

Najboljša obramba pred boleznimi

Najbolj pogosta oblika zdravljenja ljudi s težko obliko primarne imunske preobčutljivosti (PIP) je nadomeščanje protiteles ali presaditev kostnega mozga – V Sloveniji 300 bolnikov s težko obliko te bolezni – Ni nujno, da bodo bolniki s PIP zboleli za težjo obliko koronavirusne bolezni, je pa večja verjetnost

Tekst: Jerca Zajc Šušteršič

Pri virusnih obolenjih je pogosto slišati, da je to, kako se bo posameznik spopadel z boleznijo, odvisno od njegovega imunskega sistema. Torej od mehanizma, ki človeškemu telesu omogoča obrambo pred škodljivimi organizmi, kot so virusi, bakterije, glivice in paraziti. Imunski sistem se od posameznika do posameznika močno razlikuje, imunska odpornost je deloma prirojena, deloma pa pridobljena. Medtem ko na slednjo vplivamo sami predvsem s svojim načinom življenja, na prirojeno imunost nimamo vpliva. A če so nekoč ljudje, ki so se rodili z okvaro imunskega sistema, umirali že zaradi nedolžnega prehlada, danes k sreči ni več tako. Večina bolnikov s primarno imunsko pomanjkljivostjo (PIP) živi razmeroma normalno življenje.

Jeffrey Modell se je leta 1970 rodil kot povsem običajen otrok. Živa-hen dojenček je prvič (resno) zbolel nekaj tednov pred svojim prvim rojstnim dnevom. Po tednih v bolnišnici so zdravniki staršem povedali za diagnozo njenega edinca: primarna imunska pomanjkljivost. Ne le Jeffreyjevi starši, tudi mnogi zdravniki so takrat o tej bolezni oziroma bolje rečeno stanju vedeli zelo malo. Jeffrey je bil dolga leta v oskrbi in pod budnim očesom najboljših ameriških imunologov, ki so mu večkrat rešili življenje. Pri njegovih 15 letih pa jim ni uspelo. Jeffrey je zbolel za pljučnico in umrl. Starša sta spoštovala njegovo prošnjo in ustanovila fundacijo, ki je leta 1986 orala ledino in si vse od svoje ustanovitve prizadeva za

zgodnjo in pravilno diagnozo, učinkovito zdravljenje ter za ukrepe za dokončno ozdravitev PIP.

Genetske okvare

Ljudje s primarno imunsko pomanjkljivostjo so bolj dovzetni za različne okužbe, to pomeni, da hitreje zbolijo. Najbolj pogoste so okužbe ušes, sinusov, prebavil in pljuč. Okužbe so dolgotrajne, njihovo zdravljenje ne poteka po pričakovanjih, pogosto se ponavljajo ter lahko povzročijo trajne okvare prizadetih organov. Poleg tega imajo tovrstni bolniki pogosto tudi druge bolezni, povezane z imunskim sistemom: anemije, vnetja sklepov, različne avtoimunske bolezni ter prizadete tudi druge organe: srce, prebavila, centralni živčni sistem. Veliko bolnikov zaostaja v rasti in so bolj nagnjeni k boleznim, kot je rak.

»Večina pozna besedno zvezo imunski sistem, a v resnici ljudje o njegovem delovanju vedo zelo malo. Razlog je preprost: druge patologije imajo svoj organ – srce, pljuča, ledvice, jetra, želodec. Pri imunskih boleznih pa ni enega organa, na katerega bi lahko s prstom pokazali, da je okvarjen, pač pa gre za zapleten sistem imunskih celic, ki jih najdemo povsod v telesu. Imunske celice nastajajo v kostnem mozgu, zorijo v priželjcu, krožijo v krvnem obtoku, potujejo v bezgavke, vranico in jetra, kjer se srečujejo z antigeni, potujejo v prebavila, v možgane, celo v kožo. In vse to si ni tako enostavno predstavljati niti ni preprosto prepoznati in zdraviti,«



Pri otrocih morajo biti starši pozorni, kadar ima njihov otrok štiri ali več okužb ušes v enem letu (pri odraslih smo pozorni že pri dveh), najmanj dve težji okužbi sinusov, najmanj dve pljučnici v enem letu (pri odraslih ena), najmanj dva meseca antibiotične terapije z majhnim učinkom, ognojke na koži ali drugje po telesu, sor v ustih ali druge glivične okužbe, zastoj rasti teže in višine.



Redki otroci, ki se rodijo brez funkcionalnega imunskega sistema, so izjemno dojemljivi za ponavljajoče se okužbe, kot so pljučnica, meningitis ali norice, in so nekoč večinoma umrli že pred prvim letom starosti, danes pa pri njih opravijo zahtevno presaditev kostnega mozga, ki jim lahko reši življenje.

pojasnjuje profesor dr. Tadej Avčin, predstojnik Oddelka za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani.

Obenem nas podučijo, da gre pri prirojenih okvarah imunosti v bistvu za genetsko okvaro našega imunskega sistema. Delovanje imunskega sistema uravnava vsaj deset tisoč genov, po ocenah imunologov jih je za njegovo delovanje ključnih okoli tisoč. »Pred sto leti zaradi okvar imunskega sistema uradno ni umrl nihče, saj teh oblik bolezni sploh niso poznali, čeprav so seveda obstajale. Napredek medicine na tem področju je izjemen. Zdaj poznamo že več kot 400 različnih bolezni, kjer imamo jasno opredeljeno genetsko okvaro – natanko vemo, kateri del imunskega sistema je okvarjen in tudi kako ga zdraviti.«

Pred letom 1990 smo imeli v Sloveniji šest registriranih bolnikov s težko obliko PIP, danes jih imamo več kot 300, takih z lažjo obliko pa je veliko več. »Tako rekoč vsak med nami pozna kakšno osebo, ki hitreje in pogostejše zboli, saj trpi za PIP, pa tega večina med njimi niti ne ve,« nadaljuje dr. Avčin. 400 različnih bolezni pomeni 400 različnih bolezenskih stanj, ki pa so zelo redka, zato so jih združili v skupino primarnih oziroma prirojenih imunskih bolezni. Zdravniki danes ločijo devet kategorij teh bolezni, za več kot 400 jih natanko vedo, kateri gen je okvarjen, kaj ta okvara v posameznikovem telesu povzroča, kako se bo pri pacientu pokazala, in za večino bolezni tudi vedo, kako jih zdraviti.

Zgodba 22-letne Vide

Tudi 22-letna Vida, pacientka dr. Avčina, se je, podobno kot Jeffrey Modell, rodila kot povsem običajna deklica. Bila je resda zelo drobna in majhna in v prvih petih letih svojega življenja večkrat bolna, a v nobenem primeru ni šlo za resna obolenja. Ko je bila stara dve leti, je dobila bratca Martina, prav tako drobnega fantiča, ki pa je le nekaj ur po prihodu iz porodnišnice pomodrel in se skorajda zadušil. Pediatri so ga zdravili za astmo in ocenjevali, da ne gre za nič usodnega ter da se bo stanje z rastjo in odraščanjem gotovo izboljšalo. Pa se ni. Medtem je tudi Vida vse bolj pokašljevala in tarnala, da jo boli glava in da je neskončno utrujena. V šoli je mimogrede zaspala, na klopi v razredu, na blazini v telovadnici, med kosilom ali zunaj na igrišču.

»Postalo je tako hudo, da sem nekega dne ostala doma z njo. Takrat sem opazila njeno nenavadno dihanje, zato sem jo peljala k pediatriji, ki je po pregledu dejala, da ima Vida hudo pljučnico, ter nas napotila na Pediatrično kliniko v Ljubljani. A tudi tam zdravnikom sprva ni bilo jasno, kaj je z otrokom narobe. Leto in pol so jo zdravili zaradi ponavljajočih se pljučnic, vmes opravili številne preiskave, postavljali nove in nove diagnoze – od cistične fibroze do tuberkuloze, testirali so jo celo za aids –, vse dokler ni dobila prave. Pa ne le za Vido, pač pa tudi za njenega brata,« opisuje Andreja Ramšak.

»Otroci iz mehurčka«

In kaj je tisto, kar gre v telesu danes 22-letne in komaj nekaj več kot 140 centimetrov visoke Vide ter 20-letnega Martina narobe oziroma ne deluje pravilno? V telesu obeh ne nastaja dovolj celic T, ki bi prepoznavale viruse. To so pomembne celice, bele krvničke, ki so poleg limfocitov B ali B-celic odgovorne za pridobljeno imunost. T-celice s specifičnimi receptorji na svoji površini prepoznavajo antigene, telesu tuje snovi, in jih uničijo. B-celice pa proizvajajo protitelesa proti antigenom, ki se nahajajo na virusih in bakterijah. Celice T in B nastajajo v kostnem mozgu iz matičnih krvotvornih celic, zorijo v priželjcu, limfatičnem organu, ki je v sprednjem delu prsnega koša, ter od tam potujejo v sekundarne limfatične organe, kot so bezgavke, vranica in limfatično tkivo sluznic. »Vida in Martin imata to srečo v nesreči, da imata v svojem telesu zadosti protiteles, da se njuna organizma zoper viruse in bakterije lahko vsaj delno borita. Sicer bi bila kot *bubble boy*, otrok iz mehurčka, pripoveduje Andreja Ramšak. Gre za redke otroke, ki se rodijo brez funkcionalnega imunskega sistema, oziroma za tako imenovano hudo kombinirano imunsko pomanjkljivost (ang. SCID – *Severe Combined Immunodeficiency*). Takšni otroci so izjemno dojemljivi za ponavljajoče se okužbe, kot so pljučnica, meningitis ali norice, in so nekoč večinoma umrli že pred prvim letom starosti, danes pa pri njih opravijo zahtevno presaditev kostnega mozga, ki jim lahko reši življenje. Čim prej jo opravijo, več možnosti je za preživetje in popolno okrevanje.

Simptomi in zdravljenje

PIP prepoznamo po tem, da ima posameznik – običajno se bolezen pojavi že pri dojenčkih in malčkih – težke, nenavadne, dolgotrajne in ponavljajoče se okužbe ali katero od zgodnjih oblik katere od avtoimunskih bolezni. Pri otrocih morajo biti starši pozorni, kadar ima njihov otrok štiri ali več okužb ušes v enem letu (pri odraslih smo pozorni že pri dveh), najmanj dve težji okužbi sinusov, najmanj dve pljučnici v enem letu (pri odraslih ena), najmanj dva meseca antibiotične terapije z majhnim učinkom, ogojke na koži ali drugje po telesu, sor v ustih ali druge glivične okužbe, zastoj rasti teže in višine.

Pomembno je biti pozoren tudi na družinsko obremenitev ter na katero od drugih resnih okvar, na primer na prirojeno srčno okvaro. Ključna je tudi zgodnja prepoznavna. »Marsikje v tujini, zlasti v ZDA pa tudi v več evropskih državah, pri vseh novorojenčkih že izvajajo t. i. presejalne teste, s katerimi odkrivajo tovrstne okvare. Upamo, da bomo takšne teste že v kratkem uvedli tudi pri nas,« pove prof. dr. Avčin. Zdravljenje ni enovito, za različne okvare obstajajo različne oblike zdravljenja. Če ima nekdo pomanjkanje proti-

S takšnim strahom, kot ga mnogi zdaj doživljajo zaradi morebitne okužbe s covid-19, »se mi soočamo že vse življenje,« opozarja ena izmed bolnic, ki že od otroštva živi z diagnozo primarna imunska občutljivost. »Zato je pomembna kolektivna precepljenost.«

telesc, mu jih nadomeščamo z intravenskimi imunoglobulini ali podkožnimi imunoglobulini. Če ima nekdo okvaro celic, večinoma T-celic ali pa fagocitnih celic (celic, ki v telesu uničujejo tuje delce, na primer mikroorganizme, zato jim tudi pravimo celice »smetarke«), lahko opravijo transplantacijo krvotvornih matičnih celic oziroma presaditev kostnega mozga, v katerem se krvotvorne matične celice, iz katerih zorijo različne imunske celice, nahajajo. Pri redkih oblikah PIP je treba opraviti transplantacijo priželjca, kar je še zahtevnejši postopek.

Pri številnih pacientih je potrebno tudi dodatno protimikrobno zdravljenje in profilaksa pred okužbami, torej dodatna cepljenja, nekateri bolniki s PIP jemljejo antibiotike vse življenje, pojasnjuje dr. Avčin. Z zdravili preprečujejo tudi okvare zaradi čezmernega imunskega odziva. »Imunski sistem nas namreč ne varuje zgolj pred okužbami, pač pa ima tudi nadzorno funkcijo. Kadar kak del imunskega sistema čezmerno ali pa nepravilno deluje, lahko nastajajo avtoprotitelesa ali avtoaktivne imunske celice, ki so usmerjene proti našim organom, zaradi česar se pri takem posamezniku poleg okužb lahko pojavijo tudi zelo zgodnje in nenavadne težke oblike avtoimunskih bolezni.«

To zdravijo z zdravili, ki zavirajo imunski sistem, včasih uporabljajo tarčna biološka zdravila, se pravi, da točno določeno molekulo, ki dela nepravilno, usmerjeno zavirajo. Načinov zdravljenja je skoraj toliko, kot je bolnikov samih, se razgovori dr. Avčin in doda, da je napredek medicine na področju imunologije v zadnjih dveh desetletjih res izjemen.

Ob tem velja izpostaviti tudi vlogo Pediatrične klinike v Ljubljani kot centra za zdravljenje imunskih pomanjkljivosti, vključenega v referenčno mrežo teh centrov po Evropi. Vsak od njih je speciali-

ziran za svoje področje, v ljubljanskem so denimo opravili genetske teste za celotno vzhodno in južno Evropo ter Rusijo za najpogostejše okvare fagocitnih celic ter zdravili tudi tuje bolnike s PIP. Slovenske bolnike pa pogosto pošiljajo v druge evropske centre po Evropi, tja, kjer so najboljši strokovnjaki za posamezno obliko teh redkih bolezni.

V zdravljenje posameznika, ki trpi za okvaro imunskega sistema, je namreč treba vključevati različne specialiste, od bazičnih imunologov, infektologov, hematologov, vseh drugih organsko usmerjenih kliničnih specialistov, sodelovati moramo z genetskim in imunološkim laboratorijem ter transplantacijskim centrom.

Vse življenje pod zdravniškim nadzorom

Vida Ramšak Marčeta danes navkljub vsem težavam živi razmeroma normalno življenje, trenutno študira na Švedskem. Da študira molekularno biologijo, nikakor ni naključje. Njena bolezen je že nekaj let v remisiji, njeno zdravstveno stanje je mnogo boljše, četudi ima težave s pljuči, trpi za kronično obstruktivno pljučno boleznijo, vsak dan začne in konča z odmerkom antibiotikov. Sploh v hladnejših mesecih se mora izogibati večjim množicam – to, kar nas je večina spoznala šele med pandemijo koronavirusa, je za Vido in njeno družino stalnica že od nekdaj.

Pravi, da si želi, da bi bila javnost seznanjena s to boleznijo, saj bi tako lažje razumeli, »s čim vse se borimo«. Morda bi tudi bolje razumeli, kako pomembna je kolektivna precepljenost, kolektivna imunitetna družba, saj s cepljenjem ne ščitimo le sebe, pač pa tudi soljudi, še posebej tiste, ki so za okužbe bolj dovzetni. S takšnim strahom, kot ga mnogi zdaj doživljajo zaradi morebitne okužbe s covid-19, »se mi soočamo že vse življenje«.

Imunske celice nastajajo v kostnem mozgu, zorijo v priželjcu, krožijo v krvnem obtoku, potujejo v bezgavke, vranico in jetra, kjer se srečujejo z antigeni, potujejo v prebavila, v možgane, celo v kožo.

