznie wzrosły szanse udanego przeszczepu szpiku od dopasowanego dawcy niespokrewnionego (MUD). Przeszczepy od w pełni dopasowanych dawców niespokrewnionych są obecnie prawie równie skuteczne, jak od dopasowanego rodzeństwa, jeżeli są przeprowadzane przed ukończeniem przez pacjenta 5-6 roku życia i zanim wywiążą się znaczne komplikacje, takie jak poważne infekcje wirusowe czy rak. Wskaźnik udanych przeszczepów od w pełni dopasowanych dawców niespokrewnionych maleje z wiekiem, co utrudnia decyzję o przeszczepie w przypadku nastoletnich i dorosłych pacjentów dotkniętych WAS. Komórki macierzyste krwi pępowinowej, w pełni lub częściowo dopasowane, wykorzystano z powodzeniem do przywrócenia odporności i korygowania nieprawidłowości płytek krwi u kilku pacjentów dotkniętych WAS i ta droga może być brana pod uwagę, gdy nie jest dostępne dopasowane rodzeństwo lub w pełni dopasowany dawca niespokrewniony.

W przeciwieństwie do znakomych wyników przeszczepów od dawców z dopasowanym HLA, przeszczepy szpiku kostnego od dawcy haploidentycznego (wykorzystanie rodzica jako dawcy) były znacznie mniej pomyślne.

Rokowania dla pacjentów z zespołem Wiskotta-Aldricha

Trzy dekady temu, zespół Wiskotta-Aldricha był jednym z najpoważniejszych niedoborów odborności, dla którego rokowania na przeżycie wynosiły zaledwie 2-3 lata. Mimo że jest to nadal poważna choroba, w której mogą wystąpić zagrażające życiu powikłania, wielu dotkniętych nią pacjentów płci męskiej przechodzi przez okres dojrzewania i wchodzi w dorosłość, rozwija kariery i zakłada własne rodziny. Najstarsi

pacjenci, u których przeprowadzono przeszczep szpiku kostnego, są teraz dwudziesto- i trzydziestolatkami i zdają się być wyleczeni, bez objawów rozwijających się nowotworów złośliwych czy chorób autoimmunologicznych.



ROZDZIAŁ

8

Zespół zwiększonego stężenia immunoglobulin M

U pacjentów dotkniętych zespołem zwiększonego stężenia immunoglobulin M występuje niezdolność do przestawienia produkcji przeciwciał (immunoglobulin) z IgM na IgG, IgA oraz IgE. W konsekwencji pacjenci mają obniżony poziom IgG i IgA przy normalnym bądź zwiększonym poziomie IgM. Zespół hiper-IgM może być spowodowany wieloma różnymi wadami genetycznymi. Jego najbardziej rozpowszechniona forma jest dziedziczona jako cecha powiązana z chromosomem X i dotyczy głównie chłopców. Większość pozostałych form jest dziedziczona jako autosomalne cechy recesywne i dotyczy zarówno dziewczynek, jak i chłopców.

Zespół hiper-IgM - definicja

U pacjentów dotkniętych zespołem hiper-IgM występuje niezdolność do przestawienia produkcji przeciwciał klasy IgM na przeciwciała IgG, IgA czy IgE. W rezultacie pacjenci z tą chorobą mają obniżony poziom IgG i IgA, a normalny lub podwyższony poziom IgM. Limfocyty B mogą same wytwarzać przeciwciała IgM, ale wymagają interaktywnej pomocy ze strony limfocytów T, aby przestawić produkcję IgM na IgG, IgA oraz IgE. Zespół hiper-IgM jest wynikiem różnych wad genetycznych, które wpływają na tę interakcję pomiędzy limfocytami B i limfocytami T.

Najczęstsza postać zespołu hiper-IgM jest spowodowana defektem lub niedoborem białka, które znajduje się na powierzchni aktywowanych limfocytów T. Białko to nazwano ligandem CD40, ponieważ wiąże białko CD40 znajdujące się na powierzchni limfocytów B. Ligand CD40 wytwarzany jest przez gen na chromosomie X. Dlatego właśnie ten pierwotny niedobór odporności jest dziedziczony jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X i zazwyczaj występuje tylko u chłopców. W konsekwencji niedoboru ligandu CD40 u pacjentów, limfocyty T nie są w stanie "przełączyć" limfocytów B z produkcji IgM na wytwarzanie immunoglobulin klasy IgG, IgA i IgE. Ponadto ligand CD40 spełnia ważną rolę w innych czynnościach limfocytów T, a zatem u pacjentów z zespołem hiper-IgM sprzężonym z chromosomem X występuje także defekt niektórych ochronnych funkcji limfocytów T.

Inne formy zespołu hiper-IgM są dziedziczone jako autosomalne cechy recesywne (patrz rozdział Dziedziczenie) i zostały zaobserwowane u osób płci męskiej i żeńskiej. Odkryto molekularne podstawy niektórych z pozostałych form zespołu

hiper-IgM. Te formy zespołu hiper-IgM są wynikiem wad w genach, które są zaangażowane w szlak sygnałowy CD40. Wady genetyczne białka CD40 są bardzo rzadkie i zostały opisane w nielicznych rodzinach. Będąca ich wynikiem choroba jest prawie identyczna jak zespół hiper-IgM sprzężony z chromosomem X, ponieważ mimo że na limfocytach T znajduje się ligand CD40, CD40 na limfocytach B i innych komórkach układu odpornościowego jest albo nieobecne albo nie działa prawidłowo. Zidentyfikowano dwa inne geny (AID i UNG), które są konieczne, aby limfocyty B przestawiły swoją produkcję immunoglobulin z IgM na IgG, IgA czy IgE. U pacjentów z zespołem hiper-IgM w obu tych genach stwierdzono wady. Ponieważ rola tych genów ogranicza się do przestawienia produkcji przeciwciał, pozostałe funkcje limfocytów T realizowane przez ligand CD40 nie są zmienione i u tych pacjentów występuje mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji wywołanych przez organizmy, które są kontrolowane przez komórki T.

I wreszcie w postaci hiper-IgM związanej z chorobą skóry o nazwie dysplazja ektodermalna zidentyfikowano wadę innego genu sprzężonego z chromosomem X, który jest niezbędny do aktywacji sygnałowej cząsteczki NF- κ B. U pacjentów występuje niedobór odporności, który objawia się między innymi takimi nieprawidłowościami jak ubogie owłosienie i uzębienie stożkowate. NF- κ B jest aktywowana przez CD40 i jest niezbędna do szlaku sygnałowego, który wywołuje przestawienie wytwarzania przeciwciał. NF- κ B jest także aktywowana przez inne szlaki sygnałowe, które są ważne w zwalczaniu infekcji. Dlatego dotknięci tą wadą chłopcy są podatni na różne poważne zakażenia.

Obraz kliniczny zespołu Hiper-IgM

U większości pacjentów z zespołem hiper-IgM objawy kliniczne rozwijają się w pierwszym lub drugim roku życia. Najpoważniejszym problemem jest zwiększona podatność na infekcje, w tym nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych. Najczęstszymi czynnikami infekcyjnymi są bakterie. Zakażenia mogą

także wywoływać różne inne mikroorganizmy. Na przykład zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii), to tzw. zakażenie oportunistyczne (wywołane przez powszechnie występujący drobnoustroj, nie wywołujący choroby u osób zdrowych) jest stosunkowo częste w pierwszym roku życia i jego wystąpienie

Obraz kliniczny zespołu hiper-IgM – ciąg dalszy

może być pierwszą wskazówką, że dziecko jest dotknięte zespołem hiper-IgM, sprzężonym z chromosomem X (XHIM). Infekcje płuc mogą być też spowodowane przez wirusy takie jak cytomegalia i grzyby, np. *cryptococcus*. U niektórych pacjentów odnotowano również dolegliwości jelitowo-żołądkowe, najczęściej biegunkę i problemy z wchłanianiem pokarmów. Jednym z głównych organizmów będących przyczyną objawów żołądkowo-jelitowych w zespole hiper-IgM sprzężonym z chromosomem X jest *Cryptosporidium*, który może wywoływać zapalenie dróg żółciowych. U około połowy pacjentów z zespołem hiper-IgM sprzężonym z chromosomem X rozwija się przejściowa lub stała neutropenia (niski poziom białych krwinek). Jej przyczyna nie jest znana, jednak większość

pacjentów reaguje na leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów – G-CSF. Neutropenii często towarzyszą owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie i owrzodzenie odbytnicy oraz infekcje skórne. U pacjentów z autosomalnym recesywnym zespołem hiper-IgM częściej niż w przypadku większości innych PNO występuje powiększenie węzłów chłonnych. W rezultacie pacjenci często mają powiększone migdałki, dużą śledzionę i wątrobę oraz powiększone węzły chłonne. U pacjentów z zespołem hiper-IgM mogą też pojawić się zaburzenia autoimmunologiczne. Mogą się one przejawiać przewlekłym zapaleniem stawów, niską liczbą płytek krwi (trombocytopenia), niedokrwistością, niedoczynnością tarczycy oraz chorobami nerek.

Diagnozowanie zespołu hiper-IgM

Rozpoznanie zespołu hiper-IgM sprzężonego z chromosomem X powinno być brane pod uwagę u każdego chłopca dotkniętego hipogammaglobulinemią, która charakteryzuje się niskim stężeniem lub brakiem przeciwciał IgG i IgA oraz prawidłowym lub podwyższonym stężeniem IgM. Charakterystyczny jest także brak ekspresji ligandu CD40 na aktywowanych limfocytach T. Jednakże u niektórych pacjentów dotkniętych innymi zaburzeniami odporności ekspresja ligandu CD40 może być znacznie obniżona, mimo że dla ligandu CD40 jest zupełnie prawidłowy. Dlatego ostateczne zdiagnozowanie zespołu hiper-IgM sprzężonego z chromosomem X zależy od zidentyfikowania mutacji wpływającej na kodujący ligand CD40. Taki rodzaj analizy DNA jest przeprowadzany w kilku wyspecjalizowanych laboratoriach.

U pacjenta można podejrzewać autosomalną recesywną postać zespołu hiper-IgM jeśli wykazuje on cechy zespołu hiper-IgM sprzężonego z chromosomem X, przy czym jest albo płci żeńskiej i/albo ma prawidłowy kodujący ligand CD40 z prawidłową ekspresją ligandu na aktywowanych limfocytach T.

Dysplazja ektodermalna towarzysząca niedoborowi odporności, kolejna postać zespołu hiper-IgM sprzężonego z chromosomem X, może być podejrzewana u pacjenta, który wykazuje cechy dysplazji ektodermalnej (np. ubogie owłosienie i uzębienie stożkowate) oraz cierpi na nawracające infekcje, przy normalnym lub podwyższonym poziomie IgM oraz niskim poziomie IgG, IgA i IgE.

Dziedziczenie zespołu hiper-IgM

Rozpoznanie różnych postaci autosomalnego recesywnego hiper-IgM lub dysplazji ektodermalnej towarzyszącej niedoborowi odporności może być potwierdzone analizą mutacji genów, które powodują te choroby. Zespół hiper-IgM sprzężony z chromosomem X oraz dysplazja ektodermalna towarzysząca niedoborowi odporności są dziedziczone jako nieprawidłowości recesywne

sprzężone z chromosomem X. To powoduje, że dotknięci nimi są jedynie chłopcy. Rozdział Dziedziczenie podaje bardziej dokładne informacje o tym, w jaki sposób nieprawidłowości recesywne sprzężone z chromosomem X są przekazywane z pokolenia na pokolenie. Ponieważ są to choroby dziedziczne przekazywane jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X, podobne objawy

Dziedziczenie zespołu hiper-IgM – ciąg dalszy

kliniczne mogą wystąpić u braci lub wujków ze strony matki (braci matki). Tak jak w przypadku innych zaburzeń sprzężonych z chromosomem X, również tutaj żadni inni członkowie rodziny mogą nie być dotknięci tą chorobą. Ponieważ autosomalne recesywne postaci hiper-IgM dotyczą genu na obu chromosomach, nie są one

tak częste jak te sprzężone z chromosomem X. Jeżeli w danej rodzinie znana jest konkretna mutacja wadliwego genu, możliwe jest wykonanie diagnostyki prenatalnej lub badania członków rodziny w celu sprawdzenia czy są nosicielami tej mutacji.

Leczenie zespołu hiper-IgM

U pacjentów z zespołem hiper-IgM występuje poważny niedobór immunoglobulin G – IgG. Regularne stosowanie terapii immunoglobulinami co 3-4 tygodnie efektywnie zmniejsza liczbę infekcji. Preparaty przeciwciał zastępują brakujące IgG i często redukują lub normalizują poziom IgM w surowicy. Ponieważ pacjenci z zespołem hiper-IgM sprzężonym z chromosomem X są też znacznie bardziej podatni na zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, wielu lekarzy uważa, że profilaktykę zapobiegającą tej chorobie należy zacząć już u niemowląt, u których zdiagnozowano zespół hiper-IgM sprzężony z chromosomem X, w postaci profilaktycznego podawania kotrimoksazolu (Bactrim, Septra). Czasami neutropenię można złagodzić podając dożylnie preparaty przeciwciał. Pacjenci z przewlekłą neutropenią mogą też reagować na terapię czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Taka terapia jest jednakże konieczna tylko w przypadku wybranych pacjentów, a długoterminowe leczenie G-CSF nie jest zazwyczaj zalecane. Chłopcy z zespołem hiper-IgM, podobnie jak inni pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności, nie powinni otrzymywać żywych szczepionek wirusowych, ponieważ istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że wirus szczepionkowy wywoła chorobę. Ważne jest także ograniczenie dostępu do wody pitnej zanieczyszczonej przez *Cryptosporidium*, ponieważ organizm ten może powodować poważne objawy żołądkowo-jelitowe i przewlekłą chorobę wątroby. Rodzina powinna wykazać aktywną postawę i skontaktować się z władzami

odpowiedzialnymi za lokalne zaopatrzenie w wodę w celu ustalenia, czy jest ona bezpieczna i badana na obecność *Cryptosporidium*. U pacjentów z zespołem hiper-IgM sprzężonym z chromosomem X poza niedoborem przeciwciał występuje także nieprawidłowość w funkcjonowaniu limfocytów T. U pacjentów z dysplazją ektodermalną towarzyszącą niedoborowi odporności, również inne aspekty funkcjonowania układu odpornościowego wykazują nieprawidłowości. Leczenie immunoglobulinami może nie dawać pełnej ochrony przed wszystkimi infekcjami. W ostatnich latach zalecano przeprowadzanie przeszczepów szpiku kostnego oraz komórek macierzystych krwi pępowinowej. U ponad tuzina pacjentów z zespołem hiper-IgM sprzężonym z chromosomem X przeprowadzono bardzo udane przeszczepy szpiku kostnego od rodzeństwa z identycznym HLA. Dlatego jest możliwe całkowite wyleczenie tej choroby. Przeprowadzano też udane przeszczepy komórek macierzystych krwi pępowinowej od dawców częściowo lub w pełni dopasowanych, dające kompletną odbudowę immunologiczną. Przeszczepy od dopasowanych dawców niespokrewnionych (MUD) są prawie tak samo pomyślne jak od dopasowanego rodzeństwa. Ponieważ u pacjentów z zespołem hiper-IgM sprzężonym z chromosomem X może wystąpić silna reakcja komórek T na przeszczep narządów, w tym przeszczep szpiku kostnego, zwykle wymagane jest zastosowanie leków immunosupresyjnych lub niskiej dawki napromieniowania.

Rokowania dla pacjentów z zespołem hiper-IgM

Mimo, że u pacjentów z zespołem hiper-IgM mogą wystąpić wady w produkcji przeciwciał IgG oraz IgA, a także w niektórych funkcjach limfocytów T (zespół hiper-IgM sprzężony z chromosomem

X), istnieje wiele pomyślnych form leczenia, dzięki którym dzieci te dożywają wieku dojrzałego jako szczęśliwi ludzie, prowadząc udane życie.



ROZDZIAŁ

9

Zespół DiGeorge'a

Zespół DiGeorge'a jest pierwotnym niedoborem odporności spowodowanym nieprawidłową migracją oraz rozwojem pewnych komórek i tkanek w okresie rozwoju płodowego. Jeden z aspektów tej wady rozwojowej może dotyczyć grasicy i osłabić produkcję limfocytów T, powodując nawracające infekcje.

Zespół DiGeorge'a - definicja

Zespół DiGeorge'a jest pierwotnym niedoborem odporności spowodowanym nieprawidłową migracją i rozwojem niektórych komórek i tkanek podczas rozwoju i różnicowania płodu. Różne tkanki i narządy często powstają z jednej grupy komórek embrionalnych. Chociaż u w pełni rozwiniętego dziecka tkanki i narządy, które docelowo rozwijają się z jednej grupy komórek embrionalnych mogą wydawać się niepowiązane, łączy je fakt, że wywodzą się z tych samych tkanek zarodkowych czy płodowych. Chociaż zespół DiGeorge'a może dotyczyć wielu różnych narządów, wszystkie one rozwijają się z tych samych komórek embrionalnych. Większość pacjentów z zespołem DiGeorge'a ma niewielką delecję w określonej części chromosomu 22 w pozycji 22q11.2. Inna nazwa tego zespołu to zespół delecji chromosomu 22q11.2. U pacjentów z zespołem DiGeorge'a uszkodzenia narządów mogą być różne. Niekiedy dany narząd funkcjonuje prawidłowo, czasami jego uszkodzenie jest tak łagodne, że wydaje się prawidłowe. Dlatego obraz choroby jest bardzo różnorodny.

Pacjenci z zespołem DiGeorge'a mogą wykazywać niektóre bądź wszystkie z następujących cech:

Wygląd twarzy

Dzieci dotknięte tą chorobą mogą mieć słabo rozwinięty podbródek, oczy z ciężkimi powiekami, uszy odwrócone do tyłu i zniekształconą górną część płatków usznych. U poszczególnych dzieci cechy te mogą się znacznie różnić, a u wielu chorych mogą nie być bardzo widoczne.

Nieprawidłowości gruczołów przytarczycznych

U chorych dzieci gruczoły przytarczyczne mogą być słabo rozwinięte (niedoczynność przytarczyc). Gruczoły przytarczyczne (przytarczycy) są to małe gruczoły umiejscowione w przedniej części szyi w pobliżu tarczycy (stąd ich nazwa). Ich funkcja polega na kontroli prawidłowej przemiany materii i poziomu wapnia we krwi. U dzieci z zespołem DiGeorge'a utrzymanie prawidłowego poziomu wapnia może być problemem, czego konsekwencją mogą być napady drgawek. W niektórych przypadkach, nieprawidłowości gruczołów przytarczycznych są stosunkowo łagodne lub w ogóle nie występują. Z czasem wada ta staje się mniej dotkliwa.

Wady serca

U chorych dzieci mogą wystąpić różne wady serca (wady kardiologiczne). W większości przypadków nieprawidłowości te dotyczą aorty i tej części serca, z której się ona rozwija. Tak jak w przypadku innych narządów w zespole DiGeorge'a, wady serca u poszczególnych dzieci mogą się różnić. U niektórych mogą przybierać bardzo łagodną postać lub w ogóle nie występować.

Nieprawidłowości gruczołu grasicy

U niemowląt i dzieci dotkniętych chorobą mogą wystąpić zaburzenia grasicy. Gruczoł grasicy jest zazwyczaj umiejscowiony w górnej części z przodu klatki piersiowej. Zaczyna się rozwijać wysoko w szyi w ciągu trzech pierwszych miesięcy rozwoju płodowego. Gdy dojrzewa i powiększa się, spada w dół klatki piersiowej do miejsca swej ostatecznej lokalizacji - pod mostkiem i nad sercem. Grasica kontroluje rozwój i dojrzewanie jednego rodzaju limfocytów - limfocytów T. Wielkość grasicy wpływa na to, ile limfocytów T może się rozwinąć. Pacjenci z małą grasicą wytwarzają mniej limfocytów T niż ci, u których grasicą ma normalny rozmiar. Limfocyty T są niezbędne dla odporności na niektóre infekcje wirusowe i grzybicze. Niektóre z limfocytów T - cytotoksyczne limfocyty T - bezpośrednio zabijają wirusy. Limfocyty T pomagają także limfocytom B rozwinąć się do postaci komórek plazmatycznych oraz produkować immunoglobuliny, czyli przeciwciała. U pacjentów z zespołem DiGeorge'a produkcja limfocytów T w porównaniu do ich rówieśników może być słaba i w rezultacie mogą oni mieć większą podatność na infekcje wirusowe, grzybicze i bakteryjne. Podobnie jak z pozostałymi defektami występującymi w zespole DiGeorge'a, nieprawidłowości limfocytów T są różne u poszczególnych pacjentów. Ponadto, niewielkie lub łagodne zaburzenia mogą z czasem ustąpić.

Inne cechy kliniczne

Oprócz powyższych cech, u pacjentów z zespołem DiGeorge'a mogą czasami pojawiać się różne inne nieprawidłowości rozwojowe takie jak np. rozszczep podniebienia, osłabiona

Zespół DiGeorge'a - definicja - ciąg dalszy

funkcja podniebienia, opóźniony rozwój mowy oraz trudności w karmieniu i przełykaniu. Ponadto u niektórych pacjentów występują trudności

w uczeniu się, problemy behawioralne oraz nadpobudliwość.

Diagnozowanie zespołu DiGeorge'a

Zespół DiGeorge'a jest zwykle diagnozowany na podstawie objawów, które są widoczne przy porodzie lub rozwijają się wkrótce po urodzeniu. Niektóre dzieci mogą mieć rysy twarzy charakterystyczne dla zespołu DiGeorge'a. Dzieci dotknięte tą chorobą mogą także wykazywać oznaki niskiego poziomu wapnia we krwi, będącego wynikiem niedoczynności gruczołów przytarczycznych. Może to być widoczne jako niski poziom wapnia w rutynowym badaniu krwi lub dziecko może być „roztrzęsione” czy też mieć napady drgawek w wyniku niskiego poziomu wapnia. Chore dzieci mogą także wykazywać objawy wady serca. Mogą mieć szmery w sercu stwierdzone w rutynowym badaniu, wykazywać objawy niewydolności serca, czy też niską zawartość tlenu w krwi tętniczej, co powoduje, że wydają się „niebieskie” lub sine. I wreszcie u dzieci chorych mogą pojawić się objawy infekcji ze względu na niedorozwój grasicy oraz niski poziom limfocytów T.

U niektórych dzieci objawy są widoczne przy porodzie lub gdy przebywają jeszcze w szpitalu. Inne mogą nie wykazywać żadnych objawów przez pierwszych kilka tygodni czy miesięcy życia. U niektórych dzieci czy dorosłych diagnoza jest postawiona w znacznie późniejszym wieku ze względu na opóźnienie w rozwoju mowy, jakościowe problemy z mową czy problemy z karmieniem.

U poszczególnych dzieci występuje wiele różnych odmian zespołu DiGeorge'a. U niektórych zmianami dotknięte są wszystkie narządy i

tkanki. Dzieci te mają charakterystyczne rysy twarzy, niski poziom wapnia we krwi wynikający z niedoczynności gruczołów przytarczycznych, wady serca, a także niedobór limfocytów T oraz nieprawidłowości w ich funkcji. U innych naruszone są tylko niektóre narządy i tkanki, a w tych, które są naruszone, zmiany mogą mieć różny stopień natężenia.

Dzieci dotknięte zespołem DiGeorge'a różnią się nie tylko tym, w których narządach i tkankach występują nieprawidłowości, ale także tym, w jakim stopniu dany narząd czy tkanka są zmienione.

W przeszłości zespół DiGeorge'a był diagnozowany jeżeli pojawiły się przynajmniej trzy z charakterystycznych cech opisanych powyżej. Niestety, w ten sposób można było pominąć wiele łagodnych przypadków. W ostatnich latach testy genetyczne są przeprowadzane w coraz szerszym zakresie. U ponad 90 proc. pacjentów z rozpoznaniem zespołu DiGeorge'a występuje niewielka delecja określonej części chromosomu 22 w pozycji 22q11.2. Można ją zidentyfikować na wiele sposobów, ale najbardziej popularnym jest analiza FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ). Dzięki tej analizie rozpoznanie zespołu DiGeorge'a stało się bardziej precyzyjne i powszechne. Mniej więcej jedno na 4 tys. dzieci jest dotknięte zespołem DiGeorge'a czy zespołem delecji chromosomu 22q11.2. W przypadku pacjentów, u których nie występuje delecja, diagnoza nadal opiera się na charakterystycznej kombinacji cech klinicznych.

Leczenie zespołu DiGeorge'a

Leczenie zespołu DiGeorge'a ma na celu skorygowanie wad w zajętych narządach lub tkankach. Dlatego też terapia jest uzależniona od charakteru różnych defektów oraz stopnia ich nasilenia.

Leczenie niskiego poziomu wapnia może wiązać się z suplementacją wapnia i podawaniem brakującego hormonu gruczołu przytarczycznego. Wada serca może wymagać leków lub operacji korygującej, celem poprawy funkcji serca. Jeżeli konieczna

Leczenie zespołu DiGeorge'a – ciąg dalszy

jest operacja, dokładny charakter zabiegu zależy od rodzaju wady serca. Operacja może być przeprowadzona przed skorygowaniem defektów immunologicznych. Ważne jest, aby przestrzegane były wszystkie środki ostrożności, które są zwykle podejmowane przy dzieciach z niedoborem odporności związanym z komórkami T, takie jak napromieniowanie produktów krwi, aby zapobiec chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz upewnienie się, że produkty krwi są wolne od potencjalnie szkodliwych wirusów (patrz rozdział Leczenie pierwotnych niedoborów odporności).

Jak wspomniano wcześniej, defekty immunologiczne funkcji limfocytów T różnią się u poszczególnych dzieci. Dlatego zróżnicowane są też potrzeby leczenia tego niedoboru. U wielu dzieci z zespołem DiGeorge'a funkcje limfocytów T są zupełnie prawidłowe i leczenie niedoboru odporności nie jest konieczne. U innych dzieci początkowo występują łagodne nieprawidłowości funkcji limfocytów T, które z wiekiem ustępują. W większości przypadków zespołu DiGeorge'a, niewielka grasica zapewnia odpowiednią czynność limfocytów T.

W rzadkich przypadkach grasica jest na tyle mała, że nie rozwija się wystarczająca liczba limfocytów T. Można wtedy przeprowadzić szczególną formę przeszczepu szpiku kostnego lub przeszczepu grasicy. U niektórych dzieci z zespołem DiGeorge'a defekt limfocytów T jest na tyle istotny, że limfocytom B nie udaje się wytworzyć odpowiedniej ilości przeciwciał. Dzieje się tak, ponieważ przeciwciała są produkowane przez limfocyty B pod kierunkiem określonej podgrupy limfocytów T. Gdy nieprawidłowości mają wpływ na limfocyty B, najczęściej powoduje to opóźnienia w produkcji

przeciwciał. W rzadkich przypadkach dzieci mogą wymagać terapii preparatami przeciwciał.

Jak opisano w poprzednich akapitach, nie wszystkie dzieci z zespołem DiGeorge'a wymagają leczenia. U około 80 proc. pacjentów z delecją chromosomu 22q11.2 występuje zmniejszona liczba komórek T. Jednakże mniej niż 0,2 proc. ma niedobór odporności wymagający przeszczepu szpiku kostnego lub przeszczepu grasicy. U większości dzieci z niedoborem odporności występuje łagodny lub umiarkowany deficyt limfocytów T. Ci pacjenci zwykle nie wymagają przeszczepu, jednak bardzo pomocne mogą być strategie mające na celu zapobieganie infekcjom bakteryjnym. Może to obejmować profilaktykę antybiotykową oraz odpowiednie leczenie wszelkich alergii. U pacjentów z zespołem DiGeorge'a alergię wydają się pojawiać częściej. Mogą one przyczyniać się do infekcji, a leczone są tymi samymi lekami, które są stosowane u innych pacjentów z alergiami.

U około 10 proc. pacjentów z delecją chromosomu 22q11.2 oraz u nieznanej liczby pacjentów z zespołem DiGeorge'a, którzy nie mają delecji, występuje choroba autoimmunologiczna. Dzieje się tak, gdy układ odpornościowy popełnia błąd i próbuje walczyć z własnym ciałem. Nie wiadomo, dlaczego zjawisko to występuje u osób z problemami związanymi z limfocytami T. Do najczęstszych chorób autoimmunologicznych w zespole DiGeorge'a należą małopłytkowość i autoimmunologiczna – plamica (przeciwciała zwalczają płytki krwi), autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (przeciwciała zwalczają czerwone krwinki), młodzieńcze/dorosłe zapalenie stawów oraz choroby autoimmunologiczne tarczycy.

Rokowania dla pacjentów z zespołem DiGeorge'a

Perspektywy dla dziecka z zespołem DiGeorge'a są uzależnione od stopnia nieprawidłowości, jakimi są dotknięte poszczególne narządy. Najważniejszym decydującym czynnikiem jest zazwyczaj stopień zaawansowania choroby serca. Jak wspomniano powyżej, u większości dzieci występuje łagodny lub umiarkowany deficyt produkcji limfocytów T, który

często zmniejsza się z wiekiem. Ogólnie rzecz biorąc perspektywy wystąpienia infekcji są optymistyczne, ponieważ większości pacjentów w dorosłym życiu nie doskwierają nawracające infekcje. Niemniej jednak u około jednej trzeciej dorosłych pojawiają się nawroty infekcji.



ROZDZIAŁ

10

Niedobór podklas IgG i niedobór konkretnych przeciwciał

Istnieje pięć klas immunoglobulin: IgG, IgA, IgM, IgD oraz IgE. Klasa IgG sama w sobie składa się z czterech różnych podtypów cząsteczek IgG zwanych podklasami IgG. O pacjentach, którzy nie posiadają lub mają bardzo niski poziom jednej lub dwóch podklas IgG przy prawidłowym poziomie pozostałych immunoglobulin mówi się, że mają selektywny niedobór podklas IgG.

Niedobór podklasy - definicja

Przeciwciała składają się z białek zwanych immunoglobulinami. Istnieje pięć typów czy też klas immunoglobulin: IgG, IgA, IgM, IgD oraz IgE (patrz rozdział Układ odpornościowy). Większość przeciwciał we krwi oraz płynie, w którym pływają tkanki i komórki ciała należy do klasy IgG. Klasa przeciwciał IgG sama w sobie składa się z czterech różnych podtypów cząsteczek IgG zwanych podklasami IgG. Są one oznaczone jako IgG1, IgG2, IgG3 oraz IgG4. O pacjentach, którzy cierpią na nawracające infekcje, ponieważ nie posiadają lub mają bardzo niski poziom jednej lub dwóch podklas IgG przy prawidłowym poziomie pozostałych immunoglobulin, w tym przy całkowitym poziomie IgG, mówi się, że mają selektywny niedobór podklas IgG. Podczas gdy wszystkie podklasy IgG zawierają przeciwciała, każda z nich spełnia nieco odmienną funkcję w ochronie organizmu przed infekcją. Na przykład podklasy IgG1 i IgG3 są bogate w przeciwciała zwalczające białka takie jak toksyny wytwarzane przez błonicę i bakterię tężca oraz przeciwciała zwalczające białka wirusowe. Natomiast przeciwciała zwalczające powłokę (kapsułkę) polisacharydową (cukier złożony) niektórych chorobotwórczych bakterii (np. pneumokoków i *Haemophilus influenzae*) należą głównie do typu IgG2. Niektóre z podklas IgG mogą z łatwością

przenikać przez łożysko i dostać się do krwiobiegu płodu, a inne nie. Przeciwciała należące do niektórych podklas IgG wchodzą chętnie w reakcję z układem dopełniacza, podczas gdy inne oddziałują słabo, jeśli w ogóle, z białkami dopełniacza. Tak więc niezdolność do produkcji przeciwciał określonej podklasy może zwiększyć podatność człowieka tylko na konkretne rodzaje infekcji. IgG krążące we krwi składa się w 60-70 proc. z IgG1, 20-30 proc. z IgG2, 5-8 proc. z IgG3 i 1-3 proc. z IgG4. Zawartość poszczególnych podklas obecnych we krwi zmienia się z wiekiem. Na przykład IgG1 i IgG3 osiągają normalny dla dorosłego człowieka poziom do 5-7 roku życia, a poziom IgG2 i IgG4 rośnie wolniej, osiągając poziom dorosłego człowieka około 10 roku życia. U małych dzieci, zdolność wytwarzania przeciwciał zwalczających polisacharydowe powłoki bakterii - przeciwciał, które najczęściej należą do podklas IgG2 - rozwija się wolniej niż zdolność wytwarzania przeciwciał zwalczających białka. Te czynniki należy brać pod uwagę zanim u pacjenta zostanie stwierdzona nieprawidłowość ze względu na niski poziom podklas IgG lub niezdolność do wytwarzania konkretnego typu przeciwciał.

Obraz kliniczny niedoboru podklasy

U pacjentów z niedoborami podklasy IgG najczęściej stwierdzanymi chorobami są nawracające infekcje uszne, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc. Może to dotyczyć zarówno osób płci męskiej jak i żeńskiej. Niektórzy pacjenci wykazują wzmożoną częstotliwość infekcji z początkiem drugiego roku życia. U innych pacjentów infekcje mogą zacząć się później. Często dziecko z niedoborem podklasy IgG jest po raz pierwszy polecone uwadze lekarza ze względu na nawracające infekcje uszne. W nieco późniejszym okresie życia mogą pojawić się nawracające lub przewlekłe zapalenia zatok, zapalenia oskrzeli i/lub zapalenia płuc. Ogólnie rzecz biorąc, infekcje, które dotyczą pacjentów z selektywnymi niedoborami podklas IgG nie są tak poważne jak w przypadku pacjentów z połączonym niedoborem IgG, IgA i IgM (na przykład agammaglobulinemia sprzężoną

z chromosomem X czy pospolitym zmiennym niedoborem odporności). W rzadkich przypadkach u pacjentów z niedoborem podklasy IgG wystąpiły nawracające ataki zapalenia opon mózgowych czy bakteryjne zakażenia krwi (np. sepsa).

Selektywny niedobór podklasy IgG1 jest bardzo rzadki. Niedobór podklasy IgG2 jest najczęstszym niedoborem podklasy u dzieci, podczas gdy u dorosłych najczęściej występuje niedobór podklasy IgG3. Niedobór IgG4 najczęściej pojawia się w połączeniu z niedoborem IgG2. Znaczenie izolowanego, czy też selektywnego niedoboru IgG4 jest w tej chwili niejasne. Ponieważ u wielu prawidłowo rozwijających się dzieci poniżej 10 roku życia IgG4 jest niewykrywalne, w tej grupie wiekowej niedobór IgG4 na ogół nie jest uznany za wystarczające rozpoznanie.

Rozpoznanie niedoboru podklasy

Niedobór podklasy IgG można podejrzewać u dzieci i dorosłych z nawracającymi infekcjami uszu, zatok, oskrzeli i/lub płuc. Selektywny niedobór podklasy IgG stwierdza się u osoby, u której poziom jednej lub więcej podklas IgG jest niższy od normy dla danego wieku, a poziom pozostałych immunoglobulin (tzn. poziom całkowitego IgG, IgA i IgM) jest prawidłowy lub bliski normy.

Człowiek może mieć bardzo niski poziom lub brak jednej lub więcej podklas IgG, a jednak ogólna liczba IgG w jego krwi może być prawidłowa lub bliska normy. Dlatego w celu postawienia diagnozy selektywnego niedoboru podklas IgG, konieczny jest pomiar podklas IgG przy jednoczesnym pomiarze stężenia IgG, IgA i IgM w surowicy.

Należy wziąć pod uwagę, że stężenie podklas IgG może się wahać w obie strony w zależności od czasu, różne są też zakresy normy przyjęte przez poszczególne laboratoria. Prawidłowe wartości zazwyczaj „definiuje się” jako wartości pomiędzy dwoma standardowymi odchyleniami poniżej i powyżej średniej dla wieku danej osoby. Niestety, niektórzy lekarze i pacjenci mogą przez to odnieść wrażenie, że u osób z wynikiem poniżej drugiego standardowego odchylenia występują nieprawidłowości, podczas gdy poniżej tego poziomu plasuje się 2,5 proc. zdrowych osób. Stwierdzenie łagodnego niedoboru podklasy IgG powinno skłonić do ponownej oceny na przestrzeni paru miesięcy, zanim u danej osoby zostanie rozpoznany niedobór odporności. Niedobory podklas należy interpretować biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta, jak również zdolność wytwarzania określonych przeciwciał w

odpowiedzi na szczepionki wieku dziecięcego.

Niedobory podklas IgG mogą towarzyszyć niedoborowi IgA (patrz rozdział Selektywny niedobór immunoglobuliny A). Często stwierdza się niedobory IgA połączone z niedoborem IgG2 oraz IgG4. Niedobór IgG2 i IgG4 jak również IgA występuje u pacjentów z AT (patrz rozdział Zespół ataksja-teleangiectazja). Wielu pacjentów z selektywnym niedoborem podklasy IgG2 lub niedoborem IgA i IgG2 nie jest w stanie wytwarzać ochronnych poziomów przeciwciał po immunizacji nieskoniugowaną polisacharydową szczepionką przeciwko *Streptococcus pneumoniae* (pneumokoki) lub bakterii *Haemophilus influenzae*. Niektórzy pacjenci mogą też być niezdolni do produkcji ochronnego poziomu przeciwciał po immunizacji polisacharydami, które są także skoniugowane z proteinami. Pacjenci z niedoborami podklas IgG zazwyczaj wytwarzają prawidłową ilość przeciwciał w reakcji na szczepionki białkowe takie jak błonica i toksoid tężcowy po rutynowych szczepieniach DPT.

Pacjenci z niedoborem podklasy IgG mają prawidłową ilość limfocytów B i T, a wyniki badań funkcji limfocytów T są prawidłowe.

Dodatkowa podgrupa pacjentów ma prawidłowe poziomy immunoglobulin i podklas IgG, ale nie wytwarza ochronnych poziomów przeciwciał w odpowiedzi na zakażenie *Streptococcus pneumoniae* lub na szczepionki przeciwko tej bakterii. U tych pacjentów stwierdza się niedobór konkretnych przeciwciał i są oni zwykle grupowani razem z pacjentami z niedoborem podklasy IgG.

Historia naturalna niedoboru podklasy

Historia naturalna pacjentów z selektywnym niedoborem podklasy IgG nie jest w pełni poznana. Selektywne niedobory podklasy IgG występują częściej u dzieci niż u dorosłych, a rodzaj niedoboru podklasy u dzieci (tzn. głównie IgG2) różni się od najczęściej spotykanego u dorosłych (tzn. IgG3). Te odkrycia sugerują, że przynajmniej część dzieci może „wyrósnąć” ze swoich niedoborów podklasy. Niedawne badania faktycznie pokazują, że wiele, choć nie wszystkie, dzieci, u których we wczesnym dzieciństwie (tzn. do piątego roku życia) występował niedobór podklasy, z wiekiem osiąga prawidłowy poziom podklas oraz zdolność wytwarzania przeciwciał

po szczepionkach polisacharydowych. Niedobory podklas mogą jednakże utrzymywać się u niektórych dzieci a także dorosłych, a w niektórych przypadkach selektywny niedobór podklasy IgG może przekształcić się w pospolity zmienny niedobór odporności. Na chwilę obecną nie jest możliwe określenie, którzy pacjenci będą dotknięci przejściowym niedoborem podklasy, a u których niedobór podklasy może być stały lub być zwiastunem niedoboru odporności o szerszym zakresie, takiego jak zmienny pospolity niedobór odporności. Z tych powodów konieczne jest okresowe ponawianie badań poziomu immunoglobulin oraz podklas IgG.

Dziedziczenie niedoboru podklasy

W niedoborach podklasy IgG nie zaobserwowano jednoznacznego wzorca dziedziczenia. Czasami w tej samej rodzinie niedoborem podklasy IgG mogą być dotknięte dwie osoby. W niektórych

rodzinach u części osób stwierdzono niedobory podklas IgG, podczas gdy u innych może wystąpić niedobór IgA lub pospolity zmienny niedobór odporności.

Leczenie niedoboru podklasy

Pacjenci z niedoborem podklasy IgG często cierpią na nawracające lub przewlekłe infekcje uszu, zatok, oskrzeli i płuc. Leczenie tych infekcji zwykle wymaga antybiotyków. Jednym z celów leczenia jest uniknięcie stałego uszkodzenia uszu i płuc, które mogłoby prowadzić do utraty słuchu lub przewlekłej choroby płuc. Kolejnym celem jest zminimalizowanie objawów na tyle, aby pacjenci mogli uczestniczyć w codziennych zajęciach, takich jak szkoła czy praca. Czasami u pacjentów, którzy są niezwykle podatni na infekcje uszu czy zatok, zapobiegawczo (tzn. profilaktycznie) mogą być podawane antybiotyki.

W przypadku niedoborów odporności, w których pacjenci są niezdolni do wytworzenia odpowiednich poziomów głównych klas przeciwciał (tzn. IgG, IgA oraz IgM) i nie produkują przeciwciał zwalczających białka a także antygeny polisacharydów (na przykład agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X oraz pospolity zmienny niedobór odporności), istnieje zdecydowana konieczność zastosowania terapii immunoglobulinami. Zastosowanie terapii immunoglobulinami u pacjentów z niedoborami podklasy IgG nie jest tak oczywiste. U pacjentów z niedoborem podklasy IgG i/lub niedoborem określonego przeciwciała występuje bardziej ograniczony niedobór przeciwciał i immunoglobulin niż w

agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X oraz pospolitym zmiennym niedoborem odporności. Dla chorych, u których infekcje i objawy mogą być sterowane za pomocą antybiotyków, terapia immunoglobulinami może nie być konieczna. Można ją jednak rozważyć w przypadku pacjentów, u których infekcja nie może być w łatwy sposób kontrolowana antybiotykami lub u których występuje nieprawidłowa odpowiedź przeciwciał.

Ponieważ u wielu dzieci niedobór podklasy IgG wydaje się mijać z wiekiem, ważne jest ponowienie badania w celu stwierdzenia, czy nadal występuje niedobór podklasy. Wymaga to przerwy w podawaniu preparatów przeciwciał (jeśli są stosowane) i przynajmniej 4-6 miesięcy obserwacji przed wykonaniem ponownego badania poziomów IgG. Jeśli niedobór podklasy ustąpił, można zaprzestać terapii immunoglobulinami i poddać pacjenta obserwacji. Jeżeli nadal jest niedobór, można przywrócić terapię immunoglobulinami (jeśli jest konieczna). U nastolatków i dorosłych, ustąpienie niedoboru podklasy jest mniej prawdopodobne.

Rokowania dla pacjentów z niedoborem podklasy

Perspektywy dla pacjentów z niedoborem podklas IgG są ogólnie dobre. U wielu dzieci zaburzenie wydaje się zanikać z wiekiem. W przypadku pacjentów, u których niedobór się utrzymuje, antybiotyki i w pewnych okolicznościach także

stosowanie terapii immunoglobulinami, mogą zapobiec poważnym infekcjom i rozwojowi upośledzenia funkcji płuc, utracie słuchu oraz uszkodzeniom innych narządów.



ROZDZIAŁ

11

Zespół ataksja-teleangiektazja

Ataksja-teleangiektazja (A-T) jest pierwotnym niedoborem odporności, który dotyka wiele różnych narządów ciała. Charakteryzuje się on zaburzeniami neurologicznymi, których konsekwencją jest niestabilny chód (ataksja), rozszerzeniami naczyń krwionośnych (teleangiektazja) oczu i skóry, zmiennymi niedoborami odporności z udziałem zarówno komórkowej (limfocyty T), jak i humoralnej (limfocyty B) odpowiedzi immunologicznej, a także predyspozycją do zachorowania na raka.

Ataksja-teleangiektazja – definicja

Ataksja-teleangiektazja (A-T) jest pierwotnym niedoborem odporności, który dotyka wielu różnych narządów ciała. Charakteryzuje się on zaburzeniami neurologicznymi, których konsekwencją jest niestabilny chód, (ataksja), poszerzeniem naczyń krwionośnych

(teleangiektazja) oczu i skóry, zmiennym niedoborem odporności z udziałem zarówno komórkowej (limfocyty T), jak i humoralnej (limfocyty B) odpowiedzi immunologicznej, a także predyspozycją do zachorowania na raka.

Obraz kliniczny ataksji-teleangiektazji

Pierwszym objawem jest na ogół ataksja, którym to terminem medycznym określa się niestabilny chód. Dzieci z ataksją-teleangiektazją (A-T) mogą się kołysać gdy stoją lub siedzą, a podczas chodu chwieją się i zataczają. Ataksja zwykle wynika z zaburzeń neurologicznych wpływających na część mózgu (mózdzek), która kontroluje równowagę. A-T staje się widoczna, gdy dziecko zaczyna chodzić, zazwyczaj między 12 a 18 miesiącem życia. Na tym wczesnym etapie u wielu dzieci podejrzewa się porażenie mózgowe lub niezdefiniowane zaburzenie neurologiczne. Kiedy pojawiają się pierwsze objawy, konkretna diagnoza A-T może być trudna. Później do objawów neurologicznych dochodzą nieprawidłowości w ruchu gałek ocznych, w tym dynamicznie zmienne drgania (oczopląs) i trudności w wykonywaniu kontrolowanych ruchów oczu (apraksja okoruchowa). U pacjentów z A-T pojawiają się też problemy z używaniem mięśni angażowanych podczas mowy (dysartria) i połykania. Podejrzenie wystąpienia A-T następuje często dopiero wtedy, gdy problemy neurologiczne zaczynają się pogarszać, zazwyczaj w wieku 5-6 lat.

Rozszerzone naczynia krwionośne (teleangiektazje) stają się widoczne po pojawieniu się ataksji, zwykle między 2 a 8 rokiem życia. Teleangiektazja zwykle występuje na białej części oka (spojówka gałki ocznej), ale może też dotyczyć uszu, szyi i kończyn. Teleangiektazja nie rozwija się jednak u wszystkich osób dotkniętych A-T.

Inną cechą kliniczną A-T jest zwiększona podatność na infekcje. U niektórych osób ten objaw jest główną cechą choroby. Infekcje najczęściej dotyczą płuc i zatok i są zwykle wywołane przez bakterie i wirusy. Infekcje są,

przynajmniej częściowo, spowodowane zmiennym niedoborem odporności charakterystycznym dla A-T. Innym czynnikiem, który może przyczynić się do infekcji płuc jest dysfunkcja połykania, której konsekwencją jest zachłystywanie się, czyli dostawanie się pokarmów stałych i płynnych przez tchawicę do dróg oddechowych zamiast przez przełyk do żołądka.

U pacjentów z A-T mogą wystąpić wady zarówno w zakresie limfocytów T jak i B. Może być zmniejszona liczba limfocytów T we krwi. Nieprawidłowości w limfocytach T są zwykle związane z małym lub niedojrzałym gruczolom grasicy. Mała liczba limfocytów T generalnie nie zwiększa podatności pacjenta na infekcje. U większości pacjentów z A-T zachowana jest pewna reakcja przeciwciał na obce antygeny, takie jak mikroorganizmy, ale niektóre z tych odpowiedzi mogą być ograniczone, zwłaszcza te skierowane bezpośrednio przeciw dużym cząsteczkom cukru (polisacharydom) znajdującym się na zewnątrz bakterii, które powodują infekcje dróg oddechowych. Te nieprawidłowe odpowiedzi przeciwciał mogą być związane z niskimi poziomami immunoglobulin, zwłaszcza z niedoborem podklas IgA, IgE oraz IgG (patrz rozdział Niedobór podklas IgG i niedobór konkretnych przeciwciał). I wreszcie u pacjentów z A-T występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka, zwłaszcza nowotwory układu chłonnego oraz krwiotwórczego, czyli chłoniaki i białaczki.

Diagnostowanie ataksji-teleangiektazji

Diagnostyka ataksji-teleangiektazji (A-T) jest zwykle oparta na charakterystycznych objawach klinicznych i poparta badaniami laboratoryjnymi. Rozpoznanie jest stosunkowo łatwe po stwierdzeniu wszystkich objawów klinicznych A-T u starszego dziecka lub młodego dorosłego. A-T jest najtrudniejsza do zdiagnozowania w okresie, gdy pojawiają się pierwsze widoczne objawy neurologiczne (wczesne dzieciństwo), a nie występują jeszcze typowe teleangiektazje. W tym okresie sugestią do postawienia diagnozy mogą być historia nawracających infekcji oraz typowe objawy immunologiczne. Jednym z najbardziej pomocnych badań laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce A-T jest pomiar poziomu alfa-fetoproteiny we krwi. Jest to białko, które zazwyczaj jest wytwarzane jedynie w okresie rozwoju płodowego, ale w niektórych warunkach (takich jak A-T) może się po urodzeniu

utrzymywać we krwi na wysokim poziomie. Zdecydowana większość pacjentów z A-T (>95 proc.) ma podwyższony poziom alfa-fetoproteiny w surowicy. Po wyeliminowaniu innych przyczyn podwyższonego poziomu alfa-fetoproteiny, zwiększone stężenie alfa-fetoproteiny we krwi, w połączeniu z charakterystycznymi objawami, pozwala na postawienie praktycznie pewnej diagnozy A-T.

Do innych testów diagnostycznych należą:

1. Wykrywanie białka (ATM) wytworzonego przez gen A-T metodą western blot.
2. Pomiar uszkodzenia komórek (apoptoza lub pęknięcie chromosomu) po ekspozycji komórek na promieniowanie rentgenowskie w laboratorium.
3. Sekwencjonowanie (odczytywanie zapisu) genu A-T (ATM).

Dziedziczenie ataksji-teleangiektazji

Ataksja-teleangiektazja jest dziedziczona jako recesywne zaburzenie autosomalne (patrz rozdział Dziedziczenie). Gen odpowiedzialny za A-T został zidentyfikowany i znajduje się na długim ramieniu chromosomu 11 w pozycji 11q22-23. Kontroluje on produkcję enzymu przypominającego kinazę 3-fosfatydyloinozytolu, zaangażowanego w

komórkową odpowiedź na stres, uszkodzenie DNA oraz kontrolę cyklu komórkowego. Zidentyfikowanie konkretnego genu odpowiedzialnego za A-T umożliwiło wykrywanie nosiciela oraz diagnozę prenatalną, choć można to zrobić jedynie w kilku specjalistycznych laboratoriach i jest bardzo kosztowne.

Ogólne leczenie ataksji-teleangiektazji

Nie istnieje lek na żaden z problemów związanych z ataksją-teleangiektazją (A-T), a leczenie jest terapią w dużej mierze wspomagającą. Pacjenci w każdym wieku powinni być zachęcani do tylu form aktywności, na ile tylko jest to możliwe. Dzieci powinny uczęszczać regularnie do szkoły, ale większość będzie ostatecznie wymagała stałych opiekunów w klasie. Postępujące zaburzenia ruchu gałek ocznych utrudniają czytanie, ale zdolność słuchania nie pogarsza się. W związku z tym w młodym wieku wprowadzić nagrania książek. Cenną pomoc w procesie uczenia stanowią także komputery, które mogą być z łatwością dostosowane do specyficznych potrzeb osób mających problemy z koordynacją oczu i rąk. W

zespole opiekunów powinni się znaleźć terapeuci fizyczni i zajęciowi, aby zapobiec rozwojowi sztywności mięśni i utrzymać funkcjonalną mobilność. Przy podejrzeniu infekcji konieczne są szybka diagnoza i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Dla pacjentów z prawidłowym poziomem immunoglobulin w surowicy oraz prawidłowymi reakcjami przeciwciał na szczepionki, pomocne mogą być szczepionka grypy i szczepionki pneumokokowe. U pacjentów z niedoborami całkowitego IgG lub podklas IgG oraz/lub pacjentów, którzy mają problemy z prawidłową odpowiedzią przeciwciał na szczepionki, może być wskazana terapia immunoglobulinami. W celu zmniejszenia narażenia na grypę, każdej jesieni wszyscy domownicy powinni otrzymać szczepionkę przeciw grypie.

Ogólne leczenie ataksji-teleangiektazji - ciąg dalszy

Szczególną uwagę należy zwrócić na płuca. Pacjenci dotknięci A-T mają trudności z wzięciem głębokiego oddechu i odkasływaniem w celu usunięcia śluzu z dróg oddechowych. Korzyści może przynieść codzienna fizjoterapia klatki piersiowej lub wykorzystanie kamizelki terapeutycznej. Jeżeli rozwinie się przewlekła choroba płuc, należy skonsultować się z lekarzem pulmonologiem co do stosowania przerywanej profilaktyki antybiotykowej, leków wziewnych w celu zmniejszenia stanu zapalnego lub zwężenia dróg oddechowych oraz potrzeby dodatkowego podawania tlenu podczas snu. U wielu pacjentów rozwijają się problemy z przeżuwaniem i połykaniem. Stan pacjentów, u których pokarm i płyny dostają się do tchawicy i płuc w wyniku

aspiracji, może się poprawić po wyeliminowaniu z diety rzadkich płynów. U niektórych osób może być konieczna rurka prowadząca z żołądka na zewnątrz jamy brzusznej (rurka gastrostomijna), aby wyeliminować konieczność przełykania dużej ilości płynów i zmniejszyć ryzyko aspiracji. Diagnozowanie rentgenowskie powinno być ograniczone ze względu na teoretyczne ryzyko, iż promienie rentgena mogą spowodować uszkodzenie chromosomów. Prześwietlenie promieniami rentgena powinno być generalnie wykonywane jedynie wtedy, gdy jego wynik może mieć wpływ na leczenie i gdy nie ma innego sposobu uzyskania informacji.

Swoiste leczenie ataksji-teleangiektazji

Swoiste leczenie problemów neurologicznych związanych z A-T w chwili obecnej nie jest możliwe. Przeszczepy grasicy, hormonów grasicy oraz przeszczepy szpiku kostnego jak dotąd nie przynosiły poprawy. Nie ma także dowodów,

że jakakolwiek konkretna terapia żywieniowa jest pomocna. Jednakże teraz, kiedy gen został zidentyfikowany i badane jest jego normalne funkcjonowanie, istnieje nadzieja, że może stać się dostępna nowa swoista terapia.

Rokowania dla pacjentów z ataksją-teleangiektazją

Ogólnie rzecz biorąc, Ataksja-Teleangiektazja (A-T) ma przebieg progresywny. Należy podkreślić, że przebieg choroby może się znacznie różnić i trudno jest przewidzieć, jak będzie się ona rozwijała u poszczególnych osób. Nawet w jednej rodzinie, gdzie konkretna wada genetyczna jest taka sama, może być duża różnorodność i nasilenie problemów neurologicznych i niedoboru odporności. Przebieg choroby u większości pacjentów charakteryzuje się postępującym pogorszeniem neurologicznym. Wielu pacjentów w wieku nastoletnim jest przykutych do wózka inwalidzkiego. Powszechne są infekcje płuc (zapalenie oskrzeli lub zapalenie płuc) oraz zatok

(zapalenie zatok), które mogą uszkodzić płuca nawet, gdy leczenie zostanie podjęte szybko. U pacjentów dotkniętych A-T częściej zdarzają się nowotwory złośliwe. Mogą one być leczone, ale wymagają modyfikacji standardowych procedur chemioterapii. Na przykład chorzy z A-T nie powinni być z powodu raka poddani radioterapii. Należy podkreślić, że mimo iż przedstawiony powyżej przebieg A-T jest najbardziej typowy, poszczególne przypadki znacznie różnią się między sobą. Niektórzy pacjenci uczęszczali do szkół i prowadzili samodzielne życie, a niektórym udało się dożyć piętej dekady życia.



ROZDZIAŁ

12

Zespół zwiększonego stężenia immunoglobulin IgE (hiper-IgE)

Zespół hiper-IgE (HIES) jest złożonym pierwotnym niedoborem odporności, charakteryzującym się spektrum zaburzeń związanych z układem odpornościowym, kośćmi, tkanką łączną i zębami.

Zespół hiper-IgE - definicja

Zespół hiper-IgE (HIES) jest złożonym pierwotnym niedoborem odporności, charakteryzującym się spektrum zaburzeń związanych z układem odpornościowym, kośćmi, tkanką łączną i zębami. Przyczyna HIES nie jest znana. Chorobę nazywa się także zespołem Hioba, ponieważ czyraki skórne, znak rozpoznawczy zespołu, przypominają

biblijną postać Hioba, obsypanego przez Szatana „trądem złośliwym, od palca stopy aż do wierzchu głowy”. HIES został początkowo zdefiniowany jako triada cyklicznych problemów takich jak czyraki skórne, ciężkie ataki zapalenia płuc i bardzo wysokie stężenia IgE w surowicy.

Historia zespołu hiper-IgE

Davis, Schaller i Wedgewood (1966) po raz pierwszy opisali przypadki dwóch rudowłosych dziewczynek o jasnej karnacji, wielokrotnie chorujących na zapalenie płuc, wysypki przypominające wyprysk skórny oraz nawracające czyraki skórne, niezwykle ze względu na to, że skóra wokół nich nie jest ciepła, zaczerwieniona, czy tkliwa. Zespół był później definiowany przez Buckley'a i innych (1972).

Zauważyli oni podobne infekcje u dwóch chłopców, którzy mieli także charakterystyczne rysy twarzy i bardzo podwyższony poziom IgE. Podwyższone IgE zostało następnie stwierdzone u dwóch dziewczynek z pierwszego raportu, wskazując na to, że zespół Hioba i zespół Buckley'a to ta sama choroba.

Obraz kliniczny zespołu hiper-IgE

W ciągu minionej dekady, obszerne i kompleksowe badania cech klinicznych HIES ujawniły pełniejszy obraz kliniczny choroby, uwzględniający układ odpornościowy, szkielet i uzębienie. Badania te wykazały także, że nasilenie różnych objawów klinicznych zmieniało się z wiekiem i różniło u poszczególnych osób, także w tej samej rodzinie.

Układ odpornościowy

U podstaw wielu cech klinicznych HIES leżą zaburzenia układu odpornościowego. Należą do nich wyprysk skórny, infekcje wywołane grzybem o nazwie *Candida*, bardzo wysokie wartości IgE w surowicy krwi oraz wysoka liczba rodzaju białych krwinek znanych pod nazwą eozynofile. W pierwszym miesiącu życia, wysypki są opisane w trzech czwartych przypadków HIES. Najczęściej występują one w zagłębieniach za uszami, na plecach, pośladkach i skórze głowy

Najczęstszą przyczyną ropni i czyraków jest gronkowiec złocisty - *staphylococcus aureus*. W przeciwieństwie do czyraków pojawiających się u osób z prawidłową odpornością, u dotkniętych HIES nie są one „rozgrzane”, czerwone ani bolesne. Dlatego bywa, że nie zostają rozpoznane od razu i nie są leczone. Często są również infekcje górnych dróg oddechowych – zapalenie zatok, zapalenie

ucha środkowego, zapalenie ucha zewnętrznego i zapalenie wyrostka sutkowatego. Na szczęście po wszczęciu profilaktyki antybiotykami zwalczającymi gronkowce, ropnie czy czyraki i infekcje układu oddechowego występują rzadziej.

Charakterystyczną cechą kliniczną HIES jest nawracające zapalenie płuc. Przed osiągnięciem wczesnej dorosłości, u ponad 50 proc. pacjentów występują trzy lub więcej zapalenia płuc potwierdzone badaniem rentgenowskim. Z nieznanych przyczyn zapalenie płuc u osób z HIES powodują zniszczenie tkanki płuc, tworząc zagłębienia w płucach lub blizny i rozdęcie dolnych dróg oddechowych (rozstrzenie oskrzeli).

Innym przewlekłym stanem zakaźnym w HIES są nawracające zakażenia błon śluzowych (np. jamy ustnej i gardła) oraz łóżyszek paznokcia wywołane grzybem *Candida*.

Szkielet i tkanka łączna

Nieprawidłowości szkieletowe i charakterystyczny wygląd twarzy w HIES zostały opisane w pierwszych raportach, ale rude włosy i jasna karnacja okazały się być przypadkowe. Pacjenci często wyglądają podobnie, mając zaznaczone czoło i brodę, szeroki nos i grubą skórę twarzy;

Obraz kliniczny zespołu hiper-IgE – ciąg dalszy

Cechy te ewoluują w okresie dojrzewania. Typowe są również luźne stawy. Występują złamania kości po pozornie mało istotnych urazach, może też być obniżona gęstość kości. Częste jest skrzywienie kręgosłupa (skolioza), co należy obserwować wraz ze wzrostem dzieci, aby w razie konieczności podjąć leczenie. Częściej niż u reszty populacji stwierdza się zrośnięcie kości czaszki (kraniosynostoza) oraz dodatkowe lub nieprawidłowo utworzone żebra lub kręgi.

Zęby

Stałym objawem u pacjentów z HIES wydaje się być zachowanie pierwszych zębów (zębów

mlecznych). Ograniczona resorpcja korzeni zębów mlecznych powoduje, że nie wypadają, co z kolei nie pozwala na prawidłowe wyrzynanie się zębów stałych. Po wykonaniu prześwietlenia w celu upewnienia się, że zęby stałe są obecne, u dzieci, którym usuwa się zatrzymane zęby mleczne, następuje prawidłowe wyrzynanie się zębów stałych.

Inne objawy kliniczne

Pacjenci z HIES są także narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, zwłaszcza chłoniaka. Z HIES kojarzą się także toczeń rumieniowaty układowy i inne choroby autoimmunologiczne.

Diagnozowanie zespołu hiper-IgE

Z braku konkretnego genu lub testu ostatecznie stwierdzającego HIES, diagnoza musi być postawiona w oparciu o połączone wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych. Do postawienia diagnozy nie wystarczy podwyższony poziom IgE w surowicy, ponieważ pacjenci dotknięci pewnymi schorzeniami, jak np. poważne wysypki alergiczne, stężenie IgE tak wysokie jak w HIES, nie mają tego zespołu. IgE o wartości ponad 2000 j.m. / ml (normalny poziom dla osoby dorosłej wynosi mniej niż 100 j.m. / ml) zostało uznane za najmniejszą wartość sygnalizującą wystąpienie HIES przy obecności innych cech takich jak czyraki i zapalenie płuc. U niemowląt, u których normalny poziom IgE jest bardzo niski, za wyznacznik HIES uznano dziesięciokrotną wartość poziomu odpowiedniego dla danego wieku. Należy zauważyć, że u niektórych

dorosłych z HIES, IgE może się obniżyć, a nawet osiągnąć normalny poziom. Obecność innych cech klinicznych występujących w obrębie szkieletu i zębów może być bardzo przydatna dla poparcia rozpoznania klinicznego. Poza określeniem poziomu IgE, testy laboratoryjne nie są pomocne w diagnozowaniu HIES, a nawet bardzo wysoki poziom IgE nie jest konkretnym dowodem, ponieważ występuje on także przy innych schorzeniach. Wiele badań koncentruje się na immunologicznych aspektach HIES, takich jak migracja neurofilów w kierunku uszkodzonej czy zainfekowanej tkanki. Nie stwierdzono jednak żadnego konkretnego defektu immunologicznego stałego u wszystkich pacjentów. Obecnie wiadomo, że np. mutacja w genie STAT3 odpowiada za niektóre postaci HIES (dziedziczenie autosomalne dominujące). Stąd jest możliwość badań genetycznych, nawet w Polsce.

Dziedziczenie zespołu hiper-IgE

Autosomalny dominujący HIES

HIES jest bardzo rzadką chorobą, stwierdzoną w zaledwie 200 opublikowanych przypadkach. Występuje u osób płci męskiej i żeńskiej wszystkich grup etnicznych z najwyraźniej jednakową częstotliwością. U większości rodzin z więcej niż jedną osobą dotkniętą chorobą występuje ten sam typ dziedziczenia autosomalnego dominującego. W tej formie dziedziczenia chorobę powoduje obecność nieprawidłowego genu tylko na jednym z dwóch autosomów (chromosomów innych niż chromosomy płci) pacjenta (patrz rozdział Dziedziczność).

Nieprawidłowy gen na jednym z chromosomów „dominuje” nad prawidłowym genem na drugim chromosomie i wywołuje chorobę. U niektórych, ale nie wszystkich z tych rodzin, HIES kojarzono z markerami na chromosomie 4, regionie sugerowanym przez nieprawidłowy chromosom u pojedynczego pacjenta ze sporadycznym HIES.

Autosomalny recesywny HIES

Niewielka liczba pacjentów ze spokrewnionych rodzin, dotkniętych ciężkim zapaleniem płuc, ropniami, wypryskiem skórny, wysokim poziomem IgE oraz eozynofilią, wydaje się cierpieć na autosomalną recesywną odmianę HIES. Poza infekcjami bakteryjnymi,

Dziedziczenie zespołu hiper-IgE – ciąg dalszy

u tych pacjentów występują także zakażenia wirusowe, w tym mięczak zakaźny, opryszczka i nawracający wirus Varicella. U pacjentów z tą odmianą HIES nie odnotowano torbieli płuc, ale częstotliwość zapalenia płuc była taka sama, a wielu zmarło w dzieciństwie z powodu powikłań

neurologicznych. Najważniejszymi elementami leczenia HIES są pielęgnacja skóry oraz leczenie infekcji. Wystąpienie infekcji jest poprzedzone kolonizacją skóry. Skutecznymi środkami zapobiegawczymi są często miejscowe leki antybakteryjne i doustne antybiotyki.

Leczenie Zespołu Hiper-IgE

Kiedy wyprysk jest nasilony, w leczeniu mogą pomóc stosowane miejscowo kremy nawilżające oraz stosowane miejscowo w ograniczonym stopniu sterydy. Antyseptyczne leczenie skóry znacznie zmniejsza liczbę bakterii w skórze, nie wywołując pojawienia się bakterii odpornych na antybiotyki.

Ropnie skórne mogą wymagać nacięcia i drenażu, ale w znacznym stopniu można im zapobiec ciągłym stosowaniem antybiotyków doustnych. Rola profilaktyki antybiotykowej nie została dokładnie zbadana, ale panuje powszechne przekonanie, że stosowanie antybiotyków przeciwko *Staphylococcus aureus* w HIES przynosi korzystne efekty.

Kandydoza paznokci, jamy ustnej lub pochwy w HIES rzadko się rozprzestrzenia i reaguje na doustny lek przeciwgrzybiczy triazol, który dawał korzystne efekty u pacjentów z HIES. Choć nadmierne stosowanie antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych nie jest na ogół zalecane u „normalnych” pacjentów, ze względu na obawy przed uodpornieniem bakterii na antybiotyki, ograniczone stosowanie w HIES naraża tę grupę na wyniszczające i niebezpieczne infekcje.

Niezwykłą cechą HIES jest to, jak zdrowo pacjent może się czuć (i wyglądać), gdy pojawi się u niego infekcja. Na przykład nawet gdy badanie fizykalne wykazuje wystąpienie infekcji, a prześwietlenie rentgenowskie wskazuje na zapalenie płuc, pacjent może zaprzeczyć, że czuje się chory i może nie widzieć potrzeby diagnostyki inwazyjnej czy długotrwałej terapii. Co więcej, lekarze niezaznajomieni dobrze z HIES, nie chcą wierzyć, że pacjenci, którzy nie wyglądają na bardzo chorych i których stan wydaje się prawie taki sam

jak zwykle, są w rzeczywistości bardzo chorzy.

Nie można przecenić roli zidentyfikowania organizmów powodujących infekcje. Ropnie płuc mogą wymagać drenażu lub resekcji, ale operacja w HIES jest trudna, ponieważ pozostała tkanka płucna pacjenta często nie rozszerza się na tyle, by wypełnić klatkę piersiową. Konieczne może być długotrwałe stosowanie drenu w klatce piersiowej i intensywna kuracja antybiotykami dożylnymi. Dlatego też decyzji o zabiegu chirurgicznym płuc w HIES nie można podejmować pochopnie, a operacje powinny być przeprowadzane w centrach medycznych mających doświadczenie z tą chorobą.

Gdy ostre zapalenia płuc ustępują, torbiele płuc czy też zagłębienia stanowią centrum kolonizacji bakterii *Pseudomonas aeruginosa* – pałeczki ropy błękitnej, *Aspergillus* – kropidlaka - i innych gatunków grzybów. Te poważne zakażenia mogą być trudnym problemem w HIES. Do potencjalnych strategii radzenia sobie z nimi można zaliczyć ciągłe podawanie leków przeciwgrzybiczych i/lub antybiotyków w postaci aerozolu.

Choć doniesienia o poszczególnych przypadkach sugerują korzystne efekty stosowania interferonu, terapii immunoglobulinami, G-CSF czy innych form leczenia, ogólna rola odbudowy odporności i/lub modulatorów immunologicznych w HIES nie została udowodniona. Wcześniej sądzono, że ponieważ w HIES kluczowy jest niedobór odporności, lecznicze działanie może mieć przeszczep szpiku kostnego. Jednakże w dwóch przypadkach, w których został przeprowadzony, wyniki nie były na tyle zachęcające, aby zalecać przeszczep szpiku kostnego większości pacjentów.

Rokowania dla pacjentów z zespołem hiper-IgE

Pacjenci z HIES wymagają stałej czujności ze względu na infekcje i przewlekłą chorobę płuc. Dzięki wczesnej diagnostyce i leczeniu zakażeń,

większość pacjentów z HIES żyje pełnią życia, stając się w pełni sprawnymi dorosłymi.



ROZDZIAŁ

13

Niedobory dopełniacza

Terminem „dopełniacz” określa się grupę białek surowiczych, które mają niezwykle ważne znaczenie dla naszej ochrony przed infekcjami. W zakresie każdego składnika dopełniacza mogą występować niedobory. Pacjenci z niedoborami dopełniacza stają przed problemami klinicznymi, które są zależne od roli konkretnego białka dopełniacza dla prawidłowego funkcjonowania.

Niedobory dopełniacza - definicja

Terminem „dopełniacz” określa się grupę białek, które mają niezwykle ważne znaczenie dla naszej ochrony przed infekcjami (patrz rozdział Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności). Układ dopełniacza obejmuje co najmniej 30 białek. Pierwsze dziewięć z tych białek nazwano cyframi: C1, C2, C3, itd. Kiedy odkryto więcej białek, w ich nazwie pojawiły się litery, np. Czynniki B i Czynniki D. Inne jednak otrzymały bardziej opisowe nazwy, takie jak inhibitor C1.

Białka te działają wspólnie, aby w różny sposób zapewnić ważną pomoc w naszej obronie przed zakażeniami. Jedno z tych białek, C3, okrywa powłoką bakterie, aby ułatwić ich pochłonięcie (fagocytoza) przez białe krwinki. Inne - C5, C6, C7, C8 i C9 - sadowią się na powierzchni pewnych bakterii i dziurawią je, powodując ich rozerwanie i śmierć. I wreszcie niewielkie fragmenty dwóch białek dopełniacza, C3 i C5, mogą spowodować wzrost ukrwienia i przyciągnąć białe krwinki do miejsca zakażenia, co jest potrzebne do stłumienia infekcji.

Białka dopełniacza działają kaskadowo - jedno białko aktywuje lub stymuluje kolejne w określonej kolejności reakcji, podobnie jak szereg stojących kostek domina, przewracających się nawzajem. Kaskadę białek dopełniacza uruchamia często białko, które rozpoznaje inwazyjny mikroorganizm, takie jak immunoglobulina (przeciwciało). Istnieją

trzy znane drogi aktywacji dopełniacza. Są to droga klasyczna, droga lektynowa i droga alternatywna. Droga klasyczna, odkryta jako pierwsza, wyzwała się przez wzajemne oddziaływanie przeciwciał (immunoglobulin) i mikroorganizmów, takich jak bakterie. W drodze lektynowej aktywacji, lektyna wiążąca mannozę (MBL) wiąże się z cukrami na powierzchni bakterii i aktywuje układ dopełniacza. Podobnie jak droga lektynowa, droga alternatywna do aktywacji nie wymaga immunoglobuliny. Wszystkie z tych trzech dróg prowadzą do aktywacji składników dopełniacza, chociaż każda robi to w nieco inny sposób.

Niektóre białka układu dopełniacza regulują stopień, w jakim układ jest aktywowany i utrzymują go pod kontrolą, aby nie aktywował się nadmiernie i nie reagował przesadnie na inwazję drobnoustrojów. Białka kontrolujące, lub inaczej regulujące, także inhibitor C1 (C1INH), są również niezwykle ważne w powstrzymaniu układu dopełniacza przed nadmierną reakcją na błahe bodźce, takie jak drobny uraz. W każdym z poszczególnych składników dopełniacza występują niedobory. Są na przykład osoby z niedoborem C2, osoby z niedoborem C3, osoby z niedoborem C5, osoby z niedoborem Inhibitora C1, itd.

Obraz kliniczny niedoborów dopełniacza

Niedobory trzeciego składnika dopełniacza (C3) oraz tych białek układu dopełniacza, które aktywują C3

Trzeci składnik dopełniacza (C3) jest białkiem, które otacza powłoką bakterie, czyniąc je bardziej podatnymi na pochłonięcie przez pewien rodzaj białych krwinek – komórki fagocytarne.

Pacjenci z niedoborem C3 lub białek niezbędnych

do aktywacji C3 (np. C1, C2 i C4) są podatni na różne infekcje bakteryjne. Choć pacjenci z niedoborami C3, C1 lub C4 zdarzają się rzadko, niedobór C2 występuje częściej, u 1 na 10,000 osób całej populacji.

Co ciekawe, u tych pacjentów częściej niż u innych występują niektóre z tzw. chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy (SLE lub Lupus) czy reumatoidalne zapalenie stawów. Choć nie jest znany związek tych chorób autoimmunologicznych z niedoborami układu dopełniacza, niektórzy pacjenci mogą mieć większe problemy z chorobami autoimmunologicznymi niż z infekcjami.

Obraz kliniczny niedoborów dopełniacza – ciąg dalszy

Niedobory C5, C6, C7, C8 lub C9

Osoby, u których występuje niedobór któregokolwiek z tych składników dopełniacza, są podatne na jedną rodzinę bakterii. Dotyczy to organizmu, który wywołuje poważną postać zapalenia opon mózgowych, *Neisseria meningitidis* oraz organizmu wywołującego rzeżączkę, *Neisseria Gonorrhoeae*. Te białka dopełniacza o opóźnionym działaniu są zaangażowane w tworzenie dziur w błonach. Przypuszcza się, że białka dopełniacza tworzące dziury mogą mieć znaczenie w ochronie przed tymi organizmami. Mimo że u pacjentów z niedoborami któregokolwiek z tych składników obecne jest białko opsonizujące C3, nie jest ono wystarczające do zapewnienia ochrony przeciw tym konkretnym mikroorganizmom.

Niedobór inhibitora C1

Są osoby, którym brakuje lub u których występują nieprawidłowości w inhibitorze C1, ważnym regulatorze układu dopełniacza. Inhibitor C1 okazał się mieć działanie hamujące w układzie dopełniacza, układzie krzepnięcia, układzie produkcji kinin (układ, który generuje inny peptyd uczestniczący w reakcjach zapalnych – bradykininę) oraz układ fibrynolityczny (układ, który rozpuszcza zakrzepy). U pacjentów z niedoborem inhibitora C1 pojawia się często choroba o nazwie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. Obrzęk naczynioruchowy odnosi się do nie swędzących obrzęków tkanek podskórnych lub błony śluzowej. Obrzęk może pojawić się na rękach, stopach, jelitach, w jamie ustnej i drogach oddechowych. Kiedy obrzęk pojawia się na skórze, jest on miejscowy, zwykle bez zaczerwienienia czy swiądu. Obrzęk ścian jelita powoduje bardzo silny ból jamy brzusznej. Szczególnie poważny może być obrzęk dróg oddechowych, ponieważ może zagrażać zdolności oddychania. Obrzęk zazwyczaj trwa do trzech dni.

Rozpoznanie niedoboru dopełniacza

Do diagnozowania pacjentów z niedoborami poszczególnych białek czy składników dopełniacza stosuje się różne badania laboratoryjne. Najpierw zdolność układu dopełniacza pacjenta do funkcjonowania jako całość badana jest przez sprawdzenie, czy cała kaskada jest w stanie wykroić dziurę w czerwonych krwinkach. Istnieją różne sposoby sprawdzenia integralności całej kaskady, ale najczęściej stosowany jest test CH50 (patrz rozdział Badania laboratoryjne). Jeżeli integralność

kaskady jest nieprawidłowa, zaczynają się poszukiwania mające na celu określenie, który ze składników jest nieobecny lub nie funkcjonuje w prawidłowy sposób. Badania poszczególnych składników są stosunkowo skomplikowane i nie są wykonywane w każdym laboratorium. Testy te sprawdzają obecność poszczególnych białek dopełniacza w surowicy krwi pacjenta lub zdolność każdego z białek dopełniacza do prawidłowego funkcjonowania.

Dziedziczenie niedoborów dopełniacza

Większość białek dopełniacza i regulatorów jest dziedziczona jako geny autosomalne recesywne; oznacza to, że istnieją dwa egzemplarze każdego z obecnych genów, po jednym od każdego z rodziców (patrz rozdział Dziedziczenie). Istnieją dwa wyjątki:

1. Niedobór properdyny jest dziedziczony jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X.
2. Przy niedoborze inhibitora C1 (lub dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym) wystarczy, że tylko jeden z dwóch genów

będzie nieprawidłowy, aby białko to wywołało chorobę. Kiedy obecność nieprawidłowego genu „dominuje” nad normalnym genem, nazywa się to dziedziczeniem autosomalnym dominującym. W takim przypadku, obecność jednego prawidłowego genu nie wystarcza do produkcji ilości inhibitora C1 wystarczającej, aby ochronić pacjentów przed atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Leczenie niedoborów dopełniacza

Niedobory trzeciego składnika dopełniacza (C3) i tych białek układu dopełniacza, które aktywują C3 oraz niedobory C5, C6, C7, C8 lub C9.

Obecnie nie jest możliwe zastąpienie brakujących składników układu dopełniacza. Białka te są na ogół produkowane szybko, a często nasze ciało jest zmuszone aby wytwarzać je codziennie. Z tych powodów rozwiązaniem nie jest długoterminowa terapia zastępcza, ponieważ prawie każdego dnia byłyby konieczne iniekcje bardzo oczyszczonych składników, a białka są trudne do oczyszczenia. Pomoc dla pacjentów z nieprawidłowościami związanymi z częstymi infekcjami stanowi zazwyczaj - w miarę dostępności - immunizacja, a sporadycznie profilaktyka antybiotykowa.

Niedobór inhibitora C1

W ostatnich latach prowadzono szeroko zakrojone badania poświęcone leczeniu dziedzicznego obrzęku naczyniowo-ruchowego i sporo firm opracowuje terapie dla tej grupy. Od kilkudziesięciu lat znanym sposobem bardzo skutecznego leczenia pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym jest zahamowanie androgenów. Leki hamujące działanie androgenów, takie jak danazol czy oxandrolon to androgeny, w których zminimalizowany jest efekt maskulinizacji. W Europie inhibitor C1, czyli białko osocza, którego niedobór występuje przy dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, niezawodnie eliminuje ataki i jest dostępny w stosowaniu terapeutycznym. Prawdopodobnie będzie również dostępny w Ameryce Północnej.

Rokowania dla pacjentów z niedoborami dopełniacza

Większość pacjentów z niedoborami dopełniacza może oczekiwać, że w przyszłości stanie się w pełni sprawnymi dorosłymi, o ile niedobór zostanie rozpoznany i leczony wcześniej i intensywnie.



ROZDZIAŁ

14

Inne ważne PNO

Poza głównymi pierwotnymi niedoborami odporności opisanymi w innych rozdziałach, istnieją mniej powszechne, lecz dobrze zdefiniowane niedobory odporności. Są to rzadsze zaburzenia, które można podzielić na cztery kategorie:

- rzadziej spotykane niedobory przeciwciał*
- rzadziej spotykane niedobory komórkowe*
- rzadziej spotykane niedobory komórek fagocytarnych*
- rzadziej spotykane wrodzone wady immunologiczne*

Rzadziej spotykane niedobory przeciwciał

Podobnie do pacjentów opisanych w rozdziałach poświęconych agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X (XLA), zespołowi hiper-IgM, selektywnemu niedoborowi immunoglobulin A, pospolitemu zmiennemu niedoborowi odporności, niedoborowi podklas IgG i niedoborowi konkretnych przeciwciał, osoby dotknięte rzadziej spotykanymi niedoborami odporności zazwyczaj zapadają na infekcje górnych dróg oddechowych lub infekcje zatok czy płuc. Badania laboratoryjne pokazują niski poziom immunoglobulin i/lub wadliwą funkcję przeciwciał. Stan pacjentów często się poprawia dzięki antybiotekom, ale mogą oni zachorować ponownie po ich odstawieniu. Do takich chorób należą następujące zaburzenia:

Autosomalna recesywna agammaglobulinemia

Chorzy przypominają pacjentów dotkniętych XLA w tym, że występuje u nich głęboki niedobór immunoglobulin, przeciwciał i komórek B, ale gen BTK, wadliwy w przypadku XLA, jest u nich prawidłowy. Opisano kilka różnych nieprawidłowości genetycznych. Każde z tych zaburzeń jest dziedziczone jako autosomalna cecha recesywna (patrz rozdział Dziedziczenie). Z tego względu niedobory te mogą dotyczyć zarówno płci męskiej, jak i żeńskiej. U tych pacjentów należy stosować terapię przeciwciałami.

Niedobór przeciwciał przy prawidłowym lub podwyższonym poziomie immunoglobulin

U tych pacjentów występują poważne zakażenia podobne do tych, które dotyczą pacjentów z zmiennym pospolitym niedoborem odporności, ale ich poziom immunoglobulin jest prawidłowy bądź podwyższony. Mają oni obniżony poziom przeciwciał na większość antygenów szczepionkowych, zarówno białkowych jak i polisacharydowych, co odróżnia ich od pacjentów z selektywnym niedoborem przeciwciał.

Selektywny niedobór IgM

U tych pacjentów występuje niski poziom IgM (mniej niż 30 mg/dl u dorosłych i poniżej 20 mg/dl u dzieci) oraz pojawiają się nawracające infekcje, które często są dotkliwe. Są różne odpowiedzi przeciwciał. U tych pacjentów obserwuje się różną odpowiedź przeciwciał na antygeny. Choroba

ta może pasować do grupy zaburzeń zwanych zmiennym pospolitym niedoborem odporności.

Selektywny niedobór IgE

IgE jest przeciwciałem dla alergii. Zazwyczaj jego poziom u mniej niż 10 proc. pacjentów uczęszczających do poradni alergicznej jest bardzo niski (<5 j.m./ml). Większość z pacjentów nie choruje, ale u niektórych zostały opisane przypadki nawracających infekcji dróg oddechowych.

Niedobór odporności towarzyszący grasiczakowi (zespół Good'a)

Ten pierwotny niedobór odporności jest związany z łagodnym nowotworem grasicy. Pierwsze podejrzenie wystąpienia zespołu Good'a zachodzi, gdy nowotwór grasicy jest widoczny na prześwietleniu klatki piersiowej. Większość pacjentów to osoby dorosłe. Usunięcie nowotworu grasicy nie leczy niedoboru odporności, choć może pomóc w innych objawach.

Niedobór odporności przy niedoborze transkobalaminy II

Transkobalamina II jest białkiem, które transportuje witaminę B12 z przewodu pokarmowego do tkanek. Dziedziczny niedobór wiąże się z niedokrwistością, niedostatecznym wzrostem i przyrostem masy ciała, niskim poziomem białych krwinek i hipogammaglobulinemią. Może być leczony iniekcjami witaminy B12.

Zespół brodawek, hipogammaglobulinemii, infekcji i retencji neutrofilów w szpiku (WHIM)

Zespół brodawek, hipogammaglobulinemii, infekcji i retencji neutrofilów w szpiku (WHIM) jest autosomalnym recesywnym zaburzeniem (patrz rozdział Dziedziczenie) z ciężkimi postaciami brodawek, nawracającymi infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi oraz niskim, ale obecnym, poziomem immunoglobulin i neutropenią (niskim poziomem granulocytów). Ostatni z tych objawów jest wywołany przez niezdolność szpiku kostnego do uwolnienia granulocytów do krwiobiegu (retencja neutrofilów w szpiku). Przyczyną WHIM jest wadliwy

Radziej spotykane pierwotne niedobory odporności komórkowej

gen CXCR4 kodujący białko będące chemokina, która reguluje ruch leukocytów. Leczenie obejmuje terapię immunoglobulinami i G-CSF.

Niektóre farmaceutyki mogą obniżyć poziom immunoglobulin i przeciwciał, czego efektem mogą być nawracające infekcje. Do głównych leków należą w tym przypadku leki sterydowe o zwiększonej dawce (zwłaszcza gdy są podawane dożylnie), leki przeciwpadaczkowe (Dilantin i inne), leki przeciwzapalne stosowane w zapaleniu stawów oraz przeciwciało monoklonalne Rituximab (Rituxan). Ten ostatni lek oddziałuje na komórki B, prekursora komórek plazmatycznych wytwarzających przeciwciała. W rzadkich przypadkach farmakoterapii może towarzyszyć ciężka i uporczywa hypogammaglobulinemia, ale zwykle ustępuje ona po przerwaniu leczenia.

Niedobory odporności komórkowej omówione w poprzednich rozdziałach obejmowały ciężki złożony niedobór odporności, ataksję-teleangiektazję, zespół Wiskotta-Aldricha i zespół DiGeorge'a. U niektórych pacjentów z rzadziej spotykanymi niedoborami odporności komórkowej występują również wczesne poważne niedobory odporności oraz znaczna zachorowalność i śmiertelność, podczas gdy u innych problemy mają charakter łagodny. Wszyscy mają jakąś wadę komórek T (komórkową) układu odpornościowego, którą można rozpoznać po głęboko zakorzenionych infekcjach, infekcjach wirusowych i grzybiczych, gruźlicy i innych zakażeniach prątkowych. Większość z pozostałych, mniej rozpowszechnionych niedoborów komórek T opisanych poniżej jest stosunkowo rzadka.

Przewlekła kandydoza błon śluzowych (CMC)

CMC charakteryzuje się utrzymującymi się wywołanymi przez grzyb *Candida* infekcjami grzybicznymi błon śluzowych, skóry głowy, skóry i paznokci, które nie atakują krwi czy narządów wewnętrznych (tzn. kandydoza pozaukładowa). CMC jest zazwyczaj wrodzona i często dziedziczna, z początkiem w dzieciństwie, kiedy objawia się uporczywymi infekcjami jamy ustnej wywołanymi przez grzyb *Candida* (grzybica). W późniejszym okresie przewlekłe zainfekowane są paznokcie i skóra. Infekcje te reagują na leki przeciw grzybowi *Candida*, ale nawracają po przerwaniu leczenia.

CMC wiąże się z selektywnym niedoborem komórek T, które odpowiadają za zwalczanie *Candida* i kilku pokrewnych grzybów, ale poza

tym układ odpornościowy funkcjonuje normalnie. Najczęstszym nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych jest negatywny test skórny opóźnionej nadwrażliwości na antygen *Candida*, pomimo szeroko rozprzestrzenionej infekcji wywołanej przez ten grzyb. Dziedziczną postacią CMC jest zespół APECED (autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogrzuczołowej typu 1) związany z wielorakimi problemami endokrynologicznymi (np. niedoczynność tarczycy czy choroba Addisona) spowodowanymi wadą genu AIRE na chromosomie 21. U niektórych pacjentów z CMC występuje ciężkie zapalenie wątroby lub oskrzeli. Leczenie wymaga podawania przez całe życie leków przeciwgrzybiczych.

Dysplazja przynasadowa McKusicka (CHH)

CHH jest autosomalnym recesywnym niedoborem odporności związanym z karłowatością. Jest on szczególnie powszechny wśród amisów ze względu na zawieranie małżeństw między członkami tej samej rodziny. Większość pacjentów ma bardzo cienkie, łamliwe włosy i niezwykłą podatność na infekcje wirusowe. Niedobór odporności jest zmienny i zazwyczaj dotyczy zarówno odporności przeciwciał jak i komórek. Niektórych pacjentów leczono przeszczepem szpiku kostnego, ale to nie koryguje ich dziedzicznie niskiego wzrostu.

Zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (XLP)

XLP charakteryzuje się utrzymującą się przez całe życie podatnością na zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV), co może prowadzić do poważnej i śmiertelnej mononukleozy zakaźnej, nowotworów węzłów chłonnych (chłoniaków), złożonego niedoboru odporności i rzadziej do niedokrwistości aplastycznej lub zapalenia naczyń. XLP wiąże się z defektem na chromosomie X, nazwanym SH2DIA. Wada ta dotyczy osób płci męskiej. Nosicielami są matki dotkniętych nią osób płci męskiej i ewentualnie niektóre z ich siostr (patrz rozdział Dziedziczenie).

Większość pacjentów z XLP radzi sobie dobrze dopóki nie zostaną narażeni na EBV. Wtedy poważnie chorują, pojawia się gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziony oraz zapalenie wątroby. Jeśli zdrowieją, rozwija się u nich jeden z wyżej wymienionych problemów. U niektórych pacjentów błędnie diagnozuje się pospolity zmienny niedobór odporności. Wczesne rozpoznanie ma zasadnicze znaczenie, ponieważ chorobę można wyleczyć przeszczepem szpiku kostnego lub krwi pępowinowej. Często stosowana jest terapia immunoglobulinami, co jednak nie zapobiega zakażeniom EBV.

Rzadziej spotykane pierwotne niedobory odporności komórkowej – ciąg dalszy

Zespół dysregulacji immunologicznej i poliendokrynopatii sprzężony z chromosomem X (IPEX)

IPEX charakteryzuje się wieloma autoimmunologicznymi chorobami hormonalnymi (szczególnie cukrzycą i problemami z tarczycą), przewlekłymi biegunkami oraz wysypką przypominającą wyprysk. IPEX wiąże się z nieprawidłowościami genu na chromosomie o nazwie FOXP3. U chłopców występują aktywowane komórki T, które wywołują problemy autoimmunologiczne. Powszechne formy leczenia obejmują wczesne podanie leków immunosupresyjnych (cyklosporyna lub takrolimus), a następnie wykonanie przeszczepu szpiku kostnego.

Niedobory interferonu gamma/IL-12

Niedobory te są zaburzeniami genetycznymi, które charakteryzują się szczególną podatnością na prątki (rodzina bakterii wywołujących gruźlicę i pokrewne infekcje) oraz zakażenie salmonellą. Wiele niemowląt zostaje dotkniętych chorobą w wyniku zastosowania żywej szczepionki przeciwko gruźlicy (BCG), podawanej w wielu krajach (poza USA) rutynowo przy porodzie. U innych pacjentów występują infekcje skórne, powiększenie węzłów chłonnych czy zakażenia krwi, przy powiększonej

wątrobie i śledzionie. Choroba jest spowodowana niezdolnością do produkcji interferonu oraz/lub IL-12, dwóch białek, które odgrywają szczególnie ważną rolę w zabijaniu tych bakterii w białych krwinkach. Wystąpienie choroby związane jest z kilkoma wadliwymi wariantami genetycznymi w kilku szlakach molekularnych. Leczenie obejmuje kurację antybiotykową i przeszczep szpiku kostnego.

Niedobór komórek NK

Jest to rzadka choroba charakteryzująca się nawracającymi zakażeniami wirusem opryszczki oraz selektywnym niedoborem komórek NK. Komórki NK to limfocyty (stanowią około 10 proc. krążących limfocytów), które nie są ani limfocytami T ani B. Komórki NK zabijają nowotwory i komórki zarażone wirusami i stanowią wczesną ochronę przed rakiem i infekcjami wirusowymi. Pacjenci z niedoborem NK mogą cierpieć na nawracające lub przewlekłe zakażenia wirusem opryszczki, takie jak opryszczka wargowa, dotkliwe zakażenia wirusem Epsteina-Barra lub ospa wietrzna. Wielu z tych pacjentów wymaga stałej kuracji lekami przeciwwirusowymi.

Głównymi białymi krwinkami fagocytarnymi są granulocyty wielojądrzaste (znane także pod nazwą neutrofile). Aby były skuteczne, muszą skierować się do miejsca infekcji, pochłonąć organizm, a następnie zabić go.

Rzadziej spotykane niedobory komórek fagocytarnych

Neutropenie

Neutropenie to zaburzenia charakteryzujące się niską liczbą granulocytów, którą zwykle określa się jako liczbę neutrofilów poniżej 500 komórek w mikrolitrze; normalnie jest ich więcej niż 2000/ mikrolitr krwi. W zależności od nasilenia i czasu trwania, neutropenia może prowadzić do poważnych i śmiertelnych infekcji lub sporadycznych zakażeń skóry, błon śluzowych, kości, węzłów chłonnych, wątroby, śledziony lub krwi (sepsa).

Neutropenia może wystąpić w momencie narodzin i trwać przez całe życie. Jedną z jej postaci nazwaną ciężką wrodzoną neutropenią (zespół Kostmanna) jest zaburzeniem autosomalnym recesywnym. Zaburzenie to

wiąże się z nieprawidłowością genu G-CSFR lub receptora G-CSF - cytokiny, która stymuluje wzrost granulocytów. Dotknięte nią niemowlęta wymagają G-CSF i mogą być poddane przeszczepowi szpiku kostnego. Inną postacią neutropenii jest neutropenia cykliczna, która jest zaburzeniem autosomalnym dominującym. W tym przypadku neutropenia pojawia się co 2-4 tygodnie i trwa około tygodnia. Jest to związane z wadą genu o nazwie ELA-2. Trzecia forma, łagodna przewlekła neutropenia, przejawia się słabą, ale nie zagrażającą życiu neutropenią i jest często bezobjawowa. Leczenie wszystkich tych zaburzeń może obejmować podawanie antybiotyków w celu zwalczania infekcji, profilaktykę antybiotykową, iniekcje G-CSF oraz przeszczep szpiku kostnego. W kilku pierwotnych

Rzadziej spotykane niedobory komórek fagocytarnych – ciąg dalszy

niedoborach odporności występuje związana z nimi neutropenia. Do niedoborów tych należą zespół hiper-IgM sprzężony z chromosomem X, agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X oraz zespół WHIM. U niektórych pacjentów powstają autoprzeciwciała przeciwko własnym neutrofilom. Przeciwciała te powodują neutropenię, której przyczyną jest przyspieszona destrukcja neutrofilów.

Defekty funkcji żernej komórek fagocytarnych

W kilku rzadkich defektach fagocytozy występuje wada polegająca na niezdolności do zabijania organizmów, podobna do tej u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD) (patrz rozdział Przewlekła choroba ziarniniakowa). Należy je podejrzewać u pacjentów, którzy wydają się chorować na CGD, ale badania na obecność tego zaburzenia nie potwierdzają go. Są to defekty enzymatyczne lub niedobory dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, mieloperoksydazy, reduktazy glutationowej oraz syntetazy glutationu.

Rzadziej spotykane wrodzone wady immunologiczne

Wady toll-like receptorów (TLRs)

Toll-like receptory to białka obecne na powierzchni wielu leukocytów, które reagują z białkami obecnymi na wielu drobnoustrojach. Po kontakcie z danym organizmem, TLRs wysyłają do jądra komórki komunikaty wewnętrzne nakazujące wydzielanie cytokin, które stymulują układ immunologiczny i zabijają inwazyjne mikroorganizmy.

Ostatnio opisano kilka niedoborów odporności, w których białka komórkowe, które powinny przekazywać wiadomość z TLR do jądra komórki są nieprawidłowe, czego konsekwencją jest brak produkcji cytokin w odpowiedzi na infekcję bakteryjną. Jednym z nich jest zaburzenie nazwane niedoborem IRAK-4. Inne to dysplazja ektodermalna z niedoborem odporności (EDA-ID),

Niedobór ziarnistości wtórnych

Niedobór ziarnistości wtórnych jest związany z defektami funkcji żernej i obniżonym poziomem ziarnistości w obrębie neutrofilów.

Choroba spichrzeniowa glikogenu typu Ib

Choroba spichrzeniowa glikogenu typu Ib jest zaburzeniem przejawiającym się neutropenią, osłabioną funkcją żerną granulocytów, powiększoną wątrobą oraz niskim poziomem cukru we krwi. Jest to spowodowane defektem enzymu o nazwie transporter glukozo-6-fosforanu typu 1 z gromadzeniem glikogenu w wątrobie.

Niedobór beta-aktyny

Niedobór beta-aktyny jest związany ze słabym ruchem granulocytów (chemotaksja) i nawracającymi infekcjami. Beta-aktyna jest białkiem budulcowym, które umożliwia ruch komórek. U niektórych pacjentów z zaburzeniami chemotaktycznymi występuje ciężkie zapalenie tkanek okołowierzchołkowych (paradontoza) i wczesna utrata zębów. Trzy z tych zespołów to: zespół Papillona-Lefevre, zapalenie tkanek okołowierzchołkowych w okresie przedpokwitaniowym oraz w wieku młodzieńczym. Wrodzona odporność obejmuje te mechanizmy obronne organizmu, które są obecne przy urodzeniu i nie rozwijają się w wyniku szczepień czy pod wpływem bakterii.

zaburzenie sprzężone z chromosomem X, które wiąże się z wadą genu o nazwie NEMO, kodującego enzym (IKK-g) konieczny do sygnalizacji komórkowej (patrz rozdział Zespół Hiper IgM).

U wielu z pacjentów dotkniętych ostatnim z wymienionych zaburzeń występują zaburzenia pocenia, ubogie owłosienie, nieprawidłowe uzębienie oraz niedobór przeciwciał.

Niedobór lektyny wiążącej mannozę (MBL)

MBL jest niedoborem białka krążącego, które umożliwia aktywację układu dopełniacza przez mikroby. Dziedziczny niedobór MBL wiąże się z nawracającymi ciężkimi zakażeniami. Częściowy niedobór może wzmocnić inne schorzenia, takie jak mukowiscydoza – zwiłknienie torbielowate, HIV czy toczeń rumieniowaty.



Dziedziczenie

ROZDZIAŁ

15

Wiele chorób ma podłoże genetyczne i w konsekwencji są one przekazywane z pokolenia na pokolenie. Większość pierwotnych niedoborów odporności jest dziedziczona w jednym lub dwóch różnych trybach dziedziczenia: recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X lub recesywnie autosomalnie. Badania laboratoryjne oraz historia rodzinna mogą być pomocne w ustaleniu prawdopodobnej roli genów i chromosomów w określonych pierwotnych niedoborach odporności i mogą pomóc w ustaleniu określonego wzoru dziedziczenia.

Dziedziczenie pierwotnych niedoborów odporności

Większość naszych cech fizycznych i chemicznych jest przekazywana z rodziców na dzieci. Zaliczamy do nich np. kolor oczu, kolor włosów, czy związki chemiczne, które określają naszą grupę krwi. W ten sam sposób, wiele chorób z grupy pierwotnych niedoborów odporności jest dziedziczonych, czy też przekazywanych, w obrębie rodziny. Struktury chemiczne odpowiedzialne za te cechy, a także dziesiątki tysięcy innych cech, które powodują, że każda osoba jest niepowtarzalna, nazywamy genami. Geny te są umiejscowione na długich, podobnych do sznurka strukturach zwanych chromosomami. Każda komórka w organizmie zawiera wszystkie chromosomy, a co za tym idzie wszystkie geny niezbędne do życia.

Każda z naszych komórek zawiera 23 pary chromosomów, a więc 23 zestawy sparowanych genów. Jeden z każdej pary chromosomów jest dziedziczony od matki, a drugi od ojca. Ponieważ na tych chromosomach znajdują się geny, dziedziczymy także jeden gen (lub komunikat) dotyczący określonej cechy (takiej jak kolor oczu) od naszej matki, a jeden gen dotyczący tej samej cechy od naszego ojca.

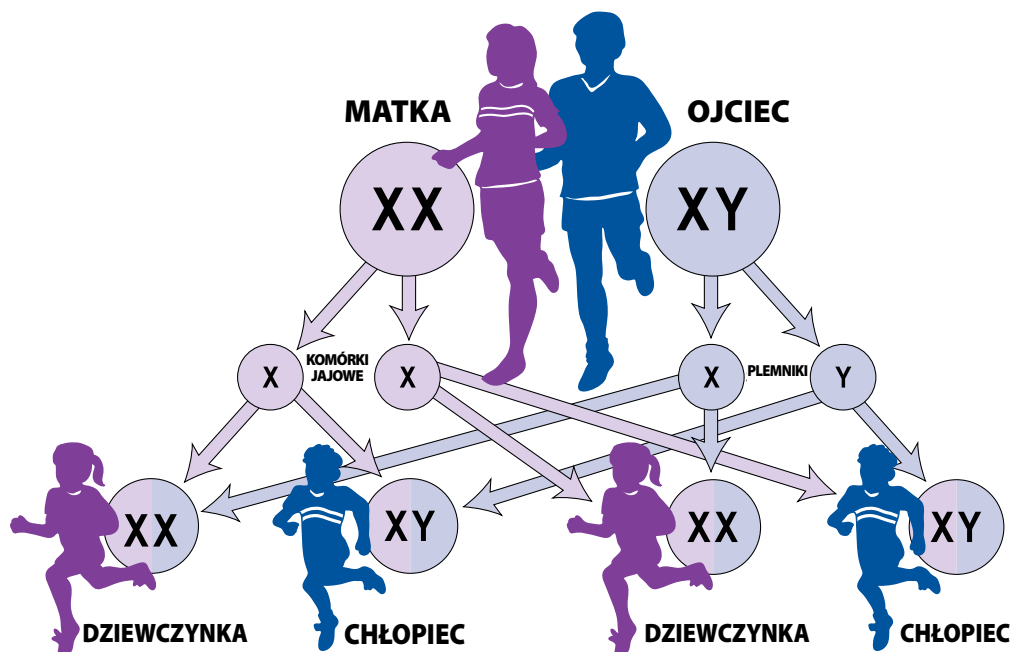
Podczas produkcji komórek jajowych i plemników,

całkowita liczba 46 rodzicielskich chromosomów jest dzielona na pół (23 pary). Jeden chromosom z każdej pary, i tylko jeden, jest na ogół przekazywany w każdej komórce jajowej lub plemniku. Kiedy następuje zapłodnienie komórki jajowej, te zawarte w niej 23 chromosomy łączą się z 23 chromosomami w plemniku, w celu przywrócenia całkowitej liczby 46. W ten sposób każdy rodzic przekazuje połowę swojej informacji genetycznej każdemu z potomków.

Wszystkie chromosomy poza chromosomami płciowymi nazwane są autosomami i są ponumerowane od 1 do 22 zgodnie z wielkością. Jedna dodatkowa para chromosomów determinuje płeć danej osoby. Są to tak zwane chromosomy płci i są ich dwa rodzaje: chromosomy X i chromosomy Y. Jak pokazano na rysunku 1, u płci żeńskiej występują dwa chromosomy X, a u płci męskiej jeden chromosom X i jeden chromosom Y. W wyniku posiadania dwóch chromosomów X, kobiety mogą produkować tylko komórki jajowe z chromosomem X. W przeciwieństwie do tego, ponieważ u mężczyzny występuje zarówno chromosom X jak i chromosom Y, połowa wyprodukowanej spermy będzie zawierać chromosom X, a połowa chromosom Y. Płeć dziecka zależy od tego, jaki rodzaj plemnika zapładnia komórkę jajową. Jeśli plemnik zapładniający komórkę jajową ma chromosom X, dziecko będzie płci żeńskiej. Jeżeli plemnik ma chromosom Y, dziecko będzie płci męskiej.

ROZDZIAŁ 15; RYSUNEK 1

Chromosomy płci



Typy dziedziczenia

Wiele chorób ma podłoże genetyczne i jest przekazywanych z pokolenia na pokolenie. Tak dzieje się również w przypadku większości chorób z grupy pierwotnych niedoborów odporności. Dziedziczenie odbywa się na dwa sposoby: jako recesywne sprzężone z chromosomem X lub jako autosomalne recesywne. Zdarzają się także rzadkie przypadki, w których mówimy o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. Konkretny wzorzec dziedziczenia możemy poznać na podstawie badań laboratoryjnych, ale nie tylko. Pomocna może się okazać historia rodzinna czy porównanie z innymi rodzinami, zmagającymi się z podobnymi problemami.

Jeśli szukasz informacji o podłożu genetycznym konkretnego niedoboru odporności, sprawdź odpowiedni rozdział niniejszego poradnika lub skontaktuj się z lekarzem.

Dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X

Ten rodzaj zaburzeń dotyczy genów zlokalizowanych na chromosomie X. Każdy z nas jest wyposażony

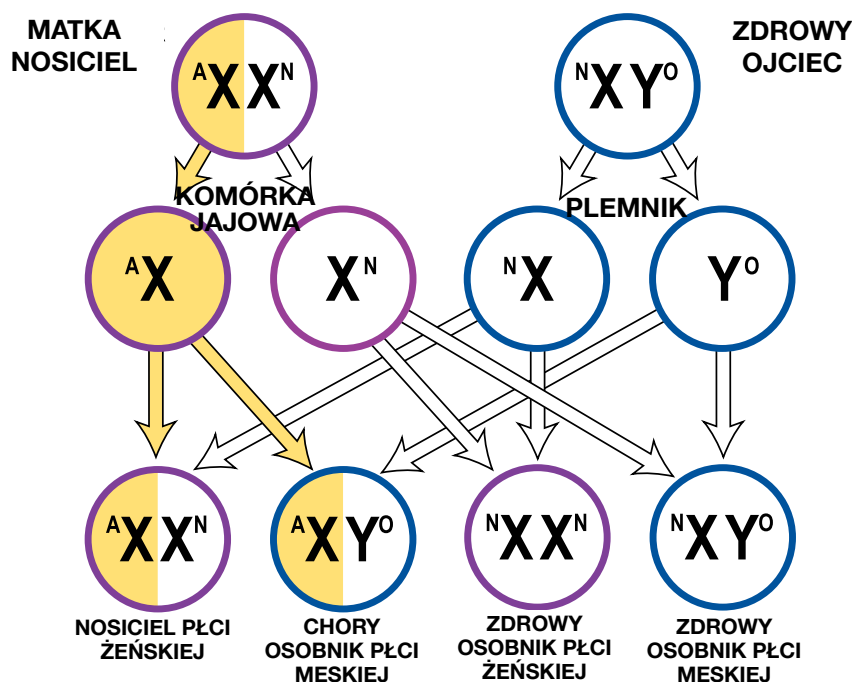
w parę chromosomów. Zależnie od płci, ich zestaw jest różny. I tak kobiety mają dwa chromosomy X. Jeśli błąd genetyczny pojawia się na jednym z nich, drugi – z prawidłowym zapisem – kompensuje powstałą nieprawidłowość. Mężczyźni także mają dwa chromosomy, ale parę tworzą już różne chromosomy: X oraz Y. Jeśli na chromosomie X powstaje błąd genetyczny, nie ma już drugiego zestawu X, który mógłby przynieść prawidłowy zapis. W ten sposób dochodzi do rozwinięcia zaburzeń u chłopca, a potem mężczyzny. Ten szczególny typ dziedziczenia nosi nazwę dziedziczenia recesywnego sprzężonego z chromosomem X.

Przy tej formie dziedziczenia, w rodzinie może pojawić się kilka przypadków chłopców/mężczyzn dotkniętych zaburzeniem. Choroba jest przekazywana przez matki dzieciom płci męskiej. To u chłopców rozwijają się jednostki chorobowe. Kobiety zostają nosicielkami wadliwego genu, ale same nie wykazują żadnych objawów. Są chronione przez zapis z drugiego, nie zmienionego chromosomu X.

Diagram (rys. 2) pokazuje model typowego dziedziczenia recesywnego sprzężonego z chromosomem X.

ROZDZIAŁ 15; RYSUNEK 2

Dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X – matka jako nosiciel



Typy dziedziczenia - ciąg dalszy

Chromosom X oznaczono w diagramie jako X. Chromosom X, który niesie gen agammaglobulinemii to AX. Prawidłowy chromosom X oznaczono jako XN. Y to chromosom Y.

Będąca nosicielem matka może mieć dwa rodzaje komórek jajowych. Jedną z chromosomem X zawierającym gen agammaglobulinemii (AX) i drugą z chromosomem X z prawidłowym genem (XN). Ojciec, który nie jest dotknięty zaburzeniem, może mieć dwa rodzaje plemników. Jeden z prawidłowym chromosomem X (XN) i drugi zawierający chromosom Y.

Jeśli komórka jajowa zawierająca chromosom agammaglobulinemii (AX) łączy się z plemnikiem zawierającym prawidłowy chromosom X (zapłodnienie), powstaje będąca nosicielem córka (AX/XN). Gen agammaglobulinemii jest bowiem równoważony zdrowym genem na drugim chromosomie X.

Jeśli komórka jajowa zawierająca chromosom X, który niesie gen agammaglobulinemii (AX), łączy się z plemnikiem zawierającym chromosom Y (Y), rozwija się chłopiec dotknięty agammaglobulinemią (AX/Y). W tym przypadku na chromosomie Y nie ma genu odpowiadającego genowi

Przykłady chorób z grupy pierwotnych niedoborów odporności z dziedziczeniem recesywnym sprzężonym z Chromosomem X:

agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X
zespół Wiskotta-Aldricha
ciężki złożony niedobór odporności (jedna postać)
zespół Hiper-IgM (dwie postaci)
choroba limfoproliferacyjna sprzężona z chromosomem X
przewlekła choroba ziarniniakowa (jedna postać)

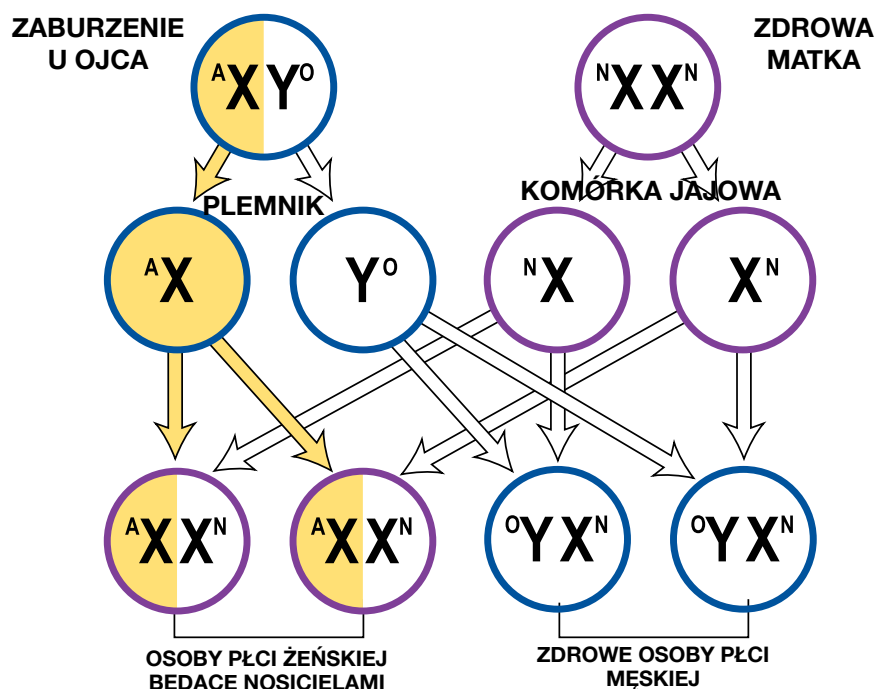
agammaglobulinemii, a zatem u dziecka aktywny jest jedynie gen agammaglobulinemii.

Jeśli komórka jajowa zawierająca prawidłowy chromosom X (XN) łączy się z plemnikiem zawierającym prawidłowy chromosom X (XN), rozwija się zdrowa dziewczynka (XN/XN). W tym przypadku dziecko nie jest nosicielem genu agammaglobulinemii.

I w końcu, jeśli komórka jajowa zawierająca prawidłowy chromosom X (XN) łączy się z plemnikiem zawierającym chromosom Y (Y), rozwija się zdrowy chłopiec (XN/Y).

ROZDZIAŁ 15, RYSUNEK 3

Dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X – zaburzenie u ojca



Typy dziedziczenia - ciąg dalszy

Połączenie komórki jajowej i plemnika odbywa się zupełnie przypadkowo. Zgodnie z rachunkiem prawdopodobieństwa, z ciąży matki-nosicielki może się urodzić dziecko:

- dziewczynka będąca nosicielem - prawdopodobieństwo 1 do 4 lub 25 proc.
- chłopiec dotknięty agammaglobulinemią - prawdopodobieństwo 1 do 4 lub 25 proc.
- zdrowa dziewczynka - prawdopodobieństwo 1 do 4 lub 25 proc.
- zdrowy chłopiec - prawdopodobieństwo 1 do 4 lub 25 proc.

Wynik obecnej ciąży nie jest zależny od poprzedniej. Podobnie jak w rzucie monetą, orzeł przy pierwszym rzucie nie oznacza, że w kolejnym wypadnie reszka. Jeśli w pierwszej ciąży urodził się syn z agammaglobulinemią, nie ma gwarancji, że w kolejnej ciąży dziecko będzie zdrowe. Szanse na urodzenie chłopca z agammaglobulinemią nadal będą wynosić 1 do 4 (25 proc.) dla każdej ciąży.

W większości chorób z grupy pierwotnych niedoborów odporności sprzężonych z chromosomem X nosicielki można ustalić za

pomocą testów laboratoryjnych. Jeśli w twojej rodzinie stwierdzono istnienie mutacji, skonsultuj się ze swoim lekarzem lub genetykiem i sprawdź czy w twojej sytuacji dostępna jest możliwość wykrycia nosiciela.

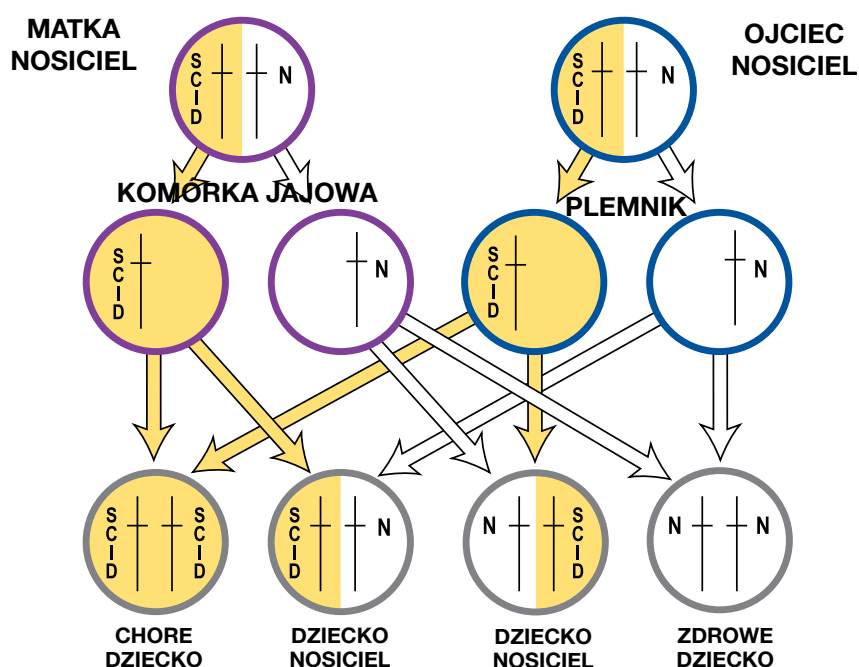
Dzięki wczesnej diagnozie i lepszemu leczeniu, wielu młodych mężczyzn z zaburzeniami sprzężonymi z chromosomem X, takimi jak agammaglobulinemia, osiąga wiek dorosły i ma własne dzieci. Rysunek 3 przedstawia, jakie dzieci miałby mężczyzna z agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X ze związku z kobietą, która nie nosi genu agammaglobulinemii. Jak widać na rysunku 3, wszystkie córki dotkniętego chorobą mężczyzny byłyby nosicielkami, a żaden z synów nie byłby dotknięty chorobą.

Dziedziczenie autosomalne recesywne

W sytuacji, gdy u pacjenta występują dwa nieprawidłowe geny, po jednym od każdego z rodziców, wtedy mówimy o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Gdy dziecko

ROZDZIAŁ 15, RYSUNEK 4

Dziedziczenie autosomalne recesywne – na przykładzie SCID



Typy dziedziczenia - ciąg dalszy

dziedziczy tylko jeden gen choroby, staje się nosicielem, ale samo nie rozwija choroby. W autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia zachorować mogą zarówno dzieci płci męskiej, jak i żeńskiej. Nosicielami genu choroby są obydwój rodzice, którzy jednak sami pozostają zdrowi. Rysunek 4 pokazuje typowy model dziedziczenia autosomalnego recesywnego. Jako konkretnego przykładu użyto jednej z form ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID).

Jak pokazano na rysunku 4, rodzicom, z których każdy jest nosicielem, mogą urodzić się dzieci w różnym stopniu obciążone nieprawidłowością związaną ze SCID. Chromosom niosący gen SCID w diagramie został oznaczony pionową linią obok której znajduje się skrót SCID. Prawidłowy chromosom to w diagramie linia pionowa z literą N obok.

U matki – nosicielki mogą się pojawić zarówno prawidłowe komórki jajowe, jak i obciążone genem SCID. Podobnie u ojca, mogą pojawić się plemniki z chromosomem z prawidłowym genem, jak i te, w których znajdzie się gen SCID. Jeśli komórka jajowa zawierająca chromosom SCID połączy się z plemnikiem zawierającym chromosom SCID, powstałe z ich połączenia dziecko będzie dotknięte SCID. W tym przypadku dziecko będzie miało dwa geny SCID i żadnych prawidłowych genów dla przeciwwagi. Jeśli komórka jajowa zawierająca chromosom niosący gen SCID połączy się z plemnikiem z prawidłowym chromosomem, dziecko będzie nosicielem. W tym przypadku gen SCID będzie równoważony przez prawidłowy gen i dziecko urodzi się zdrowe, ale będzie nosicielem genu SCID. Sytuacja będzie podobna, jeśli komórka

Przykłady dziedziczenia autosomalnego recesywnego:

ciężki złożony niedobór odporności (kilka postaci)

przewlekła choroba ziarniniakowa (kilka postaci)

ataksja-teleangiektazja

jajowa zawierająca prawidłowy chromosom połączy się z plemnikiem z chromosomem niosącym gen SCID - dziecko również będzie nosicielem SCID.

I w końcu, jeśli komórka jajowa zawierająca prawidłowy chromosom połączy się z plemnikiem z prawidłowym chromosomem, dziecko nie będzie ani nosicielem, ani samo nie zachoruje.

Połączenie komórki jajowej i plemnika odbywa się zupełnie przypadkowo. Zgodnie z rachunkiem prawdopodobieństwa z ciąży rodziców-nosicieli może się urodzić dziecko:

- chore dziecko - prawdopodobieństwo 1 do 4 lub 25 proc.
- dziecko-nosiciel - prawdopodobieństwo 2 do 4 lub 50 proc.
- zdrowe dziecko - prawdopodobieństwo 1 do 4 lub 25 proc.

Należy ponownie podkreślić, że wynik danej ciąży nie zależy od wyniku poprzedniej. Jeśli z pierwszej ciąży urodziło się dziecko z SCID, nie ma gwarancji, że przy drugiej ciąży urodzi się zdrowe dziecko lub dziecko będące nosicielem. Szanse urodzenia dziecka dotkniętego SCID nadal wynoszą 1 do 4 (25 proc.) dla każdej ciąży.

Badania na wykrycie nosiciela

W przypadku wielu chorób spośród pierwotnych niedoborów odporności istnieje możliwość ustalenia nosicielstwa wadliwego genu za pomocą testów laboratoryjnych. Skonsultuj się ze swoim lekarzem lub genetykiem i dowiedz się czy w Twojej konkretnej sytuacji można wykonać badanie na nosicielstwo.

Opcje planowania rodziny

Po urodzeniu dziecka z problemami zdrowotnymi, wiele par staje twarzą w twarz z trudną decyzją dotyczącą dalszych ciąży. Ciężar choroby dziecka i ryzyko kolejnego zachorowania to dwa ważne czynniki, które mają wpływ na dalsze planowanie rodziny. Przy niewielkim prawdopodobieństwie ponownego zachorowania część osób rozważa kolejną ciążę, nawet gdy pierwsze dziecko jest poważnie chore. Podobną decyzję czasem podejmują rodzice, u których ryzyko kolejnej nieprawidłowej ciąży jest duże, ale z drugiej strony dostępne są dobre metody leczenia. Dla części osób ryzyko choroby i ciężar opieki nad chorym dzieckiem są na tyle duże, że obawiają się ryzykować posiadania kolejnego dziecka. Wszystkie te decyzje mają charakter osobisty. W ich podjęciu mogą jednak pomóc informacje uzyskane od lekarza pediatry, immunologa, położnika oraz/lub genetyka.

Rodziny, w których istnieje obciążenie genetycznie uwarunkowaną (dziedziczną) chorobą z grupy pierwotnych niedoborów odporności, mogą skorzystać z dodatkowych badań. W niektórych sytuacjach prenatalne badania płodu pozwolą ustalić, czy dziecko będzie dotknięte chorobą. W celu uzyskania próbki płodu do badania chromosomu, genu lub badań biochemicznych wykonuje się biopsję kosmówki (CVS) lub amniopunkcję. CVS wykonuje się zazwyczaj w 10-13 tygodniu ciąży. Badanie polega na pobraniu małej próbki łożyska rozwijającego się w łonie. Amniopunkcję zwykle wykonuje się w 16-17 tygodniu ciąży. Polega ona na pobraniu płynu otaczającego płód. Oba badania niosą niewielkie ryzyko poronienia. Przed podjęciem decyzji należy więc rozważyć korzyści płynące z badania chromosomów w stosunku do możliwych zagrożeń. Badania chromosomów mogą być wykonywane na komórkach pobranych poprzez CVS lub amniopunkcję. Poza określeniem liczby i struktury chromosomów, badanie to stwierdza płeć płodu. W przypadku, gdy w grę wchodzi choroba sprzężona z chromosomem X, identyfikacja płci pomoże ustalić, czy płód może być dotknięty chorobą (jeśli jest płci męskiej), czy też może być nosicielem (w przypadku płci żeńskiej). Próbkę pobraną od płodu można również wykorzystać jako źródło

DNA (kwasu dezoksyrybonukleinowego) do badania genów. Istnieją dwa główne rodzaje badań DNA: bezpośrednie i pośrednie. W niektórych rodzajach pierwotnych niedoborów odporności u chorych można zidentyfikować określone zmiany w genach czy też mutacje. Jeśli konkretna zmiana lub mutacja jest znana rodzinie osoby z zaburzeniem, DNA z próbki pobranej od płodu podczas następnej ciąży może być przebadane na obecność tej mutacji. To bezpośrednie badanie DNA na obecność określonej mutacji jest najbardziej dokładną formą badania DNA. Jeśli konkretna mutacja nie została lub nie może być ustalona, możliwe mogą być badania powiązań rodzinnych, które prześledzą transmisję zmutowanego genu w rodzinie. W niektórych rodzinach mogą być zidentyfikowane zmiany normalnego DNA w pobliżu danego genu, zwane polimorfizmami lub markerami. Fakt dziedziczenia tych markerów w pobliżu problematycznego genu bywa wykorzystywany w celu ustalenia czy został on przekazany płodowi. I wreszcie w niektórych warunkach alternatywną metodą badań na obecność zaburzenia może być biochemiczny pomiar konkretnego enzymu czy białka w komórkach płodowych. Brak lub poważny niedobór enzymu produkowanego przez zmutowany gen będzie wskazywał na obecność choroby. W pewnych sytuacjach informacji o ryzyku wystąpienia zaburzenia u płodu mogą dostarczyć inne techniki badań prenatalnych. Szczegółowe badanie USG w 16-18 tygodniu ciąży często stwierdza płeć płodu. Ta informacja może pomóc rodzinom w decyzji o przeprowadzeniu amniopunkcji na wykrycie zaburzenia sprzężonego z chromosomem X. Niektórym rodzinom badanie kosmówki lub badanie płynu owodniowego nie dostarczy właściwej informacji o stanie płodu. Właściwym źródłem będzie natomiast badanie krwi płodu. Procedura takiego badania może być przeprowadzona po 18 tygodniu ciąży. Polega ona na wprowadzeniu igły do pępowiny lub żyły wątrobowej płodu w celu pobrania niewielkiej ilości krwi do badania.

Jeśli badanie prenatalne wykaże, że płód jest chory, para może zdecydować czy chce kontynuować ciążę.

Opcje planowania rodziny - ciąg dalszy

Niektóre pary zagrożone wystąpieniem zaburzeń autosomalnych recesywnych decydują się na wykorzystanie spermy dawcy na drodze sztucznego zapłodnienia. Alternatywnym wyjściem, zarówno w przypadku zaburzeń autosomalnych recesywnych, jak i autosomalnych recesywnych sprzężonych z chromosomem X, może być wykorzystanie komórek jajowych dawcy. Ryzyko urodzenia chorego dziecka jest znacznie mniejsze w przypadku skorzystania z dawcy, ponieważ jest mało prawdopodobne, że będzie on nosicielem tej samej choroby. I wreszcie w niektórych chorobach możliwe jest badanie embrionu we wczesnym rozwoju po zapłodnieniu in vitro (poczęcie poza macicą). Proces ten, który nazywa się diagnostyką preimplantacyjną, umożliwia przeniesienie embrionów nie dotkniętych zaburzeniami genetycznymi do macicy kobiety. W konsekwencji dziecko dalej rozwija się wewnątrzmacicznie, jak każde inne, aż do porodu. Mimo że ta procedura nie jest jeszcze dostępna w przypadku żadnego z pierwotnych

niedoborów odporności, taka możliwość może się pojawić w przyszłości. Niektóre pary mogą się zdecydować na adopcję dziecka, jeśli nie chcą same podejmować próby zajścia w ciążę. Choć proces ten może być frustrujący i długotrwały, wielu parom udaje się zaadoptować niemowlę lub dziecko, które staje się członkiem ich rodziny.

Niektóre pary ostatecznie decydują się pozostać przy aktualnej liczebności rodziny.

Przed podjęciem decyzji istotne jest staranne rozważenie wszystkich za i przeciw. Warto przy tym korzystać z okresowych konsultacji z personelem medycznym i być na bieżąco z najnowszymi postępami w medycynie. Podjęcie decyzji co do dalszego kształtu rodziny jest wyborem bardzo osobistym. Rozmowa z pediatrą, immunologiem, położnikiem oraz/lub genetykiem pozwoli zdobyć niezbędne informacje, ale ostatecznie to rodzice decydują, którą opcję wybrać.



Badania laboratoryjne

ROZDZIAŁ

16

Badania laboratoryjne są konieczne do oceny układu odpornościowego i stwierdzenia występowania pierwotnego niedoboru odporności. Ten rozdział skupia się na podstawowych formach wykorzystania laboratoriów, ograniczeniach w wykorzystaniu danych oraz ogólnym sposobie ich interpretowania.

Laboratoryjna ocena układu immunologicznego

Badania laboratoryjne są niezbędnym narzędziem do oceny układu immunologicznego w celu potwierdzenia występowania choroby z grupy pierwotnych niedoborów odporności. Występujące u pacjenta objawy kliniczne, takie jak np. nawracające oraz/lub przewlekłe infekcje powinny przyspieszyć wykonanie badań laboratoryjnych. Wszystkie informacje dotyczące rodzaju mikroorganizmów, miejsc infekcji i stosowanych form leczenia mogą być pomocne w

wyborze odpowiednich badań. Wybór badań jest uwarunkowany historią medyczną pacjenta oraz badaniem fizykalnym.

Niniejszy rozdział skupia się na podstawowych sposobach wykorzystania laboratoriów, ograniczeniach w wykorzystaniu danych oraz ogólnym sposobie interpretowania wyników laboratoryjnych.

Prawidłowe, a nieprawidłowe wartości laboratoryjne

Podstawowym kryterium oceny wyników badań laboratoryjnych, zwłaszcza tych dotyczących układu immunologicznego, jest stworzenie pojęcia wartości prawidłowych i nieprawidłowych. W celu określenia tego, co uznaje się za prawidłowe, pobiera się próbki od grupy zdrowych osób, zazwyczaj dorosłych, w równej wielkości kobiet i mężczyzn. Po przebadaniu wybranej grupy, wyniki są wykorzystane do ustalenia „prawidłowego” zakresu. Stosuje się przy tym rozmaite metody lub narzędzia statystyczne. Jeden z bardziej powszechnych pomiarów statystycznych nosi nazwę „95 proc. przedziału ufności”. Jest on wyliczonym zakresem obejmującym 95 proc. „prawidłowych” wyników. Do innych metod statystycznych, które mogą być wykorzystane, należy obliczenie średnich i standardowych odchyleń od wyników uzyskanych w badaniu „normalnych” osób. We wszystkich tych obliczeniach, badana „normalna” grupa jest postrzegana jako reprezentacja ogółu „normalnej” populacji. Przedział uzyskany w wyniku badania „normalnej” grupy można wykorzystać w celu ustalenia, czy wynik pacjenta jest „prawidłowy”, czy „nieprawidłowy”. Należy zauważyć, że gdy „prawidłowy zakres” ma z definicji obejmować 95% przedział ufności, pozostałe 5 proc. próbek pobranych od „normalnych” osób jest poza tym prawidłowym zakresem; u 2,5 proc. wartości będą powyżej zakresu, a u 2,5 proc. poniżej.

Przyjrzyjmy się dla przykładu pomiarom wzrostu. Wzrost normalnych osób znajdzie się tuż powyżej lub poniżej prawidłowego zakresu (lub 95-procentowego przedziału ufności). Mimo tego uzna się je za zdrowe. Ktoś o 3 cm wyższy od 95 proc. przedziału ufności to niekoniecznie olbrzym, a ktoś o 3 cm niższy to niekoniecznie karzeł. W istocie, 2,5 proc. normalnych osób z definicji znajdzie się poniżej 95 proc. przedziału ufności, a 2,5 proc. powyżej!

Fakt, że 5 proc. skądinąd zdrowych osób będzie poza przedziałem jest ważny, gdy spojrzysz na wyniki laboratoryjne. Wartości spoza przedziału odniesienia nie stanowią automatycznie nieprawidłowości. Znaczenie kliniczne „nieprawidłowego” wyniku laboratoryjnego musi być oparte także na historii klinicznej oraz stopniu odchylenia od prawidłowego zakresu.

O prawidłowej interpretacji wyników laboratoryjnych stanowi również porównanie zebranych danych do odpowiedniej, prawidłowej grupy lub przedziału odniesienia. Jest to bardzo istotne zagadnienie dla badań funkcji odpornościowej związanej z wiekiem, ponieważ układ odpornościowy ulega w okresie dzieciństwa znacznemu rozwojowi. Przedział wartości testowych, które są prawidłowe w okresie niemowlęctwa prawdopodobnie będzie się znacznie różnił dla dziecka, które ma 2 czy 20 lat. W konsekwencji wszystkie badania u dzieci muszą być porównane z przedziałami odniesienia dla poszczególnych grup wiekowych. Jeśli laboratorium, które zgłasza wyniki badań, nie dostarcza informacji w odniesieniu do wieku, należy skonsultować się ze specjalistą, który może zasugerować właściwe przedziały odniesienia dla poszczególnych grup wiekowych. Najlepiej, gdyby były one przedstawione przez laboratorium wykonujące badania, ale jeśli nie są dostępne, można interpretować wyniki laboratoryjne wykorzystując opublikowane przedziały odniesienia dla poszczególnych grup wiekowych.

Rodzaj badania laboratoryjnego wybiera się na podstawie historii klinicznej oraz badania fizykalnego. Diagnostyka laboratoryjna pozwala wyeliminować niektóre zaburzenia. I tak mamy do czynienia z badaniami wykluczającymi niedobory przeciwciał, defekty komórkowe

Prawidłowe, a nieprawidłowe wartości laboratoryjne - ciąg dalszy

(komórki T), zaburzenia neutrofilów oraz niedobory dopełniacza.

Te cztery główne kategorie badań w kierunku niedoborów odporności zostały opisane

poniżej. Opracowanie uwzględnia informacje o metodach ewaluacji, badaniach wykorzystanych do wykrywania nieprawidłowości oraz bardziej zaawansowanych badaniach stosowanych w celu lepszej charakterystyki zaburzenia.

Główne kategorie badań

Laboratoryjna ocena niedoboru przeciwciał

Standardowe badania przesiewowe na niedobór przeciwciał polegają na pomiarze ilościowym poziomu immunoglobulin w surowicy krwi. Zalicza się do nich poziomy IgG, IgA i IgM. Wyniki porównuje się do przedziałów odniesienia dla poszczególnych grup wiekowych, uwzględniając istotne zmiany stężenia immunoglobulin w okresie niemowlęcym i dzieciństwie.

Wykorzystuje się również badania na produkcję konkretnych przeciwciał. Testy te mierzą jak dobrze immunoglobuliny obecne w surowicy krwi funkcjonują jako przeciwciała skierowane przeciw określonym antygenom, takim jak bakterie i wirusy. W tym podejściu fakt, że pacjent otrzymał powszechnie stosowane szczepionki, w tym te z antygenami białkowymi (np. toksoid tężcowy, toksoid błonicy) oraz te z antygenami węglowodanowymi (np. Pneumovax, Hib) wykorzystuje się w celu sprawdzenia, na ile dobrze pacjent jest w stanie stworzyć konkretne przeciwciała przeciwko różnym rodzajom antygenów.

W niektórych przypadkach pacjent otrzymuje szczepionki w ramach standardowej opieki medycznej, a w innych okolicznościach pacjenta szczepi się lub podaje ponowną szczepionkę w celu zbadania jego reakcji po określonej przerwie czasowej. Użycie dwóch różnych rodzajów szczepionek jest konieczne, ponieważ u niektórych pacjentów z nawracającymi infekcjami (oraz prawidłowymi lub zbliżonymi do prawidłowych poziomami immunoglobulin) stwierdzono nieprawidłową odpowiedź na antygeny węglowodanowe, ale normalną odpowiedź na antygeny białkowe. Podczas dojrzewania układu odpornościowego odpowiedź na szczepionki antygenów węglowodanowych pozostaje w tyle za odpowiedzią na szczepionki antygenów białkowych. Interpretacji odpowiedzi na szczepionkę dokonuje lekarz, który stale ma do czynienia z pacjentami z niedoborem odporności.

Dokonanie oceny odpowiedzi immunologicznej u pacjenta przyjmującego immunoglobulinową terapię zastępczą jest o wiele trudniejsze. Dzieje się tak dlatego, że podawane immunoglobuliny są bogate w większość konkretnych przeciwciał, które wytwarza dawca osocza w następstwie otrzymanych szczepień. W przypadku powszechnie stosowanych szczepionek, trudno jest odróżnić przeciwciała, których źródłem jest terapia immunoglobulinami od tych, które same mogły powstać w ciele pacjenta. Aby otrzymać jasną informację z jakim przeciwciałem mamy do czynienia, podaje się pacjentowi szczepionki, których zazwyczaj nie spotyka się wśród ogółu populacji. Rzadkich, nowych antygenów mogą dostarczyć szczepionki przeciwko tyfusowi czy wściekliznie. Należy pamiętać, że u pacjenta z potwierdzoną wcześniej nieprawidłowością w produkcji przeciwciał, wstrzymanie terapii w celu ponownego sprawdzenia poziomów przeciwciał i odpowiedzi na szczepionki nie jest konieczne, a może go niepotrzebnie narazić na ryzyko infekcji w okresie, gdy przerwano leczenie.

Dodatkowymi badaniami wykorzystanymi do oceny pacjentów z niedoborami odporności jest pomiar różnych rodzajów limfocytów we krwi przez oznaczenie ich związkami chemicznymi, które mogą zidentyfikować różne typy komórek. Powszechnie stosowanym testem jest cytometria przepływowa, która identyfikuje komórki B obecne w krwiobiegu (np. komórki dodatnie C19 i C20). Komórka B to limfocyt, który ma zdolność przekształcenia się w producenta przeciwciał. Charakterystyczną cechą niektórych chorób immunologicznych związanych z niedoborem przeciwciał jest brak komórek B (np. w agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X).

W celu potwierdzenia określonej diagnozy wykorzystuje się analizę DNA pod kątem mutacji, które są kojarzone z konkretną chorobą (np. genu kodującego kinazę tyrozynową Brutona [Btk] związanego z agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X). I w końcu w wyspecjalizowanych laboratoriach przeprowadzane są badania, w których wykorzystuje się systemy kultur do oceny produkcji immunoglobuliny w odpowiedzi na szereg różnych bodźców.

Główne kategorie badań - ciąg dalszy

Ocena odporności komórkowej (komórki T)

Laboratoryjna ocena odporności komórkowej (komórki T) skupia się na ustaleniu liczby komórek T i ocenie ich funkcji.

Najprostszym badaniem oceniającym ewentualny spadek lub brak komórek T jest morfologia krwi (CBC) i rozmaz, w celu ustalenia całkowitej liczby limfocytów we krwi. Jest to rozsądny sposób informacji o zmniejszonej liczbie komórek T, ponieważ normalnie stanowią one ok. 3/4 krążących limfocytów we krwi. Zatem zmniejszona liczba limfocytów T zazwyczaj powoduje spadek całkowitej liczby limfocytów. Można to potwierdzić stosując cytometrię przepływową z odczynnikami, które identyfikują albo całą populację komórek T (np. CD3), albo subpopulacje komórek T (np. komórki CD4 i CD8).

Pomiarowi liczby komórek T często towarzyszą badania kultur komórek, które oceniają sprawność funkcjonalną limfocytów T. Najczęściej odbywa się to poprzez pomiar zdolności limfocytów T do reagowania na różnego rodzaju bodźce, w tym mitogeny (np. fitohemaglutynina [PHA]) i antygeny (np. toksoid tężcowy, antygen Candida). Reakcję komórek T na bodźce można zmierzyć obserwując, czy zaczynają się one dzielić i wzrastać (tzw. proliferacja) oraz/lub czy produkują różne mediatory chemiczne zwane cytokinami (np. interferon gamma). Dostępna jest coraz większa różnorodność testów funkcjonalnych służących ocenie funkcji komórek T. Umożliwiają one ilościową ocenę stanu funkcjonalnego komórek T. Pozostaje jednak pewną trudnością zinterpretowanie diagnostycznego znaczenia danych o funkcjonalności komórek T, które plasują się między skrajnościami – znacznie obniżoną oraz zupełnie normalną sprawnością.

Wiele pierwotnych niedoborów odporności jest związanych z wadami genetycznymi. Dotyczy to zwłaszcza ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID), w którym zidentyfikowano ponad 10 różnych przyczyn genetycznych. Można je wszystkie ocenić wykorzystując współczesne metody analizy mutacji i to podejście dostarcza najdokładniejszych narzędzi w celu ustalenia ostatecznej diagnozy.

Ocena odporności neutrofilów

Laboratoryjna ocena neutrofilów zaczyna się od uzyskania serii pomiarów białych krwinek (WBC) wraz ze wzorami odsetkowymi (rozmazami). WBC i wzory odsetkowe określają, czy występuje spadek bezwzględnej liczby neutrofilów (neutropenia). Jest to najczęstszy nieprawidłowy wynik laboratoryjny z historią kliniczną, który wskazuje na wadliwą odporność neutrofilów. Aby wykluczyć cykliczną neutropenię, konieczne jest przeprowadzenie więcej niż jednego oznaczenia WBC.

Dokładna ocena rozmazu krwi jest ważna, aby móc wykluczyć pewne choroby, które są związane z zaburzeniami w strukturze neutrofilów czyli tym, jak wyglądają one pod mikroskopem. Podwyższony poziom IgE może także wskazywać na zespół Hioba (hiper IgE). Jeżeli wyniki wstępnych badań przesiewowych liczby neutrofilów są prawidłowe, wówczas badanie skupia się na dwóch prawdopodobnych pierwotnych zaburzeniach odporności: przewlekłej chorobie ziarniniakowej (CGD) i niedoborze leukocytarnych cząstek adhezyjnych (LAD). W obu tych zaburzeniach występuje prawidłowy lub podwyższony poziom neutrofilów, a każde ma charakterystyczne cechy, które mogą pomóc w odpowiedniej ocenie.

Badania laboratoryjne do diagnozowania CGD opierają się na ocenie najbardziej istotnej funkcji neutrofilów, którą jest zdolność zabijania niektórych bakterii i grzybów przez tworzenie reaktywnych form tlenu. Ta forma obrony organizmu prowadzi do rozpoczęcia procesu o nazwie wybuch tlenowy. Można go zmierzyć za pomocą wielu różnych metod, w tym testem redukcji barwnika zwanym testem redukcji błękitu nitrotetrazolowego (NBT). Bardziej aktualne podejście badawcze wykorzystuje cytometrię przepływową do pomiaru wybuchu oksydacyjnego aktywnych neutrofilów, które zostały obciążone konkretnym barwnikiem (dihydrorodaminę 123 czy DHR), dalej zwaną badaniem DHR. Istnieje jeszcze trzecia ocena stosowana przez niektóre laboratoria, zwana chemiluminescencją. Badanie DHR jest wykonywane od ponad dziesięciu lat i charakteryzuje się ogromną dokładnością w tworzeniu diagnozy. Ze względu na swoją jakość, test ten stał się standardem w większości laboratoriów współpracujących z klinikami,

Główne kategorie badań - ciąg dalszy

które mają regularny kontakt z pacjentami CGD. Najlepszym źródłem informacji o rodzaju CGD jest badanie DHR, ale wymaga ono jeszcze potwierdzenia przez dokładną ocenę zaangażowanego białka lub mutacji powiązanego z nim genu, które leżą u podstaw choroby.

Badanie laboratoryjne pod kątem najczęstszej postaci LAD typu 1 wykorzystuje cytometrię przepływową w celu ustalenia obecności konkretnego białka na powierzchni neutrofilów (i innych leukocytów). Białko to należy do grupy receptorów powierzchniowych, które tworzą integryny beta 2, białka konieczne do prawidłowej motoryki, czyli ruchu neutrofilów. Gdy go zupełnie brakuje lub jego ilość jest obniżona, ruch neutrofilów do miejsca infekcji jest utrudniony, co powoduje znaczny wzrost liczby tych komórek w obiegu.

Laboratoryjna ocena dopełniacza

Najlepszym badaniem przesiewowym na niedobory układu dopełniacza jest test całkowitej aktywności hemolitycznej dopełniacza (CH50). W sytuacjach, gdy występuje wada w jednym składniku dopełniacza, CH50 będzie prawie zupełnie nieobecna. Laboratoria specjalizujące się w dopełniaczu mogą przeprowadzić dodatkowe badania umożliwiające identyfikację konkretnego, wadliwego składnika dopełniacza. Istnieje kilka niezwykle rzadkich chorób, w których występują wady w innym szlaku dopełniacza. Mogą być one wykryte za pomocą testu funkcjonalnego AP 50 ukierunkowanego na ten konkretny szlak.

Podsumowanie

Badania laboratoryjne odgrywają kluczową rolę w ocenie układu odpornościowego. Aby uniknąć błędnej interpretacji, wszystkie wyniki muszą być porównane z odpowiednimi przedziałami odniesienia. Dokładny wywiad lekarski, wywiad rodzinny oraz badanie fizykalne mają decydujące znaczenie w opracowaniu najlepszej strategii oceny laboratoryjnej. Dlatego stanowczo zaleca się właściwe wykorzystanie badań laboratoryjnych. Zazwyczaj zaczyna się od badań przesiewowych, a następnie bardziej skomplikowanych i kosztownych testów, które wybiera się na podstawie wyników badań wstępnych. Zakres badań laboratoryjnych dostępnych do oceny układu odpornościowego stale się poszerza. Częściowo jest to spowodowane rozpoznaniem nowych zespołów klinicznych związanych z nawracającymi i przewlekłymi infekcjami. To właśnie bezpośredni związek między wynikami badań klinicznych, a testami laboratoryjnymi poszerzył naszą wiedzę o chorobach z grupy pierwotnych niedoborów odporności. Kontynuacja tego trendu oraz coraz bardziej zaawansowane badania laboratoryjne pozwolą w przyszłości znaleźć odpowiedzi na pytania dotyczące wciąż poszerzającej się grupy pierwotnych niedoborów odporności.



ROZDZIAŁ

17

Opieka ogólna

Ten rozdział zawiera informacje dotyczące opieki nad pacjentami cierpiącymi na pierwotne niedobory odporności. Znajdują się tu porady dotyczące funkcjonowania pacjentów w szkole, domu, w czasie zabawy czy w pracy. Opisujemy w nim ogólne środki, zarówno te, które zwiększają odporność organizmu na infekcje, jak i te, które ograniczają ryzyko ich nabycia. Dodatkowo omawiamy konkretne infekcje, ich charakterystyczne objawy i terapie wspomagające.

Ogólne zasady opieki zdrowotnej

Żywnienie

Odpowiednia dieta dostarcza substancji odżywczych niezbędnych dla prawidłowego wzrostu i rozwoju, rekonwalescencji i utrzymania w dobrej kondycji. Dobre nawyki żywieniowe są ważne dla wszystkich, ale są szczególnie istotne dla osób z pierwotnymi niedoborami odporności. Złota zasada dzieci potrzebują zbilansowanej diety, aby prawidłowo rosnąć i rozwijać się. Ogólne zalecenia żywieniowe zachęcają do jedzenia różnorodnych pokarmów, utrzymywania idealnej wagi ciała, spożywania odpowiedniej ilości skrobi i błonnika oraz ograniczenia spożycia tłuszczu, cholesterolu, cukru, soli i alkoholu.

Cały czas pojawiają się mody na kolejne diety. Wśród nich zdarzają się i takie, które mają zwiększać odporność immunologiczną i pomagać zwalczyć chorobę. Każdą nietypową dietę trzeba bardzo starannie rozważyć, a decyzję o jej ewentualnym wprowadzeniu podjąć wspólnie z lekarzem. Jedyną pewną, sprawdzoną strategią

żywieniową dla zwiększenia odporności jest zbilansowana dieta i odpowiednie odżywianie.

Specjalne diety zdrowotne

W czasie infekcji, choroby lub nietolerancji pokarmowej, zwykła dieta może wymagać modyfikacji. Porozmawiaj ze swoim lekarzem, aby dowiedzieć się, kiedy specjalne diety są wskazane.

Dieta lekka, oparta na „klarownych” płynach

Dieta opartą na klarownych płynach stosuje się w przypadku poważnej nietolerancji żywności podczas infekcji, choroby, w przypadku nudności, wymiotów i biegunki. Ponieważ dieta ta nie jest wystarczająca pod względem odżywczym, może być stosowana jedynie przez jeden do dwóch dni. Głównym celem diety opartej na podawaniu klarownych płynów jest uzupełnienie utraconych płynów. Do proponowanych płynów należą: roztwory uzupełniające niedobór elektrolitów, takie jak Pedialyte™ i Gatorade™, beztłuszczowy bulion, przefiltrowany rosół z warzyw, przefiltrowane soki cytrusowe, zwykły Jell-O™ i lody owocowe.

Dieta płynna

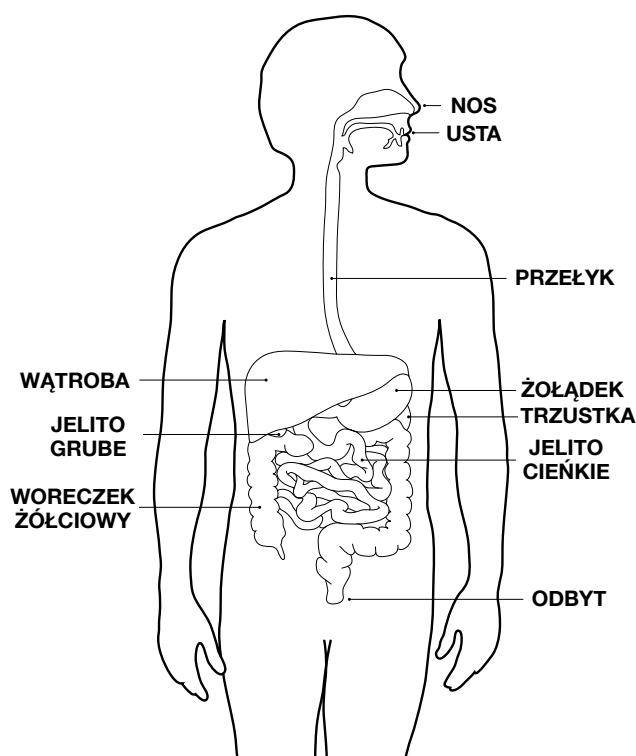
Dieta płynną zaleca się czasem, gdy występuje trudność w przeżuwananiu lub połykaniu pokarmów stałych, np. w zapaleniu gardła lub w okresie przejścia od klarownych płynów do diety normalnej. Jeśli jest właściwie zaplanowana, dieta ta może być spożywana i stosowana przez dłuższy okres. Dieta płynna obejmuje wszystkie pokarmy, które są ciekłe w temperaturze pokojowej i temperaturze ciała. Przykładowymi produktami, które mogą być dodane do tej diety są gotowane na miękko jajka, papki mięsne, owoce i warzywa, lody, koktajle mleczne i zupy kremowe.

Dieta półpłynna

Dieta półpłynna lub łagodna jest stosowana w okresie przejściowym między dietą płynną i regularną. Zalecane są pokarmy łatwe do przeżucia, przełknięcia i strawienia. Unikać należy potraw z dużą zawartością błonnika, bogatych i mocno aromatyzowanych, smażonych i tłustych. W przypadkach, gdy pacjenci nie są w stanie normalnie jeść czy pić, albo gdy mogą jeść, ale nie wchłaniają odpowiednio składników odżywczych z żołądka i jelit, wprowadza się inne procedury, które pozwalają na właściwe odżywianie.

ROZDZIAŁ 17, RYSUNEK 1

Układ pokarmowy



Specjalne procedury żywieniowe

Żywnienie dojelitowe

Żywnienie dojelitowe jest stosowane w przypadku, gdy pacjent z normalnie funkcjonującym układem pokarmowym nie jest w stanie lub odmawia spożywania wystarczającej ilości płynów i pokarmów. Stosuje się je w celu utrzymania nawodnienia i zapewnienia odpowiedniej ilości pokarmów, które zapewnią właściwą porcję energii. Dwie popularne metody dostarczania składników odżywczych dojelitowo to sonda nosowo-żołądkowa i zgłębnik gastrostomijny. Sonda nosowo-żołądkowa polega na poprowadzeniu małej elastycznej rurki z tworzywa sztucznego przez nos do przełyku, a następnie do żołądka. Zalecona ilość płynnego pokarmu, zawierającego niezbędne składniki odżywcze, jest podawana przez rurkę w sposób ciągły lub w regularnych odstępach czasu. Zgłębnik gastrostomijny wprowadza się do żołądka lub jelita cienkiego.

Suplementy diety

Należy wziąć pod uwagę liczne dostępne suplementy diety. Obejmują one szeroką gamę witamin, zamienników posiłków, preparatów ziołowych i roślinnych, probiotyków i leków stosowanych w naturopatii. Wiele z nich jest reklamowanych jako poprawiające różne aspekty naszego zdrowia. Zalecana jest wyjątkowa

Całkowite żywienie pozajelitowe

Całkowite żywienie pozajelitowe (TPN lub hyperalimentacja dożylna) jest terminem używanym do opisanie metod dostarczania wszystkich niezbędnych składników odżywczych, płynów i kalorii bezpośrednio do krwi. Całkowite żywienie pozajelitowe stosowane jest w celu utrzymania żywienia u bardzo chorych pacjentów, niedożywionych lub tych, których funkcje przewodu pokarmowego są niewystarczające. Roztwór TPN zazwyczaj zawiera białko, węglowodany, elektrolity, witaminy, wodę i pierwiastki śladowe. Tłuszcze mogą być podawane w osobnym roztworze. Do aplikowania roztworów dużą żyłą stosuje się różne rodzaje cewników dożylnych. Składniki pokarmowe wprowadzane są bezpośrednio do krwi z pominięciem żołądka i układu pokarmowego.

ostrożność przy dodawaniu takiego typu terapii do stosowanej diety. Co ważne, niektóre z suplementów mogą nawet być szkodliwe lub wchodzić w bezpośrednią reakcję z lekami przyjmowanymi na receptę. Wprowadzenie tego typu leczenia należy każdorazowo omówić z lekarzem.

Higiena

Stosowanie ogólnych zasad higieny jest niezbędne w przypadku pacjentów z niedoborami odporności i ich rodzin. Mycie rąk przed posiłkami, po powrocie do domu i po skorzystaniu z toalety powinno stać się rutyną. Należy pamiętać, że mycie rąk staje się skuteczne, gdy dłonie myjemy energicznie mydłem i wodą przez przynajmniej 15 sekund - spróbujcie kiedyś odmierzyć czas. Skuteczną alternatywą dla mydła i wody są także oparte na alkoholu żele. Mają one tę zaletę, że neutralizują zarazki, można je ze sobą nosić i są szybkie w użyciu. Regularne stosowanie żelu do rąk wykazało zmniejszenie występowania przeziębień u zdrowych osób. Nie ma powodu, by sądzić, że inaczej wpłynęłoby na osoby z pierwotnymi niedoborami odporności. Osobno pakowane i jednorazowe chusteczki do rąk to z kolei doskonale rozwiązanie do szkolnej stołówki i podczas wycieczki.

Do podstawowych zasad higienicznych w przypadku małych dzieci warto dodać mycie

zabawek raz na jakiś czas. W przypadku ran i zadrapań należy pamiętać o właściwym oczyszczaniu i stosowaniu kremu antybakteryjnego.

Niektóre osoby z pierwotnymi niedoborami odporności mają skłonności do próchnicy zębów. Należy regularnie odwiedzać dentystę oraz pamiętać o właściwym szczotkowaniu zębów i stosowaniu nici dentystycznej.

Chorzy z pierwotnymi niedoborami odporności powinni unikać kontaktu z osobami, u których występuje infekcja. W okresach epidemii grypy, pacjenci z ciężkim złożonym niedoborem odporności oraz osoby, u których rozwinęło się znaczne uszkodzenie płuc, powinni unikać zatłoczonych miejsc, takich jak centra handlowe i kina.

Ćwiczenia fizyczne

Pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności powinno się zachęcać do udziału w ćwiczeniach odpowiednich dla ich wieku. Hobby i sporty rozwijają sprawność fizyczną i stanowią znakomite ujęcie dla energii i stresu. Pływanie, jazda na rowerze, bieganie i spacerowanie wspomagają pracę płuc, rozwój mięśni, siłę fizyczną i wytrzymałość. Ogólnie rzecz biorąc ludzie, którzy są sprawni fizycznie i regularnie ćwiczą chorują mniej niż ludzie, którzy tego nie robią. Niektóre badania wykazały nawet, że u osób, które ćwiczą

regularnie, układ odpornościowy jest silniejszy. Choć nie zbadano tego na grupie chorych na pierwotne niedobory odporności, ćwiczenia mogą dać radość, satysfakcję i stać się pożytecznym elementem planu dnia.

Niektórzy pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności mogą mieć problemy z kontrolowaniem krwawienia. W tych przypadkach należy omówić z lekarzem typy ćwiczeń, w których pacjent może bezpiecznie uczestniczyć.

Sen

Sen jest niezbędnym warunkiem dobrego stanu zdrowia. Ważna jest odpowiednia ilość snu zapewniana konsekwentnie każdej nocy. Chociaż nie ma szczegółowych badań dotyczących nawyków związanych ze snem, przeprowadzonych na osobach z niedoborami odporności, nieregularna ilość snu może mieć wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego. Dlatego bardzo ważne jest, aby traktować sen jak część programu terapeutycznego. Oto kilka wskazówek, co zrobić, by jak najlepiej wykorzystać sen dla swojego zdrowia:

- 1) chodź spać i wstawaj mniej więcej o tej samej porze każdego dnia;
- 2) staraj się unikać późnego chodzenia spać;
- 3) unikaj wieczornego spożywania kofeiny (np. w kawie, napojach gazowanych czy herbacie);
- 4) staraj się minimalizować potencjalne zakłócenia w nocy;
- 5) unikaj długich drzemek w ciągu dnia, które mogłyby kolidować z regularnym harmonogramem godzin snu;
- 6) planuj swój harmonogram tak, aby uwzględnić ilość snu odpowiednią dla wieku.

Dzieci w wieku trzech lat i młodsze wymagają również drzemki w ciągu dnia. Powinno się ją uwzględnić w harmonogramie snu (patrz tabela).

Sen nocny odpowiedni dla wieku

(na podstawie Pediatrics 2003 tom III, str 302-307)

Wiek	Średnia długość snu w nocy (w godzinach)	Średnia długość snu w dzień (w godzinach)
6 mies.	11	3 1/2
1rok	12	2
2 lata	11 1/2	2
3 lata	11	2
4 lata	11	1
6 lat	11	0
8 lat	10 1/2	0
10 lat	10	0
13 lat	9	0
16 lat	8	0

Stres

Powszechny pogląd, że ludzie chorują częściej, gdy mają podwyższony poziom stresu, jest poparty danymi naukowymi. Niektóre badania wskazują, że stres wpływa negatywnie na układ odpornościowy. Istnieją badania, które potwierdzają, że ograniczenie stresu może poprawić funkcje obronne organizmu. Część sposobów na ograniczenie stresu nie wiąże się z dodatkowym ryzykiem, warto więc rozważyć ich

wprowadzenie. Należą do nich masaż leczniczy, biofeedback, medytacja i hobby. Rozważając lub wybierając konkretne metody walki ze stresem, warto zasięgnąć opinii lekarza lub zespołu opieki zdrowotnej - niektóre z metod mogą być dostępne w ramach ubezpieczenia zdrowotnego. Regularne ćwiczenia i sen są prawdopodobnie najważniejszymi ze środków redukujących stres i powinny być traktowane poważnie.

Ogólna opieka w konkretnych chorobach

Ten dział zawiera podstawowe informacje na temat niektórych chorób, w których pacjenci zazwyczaj nie wymagają hospitalizacji. Znajdują się tu definicje terminów medycznych związanych z tymi chorobami, ich opis oraz charakterystyczne objawy. Uwzględniliśmy również ogólne środki wspomagające, których celem jest złagodzenie objawów i zapobieganie powikłaniom.

Choroby te pogrupowano według układów ciała, których dotyczą. Są to: narząd wzroku (oczy), narząd słuchu (uszy), układ oddechowy (nos, gardło, płuca) i pokarmowy (żołądek, jelita). W opiece nad pacjentem z pierwotnymi niedoborami odporności szczególnie ważne są komunikacja i właściwy nadzór lekarski w okresie każdej choroby. Należy zgłaszać wszystkie, nawet drobne choroby, ponieważ mogą one mieć wpływ na terapię zapobiegawczą, którą lekarz uzna za konieczną (np. immunoglobuliny, antybiotyki).

Celem leczenia i opieki wspomagającej w przypadku pacjenta z pierwotnym niedoborem odporności jest ograniczenie częstotliwości infekcji, zapobieganie powikłaniom oraz niedopuszczenie, aby ostra infekcja przeszła w stan chroniczny.

Pacjent, rodzina i lekarz muszą współpracować jak zespół. Tylko wtedy uda się zrealizować przyjęte założenia terapeutyczne.

Narząd wzroku

Zapalenie spojówek

Zapalenie spojówek, tzw. różowe oko, to zapalenie lub infekcja wyściółki powieki i błony pokrywającej zewnętrzną warstwę gałki ocznej, czyli spojówki. Wywołać ją mogą bakterie, wirusy lub drażniące substancje chemiczne, takie jak dym czy mydło. Zapalenie spojówek może wystąpić samodzielnie lub towarzyszyć innym chorobom, takim jak przeziębienie. Najczęstsze objawy związane z zapaleniem spojówek to zaczerwienienie i obrzęk powiek, łzawienie i wydzielanie ropy. Towarzyszy im swędzenie, pieczenie i dyskomfort w kontakcie ze światłem. Zdarza się, że rano powieki są sklezione zaschniętą w nocy wydzieliną. Najłatwiej pozbyć się jej przykładając do każdego oka szmatkę zmoczoną w ciepłej wodzie. Po kilku minutach należy delikatnie oczyścić każde oko, zaczynając od wewnętrznego kącika, a kończąc na zewnętrznym. Każda osoba, która ma kontakt z wydzieliną z oczu, powinna skrupulatnie myć ręce, aby zapobiec rozprzestrzenieniu się infekcji. W przypadku zapalenia spojówek, konieczna

może się okazać wizyta u lekarza w celu ustalenia typu zapalenia oraz wymaganego rodzaju leczenia.

Narząd słuchu

Zapalenie ucha środkowego

Zapalenie ucha środkowego najczęściej wywołują wirusy. Ucho środkowe jest połączone z tylną częścią gardła i nosem małą rurką zwaną trąbką Eustachiusza. U niemowląt i małych dzieci rurka jest krótsza i bardziej prosta niż u dorosłych, co umożliwia bakteriom i wirusom łatwy dostęp do ucha środkowego. W niektórych infekcjach i alergiach, rurka może puchnąć, a nawet zamknąć się, uniemożliwiając odpływ z ucha środkowego. Charakterystycznym objawem związanym z zapaleniem ucha środkowego jest ból, spowodowany podrażnieniem zakończeń nerwowych w uchu objętym zapaleniem. Niemowlę lub małe dziecko może sygnalizować ból płaczem, przewracaniem głowy czy ciągnięciem za zainfekowane ucho lub uszy. Starsze dziecko czy dorosły często opisują ból jako ostry i kłujący. Czasami pojawiają się także niepokój, rozdrażnienie, gorączka, nudności oraz wymioty. Ciśnienie w błonie bębenkowej zainfekowanego ucha wzrasta, gdy pacjent znajduje się w pozycji poziomej. To wyjaśnia, dlaczego ból nasila się w nocy, często budząc chorego. Zwiększone ciśnienie płynu powoduje zaostrenie bólu, może nawet doprowadzić do pęknięcia błony bębenkowej. Pojawienie się ropy czy krwawego wycieku w kanale słuchowym jest sygnałem prawdopodobnego pęknięcia błony bębenkowej. Pęknięcie błony bębenkowej zmniejsza dolegliwości bólowe, ale ustępujący ból nie oznacza końca infekcji. Za każdym razem, gdy występuje podejrzenie infekcji usznej, pacjenta powinien zbadać lekarz. Rozpoczęcie terapii antybiotykowej pozwala powstrzymać infekcję i uniknąć uszkodzenia słuchu. Zdarza się, że lekarz przepisuje środki zmniejszające przekrwienie w celu obkurczenia błony śluzowej, wspomagając lepszy odpływ z ucha środkowego. Po około dziesięciu dniach zazwyczaj przeprowadza się badanie kontrolne, w czasie którego sprawdza się czy infekcja jest wyleczona i czy za błoną bębenkową nie zalega płyn.

Ogólna opieka w konkretnych chorobach - ciąg dalszy

Układ oddechowy

Przedstawione poniżej schorzenia układu oddechowego opisaliśmy pod kątem definicji i objawów. Ogólna opieka nad pacjentem w czasie tych chorób jest podobna, dlatego omówiliśmy ją wspólnie na końcu tego działu.

Nieżyt nosa

Nieżyt nosa to termin, którym opisuje się zapalenie błony śluzowej nosa. Zazwyczaj wywołują go bakterie, wirusy, drażniące substancje chemiczne oraz/lub alergen. Do objawów należą kichanie, trudności w oddychaniu przez nos oraz wydzielina z nosa, która może być bardzo różna, od rzadkiej i wodnistej do gęstej i żółtej lub zielonej.

Zapalenie gardła

Mianem zapalenia gardła określa się stan zapalny gardła (ból gardła). Zwykle powodują go infekcje bakteryjne lub wirusowe. Objawy obejmują uczucie łaskotania w tyle gardła oraz trudności w przełykaniu. Temperatura może być normalna lub podwyższona. Ból gardła wywołany przez streptococcus (angina) w rzadkich przypadkach może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak gorączka reumatyczna. W przypadku bólu gardła należy skontaktować się z lekarzem.

Ostre zapalenie zatok

Terminem ostre zapalenie zatok określa się zapalenie jednej lub kilku zatok (patrz rysunek 2). Zatoki to małe przestrzenie pokryte błoną śluzową, znajdujące się w kościach twarzy otaczających jamę nosową. Uważa się, że rolą zatok jest zmniejszenie wagi czaszki oraz nadanie głosowi rezonansu i barwy. Podstawową przyczyną zapalenia zatok jest zablokowanie normalnych tras drenażu zatok i rozprzestrzenienie się infekcji z nosa. Charakterystycznymi objawami są ból głowy, bóle w czole i kościach policzkowych oraz tkliwość tych miejsc. Czasem pojawia się ból w okolicach oczu i ból zębów szczęki. Ból głowy oraz inne odczucia bólowe związane z zapaleniem zatok są szczególnie nasilone rano, ze względu na wydzieliny gromadzące się w zatokach podczas snu. Przebywanie w pozycji pionowej w ciągu dnia ułatwia drenaż zatok, zapewniając chwilową ulgę. W zależności od ilości wydzieliny z nosa, może również wystąpić kaszel, podrażnienie gardła, nieświeży oddech oraz zmniejszenie apetytu. Temperatura może się mieścić w granicach normy lub lekko ją przekraczać. Powtarzające się lub przedłużone epizody ostrego zapalenia zatok

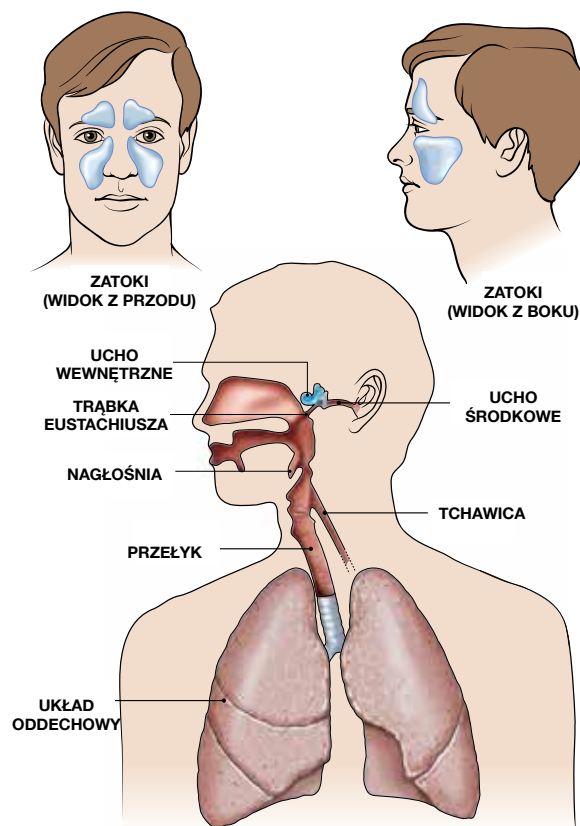
mogą prowadzić do przewlekłego zapalenia zatok.

Krup

Krup jest ogólnym terminem używanym do opisu występującej u dzieci infekcji, która powoduje zwężenie dróg oddechowych prowadzących do płuc, takich jak krtań, tchawica i oskrzela. Krup może być wywołany przez wirusy lub bakterie. Temperatura dziecka może być normalna lub lekko podwyższona. Krup może wystąpić nagle lub rozwijać się stopniowo. W niektórych przypadkach choroba ma swój początek w nocy, gdy dziecko budzi „szczekający” kaszel. Oddychanie jest utrudnione z powodu zwężenia tchawicy. Krup może być przerażającym doświadczeniem zarówno dla rodziców, jak i dziecka. Niestety, niepokój dziecka może zwiększyć nasilenie objawów. Ważne jest, aby rodzice zachowali spokój i dodawali dziecku jak najwięcej otuchy.

ROZDZIAŁ 17; RYSUNEK 2

Typowe miejsca infekcji



Ogólna opieka w konkretnych chorobach - ciąg dalszy

Zawsze poinformuj lekarza, gdy podejrzewasz, że dziecko ma krup. Lekarz może zalecić natychmiastową wizytę.

Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych (przeziębienie)

Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych, czyli przeziębienie, jest ostrym zapaleniem górnych dróg oddechowych, tj. nosa i gardła lub nosogardła. Wczesne objawy to suche uczucie łaskotania w gardle, następnie kichanie, kaszel i zwiększona ilość wydzieliny z nosa. Mogą też wystąpić objawy zmęczenia, dreszcze, gorączka, ogólne bóle i dyskomfort.

Grypa

Terminu grypa używa się do opisu bardzo zakaźnej choroby układu oddechowego, którą wywołują trzy spokrewnione wirusy. Grypa może wystąpić w sporadycznych przypadkach lub jako epidemia. Do epidemii grypy dochodzi zwykle co dwa, do czterech lat. Nowych zachorowań przybywa ze względu na krótki okres inkubacji. Okres inkubacji obejmuje czas między kontaktem osoby z czynnikiem zakaźnym do momentu wystąpienia objawów choroby. Do objawów grypy należą nagle wystąpienie wysokiej gorączki, dreszcze, ból głowy, osłabienie, zmęczenie, nieżyt nosa i ból mięśni. W jednej z postaci grypy mogą się również pojawić wymioty i biegunka.

Ostre zapalenie oskrzeli

Ostre zapalenie oskrzeli jest zapaleniem głównych odgałęzień tchawicy. Często towarzyszy ono lub występuje po infekcji górnych dróg oddechowych, takiej jak przeziębienie. Do objawów należą gorączka i kaszel. Na początku kaszel jest suchy, ale stopniowo przechodzi w mokry z odkrztuszaniem śluzu.

Zapalenie płuc

Zapalenie płuc jest ostrą infekcją płuc. Mogą je wywołać bakterie, wirusy i grzyby. Objawy obejmują dreszcze, wysoką temperaturę, kaszel i ból klatki piersiowej przy oddychaniu i kasłaniu. W niektórych przypadkach mogą również wystąpić nudności, wymioty oraz biegunka. Pacjenci, u których rozwinie się zapalenie płuc, muszą znaleźć się pod opieką lekarską. Istnieje bowiem możliwość wystąpienia trwałego uszkodzenia płuc, jeśli nie wprowadzi się skutecznego leczenia.

Ogólna opieka nad pacjentem z chorobą układu oddechowego

Leczenie infekcji układu oddechowego skupia się na łagodzeniu objawów i zapobieganiu powikłaniom. Lekarz może przepisać leki obniżające gorączkę i zmniejszające dolegliwości bólowe. W przypadku infekcji pochodzenia bakteryjnego przepisuje się antybiotyki, które pozwalają kontrolować przebieg infekcji oraz zapobiegają powikłaniom. Czasem przepisuje się leki usprawniające przepływ wydzieliny śluzowej. Wprowadza się leki zmniejszające przekrwienie, co prowadzi do obkurczenia obrzęku błony śluzowej. Podczas infekcji pacjent powinien przyjmować dużo płynów, przy czym ważne jest picie różnego rodzaju napojów. Napoje podawane z pokruszonym lodem mogą działać kojąco na ból gardła. Natomiast ciepłe płyny, takie jak herbata, mogą pomagać w udrożnieniu nosa i rozluźnieniu ucisku w klatce piersiowej.

W ostrej fazie każdej choroby może początkowo wystąpić utrata apetytu. W tym czasie chorego nie należy zmuszać do jedzenia ani proponować mu dużych posiłków. W zamian lepiej jest podać małe porcje płynnych i miękkich pokarmów w mniejszych odstępach czasu. Gdy apetyt wraca, wprowadzamy dietę wysokokaloryczną, wysokobiałkową w celu uzupełnienia białka utraconego w ostrej fazie choroby (patrz dział w tym rozdziale zatytułowany Żywienie).

Do ogólnych środków łagodzących należy płukanie ust zwykłą wodą w regularnych odstępach czasu. Złagodzi to uczucie suchości oraz „niesmaku”, które często towarzyszą chorobie i oddychaniu przez usta. W zwiększeniu wilgotności w pomieszczeniu pomaga nawilżacz. Jeżeli korzystasz z nawilżacza, pamiętaj o utrzymaniu go w czystości, aby zapobiec zanieczyszczeniu pleśnią i bakteriami. Warstwa wazeliny może przynieść ulgę i ochronę podrażnionym wargom i nosowi. Wahaniami temperatury ciała mogą wiązać się z okresami wzmożonej potliwości. Pościel zmieniaj tak często, jak to konieczne. Chroń przy tym dziecko przed przeciągami i chłodem. I wreszcie pamiętaj jak ważny jest odpoczynek. Jeśli uporczywy kaszel lub wydzielina z nosa zakłócają sen, spróbuj podeprzeć głowę i ramiona dodatkowymi poduszkami.

W czasie infekcji ważne jest przestrzeganie zasad higieny. Chorzy powinni pamiętać o zasłanianiu ust i nosa w czasie kichania i kaszlu. Brudne chusteczki powinny być natychmiast

Ogólna opieka w konkretnych chorobach - ciąg dalszy

wyrzucane. Konieczne jest częste mycie rąk w celu niedopuszczenia do rozprzestrzeniania się infekcji. W niektórych przypadkach zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc, w zależności od wieku i poziomu zrozumienia, należy zachęcać do kaszlu i głębokiego oddychania w regularnych odstępach czasu. Kaszel chroni płuca przez usunięcie śluzu i obcych cząsteczek z dróg oddechowych. Głęboki oddech ułatwia pełne rozszerzenie płuc, zmniejszając ryzyko dalszych powikłań. W niektórych sytuacjach lekarz może zlecić drenaż ułożeniowy klatki piersiowej, fizjoterapię klatki piersiowej lub drenaż ułożeniowy zatok.

Układ pokarmowy

Biegunka

Biegunka charakteryzuje się częstymi, luźnymi, wodnistymi stolcami. Mogą ją wywoływać infekcje wirusowe, bakteryjne lub pasożytnicze. Zdarza się, że jest konsekwencją przyjmowania niektórych leków. Biegunka może mieć przebieg od łagodnego do ciężkiego. To czy jest łagodna czy ciężka, zależy od częstotliwości wypróżnień, ich objętości, stopnia zwartości, występowania lub braku gorączki i tego, ile płynu dziecko lub dorosły jest w stanie przyjąć i zatrzymać. Negatywne następstwa biegunki są związane z ilością utraconych płynów ustrojowych i postępującego odwodnienia. Szczególnie zagrożone są niemowlęta i małe dzieci.

Do objawów odwodnienia należą:

- słabsza elastyczność skóry
- suche, spierzchnięte wargi, usta i język
- Pragnienie
- ograniczone wydalanie moczu
- U niemowląt, obniżone, zapadnięte ciemiączka, gdy dziecko znajduje się w pozycji leżącej
- zapadnięte oczy
- zmiany w zachowaniu, począwszy od wzrostu niepokoju do skrajnej słabości

Ogólna opieka w przypadku biegunki koncentruje się na uzupełnieniu utraconych płynów ustrojowych oraz zapobieganiu odwodnieniu. Gdy biegunka jest łagodna, utratę płynów mogą zrekompensować zmiany w diecie oraz zwiększone spożycie płynów. Lekarz może zalecić podawanie niemowlęciu lub dziecku klarownych płynów. Jeśli klarowne płyny są tolerowane (brak wymiotów), a częstotliwość i objętość wypróżnień spada, może być wskazane podawanie rozcieńczonych odżywek lub mleka. Niemowlęciu ulgę może przynieść smoczek, ponieważ ssanie łagodzi skurcze brzucha. Odbijanie pomoże usunąć połknięte powietrze. Starszym dzieciom i dorosłym podaje się do picia słabą

herbatę, Gatorade TM, bulion i "wygazowane" napoje bezalkoholowe. Przy nudnościach i wymiotach, starszemu dziecku i dorosłemu można podawać pokruszony lód lub lody wodne. Pamiętaj, by płyny podawać powoli i w małych ilościach - przyjmowane zbyt szybko, w zbyt dużej ilości mogą wywołać wymioty. Jeżeli pacjent toleruje wprowadzone napoje, stopniowo, małymi łykami wprowadzamy inne płyny. Powoli dodajemy do diety produkty neutralne smakowo, takie jak płatki ryżowe, jogurt i biały ser o niskiej zawartości tłuszczu (patrz dział Żywnienie).

Do ogólnych środków łagodzących należy również smarowanie okolicy odbytnicy wazeliną kosmetyczną. Zabieg pozwala ochronić skórę i zmniejszyć podrażnienie spowodowane częstymi wypróżnieniami stolca biegunkowego. Zabrudzone pieluchy i ubrania trzeba natychmiast zmieniać. Chore, starsze dziecko czy dorosły powinni regularnie płukać usta wodą. Pomaga to załagodzić spowodowaną chorobą suchość w ustach i „niesmak”, co jest szczególnie ważne po wymiotach. W przypadku biegunki zakaźnej wprowadzamy działania, które ograniczą ryzyko rozprzestrzenienia się choroby. Podstawową zasadą jest częste mycie rąk przez wszystkich domowników. Przenoszenie infekcji na naczyniach ograniczymy proponując choremu korzystanie z jednorazowych kubków, naczyń i sztućców. Zarazki mogą się przenosić przez brudne pieluchy, ubrania i zużytą pościel. Dlatego należy je trzymać osobno i pracować oddzielnie od innych rzeczy rodziny. Jak najczęściej trzeba czyścić łazienki roztworem dezynfekującym.

Korzystanie z Internetu

W dobie coraz większego dostępu do Internetu, coraz więcej pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności i ich rodzin może korzystać z zasobów tego medium. Zachęcamy jednak do rozsądnego wyboru informacji na temat choroby. W Internecie rzeczywiście można znaleźć prawie wszystkie dane naukowe, które pomagają w prowadzeniu fachowej opieki nad pacjentami z pierwotnymi niedoborami odporności. Poza nimi jest jednak prawie tyle samo osobistych opinii i niesprawdzonych źródeł. Porozmawiajcie ze swoim lekarzem i zespołem opieki zdrowotnej o tym, gdzie można znaleźć wiarygodne informacje w Internecie oraz jak zinterpretować te, które być może już znaleźliście.



ROZDZIAŁ

18

Leczenie pierwotnych niedoborów odporności

Istnieje kilka swoistych terapii medycznych, dostępnych dla pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Skuteczne terapie są dla większości pacjentów rzeczywistością, poprawiają ich stan i pozwalają na aktywne życie, karierę zawodową i posiadanie rodziny.

Wprowadzenie

W tym rozdziale opisujemy pięć uznanych terapii: immunoglobulinową terapię zastępczą, przeszczep komórek macierzystych, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, interferon gamma oraz terapię zastępczą przy niedoborze dezaminazy

adenozyny. Opisujemy także eksperymentalną terapię, czyli terapię genową. Ich szczególne wskazania, dawki i schematy leczenia powinny być każdorazowo omówione z lekarzem.

Terapia immunoglobulinowa

Termin immunoglobulina odnosi się do frakcji osocza, która zawiera immunoglobuliny czyli przeciwciała. Immunoglobulinowa terapia zastępcza może przynieść korzyść osobom, które nie są w stanie wyprodukować odpowiedniej ilości immunoglobuliny, np. pacjentom z agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X, pospolitym zmiennym niedoborem odporności, zespołem hiper-IgM czy innymi formami hipogammaglobulinemii. Ważne jest zrozumienie, że immunoglobulina, którą podaje się pacjentowi tylko częściowo zastępuje tę, którą powinien wytwarzać organizm. Niestety nie powoduje, że układ odpornościowy pacjenta rozpocznie własną produkcję. Immunoglobulina zapewnia tylko tymczasową ochronę. Większość przeciwciał, czy to produkowanych przez układ odpornościowy pacjenta, czy podanych w formie immunoglobuliny, zostaje wykorzystana lub "zmetabolizowana" przez organizm. Około 1/2 z podanych przeciwciał ulega metabolizmowi w ciągu 3 do 4 tygodni. Dlatego konieczne są kolejne dawki, podawane w regularnych odstępach czasu. W zależności od sposobu podania, można to robić poprzez infuzje podskórne, nawet co 2 lub 3 dni, lub większe infuzje dożylnie, raz na 3 lub 4 tygodnie. Ponieważ immunoglobulinowa terapia zastępcza uzupełnia jedynie brakujący produkt końcowy, ale nie koryguje wad w produkcji przeciwciał, podawanie jej jest zazwyczaj konieczne przez całe życie pacjenta.

Jak wyjaśniono w innych rozdziałach tego podręcznika (patrz rozdział Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności), limfocyty B dojrzewają do postaci komórek plazmatycznych, które wytwarzają przeciwciała i uwalniają je do krwiobiegu. U każdej zdrowej osoby istnieją dosłownie miliony różnych przeciwciał. Ponieważ jednak istnieje wiele różnych zarazków, żaden człowiek nie ma przeciwciał dla każdego zarazka. Najlepszym sposobem na zapewnienie, żeby immunoglobulina zawierała szeroką gamę przeciwciał, jest połączenie czy zebranie krwi od wielu osób.

Komercyjne przygotowanie immunoglobuliny, które można podawać pacjentom z pierwotnymi

niedoborami odporności, wymagają wcześniejszego jej oczyszczenia (wyodrębnienia) z osocza, czyli z płynnej części krwi zdrowych osób. Każdy dawca musi być zaakceptowany jako dawca krwi, zgodnie ze ścisłymi zasadami. Dawcy są badani pod kątem odbytych podróży i zachowań, które mogłyby zwiększyć ryzyko nabycia choroby zakaźnej. Krew, czy też osocze każdego dawcy dokładnie bada się w celu wykrycia chorób zakaźnych, takich jak AIDS lub wirusowe zapalenie wątroby, a każda próbka, wobec której istnieje choćby podejrzenie zakażenia jedną z tych chorób, jest odrzucana. Osocze pobiera się od dziesiątek tysięcy dawców, a następnie łączy. Pierwszym krokiem w produkcji immunoglobuliny jest usunięcie wszystkich czerwonych i białych krwinek. Często robi się to zaraz po pobraniu krwi z ramienia dawcy w procesie zwanym plazmaferazą, w którym czerwone i białe krwinki wracają z powrotem prosto do dawcy. Następnie immunoglobulinę pozyskuje się chemicznie z płynnego osocza. Ekstrakcja immunoglobulin realizowana jest w kilku etapach, zazwyczaj przy pomocy alkoholu. W wyniku tego procesu oczyszczone zostają przeciwciała z klasy immunoglobulin G (IgG), a w produkcie końcowym pozostają tylko śladowe ilości IgA i IgM (patrz rozdział Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności). Proces oczyszczania usuwa białka krwi inne niż IgG. Jest przy tym bardzo skuteczny w niszczeniu wirusów i innych zarazków, które mogą znajdować się we krwi.

Po raz pierwszy immunoglobulinę użyto do zapobiegania chorobom zakaźnym w czasie II wojny światowej, ale w pierwotnym niedoborze odporności po raz pierwszy zastosowano ją w 1952 r.

Aż do początku lat 80. jedyną dostępną formą podania leku było wstrzyknięcie głęboko do mięśnia - iniekcja domięśniowa. Preparaty immunoglobulinowe do wstrzyknięć domięśniowych są nadal stosowane w celu podniesienia poziomu przeciwciał po okresie ekspozycji na niektóre określone choroby, takie jak odra, zapalenie wątroby lub przed podróżą do miejsc, w których choroby te są rozpowszechnione. Ilość immunoglobuliny potrzebna do zapobiegania tym chorobom jest

Tęrapia immunoglobulinowa - ciąg dalszy

niewielka, jedynie pięć ml (jedna łyżeczka). Niestety, pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności wymagają częstszych zastrzyków z dużo większymi dawkami immunoglobuliny. Domięśniowe zastrzyki miały dwie podstawowe wady - były bardzo bolesne i dostarczały tylko niewielkiej ilości potrzebnych immunoglobulin. Po prostu wewnątrz mięśnia nie było więcej miejsca.

Na początku lat 80. XX wieku opracowano procesy produkcyjne, które umożliwiały bezpieczne wstrzykiwanie preparatów immunoglobulinowych dożylnie. Obecnie dostępnych jest kilka zarejestrowanych preparatów immunoglobulinowych do dożylniej aplikacji. W przeważającej części produkty odpowiadają sobie pod względem aktywności przeciwciał. Wykazują jednak drobne różnice, które mogą stać się wskazaniem do leczenia u konkretnej osoby. Większość produktów, podawanych dożylnie zawiera pewien rodzaj cukru lub aminokwasów, które pomagają zachować cząsteczki IgG oraz nie dopuszczają do sklejania się ich i tworzenia zbitków, co mogłoby powodować poważne skutki uboczne. Chociaż te dodatki są nieszkodliwe dla większości ludzi, niektóre z nich mogą u konkretnych osób powodować problemy. Lekarz prowadzący jest najlepszym źródłem informacji o tym, który produkt jest dla Was najlepszy. Infuzje dożylnie są zazwyczaj podawane raz na trzy lub cztery tygodnie. Przyjmowanie preparatów dożylnych powoduje bardzo wysoki, „szczytowy” poziom IgG we krwi zaraz po przyjęciu dawki i może dać stosunkowo niski poziom IgG we krwi, na poziomie minimum tuż przed terminem kolejnej aplikacji.

Inną drogą podawania immunoglobuliny jest wstrzyknięcie jej, dość wolno, bezpośrednio pod skórę. Ta forma aplikacji jest znana jako infuzja podskórna. Wykonuje się ją o wiele mniejszą igłą niż w przypadku toczenia dożylnego. Podawanie leku odmierza mała pompa, którą można nosić na pasku. Leczenie podskórne jest alternatywą dla tych pacjentów, u których występują trudności z dostępem do żyły oraz dla tych, u których zdarzają się negatywne reakcje na immunoglobulinę dożylną.

Infuzje podskórne są zazwyczaj podawane raz lub dwa razy w tygodniu przez pacjenta, rodzica czy partnera w domu. Ponieważ immunoglobulinę podaje się częściej, jednorazowe dawki są mniejsze niż w przypadku terapii dożylniej, zatem poziomy szczytowe i minimalne się wyrównują. Terapia podskórna jest odpowiednia dla pacjentów, u których występują skutki uboczne wywołane wysokimi poziomami szczytowymi, a także dla tych, którzy czują się „wykończeni” jeszcze

przed terminem kolejnej dawki dożylniej. Infuzję podskórną stosuje się także u pacjentów, którym trudno rozpocząć terapię dożylną i takich, którzy wolą leczyć się sami w domu według własnego harmonogramu.

Oczyszczone immunoglobuliny są stosowane od prawie 50 lat i mają doskonałe wyniki w zakresie bezpieczeństwa. Nigdy nie było przypadku AIDS z powodu stosowania immunoglobuliny. Jednakże w 1993r, zanim pojawiły się dobre badania na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu C, nastąpił wybuch wirusowego zapalenia wątroby typu C kojarzony z jednym z preparatów immunoglobulinowych. Od tamtej pory wobec wszystkich preparatów immunoglobulinowych podejmuje się działania, których celem jest zniszczenie wirusów, takich jak wirus HIV czy wirusowe zapalenie wątroby. W niektórych procesach immunoglobulina jest traktowana rozpuszczalnikiem i detergentem, co pozwala rozpuścić powłoki wirusów. W innych przypadkach pasteryzuje się ją ciepłem lub wykorzystuje kwas do zniszczenia wirusów. Badania potwierdziły, że opisane metody niszczą wszystkie wirusy HIV i zapalenia wątroby. Większość producentów stosuje je wobec każdej partii leku, aby zminimalizować ryzyko przedostania się jakichkolwiek wirusów.

Większość pacjentów bardzo dobrze toleruje dożylnie produkty immunoglobulinowe. Podaje się je na terenie placówki medycznej. Typowa infuzja trwa od dwóch do czterech godzin. Tempo podawania leku jest zależne od pacjenta - niektórzy tolerują szybszą aplikację, u innych przyjęcie dawki IgG trwa dłużej. Produkty dożylnie pozwalają na podawanie większych dawek immunoglobulin niż w aplikacji domięśniowej. W rzeczywistości można podać dawki, które są wystarczająco duże, aby utrzymać poziom IgG w zakresie normy, nawet tuż przed następną infuzją, gdy poziom jest najniższy. U większości pacjentów infuzje dożylnie nie powodują efektów ubocznych, ale czasem pojawiają się stany podgorączkowe lub bóle głowy. Te objawy łagodzi się lub eliminuje zupełnie zmniejszając tempo aplikacji immunoglobuliny oraz/lub podając paracetamol, aspirynę lub inny popularny lek na godzinę przed infuzją. Rzadziej u pacjentów pojawia się pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej lub świszczący oddech. Zazwyczaj objawy te reagują na leki przeciwhistaminowe, takie jak difenhidramina (BenadrylTM) oraz/lub leki przeciw astmie, takie jak albuterol. Bóle głowy mogą być czasem silne, zwłaszcza u pacjentów, u których występowały migreny. Bóle te mogą wystąpić w trakcie infuzji lub nawet od trzech do pięciu dni później. U niektórych

Terapia immunoglobulinowa - ciąg dalszy

pacjentów z bardziej dokuczliwymi i trwałymi bólami głowy stwierdzono wzrost liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym, który otacza mózg. Zjawisko to znane jest jako aseptyczne zapalenie opon mózgowych. Przyczyna aseptycznego zapalenia nie jest znana. Wiemy, że nie jest to infekcja ani trwały uraz. Aseptyczne zapalenie jest uciążliwe i zwykle wymaga leczenia. U niektórych pacjentów wystarczy po prostu zmiana dożylniej immunoglobuliny. W niektórych przypadkach konieczne jest podanie sterydów przed, w trakcie lub po infuzji. Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpią bóle głowy, które nie reagują na standardowe leki takie jak paracetamol.

Dawka immunoglobuliny u każdego pacjenta jest inna. Częściowo określa się ją na podstawie stanu i wagi pacjenta. Uwzględnia się też pomiar stężenia IgG we krwi pacjenta w pewnym okresie po infuzji oraz ustala na ile dana dawka immunoglobuliny wpływa lub zapobiega objawom u konkretnego pacjenta. Badania wykazały, że u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok i

przewlekłymi chorobami układu oddechowego, takimi jak zapalenie oskrzeli, lepsze rezultaty przynoszą większe dawki immunoglobuliny. Niektórzy pacjenci, którzy tracą cząsteczki IgG z przewodu pokarmowego lub nerek, mogą wymagać częstszych dawek.

Należy pamiętać, że chociaż obecne produkty immunoglobulinowe są bardzo dobre, nie powielają jednak dokładnie tego, co normalnie dostarcza natura. Produkowana immunoglobulina to prawie czysty IgG, więc zasadniczo żadne IgA ani IgM nie przedostają się do pacjenta. Specyficzne funkcje ochronne tych immunoglobulin nie są zatem zastąpione. IgA na powierzchni błon śluzowych dróg oddechowych nie jest zastąpione, co może po części powodować, że pacjenci z niedoborem przeciwciał są nieco bardziej podatni na infekcje dróg oddechowych, mimo że otrzymują wystarczająco dużo immunoglobuliny i utrzymują normalny bądź zbliżony do normalnego poziom IgG we krwi.

Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych

Przeszczep komórek macierzystych jest wysoce wyspecjalizowaną procedurą stosowaną w leczeniu niektórych chorób z grupy pierwotnych niedoborów odporności. Komórka macierzysta to rodzaj komórki, której pochodne dzielą się na różne typy, takie jak limfocyty B i limfocyty T. Może ona również wytworzyć więcej komórek macierzystych i stale uzupełniać ich pulę. Tradycyjnie komórki macierzyste dla układu odpornościowego uzyskiwano ze szpiku kostnego. Proces ten nazywany był przeszczepem szpiku kostnego. Obecnie techniki oczyszczania umożliwiają wydzielenie komórek macierzystych z krwi obwodowej oraz krwi uzyskanej z łożyska w momencie narodzin, tzw. krew pępowinowa. Wykazano, że szczególnie krew pępowinowa stanowi doskonałe alternatywne źródło komórek macierzystych dla układu odpornościowego i krwionośnego. Komórki macierzyste, z których rozwijają się limfocyty i inne komórki układu odpornościowego, produkują również komórki krwi. Nazwano je krwiotwórczymi komórkami macierzystymi (HSC). Proces pobrania komórek macierzystych od jednej osoby i przekazania ich drugiej to przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). Do pierwotnych niedoborów odporności, w których najczęściej przeprowadza się przeszczep

komórek macierzystych (HSCT) należą te choroby, które charakteryzują się niedoborem limfocytów T lub jednoczesnym niedoborem limfocytów T i limfocytów B. Przeszczepy komórek macierzystych (HSCT) najczęściej stosuje się w leczeniu ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID). Przeprowadza się je również u pacjentów z innymi typami pierwotnych niedoborów odporności, takimi jak zespół Wiskotta-Aldricha, zespół hiper-IgM oraz przewlekła choroba ziarniniakowa.

Jak wspomniano w rozdziale Układ odpornościowy i pierwotne niedobory odporności, szpik kostny to narząd, w którym niedojrzałe komórki układu odpornościowego, komórki macierzyste, dzielą się i rozpoczynają proces rozwojowy do postaci dojrzałych limfocytów T, limfocytów B oraz makrofagów i neutrofilów. U zdrowego płodu występuje tak wiele komórek macierzystych, że wydostają się one ze szpiku kostnego, co powoduje, że krew płodowa i krew pępowinowa są bogatym źródłem komórek macierzystych. Przeszczep komórek macierzystych od zdrowej osoby do pacjenta z pierwotnym niedoborem odporności może potencjalnie zastąpić wadliwy układ odpornościowy zdrowym.

Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych - ciąg dalszy

Aby się to udało, należy pokonać dwie potencjalne przeszkody. Pierwszą jest możliwość odrzucenia przeszczepu. Z wyjątkiem dzieci z najbardziej pełnym, ciężkim złożonym niedoborem odporności, u pozostałych pacjentów, w tym wypadku biorców, zwanych też gospodarzami, układ odpornościowy częściowo działa. Może więc rozpoznać przeszczepiony szpik jako obcy i rozpocząć działania obronne prowadzące do odrzucenia. Dlatego większość pacjentów, poza tymi z SCID, musi przejść chemioterapię oraz/lub radioterapię, nawet jeśli nie mają raka, w celu dalszego osłabienia pozostałego układu odpornościowego. Pozwala to zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepionych komórek macierzystych. Inny problem pojawia się, kiedy szpik kostny biorcy jest pełen własnych, uszkodzonych komórek macierzystych. W takim przypadku przeszczepione komórki mogą nie znaleźć miejsca do osiedlenia się. Mamy wówczas do czynienia z niepowodzeniem przeszczepu. W tej sytuacji również przeprowadza się chemioterapię oraz/lub radioterapię. Ich celem jest zmniejszenie liczby wadliwych komórek macierzystych w szpiku kostnym biorcy i zrobienie miejsca dla nowych, przeszczepianych komórek macierzystych. Mimo że chemioterapia oraz/lub radioterapia chronią pacjenta przed odrzuceniem przeszczepionych komórek macierzystych, mogą pojawić się poważne skutki uboczne. Należą do nich utrata wszystkich komórek szpiku kostnego, w tym czerwonych krwinek przenoszących tlen, białych krwinek, które pomagają zwalczać infekcje oraz płytek krwi, które pomagają w krzepnięciu krwi. Istnieje bardzo duże ryzyko zachorowania na poważną infekcję w tygodniach bezpośrednio po przeszczepie. Chemioterapia może także spowodować wystąpienie pęcherzy o ostrej postaci na ustach i innych błonach śluzowych, co uniemożliwia jedzenie i picie. To właśnie ze względu na poważne powikłania przeszczep jest zarezerwowany dla pacjentów z najcięższymi wadami układu odpornościowego.

Drugą przeszkodą w skutecznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych jest choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - GvHD. Przeszczepione komórki macierzyste przenoszą układ odpornościowy dawcy. Razem z komórkami macierzystymi mogą być przeniesione dojrzałe limfocyty T i/albo mogą się one rozwinąć z przeszczepu i uznać tkankę biorcy (gospodarza) za obcą. Przeszczepiony układ odpornościowy może reagować przeciw tkankom biorcy (gospodarza) i zaatakować je. Aby temu zapobiec,

stosuje się leki takie jak sterydy i cyklosporyna, które tłumią stan zapalny i aktywację komórek T.

W celu pokonania dwóch opisanych wyżej problemów, czyli odrzucenia przeszczepu przez gospodarza i, co ważniejsze, choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, lekarze starają się znaleźć jak najbardziej dopasowanego dawcę. Poszukuje się takiego dawcy, u którego na komórkach występują białka zwane antygenami przeszczepu, HLA lub zgodności tkankowej jak najbardziej zbliżone do tych, które ma biorca (patrz akapit poniżej). Alternatywnie, szpik kostny czy inne preparaty komórek macierzystych przygotowuje się tak, aby usunąć dojrzałe limfocyty T, które powodują większość przypadków choroby przeszczep przeciw gospodarzowi - GvHD. Niestety, zmniejszenie liczby komórek T może spowodować opóźnienie w rozwoju nowego układu odpornościowego lub niekompletne wszczepienie.

Wybór dawcy

W przypadku dopasowanego przeszczepu komórek macierzystych (HSCT) wykorzystuje się dawcę, którego antygeny tkankowe (czyli antygeny przeszczepu) są bardzo podobne lub takie same jak u biorcy. Te antygeny przeszczepu nazywa się antygenami zgodności tkankowej, ponieważ decydują one, czy przeszczepiona tkanka jest „kompatybilna” z dawcą. U ludzi antygeny zgodności tkankowej nazywa się antygenami HLA.

Każdy z nas ma swój własny zestaw takich antygenów zgodności tkankowej na większości naszych komórek. Dotyczy to komórek naszego układu odpornościowego i szpiku kostnego, a także większości innych tkanek, w tym skóry, wątroby i płuc. Dokładną strukturę antygenów HLA określa szereg genów skupionych na szóstym (6) chromosomie człowieka. Ponieważ geny antygenów zgodności tkankowej są ciasno skupione na chromosomie, zazwyczaj są dziedziczone jako jeden zespół o nazwie haplotyp. Istnieje tak wiele różnych form antygenów zgodności tkankowej, że haplotyp (zbiór antygenów HLA) każdego człowieka jest dość wyjątkowy. Ponieważ ludzie, między którymi występuje bliskie pokrewieństwo, np. bracia i siostry, mają wiele wspólnych genów, mogą oni również dzielić się swoimi zbiorami genów (haplotypami), które określają ich antygeny zgodności tkankowej.

Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych - ciąg dalszy

Ponieważ każdy z nas ma 2 chromosomy 6, posiadamy zatem dwa haplotypy kodujące antygeny HLA. W obrębie każdego haplotypu zbiór genów zgodności tkankowej zawiera cztery główne grupy, zwane inaczej loci, oznaczone jako HLA-A, HLA-B, HLA-C i HLA-D, z wieloma wariantami dla poszczególnych loci. Istnieje tak wiele różnych swoistych antygenów dla każdej grupy, że szansa, aby dwoje niespokrewnionych ludzi miało identyczne haplotypy, jest mała. Wyjściem jest poszukiwanie dawcy spokrewnionego. Zazwyczaj haplotypy dziedziczone są jako całość. Szanse więc, że brat lub siostra będą mieli taki sam haplotyp są stosunkowo duże.

Cztery loci w każdym haplocyocie są zgrupowane na każdym 6 chromosomie (patrzy rys. 1 poniżej). Drogi, którymi mogą być przekazane dzieciom przez rodziców są również pokazane na rysunku. W prawie wszystkich przypadkach cztery geny tworzące haplotyp na jednym chromosomie trzymają się razem w czasie, gdy sparowane chromosomy oddzielają się i jeden z każdej pary przechodzi do jednej komórki jajowej lub plemnika. Jak w przypadku innych cech genetycznych, to przypadek decyduje o tym, który z dwóch chromosomów 6 przechodzi do poszczególnych plemników lub komórki jajowej. To, który chromosom rodzica zostanie przekazany dziecku określa każdy z dwóch haplotypów, który będzie miało dziecko. Podobnie, jak w przypadku innych cech genetycznych, każdy rodzic przekazuje tylko

jeden chromosom i tylko jeden zestaw genów przeszczepu (haplotyp) każdemu dziecku. Istnieją tylko cztery możliwości kombinacji haplotypów u dzieci. Każda z czterech kombinacji przedstawiona jest na rys. 1.

W zwykłej sytuacji na dawcę wybiera się brata lub siostrę pacjenta. U każdego z rodzeństwa szansa posiadania takich samych genów przeszczepu i idealnego dopasowania wynosi 25 proc., ponieważ są istniejące cztery możliwe kombinacje genów. Ze względu na rachunek prawdopodobieństwa oraz fakt, że większość rodzin ma mniejszą liczbę dzieci, mniej niż 25 proc. pacjentów ma „dopasowane” rodzeństwo. Podejmowano znaczne wysiłki w celu opracowania alternatywnych metod przeprowadzania przeszczepów u pacjentów, którzy nie mają dopasowanego dawcy w swojej rodzinie.

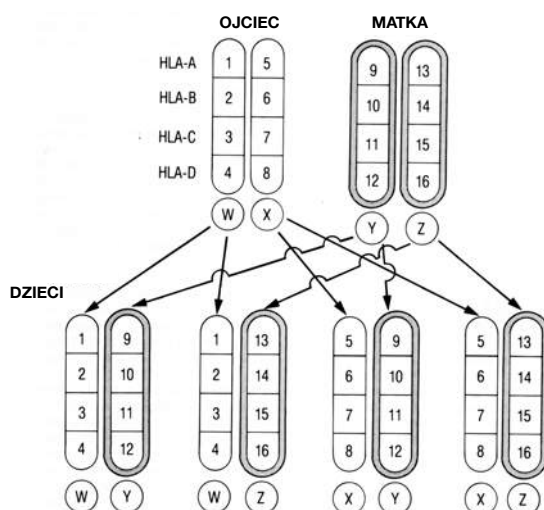
Niespokrewniony dopasowany dawca

Jeśli nie ma dopasowanego rodzeństwa o identycznym HLA, rozpoczyna się poszukiwania odpowiedniego, „dopasowanego” dawcy za pośrednictwem jednej z ogólnodostępnych baz komputerowych rejestrów dawców szpiku. Udane przeszczepy u osób z pierwotnymi niedoborami odporności z wykorzystaniem dawców znalezionych w rejestrach w ciągu ostatnich 20 lat uratowały życie wielu pacjentom. Odsetek powodzeń w przypadku w pełni dopasowanego niespokrewnionego dawcy (MUD) jest zbliżony obecnie do udanych przeszczepów, w których wykorzystuje się dawcę z rodzeństwa. Udane przeszczepy wykonywano również od dawców, którzy nie byli w pełni dopasowani. Odsetek powodzeń dla takich przeszczepów nie był tak wysoki, jak w przypadku pełnego dopasowania i malał wraz z większym stopniem niezgodności między dawcą i pacjentem. W przypadku niedopasowanych dawców, w procedurze przeszczepu muszą być uwzględnione dodatkowe środki, które mają uchronić pacjenta przed chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), która może wystąpić, gdy limfocyty T w przeszczepie uznają nowego gospodarza za obcego i zaczęną atakować.

Innym źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), które wykorzystuje się do przeszczepów u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności, jest krew pępowinowa. U rozwijającego się płodu krwiotwórcze komórki

ROZDZIAŁ 18; RYSUNEK 1

Wybór dawcy



Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych - ciąg dalszy

macierzyste (HSC) często opuszczają szpik i krążą w dużych ilościach we krwi. W chwili narodzin odzyskuje się łożysko, usuwa pozostałą krew oraz izoluje i oddaje do banku pozyskane komórki macierzyste. W krwiotwórczych komórkach macierzystych (HSC) z krwi pępowinowej można określić typ HLA i wykorzystać je do przeszczepów. Krew pępowinowa zawiera mniej dojrzałych limfocytów T niż szpik kostny czy krew dorosłych dawców. Dlatego przeszczepy krwi pępowinowej były czasem udane, mimo niezbyt dobrego stopnia dopasowania między dawcą i pacjentem. Ograniczeniem w przeszczepach komórek macierzystych z krwi pępowinowej jest to, że jeżeli uzyska się jedynie niewielką ilość krwi pępowinowej, może nie być wystarczającej ilości komórek macierzystych potrzebnych do wyleczenia większego dziecka czy dorosłego.

Obniżenie poziomu komórek T

Alternatywnym podejściem do przeszczepu u pacjenta, który nie posiada dopasowanego rodzeństwa jako dawcy, jest usunięcie dojrzałych limfocytów T z komórek macierzystych przed podaniem ich pacjentowi. W ten sposób wszczepione komórki mają mniejszą możliwość uznania gospodarza za obcego i reakcja przeszczepu przeciw gospodarzowi jest znacznie mniejsza, a czasem udaje się ją całkowicie wyeliminować. Chociaż dojrzałe limfocyty T zostały usunięte z przeszczepionych komórek macierzystych, limfocyty T pochodzące od dawcy mogą się z nich nadal rozwinąć i przywrócić odporność limfocytów T pacjenta. Ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi jest znacznie obniżone, ponieważ komórki te rozwijają się wewnątrz nowego gospodarza z niedojrzałych komórek prekursorowych w przeszczepionym szpiku. Tak jak własne komórki T jakiejś osoby, one również uczą się podczas swojego dojrzewania, aby ignorować lub tolerować antygeny zgodności tkankowej na komórkach biorcy (gospodarza). Komórkom T dojrzewanie i nauka współdziałania z innymi komórkami u biorcy zabiera więcej czasu. Przeszczep komórek macierzystych, zubożony o komórki T jest zwykle wolniejszy niż w przypadku dopasowanego HSCT. Dlatego może nie nastąpić pełne przywrócenie funkcji immunologicznych. Czasami konieczne może się okazać przeprowadzenie więcej niż jednego przeszczepu, aby pomóc stworzyć w pełni funkcjonujący nowy układ odpornościowy u biorcy. Niedopasowani dawcy w tego rodzaju przeszczepach to zwykle

któryś z rodziców biorcy (tzw. przeszczepy haploidentyczne), gdyż mają oni wspólną z dzieckiem połowę antygenów przeszczepu (patrz rys.1). Niektóre ośrodki stosują często takie podejście w leczeniu dzieci z SCID, podczas gdy inne ośrodki uważają, że pierwszą opcją jest poszukiwanie dopasowanego niespokrewnionego dawcy. Obniżenie ilości limfocytów T jest również możliwe w sytuacji, gdy wykorzystuje się dawców niespokrewnionych i niezupełnie dopasowanych.

Przeszczep szpiku kostnego

Przeszczep szpiku kostnego odbywa się poprzez pozyskanie szpiku kostnego z kości miednicy dawcy. Szpik kostny jest pobierany za pomocą igły o średnicy 3 mm. Z każdego miejsca nakłucia pobierane są tylko dwie łyżeczki szpiku, ponieważ w momencie pobierania większej ilości w próbce pojawia się krew przepływająca przez przestrzeń szpiku kostnego. Pobranie krwi ze szpikiem zwiększa ryzyko przeniesienia dojrzałych komórek T, które powodują chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). Zwykle na każdy kilogram masy ciała biorcy pobiera się niespełna dwie łyżeczki. U przeciętnego dawcy wykonuje się jedynie kilka nakłuć w celu uzyskania wystarczającej ilości komórek macierzystych dla małego dziecka. Niestety, aby uzyskać ilość komórek macierzystych wystarczającą dla nastolatków lub dorosłego normalnego wzrostu, trzeba wykonać nawet ponad 100 nakłuć. Pobranie komórek przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym lub rdzeniowym. Dyskomfort po zabiegu u każdego dawcy jest inny. Prawie każdy wymaga podania leku przeciwbólowego przez dwa do trzech dni, ale większość nie musi zostawać na noc w szpitalu i w krótkim czasie powraca do normalnej aktywności. Ze względu na zdolność komórek macierzystych do regeneracji, bycie dawcą nie zubaża ani nie uszkadza układu odpornościowego.

Po pobraniu od dawcy, szpik kostny przechodzi przez gęste sito, które usuwa wszelkie drobne cząstki kości. Następnie jest umieszczany w sterylnym plastikowym woreczku. Komórki podaje się pacjentowi z pierwotnym niedoborem odporności igłą do żyły, w taki sam sposób, w jaki wykonuje się transfuzję krwi.

Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych - ciąg dalszy

Wynik przeszczepu szpiku kostnego

Przeszczepy szpiku kostnego od rodzeństwa z dopasowanym HLA są z powodzeniem stosowane w leczeniu niedoborów odporności od 1968 r. Pierwsze dziecko, u którego przeprowadzono przeszczep, pacjent z SCID, nadal żyje, jest zdrowy i ma własną rodzinę. Ten przypadek sugeruje, że efekt przeszczepu wydaje się być długotrwały i stały. Zwykle u pacjenta z pierwotnymi niedoborami odporności, w przeszczepie szpiku z udziałem dopasowanego szpiku, ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciw dawcy jest minimalne i wiąże się z ogólnym odsetkiem powodzeń wynoszącym aż 90 proc. Wielu z tych biorców może być uznanych za wyleczonych. Nie będzie u nich żadnych objawów pierwotnych niedoborów odporności. W dużej mierze zależy to jednak od stanu zdrowia pacjenta w chwili przeszczepu.

Jeżeli pacjent jest w stosunkowo dobrym stanie zdrowia, nie ma w czasie przeszczepu infekcji czy długotrwałego uszkodzenia płuc spowodowanego wcześniejszymi infekcjami, perspektywy są bardzo dobre. Szanse udanego przeszczepu w przypadku SCID z pełnym powrotem pacjenta do zdrowia będą największe, gdy przeszczep odbędzie się w pierwszym miesiącu życia. Wielu pacjentów z takimi chorobami jak zespół Wiskotta-Aldricha, przewlekła choroba ziarniniakowa czy zespół hiper-IgM może być wyleczonych przez przeszczep komórek macierzystych (HSCT). W ich wypadku przed przeszczepem stosuje się jeszcze chemioterapię, aby umożliwić wszczepienie nowego szpiku kostnego. Początkowy stan zdrowia pacjenta jest tu również niezwykle istotny. Najlepiej wracają do zdrowia dzieci po przeszczepie przeprowadzonym w wieku poniżej pięciu lat, stosunkowo wolne od infekcji i u których nie występuje wcześniejsze uszkodzenie płuc czy wątroby.

Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)

Komórki wywodzące się z komórek macierzystych w szpiku kostnym mogą podążać kilkoma ścieżkami, czy inaczej mieć różny „rodowód”, gdy stają się dojrzałymi komórkami we krwi. Konkretna ścieżka, którą podąży każda komórka jest częściowo uzależniona od ich ekspozycji na tzw. czynniki wzrostu czy też sygnały chemiczne od innych komórek, które mówią szpikowi kostnemu, co jest potrzebne. Na przykład czynnik wzrostu o nazwie „erytropoetyna” jest konieczny do produkcji czerwonych krwinek przenoszących tlen we krwi.

Rodzaj białych krwinek, które zjadają i zabijają bakterie nazywany jest granulocytami. Najważniejszym typem granulocytów są neutrofile. Jeśli pacjent nie wytwarza wystarczającej ilości tego typu białych krwinek, albo gdy zostają one zniszczone we krwi lub śledzionie, stan ten nazywa się neutropenią. Najważniejszym czynnikiem wzrostu, który pomaga komórkom macierzystym w szpiku kostnym produkować neutrofile jest czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Nazwano go tak, ponieważ został odkryty jako białko, które powodowało rozwój komórek macierzystych w kolonie granulocytów w laboratoryjnych eksperymentach na kulturach. Gen G-CSF izoluje się, powiela i wprowadza do komórek w probówkach, które

następnie produkują białko ludzkie. Jest on oczyszczany i może być wstrzykiwany pacjentom w celu podniesienia poziomu białych ciałek krwi. G-CSF jest dostępny jako Neupogen® i w nieco zmodyfikowanej postaci o nazwie Neulasta®. Te czynniki wzrostu są najczęściej stosowane u pacjentów z nowotworami, których szpik kostny został osłabiony przez chemioterapię. Wykorzystuje się je również u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności, u których wykonano przeszczep szpiku kostnego. Celem podania jest przyspieszenie produkcji białych krwinek przez nowy szpik. G-CSF jest też stosowany u pacjentów, którzy nie produkują wystarczającej ilości granulocytów ze względu na wady w swoim własnym szpiku lub choroby autoimmunologiczne. Neupogen® przechowuje się zazwyczaj w lodówce i podaje w domu wstrzykując pod skórę kilka razy w tygodniu lub, w niektórych przypadkach, codziennie. Dawkę trzeba dostosowywać w zależności od wywołanego wzrostu liczby białych krwinek. Do skutków ubocznych mogą należeć reakcje w miejscu nakłucia, ból w kościach i potencjalnie poważne reakcje alergiczne.

Interferon gamma

Komórki fagocytarne (neutrofile, monocyty, makrofagi i eozynofile) u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD) nie są w stanie zabijać niektórych rodzajów bakterii i grzybów (patrz rozdział Przewlekła choroba ziarniniakowa). Interferon gamma jest białkiem, którego, poza jego innym działaniem, układ odpornościowy używa do stymulowania fagocytów do bardziej skutecznego zabijania bakterii (patrz następny akapit). Pacjenci z CGD, którym interferon gamma jest podawany trzy razy w tygodniu, zapadają na około 70 proc. mniej poważnych infekcji niż pacjenci, którzy nie otrzymują interferonu gamma. Nawet jeśli pacjenci leczeni interferonem zapadną na infekcję, ich pobyt w szpitalu będzie krótszy. Korzyści stosowania interferonu gamma są najbardziej widoczne u dzieci poniżej dziesiątego roku życia. W pozostałych grupach ma również pozytywne działanie.

Interferon to substancja naturalnie występująca w organizmie. Pierwotnie został odkryty jako element ingerujący w rozwój wirusów. Zidentyfikowano kilka różnych rodzajów interferonu i wykazano, że mają one wieloraki wpływ na układ odpornościowy. Te rodzaje interferonu to alfa, beta i gamma. Interferon gamma jest powiązany z interferonem alfa i beta ze względu na ich działanie antywirusowe. Interferon gamma jest ponadto silnym bodźcem dla komórek żernych i może zrekompensować fakt, że w chorobie CGD komórki nie wytwarzają prawidłowo nadtlenu wodoru. Interferon gamma doskonali zabijanie bakterii przez komórki żerne.

Interferon gamma jest dostarczany w jednakowych fiolkach o pojemności 0,5 ml. Dawka dla każdego pacjenta jest uzależniona od powierzchni ciała, co oznacza, że brane są pod uwagę zarówno wzrost, jak i waga. W przypadku małych dzieci pomiar

powierzchni ciała nie jest wiarygodną metodą, więc ich dawka jest określana tylko na podstawie wagi. Fiolki należy przechowywać w lodówce, ale nie należy ich zamrażać i nie można nimi wstrząsać. W preparacie interferonu gamma nie ma konserwantów, więc otwarte fiolki należy wyrzucić po dwunastu godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej. Nie należy używać fiolek, których data ważności upłynęła. Interferon gamma jest podawany w domu, w formie zastrzyków podskórnych, trzy razy w tygodniu (np. w poniedziałek, środę i piątek). Preferowanymi miejscami do iniekcji są uda i ramiona. Zastrzyki te są podobne do podawania insuliny diabetikom. Zużyte strzykawki powinny trafić do pudełka na odpady, które po wypełnieniu należy przekazać lekarzowi lub miejscowemu pogotowiu do właściwej utylizacji. Igieł i strzykawek nie należy wrzucać do domowych koszy na śmieci.

Do częstych efektów ubocznych interferonu gamma należą gorączka, bóle mięśni, bóle głowy, a czasem dreszcze. Branie interferonu przed snem może zminimalizować skutki uboczne. Jeśli bóle głowy utrzymują się następnego ranka, lek należy podawać we wcześniejszych godzinach wieczornych. Jeśli nasilenie efektów ubocznych jest nie do zniesienia, właściwe może być zmniejszenie dawki, ale taką decyzję podejmuje lekarz. Jeśli nie wystąpią żadne inne działania uboczne, ale po wstrzyknięciu interferonu gamma pojawiają się nagłe gorączki, należy to zgłosić lekarzowi. W niektórych przypadkach podwyższona temperatura może być objawem subklinicznej (czy inaczej ukrytej) infekcji. U niektórych pacjentów występują objawy depresji wywołane interferonem gamma. Jeśli depresja się pojawi, skonsultuj się z lekarzem. Pacjenci, u których występowały wcześniej napady drgawek, nie powinni przyjmować interferonu gamma.

PEG-ADA

Niedobór enzymu dezaminaza adenozy (ADA) powoduje rzadką, zagrażającą życiu postać ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID) (patrz rozdział Ciężki złożony niedobór odporności). Jedno na milion dzieci rodzi się z niedoborem ADA. Wzrost i prawidłowe funkcjonowanie komórek układu odpornościowego (limfocytów) jest bardziej uzależnione od ADA niż u większości innych komórek. Kiedy brakuje ADA, gromadzi się substancja o nazwie deoksyadenozy, która szczególnie toksycznie wpływa na rozwijający się układ odpornościowy, w mniejszym stopniu szkodząc innym typom komórek. U większości niemowląt z niedoborem ADA brakuje zarówno limfocytów T, jak i limfocytów B. Wkrótce po narodzeniu dzieci zaczynają

chorować na powtarzające się, poważne infekcje skóry, dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Są także łagodniejsze przypadki, w których początek choroby może być opóźniony o miesiące czy nawet kilka lat. Całkowity brak ADA prowadzi do SCID. Mimo że antybiotyki i regularne leczenie podawaną dożylnie immunoglobuliną są pomocne, SCID z niedoborem ADA, który nie jest specyficznie leczony, zwykle kończy się śmiercią przed upływem drugiego roku życia. Ratunkiem jest przywrócenie funkcji immunologicznej. Podobnie jak inne formy SCID, niedobór ADA można wyleczyć przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) od dopasowanego dawcy (zwykle brata lub siostry). Chociaż niektórzy eksperci różnią się w opiniach,

PEG-ADA - ciąg dalszy

większość obecnie zaleca, aby pacjenci z SCID z niedoborem ADA otrzymali „kondycjonującą” chemioterapię przed przeszczepem. Przeprowadza się ją ponieważ w tej formie SCID często występuje znaczny opór wobec krwiotwórczych komórek macierzystych pochodzących z przeszczepu. Może go przezwyciężyć właśnie leczenie „kondycjonujące”.

Istnieją trzy sposoby leczenia pacjentów chorych na SCID z niedoborem ADA, dla których nie znaleziono dopasowanego dawcy. Są to: częściowo dopasowany czy też haploidentyczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, zastępcza terapia enzymatyczna oraz eksperymentalna terapia genowa. Różne metody przeprowadzania przeszczepu szpiku kostnego i niektóre eksperymentalne strategie terapii genowej zostały już omówione w tym rozdziale. Ta część zajmuje się zastępczą terapią enzymatyczną. Ponieważ oczyszczone enzymy były szybko usuwane przez organizm, enzymatyczną terapię zastępczą w niedoborze ADA uznawano za nieefektywną. Okazało się jednak, że łącząc dużą cząsteczkę o nazwie glikol polietylenowy, czy inaczej PEG, z enzymem można znacznie przedłużyć jego żywotność, a zatem zwiększyć efektywność po wstrzyknięciu. W kwietniu 1986 r., wykorzystując oczyszczone ADA krów, rozpoczęto badania kliniczne PEG-ADA (ADAGEN®) u śmiertelnie chorego dziecka, u którego dwa haploidalne przeszczepy szpiku nie przyniosły korzystnych rezultatów. Na podstawie wyników uzyskanych u tego chorego i innych leczonych później osób, PEG-ADA został w marcu 1990 r. zatwierdzony w USA do leczenia niedoboru ADA. Łyzeczka PEG-ADA jest aktywna tak, jak miliard normalnych limfocytów T. Domięśniowe wstrzyknięcie takiej lub mniejszej ilości PEG-ADA raz lub dwa razy w tygodniu utrzymuje w krwiobiegu pacjentów aktywność ADA wystarczającą, aby znacznie wyeliminować toksyczne skutki deoksyadenozyny, które powodują niedobór odporności. Dzięki temu układ odpornościowy ma szansę odbudowy w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy. Dalsze cotygodniowe zastrzyki PEG-ADA są zatem niezbędne do utrzymania poprawy klinicznej.

Funkcja odpornościowa - według pomiarów laboratoryjnych - poprawia się u prawie wszystkich pacjentów, ale stopień poprawy jest różny, od bardzo niewielkiego do bliskiego prawidłowemu. Korzyści kliniczne są bardziej ujednoczone i widoczne w ciągu kilku tygodni leczenia nawet u 20 proc. pacjentów, u których liczba limfocytów pozostaje najbardziej obniżona. Zapalenia płuc, biegunka i inne poważne infekcje, które występują na początku leczenia zwykle ustępują i następuje także szybszy wzrost dziecka, zazwyczaj znacznie przez chorobę ograniczony. W

dłuższej perspektywie, większość leczonych dzieci reaguje też dobrze na zwykłe dziecięce infekcje, co pozwala im na normalny kontakt z innymi dziećmi. Starsi pacjenci uczęszczają do szkoły. Jak dotąd u około połowy dzieci otrzymujących PEG-ADA możliwe było zaprzestanie dożylniej terapii immunoglobulinowej (IGIV). Ci, którzy zachorowali na ospę i inne infekcje wirusowe, które mogą być śmiertelne dla nie leczonych pacjentów cierpiących na SCID, bez przeszkód wyzdrowieli i uzyskali długotrwały prawidłowy poziom przeciwciał na wirusa.

Poza dyskomfortem zastrzyków domięśniowych, PEG-ADA dawało niewiele skutków ubocznych. Początkowo istniała obawa, że stosowanie ADA innego pochodzenia, aniżeli ludzkiego mogło wywołać produkcję przeciwciał, które neutralizowałyby enzym lub wywoływały reakcje alergiczne. Przeciwciała na bydlęcy ADA mogą być u większości pacjentów wykryte przez czułe testy. Jednak żadne poważne reakcje alergiczne nie wystąpiły i tylko w kilku przypadkach rozwój przeciwciał na ADA spowodował konieczność zwiększenia dawki PEG-ADA. Ponieważ niedobór ADA jest tak rzadki, a pierwsi pacjenci poddani leczeniu ADAGENEM zbliżają się teraz do wieku dorosłego, wciąż uczymy się tej choroby i zastosowania PEG-ADA w terapii. Niedawno uznano, że lepsze wyniki badań laboratoryjnych funkcji odpornościowej widoczne zaraz po zastosowaniu PEG-ADA zwykle z czasem spadają i mogą wrócić do poziomu porównywalnego z tym, jaki miały zanim zaczęto podawanie PEG-ADA. Mimo tych niepokojących obserwacji laboratoryjnych, u większości pacjentów przebieg kliniczny nadal się poprawia.

Oczywiste jest, że PEG-ADA może być terapią ratującą życie, skuteczną w zapobieganiu infekcjom i ich powikłaniom u pacjentów z niedoborem ADA. Jej zastosowanie odwróciło dramatyczne perspektywy kliniczne związane z SCID z niedoborem ADA dla wielu z tych pacjentów, u których nie przeprowadzono przeszczepu szpiku kostnego od dawcy z identycznym HLA. Jeśli diagnoza niedoboru ADA jest wystawiona z opóźnieniem i u dziecka rozwinie się poważna choroba płuc, PEG-ADA może nie być w stanie odwrócić wyrządzonych szkód ani zapobiec ich postępowi. We wczesnym rozpoznaniu oraz w sytuacjach, gdy nie można szybko znaleźć odpowiedniego dawcy komórek macierzystych, wszczęcie terapii PEG-ADA jest niezmiernie ważne. U niektórych pacjentów cierpiących na SCID z niedoborem ADA, u których występuje łagodniejsza, objawiająca się z opóźnieniem postać, stosowanie jedynie PEG-ADA może nie być wystarczające. Cena leku jest także barierą dostępu dla niektórych

PEG-ADA - ciąg dalszy

pacjentów. W przypadku niemowląt z niedoborem ADA, chorych na SCID z klasycznym początkiem, większość specjalistów jest zgodnych, że przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych od dopasowanego dawcy jest leczeniem z wyboru, ponieważ może on zapewnić wyleczenie choroby. Stosowanie terapii genowej w SCID z niedoborem ADA poprawiło się do tego stopnia, że również

powinno być poważnie brane pod uwagę u pacjenta, dla którego nie można znaleźć dopasowanego dawcy. W niektórych wypadkach, gdy rozważana jest terapia genowa, nie należy rozpoczynać terapii z zastosowaniem PEG-ADA, gdyż może to przeszkodzić w udanej terapii genowej.

Większość chorób z grupy pierwotnych niedoborów

Terapia genowa

odporności powodują błędy w „zapisie” (mutacje) określonych genów. Od dawna marzeniem lekarzy była możliwość wyleczenia tych chorób dzięki skorygowaniu mutacji, która powoduje chorobę i przywróceniu pacjenta do normalnego stanu zdrowia. Dzięki projektowi badającemu ludzki genom zidentyfikowano obecnie wiele genów, wywołujących poszczególne choroby, w tym większość z grupy pierwotnych niedoborów odporności; nowe geny są identyfikowane prawie każdego tygodnia. W końcu dotarliśmy do etapu, kiedy wieloletnie marzenie staje się rzeczywistością. Mamy też kilku pacjentów wyleczonych z pierwotnych niedoborów odporności. Wytyczają oni drogę, podobnie jak przeszczepy szpiku kostnego w późnych latach 60. XX wieku; pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności byli jako pierwsi, wyleczeni z zastosowaniem tej metody. Nie każdą chorobę genetyczną będzie można ostatecznie wyleczyć terapią genową. Dotyczy to również niektórych pierwotnych niedoborów odporności. Ten typ chorób jest jednak bardziej odpowiedni dla terapii genowej, niż jakakolwiek inna grupa chorób genetycznych. Skoro przeszczep szpiku kostnego pochodzącego od zdrowego dawcy był skuteczny w leczeniu wielu chorób z grupy pierwotnych niedoborów odporności, zatem możliwe powinno być również pobranie własnego szpiku kostnego pacjenta i skorygowanie jego defektów genetycznych przez dodanie zdrowej kopii genu, który jest przyczyną choroby. Aby brak dopasowanego dawcy szpiku nie stanowił problemu w terapii genowej, zawsze dostępny powinien być własny szpik kostny pacjenta. Dzięki modyfikacjom na własnym szpiku kostnym pacjenta, problemem dłużej już nie powinna być choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). Komórki szpiku kostnego można z łatwością pobrać z organizmu i badać w laboratorium. Zatem znacznie łatwiej jest dostarczyć chorym komórkom geny korygujące w próbówce, niż gdyby trzeba było dostarczyć je do komórek pozostających w organizmie, np. w

wątrobie, sercu, płucach lub mięśniach.

Szczegółowy opis technologii transferu genów wybiega poza zakres niniejszego rozdziału. W uproszczeniu w przypadku pierwszych udanych terapii genowych, geny korygujące umieszczano w zmodyfikowanym wirusie, zwanym dalej wektorem. Zmodyfikowane wirusy wykorzystywano do dostarczenia genu zwalczającego chorobę bezpośrednio do limfocytów pacjenta lub do krwiotwórczych komórek macierzystych w kulturze laboratoryjnej. Po dwóch do czterech dniach, aby umożliwić wirusom wprowadzenie genów, te hodowane komórki oczyszczano, a następnie podano pacjentom tak, jakby otrzymywali transfuzję krwi lub szpiku kostnego. Konkretnie wykorzystane wirusy pochodziły z grupy wirusów (retrowirusów), które normalnie wprowadzają własny materiał genetyczny bezpośrednio do chromosomów komórek, które infekują. Wirusowy materiał genetyczny staje się częścią dziedzictwa genetycznego komórek, które przenoszą nowe informacje do komórek potomnych, gdy następuje podział komórek. Dla potrzeb terapii genowej, własne geny wirusów są usuwane i zastępowane przez geny, które chcemy dostarczyć, ale za pomocą maszyny wirusów – gen korygujący chorobę staje się teraz częścią dziedzictwa komórek potraktowanych wektorem. W efekcie powstaje lek, który można przenieść do wszystkich komórek potomnych normalnie rozwijających się z pierwotnie leczonej komórki. Jak wiemy, stosunkowo niewielka ilość krwiotwórczych komórek macierzystych może dać początek wszystkim komórkom krwi i układu odpornościowego na całe życie, a ponieważ komórki macierzyste ulegają podziałowi i reprodukują się, korekty genetyczne dokonane w komórkach macierzystych rozprzestrzeniają się na wiele innych komórek krwi i układu odpornościowego i również będą aktywne całe życie.

Terapia genowa - ciąg dalszy

Pierwsza próba kliniczna terapii genowej odbyła się w 1990 r. Zastosowano ją u czteroletniej dziewczynki z niedoborem ADA. W tej pierwszej próbie transferu genów, gen ADA został wprowadzony do limfocytów T wyhodowanych z krwi dziewczynki przy użyciu połączenia czynnika wzrostu komórek T oraz stymulacji receptorów komórek T. Po potraktowaniu komórek wektorem ADA i kilkunastokrotnym zwiększeniu ich ilości w hodowli, okresowo podawano je dożylnie w dwunastu infuzjach w ciągu dwóch lat. Obecnie kliniczny stan dziewczynki jest dobry i nadal około 25 proc. komórek T krążących w jej organizmie niesie naprawiony gen ADA. Według pierwotnych założeń tej pierwszej próby, nie próbowano naprawić uszkodzonych krwiotwórczych komórek macierzystych. Dlatego korekta genów została ograniczona do limfocytów T.

W następnym pierwotnym niedoborze odporności leczonym terapią genową w komórce macierzyste (HSC) uderzono za pomocą retrowirusa gamma, który jest elementem budowy rodziny receptora dla cytokin. Defekt genu dla łańcucha gamma odpowiada za SCID sprzężony z chromosomem X. Przełomowe badania przeprowadzono we Francji. Potem strategię terapii genowej wykorzystywano już na całym świecie. Łącznie wyleczono prawie 20 dzieci chorujących na SCID sprzężony z chromosomem X. Po około 3 latach od zakończenia terapii stwierdzono całkowite ustąpienie w zakresie układu odporności. Niestety, u trzech niemowląt leczonych tą metodą rozwinęły się znaczne komplikacje, które doprowadziły do rozwoju nietypowej postaci białaczki. Wydaje się, że choroba została wywołana poprzez przypadkowe połączenie wprowadzonego genu ze szczególnym fragmentem chromosomu krwiotwórczych komórek macierzystych. Powikłanie to nosi nazwę „mutageneza insercyjna”. Nadal nie jest jasne, dlaczego problem pojawił się u tych trzech niemowląt, podczas gdy pozostałe są zdrowe i zdają się wyleczone. Dwoje z tych dzieci jest w remisji po leczeniu białaczki, ale leczenie u trzeciego dziecka nie powiodło się. Po okresie próbnym, gdy żadnych innych pacjentów nie leczono terapią genową, ostrożnie wznowiono badania kliniczne przy użyciu zmodyfikowanych projektów wektorów oraz preparatów. Ponownie odżywają nadzieje, że ta forma leczenia stanie się wkrótce standardem w opiece nad pacjentami ze SCID sprzężonym z chromosomem X.

Próby leczenia SCID z niedoborem ADA przy zastosowaniu podobnej metody skierowanej w krwiotwórcze komórki macierzyste okazały się rozczarowujące, z bardzo niskim odsetkiem wszczepienia komórek ze skorygowanym genem

i brakiem przypadków utrzymującego się stanu trwałych wyleczeń. Ważny przełom przyniosła próba przeprowadzona w Mediolanie, gdzie oprócz terapii genowej z wykorzystaniem krwiotwórczych komórek macierzystych leczonych genem ADA, przerwano podawanie PEG-ADA, a pacjenci przeszli również kondycjonującą chemioterapię, choć mniej intensywną niż w przypadkach, gdy przeprowadzony został allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. U tych dzieci dotkniętych SCID z niedoborem ADA wykazano również pełne odzyskanie funkcji komórek T oraz komórek B. Wydają się one także wyleczone. W innym badaniu klinicznym niewielka grupa pacjentów dotknięta postacią CGD sprzężoną z chromosomem X została poddana terapii genowej z wykorzystaniem krwiotwórczych komórek macierzystych w połączeniu z kondycjonującą chemioterapią i również wykazała znaczną poprawę objawiającą się likwidacją poważnych infekcji oraz przywróceniem funkcji granulocytów. Badania te są zbyt świeże, aby powiedzieć nam, czy ich konsekwencją będzie lekarstwo na CGD, ale wyniki są bardzo obiecujące i pozwalają przypuszczać, że terapia genowa może być skuteczna w kolejnej chorobie z grupy pierwotnych niedoborów odporności.

Terapia genowa ma wielki potencjał, ale niesie też wiele zagrożeń. Dlatego nadal uważa się ją za terapię eksperymentalną, której zaawansowości nie zostały jeszcze całkowicie rozpracowane. Niektóre choroby, takie jak SCID, są blisko punktu, w którym terapia genowa może stać się leczeniem z wyboru. Inne choroby są bardziej złożone, a doskonałe działanie terapii genowej to jeszcze wizja przyszłości. Jest kilka czynników, które komplikują rozwój terapii genowej w przypadku innych chorób. Przeszkodę stanowi konieczność wykorzystania genów, które wymagają ścisłej kontroli fizjologicznej, genów, które są potrzebne tylko w bardzo wczesnym okresie rozwoju zarodkowego. Innym problemem terapii genowej jest opracowanie metody wszczepiania takich genów, które podane pojedynczo skorygują istniejącą wadę genetyczną i zapewnią rozwój prawidłowych komórek. Mimo tych problemów, mamy nadzieję, że pewnego dnia terapia genowa stanie się dostępną formą leczenia dla większości chorób z grupy pierwotnych niedoborów odporności.



ROZDZIAŁ

19

Niemowlęta i dzieci z PNO

Większość dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności nie przestaje chodzić do szkoły, bawić się, czy uczestniczyć w kontaktach towarzyskich.

Wstęp

W momencie, gdy u twojego dziecka stawiana jest diagnoza pierwotnego niedoboru odporności, ty sam/sama musisz zrozumieć jaką rolę przyjdzie ci odegrać w nadchodzących latach jego życia. Miło byłoby sądzić, że do nowej sytuacji można się dostosować powoli, jednak to nie jest prawda. Jeśli w twojej rodzinie nie było wcześniejszych przypadków pierwotnych niedoborów odporności, stajesz przed nowymi wyzwaniami, do których masz niewielkie przygotowanie. Jednym z pierwszych, z jakimi przyjdzie ci się zmierzyć, jest zminimalizowanie wpływu przewlekłej choroby na życie dziecka przy jednoczesnym zachowaniu standardów właściwej opieki.

W momencie otrzymania diagnozy, dzieci muszą nauczyć się jak z nią żyć na co dzień. Choroby z grupy pierwotnych niedoborów odporności są schorzeniami przewlekłymi, ale ich objawy i wpływ na dziecko znacznie się różnią. Diagnoza pierwotnych niedoborów odporności nie oznacza, że dziecko codziennie będzie się źle czuło. Większość dzieci nadal się bawi, chodzi do szkoły i normalnie funkcjonuje towarzysko. Zrozumienie

diagnozy, stosowanie środków zapobiegawczych oraz kontakt z lekarzami pomoże ci, twojemu dziecku oraz rodzinie żyć z takim przewlekłym stanem.

Każda przewlekła choroba dotyka całą rodzinę, wszystkich jej członków. Zatem warto zachęcać całą rodzinę do uczestniczenia w podejmowaniu decyzji, które mają na nią wpływ. Wiele stresujących sytuacji można zminimalizować, o ile wcześniej zaczniesz się nad nimi pracować i przygotujesz się możliwe reakcje na spodziewany problem. Niezbędna jest komunikacja ze wszystkimi stronami.

Zmaganie się z przewlekłą chorobą niemowlęcia lub dziecka może mieć charakter bardzo emocjonalny. Jednym z dominujących uczuć może być strach przed nieznanym. Ten strach łatwiej jest opanować dzięki edukacji. Jeśli chcesz, aby twoje dziecko rosło i było w stanie samo dbać o siebie, służ przykładem. Nie wstydź się szukać pomocy u lekarzy czy innych osób w twojej sytuacji i szukaj wiarygodnych źródeł informacji.

Koordynacja opieki nad dzieckiem

Kiedy u Twojego dziecka zostaje zdiagnozowany pierwotny niedobór odporności, stajesz się częścią zespołu opieki zdrowotnej swojego dziecka i jego pierwszym orędownikiem. Twoja rola w monitorowaniu objawów, reakcji dziecka na leczenie oraz przekazywanie swoich spostrzeżeń i wątpliwości jest niezbędna dla zespołu medycznego w ocenie i leczeniu małego pacjenta. W wielu przypadkach w opiekę nad dzieckiem będzie zaangażowany nie tylko jeden lekarz, dlatego konieczna jest dobra komunikacja pomiędzy nimi. Zatem ważne jest prowadzenie dzienniczka, w którym będą zapisane wszystkie ważne informacje, dotyczące historii choroby. Wielu rodziców uważa, że nieocenionym narzędziem, które dokumentuje wydarzenia mające wpływ na opiekę medyczną nad dzieckiem jest dziennik.

Zalecane pozycje, które powinny się znaleźć w dzienniku to:

- krótka historia prowadząca do diagnozy, spisana przez rodzica lub lekarza
- kopie badań laboratoryjnych potwierdzających

diagnozę

- aktualna lista lekarzy sprawujących opiekę nad dzieckiem z aktualizowanymi adresami i numerami telefonów

- chronologia ważnych wydarzeń, ze szczególnym uwzględnieniem metod leczenia i terapii, zmian w terapii oraz reakcji na nie

- aktualna lista leków dziecka

- alergie na leki

- historia szczepień lub brak szczepień

- aktualna informacja o ubezpieczeniu

- rejestr świadczeń - może być częścią dziennika lub można go prowadzić oddzielnie, pamiętając o okresowej weryfikacji pod względem dokładności

Wątpliwości dotyczące ubezpieczenia łatwiej wyjaśnić przy pomocy dziennika. Dziennik może być szczególnie przydatny, gdyby dziecko musiało pójść do nowego lekarza, zwłaszcza w sytuacjach awaryjnych. Taka forma dokładnej informacji skraca długie, często powtarzane sesje spisywania historii choroby przez nowych lekarzy,

Koordinacja opieki nad dzieckiem - ciąg dalszy

dzięki czemu jest więcej czasu na skupienie się na bezpośredniej kwestii. Warto wprowadzać więcej niż jedną osobę w rodzinie w przebieg choroby dziecka. Dobrze udokumentowany dziennik może być nieoceniony w sytuacjach, gdy dziecko znajdzie się pod opieką innych osób, niż rodzice.

Poza przyniesieniem dziennika na wizytę lekarską, pamiętaj, by mieć ze sobą:

- przygotowaną i spisaną listę pytań. Lekarze nie mogą spędzić z każdym pacjentem tyle czasu, ile by chcieli, więc bądźcie gotowi z pytaniami

- pamiętaj, aby robić notatki. Kiedy to możliwe, przyprowadź na wizytę innego członka rodziny bądź przyjaciela. Zawsze warto, aby była jeszcze jedna osoba wdrożona w sposób leczenia i opieki nad pacjentem. Dzięki temu zyskacie czas, by pójść do lekarza osobno, jeśli będzie to konieczne.

- specjalną torbę na wizyty lekarskie, w której trzymaj:

- a). kilka zabawek lub ćwiczeń odpowiednich do wieku twojego dziecka. Korzystanie w gabinecie lekarskim z tych samych zabawek, z których korzystają inne chore dzieci, nie jest rozsądne.

Nie chcesz przecież przynieść do domu więcej zarazków

- b). ulubione książki lub nową książkę. Pomogą one zająć i uspokoić dziecko podczas długich okresów oczekiwania.

- c). notes na robienie notatek.

- d). listę kontaktów z nazwiskami i numerami telefonów rodziny, przyjaciół oraz personelu szkoły.

Czasem pójście z dzieckiem na badania zaraz po wizycie lub zaplanowana wizyta niespodziewanie się przedłużony z innych powodów. Bądźcie przygotowani na zmianę planów, na wydłużenie czasu wizyty w gabinecie. Konieczna może się okazać zmiana ustalonych zajęć innych dzieci.

Zachęcaj lekarza, by - o ile to możliwe - zwracał się bezpośrednio do dziecka. Nawet, jeśli jest małe, zawsze warto, by samo budowało relacje z osobami uczestniczącymi w jego opiece zdrowotnej. Proś o spisanie zaleceń dotyczących leków i terapii. Pomoże to wszystkim stronom uniknąć błędów. Instrukcje powinny być zapisane w dzienniczku.

Normalizacja życia dziecka

Kiedy dziecko cierpi na przewlekłą chorobę, ma to wpływ na całą rodzinę. Rodzice mogą stać się nadopiekuńczy. To bardzo naturalna reakcja, która odzwierciedla troskę o zachowanie na tyle, na ile to możliwe, zdrowia dziecka. Często zdarza się, że rodzice chcą choremu dziecku wynagrodzić dodatkowe wyzwania, z którymi się zmagają.

Dziecko przecież musi:

- radzić sobie z objawami, które bywają uciążliwe lub zakłócają regularne czynności

- poddawać się codziennie zabiegom i przyjmować leki

- odbywać wizyty lekarskie

- znosić uciążliwe procedury

W naturalny sposób staramy się rekompensować te wyzwania łagodząc zasady i oczekiwania lub wprowadzając nagrody. Jednak takie działania mogą mieć także niepożądane konsekwencje. Niektóre dzieci zauważają, że rodzice zmieniają oczekiwania wobec nich i zaczynają się martwić, dlaczego coś się zmieniło i co ta zmiana oznacza. Mogą się nawet zastanawiać, czy to nie oznacza,

że ich stan się pogarsza. Zmiany oczekiwań lub oczekiwania inne niż wobec rodzeństwa, mogą potwierdzać obawy dzieci co do swojej inności. Dzieci mogą te różnice postrzegać w negatywny sposób. Część dzieci może liczyć na to, że specjalne traktowanie będzie kontynuowane. Powrót do typowych oczekiwań stanie się wówczas potencjalnym źródłem napięć w rodzinie. I w końcu bracia i siostry mogą wyczuć różnicę w oczekiwaniach wobec chorego dziecka. Mogą wówczas odczuwać zazdrość oraz/lub rozgoryczenie z powodu uwagi i nagród, które otrzymuje dziecko z pierwotnym niedoborem odporności.

Warto pamiętać, że dzieci potrzebują granic, spójnych oczekiwań i konsekwentnych reakcji na swoje zachowania. Daje im to poczucie bezpieczeństwa i czyni świat zewnętrzną bardziej przewidywalnym. Tworzenie i wdrażanie oczekiwań, czy inaczej „zasad rodzinnych” wobec wszystkich dzieci w rodzinie pomaga im zrozumieć swoją rolę w rodzinie oraz to, czego się spodziewać, a także czego się od nich oczekuje. Jeśli wasze dziecko z pierwotnym niedoborem

Normalizacja życia dziecka - ciąg dalszy

odporności nie jest w stanie sprostać obowiązkom domowym, przeanalizujcie swoje oczekiwania i znajdźcie coś innego, co jest w stanie wykonać, aby mieć swój wkład w życie rodziny. Jeżeli dziecko może, ale nie ma ochoty lub z wyboru nie dostosowuje się do oczekiwań, należy jasno sformułować konsekwencje, odpowiednie dla wieku i podobne do tych, które dotyczą rodzeństwa i wyegzekwować je. Proces ustalania granic i zasad dyscypliny powinien być taki sam dla wszystkich dzieci w rodzinie.

Przyznawanie dziecku nagród również wymaga starannego rozważenia. W miarę upływu czasu dla rodziców staje się jasne, że przy tak częstych wizytach lekarskich, nie można nagradzać dziecka za każde uklucie igłą lub badanie. Procedury lekarskie i zabiegi mogą dla waszego dziecka być

faktycznie trudne. Planowanie i wypróbowywanie sposobów radzenia sobie z nimi może pomóc wam i waszemu dziecku lepiej znosić trudne wydarzenia. W chwilach, które zasługują na nagrodę, daj dziecku możliwość wyboru spośród kilku propozycji, które wpasowują się w jego codzienne życie. Na przykład w dni zabiegów pozwól, aby dziecko wybrało zajęcie, które bardzo lubi lub ulubione danie na obiad.

Dzielenie się wiedzą o stanie zdrowia waszego dziecka, kiedy jest jeszcze małe, z jego kolegami i ich rodzicami sprzyja akceptacji. Dzieci będą dorastać razem wiedząc o szczególnych okolicznościach, w których się znajdują. Wasze dziecko będzie wiedziało, że jednak nie jest tak bardzo inne.

Przygotowanie do szkoły lub innej instytucji opiekuńczej poza domem

Poza swoją rolę w zespole opieki medycznej, rodzice działają również jako łącznik z innymi opiekunami dziecka, takimi jak personel przedszkolny czy szkolny. Przejście z wieku niemowlęcego czy dziecka raczkującego do wieku szkolnego jest szczególnie trudne. Często jest to pierwszy moment, gdy rodzic i dziecko są rozłączeni na dłuższy czas. Pojawienie się nowych opiekunów może wywołać niepokój zarówno dzieci, jak i rodziców. Taką okazję stymulacji rozwoju intelektualnego i emocjonalnego powinno się jednak witać z entuzjazmem - stanowi przecież krok milowy w życiu dziecka.

Dzieci są bardzo spostrzegawcze i często zaczynają odczuwać emocje rodziców. Pozytywne nastawienie na kilka tygodni, czy nawet miesięcy przed pierwszym dniem ułatwi przejście do szkoły lub opieki poza domem. Wielu rodziców radzi wcześniejsze rozpoczęcie przygotowań tak, aby nowy personel czuł się bardziej komfortowo z konkretnymi problemami zdrowotnymi dziecka. Przygotowanie obejmuje kurs doszkalający na temat pierwotnych niedoborów odporności oraz szczególnej jednostki chorobowej i aktualnej terapii. Przeglądając dziennik medyczny waszego dziecka z dyrekcją i personelem szkoły, pomożecie przekazać im wiedzę o stanie waszego dziecka. Potencjalnie ułatwicie przewidywanie zachowań chorobowych w tym nowym środowisku. Czas występowania i wczesne sygnały ostrzegawcze

powinny być omówione z kluczowymi pracownikami (tzn. pielęgniarkami szkolnymi, nauczycielami, pedagogami oraz dyrekcją). Na spotkanie mogą być także wezwani lekarz i inni opiekunowie waszego dziecka, aby odpowiedzieli na wszelkie szczegółowe pytania. Pozostałe zagadnienia do omówienia to transport w dniach normalnych i w dniach, gdy dziecko czuje się chore, a także lista numerów telefonicznych w kolejności wybierania w przypadku choroby. Z wyprzedzeniem warto zadbać o stosowne listy od lekarza o ograniczeniach fizycznych, jeśli jakiegokolwiek występują, lekach, które mają być podawane w szkole oraz zaleceniach dotyczących szczepień. Pozwoli to rozwiązać konkretne problemy jeszcze przed rozpoczęciem szkoły. Również z wyprzedzeniem warto zaplanować omówienie z nauczycielami dziecka wszelkich szczególnych wymagań, które mogą mieć wpływ na stałe procedury szkolne. Specjalne ustalenia mogą być konieczne dla dzieci, które wymagają częstych posiłków czy pierwszeństwa w korzystaniu z toalety ze względu na złe wchłanianie w jelitach, przy przejściu przez korytarz czy podczas zaplanowanych wizyt pielęgniarskich w celu aplikacji leków. Konieczne może się okazać ułożenie zajęć tak, by zminimalizować efekty częstych nieobecności spowodowanych regularnymi planowanymi zabiegami czy wizytami lekarskimi. Coroczna aktualizacja tych zagadnień

Przygotowanie do szkoły lub innej instytucji opiekuńczej poza domem - c.d.

powinna umożliwić bezpieczne i płynne przejście przez okres szkolny.

Niektórzy rodzice zgłaszali dwa rodzaje nieporozumień, które mogą zdarzyć się z ludźmi z niewielką wiedzą na temat pierwotnych niedoborów odporności. Jednym z nich jest przekonanie, że rodzice dzieci z pierwotnym niedoborem odporności są nadopiekuńczy. Dziecko często wydaje się innym zdrowe, ale jego rodzice są świadomi tego, że zwykłe przeziębienie może prowadzić do powikłań. Ze względu na swoje entuzjastyczne zainteresowanie historią choroby dziecka, rodzice ci często pojawiają się w gabinecie lekarskim zanim objawy choroby staną się widoczne dla innych. Jako rodzice, znacie przecież swoje dziecko najlepiej i często wychwytywanie wczesne symptomy potencjalnych problemów. Innym problemem, wynikającym z braku zrozumienia chorób z grupy PNO, jest obawa, że dziecko zarazi swoim schorzeniem innych. Tak naprawdę sytuacja jest odwrotna. Rodziny dziecka z pierwotnym niedoborem

odporności mogą się obawiać uczęszczania do miejsc publicznych lub posyłania dziecka do szkoły widząc w tym ryzyko infekcji. Jednak większość dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności może bezpiecznie uczęszczać do szkoły. W niektórych przypadkach możliwe jest nauczanie w domu lub opcja podwójna: w lepszych okresach dziecko uczęszcza do szkoły, w okresie nasilonych infekcji uczy się w domu. W podjęciu odpowiedniej decyzji może pomóc lekarz waszego dziecka, ale uczyni to zgodnie z ogólną zasadą, że jeśli dziecko nie ma ograniczeń związanych z przebywaniem w miejscach publicznych (tzn. kina, centra handlowe, samoloty), może także bezpiecznie uczęszczać do szkoły. Ważne, aby przygotować siebie i dziecko do radzenia sobie z nieporozumieniami, które mogą się zdarzyć w kontaktach z innymi ludźmi. Pomocne mogą się okazać wcześniej przygotowane odpowiedzi, na przykład na obawy, że wasze dziecko zarazi chorobą innych.

Hospitalizacje

Przyjęcie dziecka do szpitala wpływa na każdą osobę w rodzinie. Rodzice martwią się o dobre samopoczucie dziecka w szpitalu, o to, kto zajmie się rodzeństwem pozostającym w domu i o nieobecność w pracy. Dziecko w szpitalu jest narażone na stres związany z zabiegami, oddzielenie od rodziny i przyjaciół oraz/lub rozczarowanie wynikające z niemożności uczestniczenia w regularnych zajęciach, takich jak wycieczki czy inne imprezy szkolne. Bracia i siostry mogą martwić się o dziecko przebywające w szpitalu oraz o to, jaki to będzie miało wpływ na ich życie (np. kto będzie się nimi zajmował, gdy rodzice będą w szpitalu, jak zmieni się ich funkcjonowanie). Rodzeństwo może też odczuwać zazdrość lub rozgoryczenie w związku z uwagą, którą otrzymuje hospitalizowane dziecko. Oto kilka stosunkowo prostych strategii, które mogą pomóc w zminimalizowaniu stresującego wpływu hospitalizacji na dziecko i rodzinę:

Dla hospitalizowanego dziecka: przynieś z domu ulubione przedmioty i zabawki, takie jak zwierzęta pluszowe, specjalny kocyk, książki, filmy video, zabawki czy gry. Wszystkie one mogą pomóc oswoić środowisko szpitalne i uczynić je bardziej komfortowym. Jeżeli hospitalizacja trwa dłużej niż kilka dni, zapytaj, czy można przykleić do ścian

zdjęcia lub kartki z życzeniami zdrowia. Zapoznaj się z zabiegami, które będą przeprowadzone i dowiedz się, kiedy możesz towarzyszyć dziecku. Jeśli to możliwe, przygotuj dziecko do zabiegów lub wydarzeń, pomagając mu dowiedzieć się, czego ma się spodziewać (poszczególne części procedury, jakie odczucia mogą im towarzyszyć, jak mogą brzmieć czy wyglądać) oraz planując, jak sobie z tym radzić i przez to przejść (wykorzystaj pracujących w szpitalu opiekunów i doradców, pielęgniarki oraz personel zabiegowy). Zachowajcie stałe ograniczenia i kontynuujcie regularne zajęcia.

Dla rodzeństwa: o ile to tylko możliwe kontynuujcie regularne zajęcia. Starajcie się, aby dzieci pozostały w domu, zamiast posyłać je w inne miejsce. Rozważcie sprowadzenie awaryjnych opiekunów, którzy będą się nimi zajmować w domu w razie konieczności. Uczciwie i otwarcie informujcie o sytuacji i w razie potrzeby dostarczajcie aktualnych wiadomości. Wspierajcie stały kontakt między dziećmi w domu i w szpitalu poprzez rozmowy telefoniczne, notatki lub kartki oraz wizyty, jeśli to możliwe - dowiedzcie się od pielęgniarek dziecka, jaka jest polityka dotycząca odwiedzin. Zachowajcie stałe ograniczenia.

Dla rodziców: wykorzystajcie wsparcie i dostępne zasoby w waszym środowisku oraz w szpitalu. Cały czas dbajcie też o siebie, o swoją właściwą dietę i sen. Zadbajcie o krótkie przerwy, żeby wyjść na zewnątrz lub przynajmniej wyjść z pokoju szpitalnego. Może to czasem pomóc nabrać energii i dystansu.

Postrzeganie choroby przez dziecko

Bardzo małe dzieci mogą wydawać się ekspertami w zakresie swojej choroby, kiedy powtarzają słowa i objaśnienia, które usłyszeli u dorosłych. Jednak umiejętność powtórzenia takich zdań nie oznacza, że dzieci naprawdę rozumieją znaczenie słów, które właśnie wypowiedziały. Pytając dziecko „Co to znaczy dla ciebie?” możecie określić indywidualny poziom zrozumienia. W miarę wzrostu i rozwoju, dzieci wracają do pytań związanych z pierwotnym niedoborem odporności (np. „Co to za choroba?”, „Dlaczego ją mam?”, „Jak na nią zachorowałem?”, „Jakie jest na nią lekarstwo i dlaczego jest mi potrzebne?”). Czasami zmiana w zachowaniu waszego dziecka może być wskazówką do zainicjowania takich rozmów.

Dziecko w wieku przedszkolnym

Ze względu na swoje niedojrzałe pojmowanie choroby, dziecko może postrzegać zabiegi, procedury czy hospitalizację jako karę. Dziecko musi wiedzieć, że nie spowodowało choroby, a zabiegi nie są karą tylko - przeciwnie - najlepszym sposobem, jaki znają lekarze i pielęgniarki, aby pomóc mu czuć się lepiej i wracać do zdrowia. Jeśli macie do czynienia ze szczególnie trudnym zabiegiem czy procedurą, pomóc może zdanie „chcielibyśmy, żeby był łatwiejszy sposób, ale ten jest najlepszy”.

Dziecko w wieku szkolnym

U dziecka w wieku szkolnym zaczyna się rozwijać rozumienie wnętrza ciała i rozumienie choroby. Ta grupa wiekowa wykorzystuje naturalną ciekawość, która ułatwia zrozumienie funkcji, jakie pełnią poszczególne części ciała, jakie objawy wynikają z uszkodzenia poszczególnych narządów i jak można je leczyć. Książki oraz/lub filmy, takie jak książki o anatomii dziecka do bardziej zaawansowanej dyskusji na temat choroby i lepszego jej zrozumienia.

Uczenie się od swoich dzieci

Dzieci są wytrzymałe. Mogą się jednak pojawić chwile, kiedy nie będziesz mieć pewności, na ile dobrze radzi sobie twoje dziecko. Możesz zauważyć pewne zmiany w zachowaniu dziecka, które zaczną pojawiać się częściej niż tylko w trudnym dniu, jaki od czasu do czasu przytrafia się wszystkim dzieciom.

Zachowaj czujność, jeśli u twojego dziecka zaczną się pojawiać:

- zaburzenia snu lub odżywiania
- zmiany w wynikach szkolnych
- obawy lub ich nasilenie
- zmiany w zachowaniach społecznych
- regres w rozwoju

- wycofanie się z kontaktów z innymi.

Takie sytuacje mogą być sygnałem, że dziecko potrzebuje dodatkowego wsparcia. Często wystarczy rozmowa i stworzenie dziecku możliwości podzielenia się z tobą obawami oraz wspólne omówienie sposobów radzenia sobie w przyszłości.

Kiedy indziej dzieci i rodzice mogą skorzystać z dodatkowego wsparcia ze strony dalszej rodziny i przyjaciół oraz troskliwych dorosłych ze szkoły dziecka lub społeczności (takich jak doradcy, przywódcy młodzieżowych grup religijnych czy grupa specjalistów zdrowia psychicznego).

Jak zadawać pytania, które zachęcą dzieci do rozmów?

Pytania otwarte

„Jakie masz pytania?” bardzo różni się od „Czy masz jakieś pytania?”

„Jak myślisz, co się stanie?”

„Jak myślisz, co najlepszego (lub najgorszego) mogłoby się stać?”

„Nad czym się zastanawiasz?”

Pytania wielokrotnego wyboru

„Czytałem (lub słyszałem), że wiele dzieci, których brat lub siostra są w szpitalu martwi się, że ...”, a następnie podaj kilka prawdopodobnych możliwości (takich jak, np. to mogłoby się im przytrafić, nie będą mogli robić tego, co ich koledzy, np. uczestniczyć w wycieczkach szkolnych). Zapytaj „Jak to wygląda u ciebie?”

Kiedy martwi cię określone zachowanie

„Zauważyłem, że ostatnio niewiele jesz, a to do Ciebie niepodobne. Myślę, że coś Cię trapi.”

„Ostatnio złością Cię rzeczy, które zwykle Cię nie irytują. Jak myślisz, dlaczego tak się dzieje?”

Zabawa i uczenie się od swoich dzieci

Gra w udawanie / Scenki dramatyczne

Wykorzystując lalki, zwierzęta, figurki, nawet samochody i ciężarówki, dzieci odgrywają swoje doświadczenia. Uczestnicząc lub obserwując taką zabawę, dorośli mogą się dowiedzieć, co trapi dzieci. Zabawa z samochodami może stać się sztuką o samochodzie-mamie, samochodzie-tacie, samochodzie-starszym bracie. Aby dowiedzieć się jak najwięcej od dzieci, delikatnie poprowadź grę – czy to przez przydzielenie ról („Ty będziesz mamą i tatą, a ja będę dzieckiem i siostrą”) czy przez zarysowanie sceny („Mama i dziecko są w szpitalu. Jak myślisz, co tam się dzieje?”). Zadawanie pytań takich jak „Co on mówi?” lub „Co ona teraz myśli/czuje?” może dodatkowo przedłużyć grę. Zazwyczaj dzieci przejmują kontrolę nad zabawą i zaczynają reżyserować wszystkich bohaterów. Jeśli zauważysz, że dziecko jest niechętne i chce bawić się w coś innego, pozwól na to.

Rysowanie

Dzieci często używają rysunków bądź innych form sztuki do wyrażenia uczuć. Zachęcanie dzieci do rozmowy o ich rysunkach lub innych formach twórczości może otworzyć dorosłym oczy. Otwarte pytania takie jak „Co się dzieje na tym obrazku?”; „Co ta osoba myśli lub czuje?” lub „Opowiedz mi historię z tego obrazka.” może pomóc wam poznać świat wewnętrzny dziecka.

Uczcie się od dzieci obserwując ich zachowanie, bawiąc się z nimi i rozmawiając. Takie relacje pomogą wam odkryć i zmienić trudne reakcje na stres zanim zakłócą one normalne czynności waszego dziecka.



Młodzież z PNO

ROZDZIAŁ

20

Różne sposoby rozwiązywania problemów przez członków rodziny oraz różny poziom dojrzałości w okresie burzy hormonów dziecka mogą zdecydować o tym, w jakim stopniu nastolatki i ich rodzice poradzą sobie z chorobą z grupy pierwotnych niedoborów odporności.

Wstęp

Nastolatki, u których zdiagnozowano pierwotny niedobór odporności oraz ich rodziny, zmagają się nie tylko z codziennymi problemami, które dotyczą każdej rodziny, ale stają także przed wyzwaniem, jak nauczyć się radzenia sobie z konsekwencjami tej choroby wchodząc jednocześnie w dorosłość. Dzisiejsze rodziny prowadzą intensywny tryb życia, gdzie każdy musi znaleźć czas i energię na swój dom, pracę, naukę i życie towarzyskie.

Przy wielu rodzajach chorób z grupy pierwotnych niedoborów odporności, ich wpływ na młodzież może być bardzo różny. Różne sposoby rozwiązywania problemów przez członków rodziny oraz różny poziom dojrzałości dziecka w okresie burzy hormonalnej mogą zdecydować o tym, w jakim stopniu nastolatki i ich rodzice poradzą sobie z chorobą zaliczaną do grupy pierwotnych niedoborów odporności.

Racjonalne podejście

Życie rodzinne w okresie młodzieńczym ma wiele wzlotów i upadków. Przed nastolatkiem stoi sporo trudnych zadań - rozwija się fizycznie, osiąga dojrzałość konieczną do ustanowienia relacji społecznych i rodzinnych, a także do obrania drogi kształcenia prowadzącej do wyboru zawodu. W tym okresie zarówno młodzi ludzie, jak i członkowie ich rodzin odczuwają pewne napięcie między pragnieniem niezależności u nastolatków, a rosnącymi osobistymi obowiązkami, które z tym pragnieniem się wiążą. Zazwyczaj w procesie dojrzewania młodzi ludzie przechodzą przez szereg etapów, często odnosząc zarówno sukcesy, jak i porażki na drodze do dorosłości.

Choroba z grupy pierwotnych niedoborów odporności także kształtuje te wzloty i upadki, ponieważ wpływa na ogólny stan zdrowia nastolatka, na jego przyjaźnie, rodzinę oraz plany zawodowe. W niektórych przypadkach wpływ choroby będzie minimalny, w innych znaczący, manifestujący się w dwojaki, dość charakterystyczny sposób.

Choroba i związane z nią problemy zdrowotne mogą bezpośrednio zagrozić pragnieniom niezależności i autonomii nastolatków. Aby sprostać znacznym problemom zdrowotnym nastolatki stają się bardziej zależne od członków rodziny i służby zdrowia. Problemy zdrowotne mogą jednocześnie dostarczyć ważnych okazji do rozwoju umiejętności radzenia sobie w trudnych sytuacjach oraz do stawania się dojrzałym ponad swój wiek. Rodziny muszą wykazać się elastycznością i udzielić wsparcia potrzebnego nastolatkom, by przeszły przez te problemy. Rodzinom, które są dotknięte

ciągłymi kłopotami zdrowotnymi, czasem trudno jest znaleźć równowagę pomiędzy regularnym życiem rodzinnym a rozwiązywaniem problemów zdrowotnych. Długotrwała infekcja, hospitalizacja czy większa zmiana w leczeniu potrafią znacznie zakłócać życie. Zmaganiu się z chorobą oraz leczeniu poświęca się tyle czasu i energii, że zaniedbane zostają inne aspekty życia, takie jak szkoła, praca, rozrywka i relacje społeczne.

Koncentrowanie uwagi na chorobie bywa konieczne w chwilach kryzysu zdrowotnego, jednak wraz z upływem czasu może prowadzić do izolacji od relacji, które w dłuższej perspektywie pomagają nastolatkowi i rodzinie w radzeniu sobie.

Zdarzają się też okresy, gdy choroba i związane z nią problemy zdrowotne przez dłuższy czas pozostają w tle. Leczenie przebiega pomyślnie, nie ma objawów i powikłań, a rodzina przez dłuższy okres prowadzi wypełnione codziennymi obowiązkami życie. Czas i energia zostają zainwestowane w realizację nowych zainteresowań, planowanie przyszłości z nowym zaangażowaniem w szkołę i pracę oraz kultywowanie relacji. To właśnie w tym momencie może pojawić się pewna tendencja do ignorowania subtelnych objawów, zaniedbywania podstawowej profilaktyki zdrowotnej oraz ograniczania kontaktu z pracownikami służby zdrowia. Zrozumiałym jest, że młody człowiek chciałby odpocząć od koncentrowania się na chorobie, jednak trwałe zaniedbywanie objawów czy leczenia może prowadzić do poważnego pogorszenia stanu zdrowia.

Racjonalne podejście - ciąg dalszy

Najlepiej z pierwotnym niedoborem odporności radzą sobie te nastolatki, które odnajdują równowagę w podejściu do choroby i normalnego życia. Należy skupić się zarówno na chorobach, które mogą prowadzić do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia czyli na symptomach i leczeniu pierwotnego niedoboru odporności, jak i na ogólnym stanie zdrowia czyli działaniach i relacjach promujących zdrowy styl życia. Warto potraktować chorobę w taki

sposób, żeby nie absorbowała ani nie definiowała nastolatka i życia rodzinnego. Rodzina powinna pomóc młodym ludziom rozwinąć umiejętności konieczne do codziennego zmagania się z pierwotnym niedoborem odporności. Da to nastolatkom większe poczucie kontroli i pozwoli im budować tożsamość opartą na swoich mocnych stronach i zdrowych wyborach, a nie na objawach choroby.

Rodzina

Te nastolatki i ich rodziny, które najlepiej radzą sobie z przewlekłym problemem zdrowotnym, zazwyczaj kierują się w okresie dojrzewania kilkoma zasadami. U młodszych nastolatków rodzice często są aktywniejsi - przejmują pałeczkę w zdobywaniu wiedzy i dawaniu przykładu. Później rola rodziców nieco się zmienia - zachęcają nastolatków, aby bardziej zainteresowali się sposobami kontrolowania choroby i monitorują jak zmienia się odpowiedzialność nastolatków za własne zdrowie. Wreszcie, gdy nastolatki zbliżają się do dorosłości, rodzice zachęcają ich do przejęcia głównej odpowiedzialności za kontrolowanie choroby, sami udzielają wsparcia już tylko z oddali.

Sugestie dla rodziny, jak skutecznie radzić sobie z chorobą

Dowiedzcie się jak najwięcej o pierwotnym niedoborze odporności, rozpoznanym u dziecka i pomóżcie nastolatkowi rozwijać tę wiedzę i ciekawość.

Korzystajcie z zaufanych źródeł drukowanych i internetowych oraz materiałów proponowanych przez lekarza i personel medyczny opiekujący się waszym nastolatkiem. Podczas wizyt u lekarza przedstawiajcie znalezione przez siebie informacje i zadawajcie pytania, aby dowiedzieć się, jak tę wiedzę najlepiej wykorzystać.

Zachęcajcie swoje nastoletnie dziecko do poszukiwania informacji na temat skutecznych sposobów radzenia sobie z

pierwotnym niedoborem odporności, który u niego rozpoznano.

Tę naukę można wkomponować w lekcje przedmiotów ścisłych czy przyrodniczych. Zachęcajcie nastolatka do stania się aktywnym odbiorcą informacji dotyczących zdrowia i nakłońcie go, aby zadawał pytania kompetentnym osobom z personelu medycznego. Przygotuje to nastolatka do bycia na bieżąco z informacjami, gdy wyjedzie z domu na studia lub do pracy.

Zwracajcie uwagę na niuanse zachowania, zmiany w funkcjonowaniu ciała waszego nastolatka. Pomóżcie mu w ten sposób rozwijać samoświadomość oraz umiejętności komunikacyjne.

Jakie są indywidualne objawy nowej infekcji, a jaka pomyślna reakcja na leki i leczenie? Gdy poziom energii jest niski, jakie charakterystyczne sygnały organizmu pomagają nastolatkowi zorientować się, czy teraz jest czas na pokonanie znużenia i pracę nad poprawą tężyzny fizycznej, czy raczej pora na odpoczynek, który jest potrzebny do regeneracji organizmu? Taka wiedza daje nastolatkom większe poczucie panowania nad sytuacją. Ułatwia adaptację do zmiany w sposobie radzenia sobie z chorobą z etapu, gdy za wiedzę i przypominanie odpowiedzialni byli rodzice, do etapu samoświadomości nastolatków, gdy odpowiedzialność zaczyna znajdować się po ich stronie. Wakacje z dalszą rodziną, pobyty na obozach letnich oraz wycieczki szkolne czy z organizacjami młodzieżowymi są dla

Rodzina - ciąg dalszy

nastolatka okazją, aby zacząć ćwiczyć większą odpowiedzialność za bycie świadomym potrzeb swojego ciała. Wykorzystajcie te sytuacje, aby przygotować wasze nastolatki do realizacji przyszłych zadań, gdy będą żyć bardziej samodzielnie, realizując swoje cele edukacyjne czy zawodowe.

Rozmawiając ze swoim nastoletnim dzieckiem i pracownikami służby zdrowia, opracujcie własną listę skutecznych sposobów kontrolowania zdrowia waszego dziecka.

Jakie nawyki zdrowotne i poprawiające samopoczucie dawały najwięcej radości waszemu nastolatkowi? Jakie nawyki żywieniowe, formy odpoczynku i rozrywki przyniosły najbardziej ożywcze efekty? Jakie zajęcia gwarantowały najlepszą kondycję fizyczną? Jakie leki i zabiegi były najbardziej niezawodne w opanowaniu objawów choroby? Zrozumienie pierwotnego niedoboru odporności u waszego nastolatka, wiedza o działaniu leków i sposobie leczenia, a także strategia dbania o zdrowie i dobre samopoczucie pomoże w rozwijaniu dobrych nawyków. Rodzice, którzy sami pielęgnują dobre nawyki zdrowotne będą pozytywnym przykładem do naśladowania przez młodzież. Oprócz bycia wzorem, zadbajcie o to, by nastolatek w pełni rozumiał konkretne problemy zdrowotne i formy leczenia oraz to, jak pomocna może być profilaktyka oraz dbałość o dobre samopoczucie. Umacniajcie nastolatków w wysiłkach zmierzających do przejęcia odpowiedzialności za swoje zdrowie i podkreślajcie, że jest to ważna oznaka dojrzałości. Mając możliwość wzięcia odpowiedzialności za swoje zdrowie oraz wsparcie, wasz nastolatek może rozwinąć pozytywne nawyki oparte na strategiach radzenia sobie z problemami zdrowotnymi, z których będzie korzystał przez całe życie.

Stwórzcie i podtrzymujcie relacje między waszym nastoletnim dzieckiem a innymi członkami rodziny, przyjaciółmi, osobami ze społeczności szkolnej, a także z takich organizacji jak harcerstwo, zespoły muzyczne, drużyny sportowe oraz grupy rozwoju duchowego.

Czasami chory z pierwotnym niedoborem

odporności odczuwa znaczną różnicę między sobą a innymi ludźmi, czuje się odizolowany od swoich rówieśników. W zależności od konkretnego pierwotnego niedoboru odporności i jego konsekwencji, niektóre nastolatki mogą dobrze sobie radzić grając w drużynie sportowej o bardzo wysokich wymaganiach fizycznych, z koniecznością rygorystycznych treningów i długich podróży na mecze wyjazdowe. Inni mogą radzić sobie lepiej w sporcie, gdzie wymagania fizyczne są zróżnicowane, gdzie istnieje pewna elastyczność w zakresie obecności, a liderzy są wrażliwi na zdolności i potrzeby poszczególnych członków drużyny. U młodszych nastolatków, rodzice mogą odgrywać większą rolę w odkrywaniu zajęć i zainteresowań oraz zasad uczestnictwa w nich. Wraz z dorastaniem dzieci, rodzice mogą położyć większy nacisk na ich samodzielne odkrywanie zainteresowań, nawiązywanie kontaktów i ustalanie swojego miejsca w grupach i drużynach. Poczucie przynależności i sukcesu może być trudne do osiągnięcia w przypadku nastolatka cierpiącego na pierwotny niedobór odporności. Nie każdy zrozumie czy wesprze waszego nastolatka w poszukiwaniu swoich mocnych stron czy akceptacji społecznej. Bądźcie gotowi pomóc swoim nastolatkom radzić sobie z wahaniem, jakie niosą ze sobą sukcesy i rozczarowania. Choć większość nastoletnich relacji może nie trwać całe życie, to jednak umiejętności i doświadczenie zdobyte dzięki relacjom z okresu dojrzewania będą miały wpływ na to, jak nastolatek będzie funkcjonował jako dorosły.

Rozmawiajcie o tym, że macie w rodzinie osobę dotkniętą pierwotnym niedoborem odporności – w odpowiednim czasie i z właściwymi ludźmi.

Rozmowa o chorobie może ograniczać się do najbliższej rodziny i przyjaciół, ale może obejmować inne rodziny w takiej samej sytuacji. U niektórych nastolatków może będzie miało to szerszy i bardziej publiczny charakter, jak np. prezentacja o pierwotnych niedoborach odporności na zajęciach z biologii, przygotowanie targów naukowych czy projektu w ramach konkursu. Dzielenie się wiedzą na temat problemu dotykającego dziecko może

Rodzina - ciąg dalszy

przełamać społeczną izolację, rozbudować wspierające relacje oraz umożliwić nastolatкови pokazać swoje mocne strony i sukcesy w radzeniu sobie z chorobą, która bywa dużym wyzwaniem. Jednak nie każda osoba pojawiająca się w życiu waszego nastolatka zareaguje pozytywnie. Tak, jak w przypadku

każdej odmienności obserwowanej u ludzi, różnice występujące u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności mogą być powodem wyśmiewania czy też izolacji. Bądźcie dla swoich nastolatków przewodnikami, jeśli chodzi o wybór odpowiednich ludzi, czasu i miejsca do dzielenia się problemami osobistymi.

Wasz nastolatek

W okresie dojrzewania następuje wiele dramatycznych zmian: ciało zmienia się z dziecięcego w dorosłe, obowiązki przechodzą z rodziców na dojrzewającego nastolatka, dziecięce przyjaźnie przekształcają się w relacje między młodymi dorosłymi, a im bliżej do studiów i rozpoczęcia kariery zawodowej, tym edukacja szkolna nabiera nowego znaczenia. Każda z tych zmian może być naznaczona chorobą z grupy pierwotnych niedoborów odporności. Rodzice, pracownicy służby zdrowia i inni dorośli uczestniczący w życiu nastolatka muszą pomóc rozwijać otwartą i wspierającą komunikację na ten temat. Choć nastolatki mają jeszcze wiele do nauczenia się o dorastaniu, zasługują na szacunek, gdy dzielą się swoimi myślami i uczuciami, które pochodzą z bogactwa ich doświadczeń w zmaganiach z codziennymi problemami. Jednym z najlepszych sposobów okazania tego szacunku jest moderowanie każdej dyskusji poprzez pytanie ich najpierw o uczucia, poglądy i doświadczenie. Takie podejście pomoże w poprowadzeniu dyskusji pełnej szacunku dla obu stron. Nadejdzie czas, gdy zorientujecie się, że punkt widzenia oraz troski nastolatka, choć wyrażone trochę inaczej, mogą być bardzo bliskie tym odczuwanym przez was – troskliwych dorosłych.

Oto niektóre z popularnych pytań, które mogą być pomocne w rozpoczęciu rozmowy z nastolatkiem:

Więc jestem chory, czy zdrowy?

Przeprowadźcie rozmowę o równowadze potrzebnej w radzeniu sobie z pierwotnym niedoborem odporności. Pracownicy służby

zdrowia opiekujący się waszym nastolatkiem mogą doradzić, jak podzielić energię niezbędną do radzenia sobie z chorobą na wykorzystanie możliwości, które daje życie. Pomóżcie nastolatkom ustalić jakie zainteresowania i zajęcia sprawiające przyjemność są możliwe do realizacji przy gorszym samopoczuciu. Muzyka, sztuki plastyczne, rękodzieło i inne twórcze zajęcia mogą dostarczyć radości, gdy pracuje się zarówno w pojedynkę, jak i w grupie. Takie kreatywne ujęcie energii może zapewnić potrzebne odwrócenie uwagi oraz relaks, gdy nastolatek przeżywa problemy zdrowotne.

Nie znoś tego, że jestem inaczej traktowany! Dlaczego nie mogę być po prostu taki, jak inni?

Nastolatki różnią się w tym, czy bardzo chcą wyrazić swoją wyjątkowość, czy też zmieszać się z tłumem. Pomagając nastolatкови w odnalezieniu jego własnych wyjątkowych cech i zdolności pomożecie mu zbudować pewność siebie i zmniejszyć prawdopodobieństwo, że będzie się uważał za wyjątkowego jedynie dlatego, że jest w grupie jedyną osobą z rzadką chorobą.

Co mam powiedzieć o pierwotnym niedoborze odporności swoim kolegom?

To może być związane z pytaniem o inne traktowanie. Dotyczy też zdobywania potrzebnych w relacjach umiejętności budowania zaufania i dzielenia się swoją prywatnością. Wasz nastolatek może odnieść korzyści z kontaktu z zaufanym rówieśnikiem,

Wasz nastolatek - ciąg dalszy

który potrafi zrozumieć i oferuje pomoc, gdy pierwotny niedobór zaburza normalne życie codzienne. Nastolatka mogą też zranić mniej dojrzały rówieśnicy, którzy wykorzystują prywatne informacje jako sposób na zastraszanie czy dokuczanie. Pomóżcie Waszemu nastolatkowi w podejmowaniu mądrych wyborów w zawieraniu przyjaźni i dzieleniu się swoją prywatnością.

Jak mam sobie z tym poradzić w szkole?

Gdy nastolatek zadaje takie pytanie, chodzi być może raczej o aspekt przyjaźni w kontekście szkoły. Może też pytać o to, jak radzić sobie z nauczycielami, trenerami, zadaniami domowymi i wymaganiami drużyny sportowej. Choć długoterminowym celem jest odpowiedzialność za siebie, niektóre kwestie szkolne mogą wymagać większej aktywności rodziców w budowaniu pozytywnych relacji z personelem szkolnym oraz w ustaleniu realnych oczekiwań odnośnie pogodzenia troski o zdrowie i wyników szkolnych.

Dlaczego muszę chodzić do lekarza/brać leki/kontynuować zabiegi?

Wraz z uczeniem się nowych poziomów odpowiedzialności, pojawią się momenty, gdy nastolatki chcą coś zrobić inaczej. Na początek wysłuchajcie ich wątpliwości i przedstawcie szczegóły podjętych wcześniej decyzji dotyczących zabiegów, pamiętając, że niektóre z tych decyzji i rutynowych czynności mogły być ustalone, gdy nastolatek był o wiele młodszy i nie brał w nich udziału. Niektóre z pytań o opiekę mogą mieć związek ze zdrową potrzebą większego poczucia kontroli nad własnym życiem. Może być to dobry moment na przeanalizowanie aktualnych obowiązków nastolatka w kontekście całego życia, nie tylko w aspekcie opieki zdrowotnej, ale także obowiązków domowych, szkoły i zajęć w czasie wolnym. Większe poczucie kontroli w innych sferach często pomaga zrównoważyć poczucie braku kontroli, które może towarzyszyć niektórym objawom pierwotnego niedoboru odporności.

Czy będę musiał zawsze zmagać się z tą chorobą?

Młodsze nastolatki mogą zadać to pytanie, gdy zdadzą sobie sprawę, że ich pierwotny niedobór odporności nie będzie podobny do innych problemów zdrowotnych, których mogli wcześniej doświadczyć, takich jak skręcona

kostka czy złamanie kości, które zostało wyleczone i o którym zapomnieli. Może tu chodzić o równowagę między reakcją na chorobę i obciążeniami zdrowotne z nią związane oraz uświadomieniem sobie, jak nawyki dbania o zdrowie mogą pomóc. Starsze nastolatki mogą o to pytać, kiedy myślą o swojej przyszłości – planach zawodowych, planach pójścia na studia czy zawierania związków. Omówcie z nimi, jak mogą wykorzystać swoje wcześniejsze doświadczenia w tych nowych wyzwaniach wczesnej dorosłości i zaproponujcie rozmowę z ich lekarzem lub innymi pracownikami służby zdrowia.

Dlaczego mam tę chorobę? To niesprawiedliwe!

To bardzo trudne pytanie. Stawiają je równie często rodzice, jak i nastolatki. Może to być pytanie o konkretną chorobę i o to, jak funkcjonuje układ odpornościowy. Jednak często pytanie to wychodzi poza naukowe odpowiedzi, bardziej w kierunku osobistych przekonań i wartości życiowych. Rodziny muszą skierować się do innych osób i sięgnąć po źródła, którymi dysponują, aby odnaleźć sens życia.

Kontakty z personelem medycznym

Niektóre nastolatki mogą odczuwać niewiele problemów zdrowotnych związanych z pierwotnym niedoborem odporności, podczas gdy u innych mogą wystąpić bardzo złożone problemy angażujące sztab specjalistów. Utrzymanie dobrej komunikacji z i między tymi osobami jest istotne dla skutecznego radzenia sobie z pierwotnym niedoborem odporności. Jasne i dokładne informacje zarówno o historii choroby, jak i aktualnym stanie zdrowotnym waszego nastolatka są potrzebne wszystkim, którzy będą się nim opiekować. Personel medyczny, opiekujący się dzieckiem, musi dokładnie wiedzieć co przeżywa nastolatek i w jaki sposób każdy z opiekunów uczestniczy w opiece. W celu utrzymania jasnej komunikacji i dobrej współpracy zespołu medycznego, opiekującego się waszym dzieckiem, prowadźcie dziennik czy też notatnik, z opisem objawów i zabiegów nastolatka. Przed wizytą czy rozmową telefoniczną z lekarzem wykorzystajcie te notatki do streszczenia aktualnego stanu zdrowia nastolatka i zaplanowania wszelkich konkretnych pytań, które możecie chcieć zadać. Poproście personel medyczny o udostępnienie kopii opisów wszelkich nowych zabiegów, istotnych wyników badań laboratoryjnych i diagnostycznych oraz korespondencji. Na prośbę osób z zespołu medycznego, opiekującego się waszym dzieckiem, postarajcie się dostarczyć im kopie raportów innych lekarzy. Trzymajcie je uporządkowane w notatniku poświęconym opiece zdrowotnej

nastolatka jako źródło odniesienia dla nowych osób z personelu medycznego. Uwzględnienie nastolatków w tym procesie komunikacji będzie pomocne w przygotowaniu ich do dorosłej roli kontrolowania własnej opieki zdrowotnej. Przejście z późnego okresu dojrzewania do lat wczesnej dorosłości może wiązać się ze zmianą zespołu leczącego. Może to nastąpić w chwili wyprowadzki z domu w celu podjęcia studiów czy pracy. W innych przypadkach zmiana ta ma miejsce, gdy starsze nastolatki przechodzą spod opieki pediatrycznej do internistycznej. Omówcie z aktualnym lekarzem i innymi osobami, odpowiedzialnymi za realizację opieki zdrowotnej, jak przeprowadzić taką zmianę. Niektóre okresy są szczególnie stresujące dla życia rodzinnego. Może to być związane ze znacznymi zmianami w zatrudnieniu rodziców, zmianami finansowymi, przeprowadzką, rozwodem, czy śmiercią. Stres może też wynikać bezpośrednio ze zmagania się z pierwotnym niedoborem odporności. Jakakolwiek jest przyczyna takiego podwyższonego poziomu stresu, może on mieć wpływ na problemy zdrowotne, więc nie lekceważcie źródła stresu w rodzinie. Lekarz Waszego nastolatka powinien być na bieżąco informowany o tych kwestiach, aby mógł udzielić ogólnych rad lub skierować do specjalisty poradni rodzinnej w celu otrzymania bardziej konkretnej pomocy.

Szkoła waszego nastolatka

Niektóre nastolatki z pierwotnym niedoborem odporności nie doświadczą w szkole żadnych problemów wynikających z ich konkretnej sytuacji zdrowotnej. Inne, dotknięte bardziej rozległymi problemami zdrowotnymi, będą potrzebowały znacznej pomocy w środowisku szkolnym. W przypadku nastolatków z licznymi problemami, rozsądnie będzie skontaktować się wcześniej z personelem szkolnym w celu omówienia stanu zdrowia waszego nastolatka i tego, w jaki sposób może to wpłynąć na jego funkcjonowanie w szkole. Pracownicy szkoły powinni być wtajemniczeni w sprawę, zanim pojawią się problemy. Często możliwe jest opracowanie programów mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcji, koordynację zajęć szkolnych

podczas nieobecności oraz, jeśli zajdzie taka potrzeba, pewną modyfikację zajęć szkolnych. Szczegółowe informacje na temat specjalnych form nauczania dla dzieci chorych można znaleźć na stronach WWW.immunoprotect.pl

Zaangażujcie waszego nastolatka, na ile to tylko możliwe, w spotkania poświęcone planowaniu i dyskusje z personelem szkolnym. Nastolatki muszą nauczyć się podejmować decyzje dotyczące opieki zdrowotnej w takim samym stopniu, jak decyzje dotyczące edukacji, które będą podstawą ich funkcjonowania na uczelniach oraz wywrą wpływ na plany zawodowe.

Skoordynowane wsparcie

Podczas gdy wy, członkowie waszej rodziny oraz wasz nastolatek z pierwotnym niedoborem odporności zmagacie się z wyzwaniami, które mogą towarzyszyć chorobie, pamiętajcie o tym, aby stworzyć własny system wsparcia. Szczególnie stresujące okresy, gdy wsparcie jest najbardziej potrzebne, mogą również być czasem, gdy utrzymanie kontaktów z rodziną, przyjaciółmi oraz specjalistami należącymi do waszej sieci wsparcia jest najtrudniejsze.

Bądźcie na bieżąco dzięki stałym kontaktom z osobami zaangażowanymi w opiekę medyczną nad waszym nastolatkiem, czytajcie książki, które dostarczą wam aktualnych i sprawdzonych informacji, utrzymujcie kontakty społeczne. Informujcie i angażujcie na bieżąco waszą grupę wsparcia. Pokazujcie swojemu nastolatkowi, jak mieć realistyczne podejście do wyzwań korzystając jednocześnie z wyborów oferowanych przez życie.



Dorośli z PNO

ROZDZIAŁ

21

Dorośli z pierwotnymi niedoborami odporności żyją pełnią życia w realnym świecie. Pracują, bawią się, wchodzą w związki małżeńskie i zakładają rodziny.

Wprowadzenie

Mimo, że pierwsze pierwotne niedobory odporności zostały zdiagnozowane u dzieci, wzrasta świadomość, że wiele chorób z tej grupy może także dotknąć osoby dorosłe. Postępy w medycynie i wczesna diagnoza oraz leczenie dziecięcych niedoborów odporności pozwoliły wielu pacjentom z tym problemem osiągnąć dorosłość. W innych przypadkach, u wielu dzieci, które rodzą się z pozornie prawidłowym układem odpornościowym, w późniejszym okresie dojrzewania czy w dorosłości rozwija się pierwotny niedobór odporności. Jest kilka cech pierwotnych niedoborów odporności, o których powinni

wiedzieć niedawno zdiagnozowani dorośli. W większości przypadków dobrze poinformowany pacjent, współpracujący z pracownikami służby medycznej, powinien być w stanie rozwijać karierę i prowadzić pełne, aktywne i produktywne życie. Niniejszy rozdział dokonuje przeglądu problemów, które mogą się pojawić u dorosłych z pierwotnymi niedoborami odporności, omawia jak mogą oni wraz z lekarzami koordynować opiekę oraz przedstawia zarys pewnych psychologicznych aspektów życia osoby dorosłej z tymi zaburzeniami.

Powszechne objawy

Najczęstszym problemem, którego doświadczają pacjenci z pierwotnymi niedoborami są nawracające infekcje. Nawracające infekcje pojawiają się zwyczajowo w zatokach, czyli zapalenie zatok i w klatce piersiowej, np. zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc. Wczesne rozpoznanie choroby jest istotne, aby w odpowiednim czasie podjąć leczenie, zanim infekcje staną się poważne. Wczesne objawy mogą być tak oczywiste jak zmiana koloru i konsystencji wydzieliny z nosa lub zmiany w płwocinie wykrztuszanej z klatki piersiowej, lub tak łagodne jak łatwiejsze męczenie się czy zwiększone rozdrażnienie.

Poza nawracającymi infekcjami układu oddechowego, częstym objawem, który może się pojawić u pacjentów z niedoborem przeciwciał jest biegunka. Biegunka może być wywołana różnymi infekcjami lub nawet przerostem normalnych bakterii, które żyją w układzie pokarmowym. Każda z wyżej wymienionych sytuacji powoduje obniżoną absorpcję ważnych składników odżywczych koniecznych dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Lamblioza jest jedną z częstszych infekcji jelitowych wywołanych przez pierwotniaki, które powodują biegunkę. Pacjenci z wadliwym układem odpornościowym są wyjątkowo podatni na zakażenia wywołane przez *Giardia lamblia* (ogoniastek jelitowy), które wywołują lambliozę; łatwo można je wyleczyć przy

pomocy leków doustnych.

U dorosłych z pierwotnym niedoborem odporności częstą przypadłością są także przewlekłe zaczerwienione oczy, stan określany mianem „zapaleniem spojówek”. U wielu pacjentów, jeśli niedobór odporności może być leczony immunoglobuliną, zapalenie spojówek często łagodnieje, choć czasem wymagane są dodatkowe antybiotyki. Niektórzy pacjenci doświadczają również objawów podobnych do zapalenia stawów lub innych objawów obecnych u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. Schorzenia te uwzględniono w specjalnych rozdziałach tego podręcznika (patrz rozdziały Selektywny niedobór IgA oraz Pospolity zmienny niedobór odporności). Ważne, aby pacjenci znali podstawowe i najczęstsze objawy, które towarzyszą ich konkretnej diagnozie. Łatwiej dzięki temu zwrócić się do odpowiedniego specjalisty, który zapewni właściwą opiekę. Większość lekarzy, którzy zajmują się pacjentami z pierwotnymi niedoborami odporności wie, że często konieczne jest zastosowanie antybiotyków. Co więcej, antybiotyki te muszą być podawane we wcześniejszym okresie choroby oraz dłużej niż u osób z nienaruszonym układem odporności.

Opieka ogólna

Każdy pacjent z pierwotnym niedoborem odporności powinien dobrze zrozumieć, jak funkcjonuje układ odpornościowy. Wiedząc, kiedy konieczne jest skorzystanie z pomocy specjalistów, łatwiej mogą zadbać o swoje zdrowie i dłużej zachować dobrą kondycję. Istnieją codzienne sposoby na to, aby utrzymać zdrowie. Duże znaczenie ma zwłaszcza dobre odżywianie. Zbilansowana dieta jest konieczna dla prawidłowego wzrostu, rozwoju, regeneracji ciała i utrzymania go w dobrej kondycji, a szczególnie ważna w zapobieganiu i zwalczaniu choroby. Niezmiennie istotne są też ogólne zasady właściwej higieny. Proste rzeczy, takie jak mycie rąk przed posiłkami i po skorzystaniu z toalety w znacznym stopniu pomagają zapobiec chorobie i powinny stać się rutynowymi nawykami. Większość wirusów, włącznie z tymi, które są odpowiedzialne za przeziębienie, jest roznoszona przez nie myte ręce. Wszelkie rany czy zadrapania na skórze powinny być dokładnie przemyte, a

wszelkie nietypowe zaczerwienia czy pojawienie się jakiegokolwiek niepokojącej wydzieliny, powinny być zgłoszone lekarzowi, który szybko wdroży odpowiednie leczenie. Higiena jamy ustnej i regularne kontrole w gabinecie stomatologicznym są niezbędne, ponieważ niektórzy pacjenci mają większe skłonności do próchnicy i chorób dziąseł. Regularne ćwiczenia pomagają utrzymać optymalną sprawność ciała i są także dobrym sposobem na zmniejszenie stresu. Konkretnie leczenie pierwotnego niedoboru odporności powinno być skoordynowane między pacjentem, a zespołem opieki medycznej. Każda dorosła osoba powinna zrobić wszystko, co możliwe dla dobrej komunikacji między sobą i personelem medycznym. Pacjenci są jedynymi osobami, które mogą szczerze powiedzieć lekarzowi o tym, jak się czują. To oni byli poddani zabiegom i wiedzą, które metody leczenia naprawdę przyniosły korzyści, a które nie.

Dorośli pacjent, u którego niedawno zdiagnozowano chorobę

Niektórzy pacjenci, u których niedawno zdiagnozowano chorobę, czuli się źle od lat, ale nie wiedzieli co powoduje ich infekcje i problemy. W niektórych przypadkach diagnoza może tak naprawdę przynieść pacjentowi ulgę, w końcu dając odpowiedź. Jednak dorośli pacjent, u którego właśnie zdiagnozowano chorobę, musi jednocześnie zmierzyć się z pytaniami i problemami, z którymi zmagali się już dzieci dorastające z tymi

zaburzeniami. Rozżalenie się nad sobą i strach są całkiem normalne, ale trzeba je nazwać i natychmiast na nie zareagować. Przede wszystkim trzeba zdać sobie sprawę, że nadal jest się tą samą osobą. Człowiek się nie zmienił, zmieniła się sytuacja. Należy pogodzić się z diagnozą i decyzjami dotyczącymi leczenia, aby zapewnić sobie normalne życie.

Samokształcenie

Samokształcenie jest kluczem do właściwej dbałości o zdrowie. Im więcej ktoś wie o swoim pierwotnym niedoborze odporności, tym pewniej się czuje, a tym samym łatwiej podejmuje decyzje dotyczące leczenia. Czy to dorastając z chorobą, czy też z niedawno postawioną diagnozą jako dorośli, pacjenci muszą zadawać pytania, uzyskiwać dostęp do materiałów edukacyjnych i zrozumieć realia swojego niedoboru odporności. Co ważniejsze, pacjenci powinni czytać o swoim zaburzeniu i otrzymywać informacje, angażując się w opiekę nad sobą. Pomoże to w poczuciu niezależności i kontroli nad własnym życiem. Warto zacząć od znalezienia pracowników służby zdrowia, którzy specjalizują się w tych zaburzeniach. Lekarze,

którzy mają niewiele do czynienia z pacjentami z pierwotnymi niedoborami odporności mogą albo wyolbrzymiać trudności albo nie docenić potrzeby kompleksowego badania. Ważne jest, żeby znaleźć specjalistę i zadać mu jak najwięcej pytań. Żadne pytanie o Wasze zaburzenie nie jest zbyt trywialne. Co roku są opracowywane nowe metody badań i leczenia tych chorób. W najlepszym interesie pacjenta, niezależnie od wieku, jest to, żeby się o nich dowiedzieć. Kolejnym sposobem zdobycia wiedzy jest kontakt z innymi osobami, które żyją z pierwotnym niedoborem odporności. Rozmowa z innymi pacjentami i rodzinami jest często pomocna i może zmniejszyć odczuwane przez was uczucie odizolowania.

Wyższe wykształcenie

Głównym celem dorosłej osoby jest samowystarczalność. Trudno nie docenić roli wykształcenia, które umożliwia jej osiągnięcie. Dla osoby z przewlekłą chorobą czy schorzeniem ważne jest uzyskanie pracy dającej korzystne ubezpieczenie zdrowotne oraz stanowisko na tyle elastyczne, aby pozwoliło na właściwą opiekę medyczną, kiedy zajdzie taka potrzeba.

Edukacja i wyższe wykształcenie oferują każdemu większy wybór i elastyczność, zwłaszcza osobie z już istniejącą chorobą. W przypadku młodych dorosłych, którzy wyjeżdżają z domu na uczelnię lub do innej placówki kształcenia i są pozostawieni sami sobie, potencjalnym problemem jest tendencja do umniejszania swojej choroby albo nieinformowania szkoły o swojej historii medycznej. Uczelnia czy przychodnia studencka nie może zadbać odpowiednio o

studenta, który nie poinformował jej o swojej szczególnej diagnozie. Osoba z pierwotnym niedoborem odporności może wymagać antybiotyków częściej, lub we wcześniejszym okresie choroby niż inny student. Dla studentów z poważniejszym niedoborem, przychodnie studenckie mogą nie być idealnym miejscem do uzyskania opieki. Aby zaradzić temu problemowi, rodzic lub student powinni znaleźć miejscowego lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności, zanim zaczną się zajęcia. Skopiowanie notatek, w tym dziennika pacjenta, może być niezwykle pomocne w utrzymaniu ciągłości opieki. Gdyby pojawiły się bardziej skomplikowane problemy, można dokonać odpowiednich ustaleń. Pomóc może skierowanie od waszego aktualnego lekarza.

Zatrudnienie

Wybierając zawód lub karierę, dorośli pacjenci muszą myśleć w kategoriach tego, co jest odpowiednie dla ich sytuacji. W zależności od charakteru schorzenia, mieć lub też nie ograniczenia fizyczne. Mogą też wystąpić inne przeciwności, które należy dokładnie rozważyć. Nie można zignorować czynników takich jak czas czy stres oraz tego, jak wpływają one na waszą chorobę i leczenie. Poszukując pracy bądźcie świadomi, że istnieje prawo zakazujące dyskryminacji aplikanta z powodu jego przewlekłej

choroby. Nie znaczy to jednak, że prawo to jest łatwe w egzekwowaniu. Być może dobrze będzie zapoznać się z przepisami prawa. Dla wielu pacjentów najbardziej problematyczne jest ubezpieczenie zdrowotne związane z zatrudnieniem.

Opieka domowa

Dorośli pacjenci muszą nauczyć się wpasować leczenie w swoje życie szkolne i pracę. Nie są już ograniczeni długimi, kłopotliwymi zabiegami. Przedstawione wcześniej opcje obejmujące podawanie immunoglobuliny dożylnie oraz

aplikowanie podskórne immunoglobuliny pozwalają na elastyczność, minimalizując wpływ choroby na normalne codzienne życie.

Randki, małżeństwo, dzieci

Niektórym osobom może być trudno rozmawiać o swojej chorobie z kolegami, a tym bardziej z innymi osobami. Często od osobowości chorego zależy, jak wiele chce wyjaśnić i kiedy czuje się swobodnie rozmawiając o swoim stanie zdrowia. Kiedy będziecie rozmawiać o swoim zaburzeniu z partnerem, koniecznie wyjaśnijcie, że chorujecie na pierwotny niedobór odporności i że nie jest on zakaźny. Często, gdy pacjent poważnie się zaangażuje w związek, pomóc może zaproszenie partnera do udziału w wizycie u immunologa, aby lepiej mógł zrozumieć chorobę. Kiedy para rozważa małżeństwo, ważne jest, aby oboje zdawali sobie sprawę z genetycznych konsekwencji zaburzenia i ich wpływu na potomstwo. Wasi lekarze immunolodzy czy pracownicy poradni genetycznych mogą dokładnie odpowiedzieć na te pytania. Polecamy rozdział Dziedziczenie niniejszego podręcznika.

Obciążenie emocjonalne

Osoba dorosła z pierwotnym niedoborem odporności jest dotknięta wszystkimi problemami medycznymi, które występują u dzieci, jednak z definicji dorosłości, musi być odpowiedzialna za swoje życie, karierę zawodową, planowanie finansów oraz przyszłość swoich dzieci. Oczywiście może to być ogromnie stresujące dla rodziny. U dorosłego, u którego niedawno zdiagnozowano chorobę, mogą pojawić się uczucia zagubienia, rozżalenia i przede wszystkim strachu. Te myśli i uczucia są czymś normalnym.

Pozytywnym aspektem diagnozy jest to, że kończy się niepewność i można realizować własną drogę, prowadzącą do zrozumienia swojej choroby. Mogą się jednak pojawić problemy emocjonalne. Trudno jest żyć z przewlekłą chorobą i podatnością na

nawracające infekcje i inne dolegliwości.

Jednym z problemów związanych z pierwotnymi niedoborami odporności jest nieprzewidywalność jej objawów, takich jak infekcje. To może być źródłem stresu u pacjenta, jego rodziny i przyjaciół. Dodatkowe napięcie może pojawić się w związku z możliwością nieobecności w pracy, dokonywanymi w ostatniej chwili zmianami w kontaktach towarzyskich, czy nawet hospitalizacjami. Problemy emocjonalne i towarzyskie spowodowane pierwotnymi niedoborami odporności są tak samo istotne, jak problemy natury fizycznej i powinny być omówione z lekarzem. Czasem po prostu wyrażenie swoich obaw może przynieść efekt terapeutyczny. Tutaj właśnie bezcenny staje się przyjaciel, który wie o chorobie. Prawdziwi przyjaciele wśród dorosłych wiedzą, kiedy pomóc i kiedy motywować chorego do pomocy samemu sobie.

Innym, często nie wyrażonym, problemem w rodzinach, gdzie pierwotny niedobór odporności jest dziedziczny, może być poczucie winy u rodziców, którzy przekazali zaburzenie dziecku. W tym przypadku również najlepszym sposobem na uporanie się z tymi uczuciami jest omówienie ich z rodziną, lekarzem i pracownikiem poradni genetycznej. Pamiętajcie, że jest to poza waszą kontrolą i że przekazaliście również wiele niezwykle dobrych cech. Dzieci rodziców, u których zdiagnozowano pierwotny niedobór odporności mogą odczuwać obawę, że same zachorują, gdy dorosną. W większości przypadków taka obawa nie ma uzasadnienia i może być rozwiana dzięki właściwym informacjom i badaniom.

Istnieją różne sposoby, aby pomóc zminimalizować wasze frustracje i lęki. Może po prostu potrzebujecie trochę czasu, aby przedyskutować te uczucia

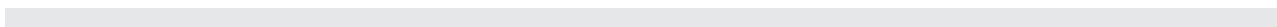
Randki, małżeństwo, dzieci - ciąg dalszy

z waszym współmałżonkiem, wyrozumiałym przyjacielem, duchownym lub pracownikiem służby zdrowia. Wielu pacjentom pomagają spotkania z grupami wsparcia. Dla wielu zdobycie jak największej wiedzy o chorobie jest najlepszym sposobem chroniącym przed zagubieniem. Zrozumienie swojego niedoboru odporności może prowadzić do przejęcia kontroli nad swoim życiem. Dorośli z pierwotnymi niedoborami odporności żyją

w realnym świecie. Pracują, bawią się, pobierają się i mają rodziny, tak jak inni ludzie. Nie ma powodu, dla którego ich pierwotny niedobór odporności miałby to zmienić. Jednakże muszą być świadomi swojego stanu i wykazać się zdrowym rozsądkiem w rozpoznawaniu objawów i leczeniu infekcji. Muszą postarać się o dostęp do przeszkolonych specjalistów, którzy rozumieją ich zaburzenie i

Podsumowanie

są świadomi najnowszych postępów w zakresie leczenia. Muszą być ostrożni i poinformowani, jeśli chodzi o prawo i przepisy, dotyczące opieki zdrowotnej czy edukacji. Wiedza i świadomość są kluczem, które pomagają dorosłym z pierwotnymi niedoborami odporności dokonywać właściwych wyborów oraz wykorzystać własny potencjał.



Słowniczek

Adenozyna Dezaminazy (ADA): enzym konieczny dla rozwoju układu odpornościowego.

Agammaglobulinemia: niemal całkowity brak immunoglobulin, czy inaczej przeciwciał

Amniopunkcja: pobranie płynu owodniowego otaczającego płód w celu wykonania genetycznych badań prenatalnych

Androgen: męski hormon płciowy

Anemia: stan chorobowy, w którym krew jest uboga w czerwone krwinki, hemoglobinę

Antygen: każda obca substancja, która wywołuje odpowiedź immunologiczną po znalezieniu się w organizmie; odpowiedź immunologiczna zazwyczaj angażuje limfocyty T i limfocyty B

Antygeny zdolności antygenowej: związki chemiczne na powierzchni wielu komórek organizmu, w tym komórek układu odpornościowego, które są unikalne dla każdej osoby i odpowiadają za nasz typ tkanek

Ataksja: niestabilny chód spowodowany przez nieprawidłowości neurologiczne

Autosomy: wszystkie chromosomy poza chromosomami płci

Badanie genetyczne: badanie przeprowadzane w celu stwierdzenia, czy osoba posiada konkretny gen czy cechę genetyczną.

Bakterie: organizmy jednokomórkowe (mikroorganizmy), które są widoczne jedynie pod mikroskopem. Choć bakterie mogą być pożyteczne, wiele z nich wywołuje choroby u ludzi

Białaczka: rodzaj nowotworu, który wywodzi się z komórek krwiotwórczych, w tym komórek układu odporności

Białe komórki krwi: patrz leukocyt

Białko: grupa związków chemicznych występujących w organizmie człowieka, które są zbudowane z łańcucha aminokwasów; przykładem białek są immunoglobuliny (przeciwciała)

Biopsja kosmówki (CVS): polega na pobraniu z macicy próbki rozwijającego się łożyska w celu przeprowadzenia genetycznych badań prenatalnych.

Chłoniak: rodzaj nowotworu limfocytów, rozwijający się poza szpikiem kostnym (m.in. w węzłach chłonnych)

Choroba autoimmunologiczna: choroba, która występuje, gdy układ odpornościowy organizmu reaguje przeciwko własnej tkance człowieka

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi:

reakcja, w której przeszczepione kompetentne immunologicznie komórki atakują tkankę biorcy

Chromosomy: struktury w jądrze komórki, które przenoszą geny; każda ludzka komórka ma 23 pary chromosomów

Cytokiny: białka wydzielane przez komórki układu limfatycznego, które wpływają na aktywność innych komórek i są istotne w kontroli reakcji zapalnych. Cytokinami są interleukiny i interferony

Cząsteczki: najmniejsza jednostka materii zbudowana z pierwiastka lub związku chemicznego

DNA (kwas dezoksyrybonukleinowy): nośnik informacji genetycznej, który znajduje się w chromosomach

Dopełniacz: złożona grupa białek osocza, które działają w określonej kolejności w celu zniszczenia bakterii, wirusów i grzybów

Dożylna infuzja immunoglobuliny: terapia immunoglobulinowa (globuliną gamma) polegająca na dożylnym podaniu immunoglobulin (gammaglobulin)

Dziedziczenie autosomalne recesywne: rodzaj dziedziczenia, w którym cechy charakterystyczne, lub choroba, są dziedziczone od obojga rodziców

Dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X: forma dziedziczenia, w której cecha lub choroba jest dziedziczona na chromosomie X.

Eozynofilia: wzrost liczby komórek zaliczanych do krwinek białych, tzw. eozynofili (granulocytów, które wybarwiają się barwnikiem, tzw. eozyną, na kolor ceglastoczerwony). Występuje w niektórych alergiach oraz chorobach pasożytniczych

Fagocyt: grupa białych krwinek, które pochłaniają mikroby i inne komórki oraz obce cząsteczki; do fagocytów należą monocyty, makrofagi i neutrofile

Gen: jednostka materiału genetycznego składająca się z DNA

Globuliny gamma: frakcja białek osocza krwi, która zawiera immunoglobuliny, czy inaczej przeciwciała

Główny układ zgodności tkankowej: zestaw genów na chromosomie 6, które kierują syntezą związków chemicznych znajdujących się na powierzchni wielu komórek organizmu, łącznie z komórkami układu odpornościowego i które są stosunkowo wyjątkowe u każdej osoby oraz decydują o rodzaju naszych tkanek

Granulocyt: rodzaj krwinek białych, charakteryzujących się zdolnością do pochtaniania (fagocytozy) obcego materiału; przykładami granulocytów są neutrofile, eozynofile i bazofile

Gruczoł grasicy: narząd limfoidalny umiejscowiony za górną częścią mostka. Grasica jest głównym instruktorem limfocytów T. Narząd ten powiększa się w okresie od narodzin do wieku dojrzewania, a potem zaczyna się kurczyć

Gruczoł przytarczyczny: małe gruczoły umiejscowione w szyi w pobliżu tarczycy, które kontrolują prawidłowy metabolizm oraz poziom wapnia we krwi

Grzyb: należy do klasy stosunkowo prymitywnych mikroorganizmów obejmującej grzyby, drożdże i pleśnie

Haplotyp: zestaw genów na szóstym chromosomie człowieka, który określa antygeny zgodności antygenowej

Hipogammaglobulinemia: niższe niż normalne poziomy globulin gamma, inaczej immunoglobulin lub przeciwciał we krwi

Hipoplazja: niedorozwój narządu lub części ciała do pełnego wzrostu i rozwoju

IgA: immunoglobulina znajdująca się we krwi i wydzielana we łzach, ślinie oraz na błonie śluzowej dróg oddechowych i jelit

IgD: immunoglobulina, której działanie nie jest obecnie dobrze znane

IgE: immunoglobulina, której śladowe ilości znajdują się we krwi, odpowiedzialna za reakcje alergiczne

IgG: immunoglobulina, której jest najwięcej we krwi. IgG działa głównie przeciw bakteriom i niektórym wirusom. Jest to jedyne przeciwciało, które może przejść z łożyska matki do rozwijającego się płodu

IgM: immunoglobulina występująca we krwi. IgM działa w prawie taki sam sposób jak IgG, ale powstaje we wcześniejszym etapie odpowiedzi immunologicznej. Jest również skuteczna w aktywacji dopełniacza

Immunoglobuliny (Ig): inna nazwa przeciwciał; istnieje pięć klas: IgA, IgD, IgG, IgM, IgE

Infuzja podskórna: powolne podawanie globulin gamma bezpośrednio pod skórę przy użyciu innej, małej pompy

Interferon gamma: cytokina wytwarzana głównie przez limfocyty T, która wspomaga niszczenie

bakterii przez fagocyty; stosowana w leczeniu przewlekłej choroby ziarniniakowej

In vitro: poza organizmem; odnosi się do procesu lub badań mających miejsce w probówkach, itp.

In vivo: wewnątrz organizmu; odnosi się do procesu lub badań odbywających się w organizmie

Komórki macierzyste: komórki, z których rozwijają się wszystkie komórki krwi i komórki układu odpornościowego; szpik kostny jest bogaty w komórki macierzyste

Komórki plazmatyczne: komórki wytwarzające przeciwciała, które rozwijają się z limfocytów B

Kompetentny immunologicznie: zdolny do zainicjowania i realizacji adekwatnej odpowiedzi immunologicznej

Krew pępowinowa: krew pobrana z łożyska przy narodzinach

Kropidlak: rodzaj grzyba, do którego zalicza się wiele powszechnie występujących pleśni

Kryptosporidium: organizm, który wywołuje objawy jelitowo-żołądkowe oraz chorobę wątroby; może być obecny w wodzie pitnej

Leukocyt (biała komórka krwi): grupa małych bezbarwnych krwinek, które odgrywają znaczną rolę w układzie odpornościowym organizmu. Wyróżnia się pięć podstawowych leukocytów: monocyty, limfocyty, neutrofile, eozynofile i bazofile

Ligand CD-40: białko znajdujące się na powierzchni limfocytów T; osoby z zespołem hiper-IgM sprzężonym z chromosomem X wykazują niedobór tego białka

Limfa: płyn składający się z wielu składników układu odpornościowego, który przepływa przez tkanki ciała węzłami chłonnymi i naczyniami chłonnymi

Limfocyty: małe białe komórki krwi, zwykle obecne we krwi i tkance limfoidalnej, które ponoszą główną odpowiedzialność za funkcjonowanie układu odpornościowego. Istnieją dwie główne postaci limfocytów, limfocyty B i limfocyty T, które mają różne, ale powiązane role w generowaniu odpowiedzi immunologicznej

Limfocyty B (komórki B): rodzaj białych ciałek krwi, które rozwinęły się ze szpiku kostnego i biorą udział w produkcji przeciwciał

Limfocyty T (komórki T): limfocyty, które są przetwarzane w grasicy; odpowiedzialne za ważną część odpowiedzi immunologicznej, tzw. komórkowej

Słowniczek

Limfocyty zabójcy: tzw. limfocyty T cytotoksyczne, bezpośrednio niszczące mikroorganizmy lub komórki, które są zainfekowane mikroorganizmami

Makrofag: komórka układu odpornościowego, która przeszła z krwi do tkanek, cechująca się zdolnością do pochlania (fagocytozy). Jej funkcją jest niszczenie obcych antygenów (bakterii i wirusów) i prezentowanie antygenów innym komórkom immunologicznym

Metabolizm: całokształt przemian chemicznych w każdej komórce i całym organizmie, które odpowiadają za wszelkie zjawiska biologiczne (budowa, rozwój, przemiana materii)

Mikroorganizmy: małe żywe organizmy, zwykle jednokomórkowe, do których należą bakterie, pierwotniaki i grzyby

Monocyt: komórka fagocytarna obecna we krwi, zdolna do niszczenia inwazyjnych bakterii lub innego obcego materiału; komórki po przejściu do tkanek stają się makrofagami

Monokiny: przekaźniki chemiczne, produkowane przez monocyty i makrofagi, które regulują funkcję innych komórek immunologicznych

Morfologia krwi: badanie krwi, które polega na analizie jej składu komórkowego (krwinek białych, czerwonych i płytkowych)

Nabyty niedobór odporności: niedobór odporności spowodowany inną chorobą lub czynnikiem, takim jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), rak czy chemioterapia

Nawracające infekcje: infekcje, takie jak zapalenie ucha, zapalenie zatok, zapalenie płuc, ropień głęboko wewnątrz ciała, zapalenie kości i szpiku, bakteriami czy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które co jakiś czas się powtarzają

Neurologia: gałąź medycyny zajmująca się przede wszystkim strukturą, rolą i chorobami układu nerwowego.

Neutrofile: rodzaj granulocytów, występujących we krwi i tkankach, które mają zdolność pochlania (fagocytozy)

Neutropenia: niższy niż prawidłowy poziom neutrofilów we krwi

Niedobór odporności: wrodzona (obecna w chwili urodzenia) lub nabyta nieprawidłowość układu odpornościowego, która uniemożliwia odpowiednie reakcje immunologiczne

Nietypowy (oportunistyczny) czynnik zakaźny: jest

to zazwyczaj czynnik niepatogeny lub na ogół nie występujący u ludzi, który może wywołać poważną chorobę u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym

Nowotwór złośliwy: rak (w uproszczeniu)

Oczopląs: niezamierzony, zwykle szybki ruch gałek ocznych

Odporność humoralna: ochrona immunologiczna zapewniona przez rozpuszczalne czynniki, takie jak przeciwciała, które krążą w płynach organizmu

Odporność komórkowa: ochrona immunologiczna zapewniona przez bezpośrednie działanie komórek układu odpornościowego

Odpowiedź immunologiczna: odpowiedź układu odpornościowego na obce związki

Odrzut przeszczepu: reakcja immunologiczna biorcy na przeszczepiony narząd lub tkankę, której konsekwencją jest odrzucenie przeszczepionego narządu lub tkanki

Okres inkubacji: Okres między zainfekowaniem organizmu przez patogen, a wystąpieniem objawów wywołanej przez niego choroby

Organizm: samodzielna żywa jednostka

Ostry: przymiotnik stosowany do opisu choroby, która zazwyczaj trwa krótko

Pasożyt: roślina lub zwierzę, które żyje, rośnie i żywi się na lub wewnątrz innego żywego organizmu

Pierwotny niedobór odporności: niedobór odporności będący właściwością komórek i tkanek, a nie spowodowany inną chorobą, lekami czy czynnikiem zewnętrznym niszczącym układ odpornościowy

Plazmafereza: proces polegający na pobraniu z krwi chorego lub zdrowej osoby komórek krwi lub innych składników za pomocą specjalnego urządzenia; u chorego można w ten sposób usunąć substancje szkodliwe; od osoby zdrowej - np. komórki macierzyste do przeszczepu

Pleśniawka: choroba grzybicza błony śluzowej jamy ustnej wywołana zakażeniem drożdżakiem kandyda

Płytki krwi: najmniejsza i najbardziej delikatna z komórek krwi; jej podstawowa funkcja związana jest z krzepnięciem krwi

Pokrewny: pochodzący z tej samej rodziny lub od tych samych przodków

Polimorfizm: przybieranie lub występowanie w wielu formach

Polisacharydy: cukry złożone

Pomocnicze limfocyty (pomocnicze komórki T): podgrupa limfocytów T, która pomaga limfocytom B i limfocytom T w bardziej optymalnej aktywności

Powierzchnie pokryte śluzówką: powierzchnie, które wchodzą w bliski kontakt z otoczeniem, takie jak błona śluzowa jamy ustnej, nos, przewód pokarmowy, oczy, itp. Przeciwciała IgA chronią te powierzchnie, czy też błony śluzowe, przed infekcją

Profilaktyka: leczenie zainicjowane w celu zapobiegania, czyli ochrony przed chorobą lub infekcją

Przeciwciała: cząsteczki białka, które są wytwarzane i wydzielane przez pewne rodzaje białych krwinek (limfocyty B, komórki plazmatyczne) w odpowiedzi na stymulację antygenem; ich najważniejszą funkcją jest zwalczanie bakterii, wirusów, toksyn oraz innych substancji będącymi obcymi ciałami dla organizmu

Przewlekły: przymiotnik stosowany do opisu choroby lub infekcji, która może powracać lub trwać przez długi okres

Rozstrzenie oskrzeli: rozszerzenie oskrzeli prowadzące do powstania pęcherzy powietrznych w płucach; zazwyczaj jest to konsekwencja nawracającej infekcji

Sepsa: zakażenie krwi

Szczepionka: substancja zawierająca składniki pobrane z organizmów zakaźnych, która stymuluje odpowiedź immunologiczną, aby chronić przed infekcją wywołaną przez ten organizm

Szpik kostny: miękka tkanka zlokalizowana we wnętrzu większości kości, która zawiera rozwijające się czerwone krwinki, białe krwinki, płytki krwi oraz komórki układu odpornościowego

Teleangiektazja: rozszerzenie naczyń krwionośnych

Terapia genowa: leczenie chorób genetycznych przez dostarczenie prawidłowej formy wadliwego genu powodującego chorobę

Trombocytopenia: niski poziom płytek krwi

Układ hormonalny: zespół gruczołów, które produkują hormony.

Wakuola: wypełnione płynem wgłębienie lub pęcherzyk w cytoplazmie komórki

Wektor: zmodyfikowany wirus zawierający prawidłowe geny; jest stosowany w terapii genowej do wprowadzania prawidłowych genów do komórek

Węzły chłonne: małe narządy wielkości fasolki

rozrzucone po całym ciele, które są częścią układu odpornościowego. Każdy węzeł chłonny składa się z całego szeregu wyspecjalizowanych przegródek, w których znajdują się limfocyty B, limfocyty T i makrofagi. Węzły chłonne skupiają w jednym miejscu kilka czynników potrzebnych do zaistnienia odpowiedzi immunologicznej

Wirus: submikroskopijny mikrob wywołujący chorobę zakaźną; może się rozmnażać jedynie w żywym organizmie

Wrodzony: występujący od urodzenia

Wybroczyny: czerwone lub sine plamki wielkości główki od szpilki, które są wywołane krwawieniem w skórze

Wykrycie nosiciela: wykrycie cech genetycznych u osoby, która jest nosicielem cech charakterystycznych (lub choroby) w genach, ale nie wykazuje objawów klinicznych

Wyprysk skórny/egzema: zapalenie skóry z zaczerwienieniem, swiędzem, twardnieniem i łuszczeniem

Zakażenie oportunistyczne: infekcja, wywołana przez drobnoustroje, które nie wywołują zakażenia u osób zdrowych

Zapalenie kości i szpiku: infekcja kości

Zastępcza terapia immunoglobulinowa: dożylna lub podskórna wstrzykiwanie immunoglobulin

Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS): nabyty niedobór odporności wywołany przez wirus HIV.

Złożony niedobór odporności: niedobór odporności, w którym jest za mało lub nieprawidłowo funkcjonują zarówno limfocyty T jak i B

Żywe szczepionki: żywe wirusy i bakterie, które są pozbawione złośliwości, jednak u osób z zaburzeniami odporności mogą wywołać choroby, przeciwko którym miały chronić

Ukazanie się niniejszej publikacji było możliwe
dzięki grantowi edukacyjnemu firmy

Baxter

Baxter Healthcare Corporation



40 West Chesapeake Avenue, Suite 308
Towson, Maryland 21204
800-296-4433

www.primaryimmune.org
idf@primaryimmune.org