



Prof. dr. Tadej Avčin predvideva, da bodo na leto odkrili pet bolnikov s težko prirojeno okvaro v delovanju celic T ali B. FOTO JOŽE SUHADOLNIK

**Nabor presejalnih testov pri novorojenčkih se 60 let ni spreminjal in je zadeval le odkrivanje dveh boleznih, zdaj pa naj bi se v dveh letih razširil na 40 boleznih. Od tega jih je kar polovica povezanih z okvarami imunosti. Kaj to sploh so in katere bolezni povzročajo? Tadeja Avčina, predstojnika kliničnega oddelka za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo na ljubljanski pediatrični kliniki, se je dotaknilo, ko je na srečanju bolnikov nekdo omenil, da gre za nevidne bolezni.**

**BRIGITE FERLIČ ŽGAJNAR**

**Zakaj govorimo o nevidnosti?** Bolniki z okvarami imunosti so težki bolniki, ki pa jih družba ne prepozna. Na zunanji se namreč njihove težave običajno ne vidijo, poleg tega imunski sistem nima samo enega tarčnega organa, ki ga napadajo, zato je te bolezni težje razumeti. Lažje si je predstavljati okvarjeno delovanje posameznega organa, maligno bolezen ali gibalno oviranost. Imunski sistem pa sestavlja več organov, kot so priželjce, vranica, kostni mozeg, bezgavke, poleg tega pa še različne vrste imunskih celic in proteini, ki sodelujejo pri delovanju imunskega sistema. Je drugi najbolj zapleten organski sistem – takoj za centralnim živčnim sistemom, saj je nešteto možnih kombinacij njegovega odziva.

**Nikoli ne vemo, kako se bo naš imunski sistem na nekaj odkril. Tudi izkušnje s covidom-19 kažejo, kako nekatere popolnoma izčrpa, drugi pa preživijo brez kakršnihkoli simptomov ...**

Naš imunski sistem določa približno osem tisoč genov, trenutno pa poznamo 431 prirojelih okvar imunosti, za katere znamo točno ugotoviti, kateri gen je okvarjen, kakšna je njegova funkcija in kako se ta bolezen kaže. Vsaka od teh 431 okvar ima tudi svoje ime. Določene okvare imunosti so seveda povezane tudi s težjim potekom covid-19. Predvsem nekatere prirojene okvare signalizacije prek interferonov.

**Katere so najpogostejše okvare pri nas in ali so morda vezane na posamezno okolje?** Omenjenih 431 okvar razdelimo še na več podtipov glede na to, kateri del imunskega sistema je okvarjen. V osnovi ločimo prirojeno (naravno) in pridobljeno imunost, ki delujeta na različna načina. Prirojeni

(naravni) del imunskega sistema je tisti, ki se mora izredno hitro odzvati, nima pa dolgoročnega imunskega spomina. Tvorijo ga nevrofilci, makrofagi in sistem komplementa. Sistem komplementa so beljakovine v krvi, ki se nespecifično aktivirajo takoj, ko v telesu prepoznajo nekaj tujega ali za telo neustreznega. Drugi del imunskega sistema je pridobljena imunost, kjer so glavni limfociti B in limfociti T. Ta del imunskega sistema zahteva natančno prepoznavanje tujih molekul, usmerjen odziv in omogoča dolgoročni imunski spomin v primeru ponovnega stika z enako okužbo.

**Če je pri otroku s presejalnim testom okvara imunosti prepoznana, preden zbolijo za težjo okužbo, je možnost transplantacije krvotvornih matičnih celic več kot 95-odstotna.**

V večini sveta so najpogostejše okvare imunosti, povezane s delovanjem limfocitov B. V Sloveniji so te druge najpogostejše, največ pa je okvar sistema komplementa. Večja pogostost nekaterih izjemno redkih okvar imunosti pri nas kaže, da so v naši populaciji tudi določene izvirne mutacije, ki so drugod po svetu redkejše.

**Zdaj boste te okvare s presejalnimi testi odkrivali takoj po rojstvu?** S presejalnim testiranjem novorojenec lahko prepoznamo najtežje oblike okvar imunosti, ki prizadenejo celice T ali B. Presejalni test, ki bi zajel vseh 431 znanih okvar imunosti, za zdaj ne obstaja, lahko pa odkrijemo 19 težkih oblik T-celičnih in eno težko B-celično imunske pomanjkljivosti.

Najtežje T-celične imunske pomanjkljivosti vodijo v bolezni, ki se prezentirajo že v prvih tednih življenja. Tak otrok nima delujočih limfocitov T, posledica tega je tudi okvarjeno delovanje limfocitov B. Njegova klinična slika je deloma primerljiva s klinično sliko bolnika z napredovalo okužbo z virusom hiv, iz katere se razvije aids. Toda pri prirojeni okvari imunosti je še toliko huje, saj se začne že pri novorojenč-

ku, ki bo že zelo zgodaj, v prvih tednih življenja, zbolel za težkimi okužbami, pljučnico, meningitisom, sepsom in podobno. Tudi okužbe z običajnimi virusi, kot je herpes simpleks ali citomegalovirus, potekajo pri njih v težji obliki. Če pridejo bolniki z imunske okvare v stik z noricami ali drugim živim virusom, je to zanje lahko življenjsko ogrožajoče. Prav tako so značilne nekatere glivične okužbe, ki so pri zdravem novorojenčku blage, kot na primer sor v ustih, pri otroku s težjo okvare imunosti pa se lahko razširijo vzdolž prebavne cevi ali po celem telesu.

Pri 25 odstotkih bolnikov se težka okvara T-celičnega imunskega odziva kaže z avtoimunsko boleznijo. Prepoznavanje avtoimunskih manifestacij je napredovalo predvsem v zadnjih letih in nekatere od teh zapletov lahko tudi usmerjeno zdravimo. Včasih so genske okvare imunosti povezovali zgolj s težjimi okužbami in uporabljali se je izraz primarne imunske pomanjkljivosti, zdaj pa vemo, da je to širši spekter bolezni, in po novem uporabljamo izraz prirojene okvare imunosti.

Hitremu razvoju na področju diagnostike in zdravljenja prirojelih okvar imunosti smo priča predvsem v zadnjih dvajsetih letih, prej pa je večji del teh bolnikov ostal neprepoznan. S presejalnimi testi bomo otroke z najtežjimi okvarami T- in B-celične imunosti lahko prepoznali še pred razvojem zapletov in jih zgodaj začeli zdraviti s transplantacijo krvotvornih matičnih celic ali nadomestnim zdravljenjem s protitelesi.

**Kako pa ste te bolezni do zdaj sploh odkrivali?**

Otroci s težkimi okvarami imunosti so imeli potrjeno diagnozo po tem, ko so razvili klinično sliko s težkimi okužbami ali avtoimunskimi boleznimi. Le pri manjšem delu otrok, ki so imeli družinsko obremenitev s prirojeno okvare imunosti, smo lahko diagnozo postavili še pred začetkom kliničnih simptomov.

V slovenskem registru prirojelih okvar imunosti imamo 320 bolnikov, od tega 25 težkih okvar v delovanju celic T (angl. severe combined immunodeficiency, SCID) in 29 težkih okvar v delovanju celic B. Povprečna starost pri postavitvi diagnoze za težke okvare celic T je bila 1,7 leta, za težke okvare celic B pa 4,5 leta. Prvi simptomi pri težkih okvarah v delovanju celic T so se pri bolnikih v povprečju pojavili približno pri

**Nevidne bolezni Prof. dr. Tadej Avčin o pomenu in prednostih zgodnje diagnostike redkih boleznih, pri katerih je možna izvedba presejalnega testiranja novorojencev**

## Včasih osamitveni mehurček, zdaj otroke rešujejo s transplantacijo

treh mesecih, pri težkih okvarah celic B pa pri 1,7 leta.

**Koliko okvar na leto boste po vašem predvidevanju odkrili s presejalnimi testi?**

Predvidevamo, da bomo na leto odkrili pet bolnikov s težko prirojeno okvare v delovanju celic T ali B. Poleg tega bomo s presejalnim testom lahko odkrili tudi nekatera druga bolezenska stanja, pri katerih se v obdobju novorojenčka lahko razvije pridobljena okvara v delovanju celic T ali B.

V ZDA so opisano preseganje novorojencev začeli leta 2010 in je uvedeno na nacionalni ravni v vseh zveznih državah. Tudi cela vrsta zahodnoevropskih držav, med njimi Nemčija, Švica, Švedska in Norveška, je presejalno testiranje novorojencev za težke prirojene okvare imunosti že uvedla na nacionalni ravni ali pa na

**Bolniki s težko prirojeno okvare v delovanju celic T običajno že v prvem letu življenja dobijo hujšo okužbo. Brez transplantacije krvotvornih matičnih celic ne morejo dolgoročno preživeti.**

regijski, taka primera sta Katalonija v Španiji in Toskana v Italiji.

**Pri nas pa se bo začelo šele leta 2022, če bo ministrstvo prižgalo zeleno luč? Zakaj šele takrat?** Prirojene okvare imunosti so bile do zdaj nevidne, kot sem dejal na začetku.

Že leta 2011 smo oddali vlogo za pilotni projekt presejalnega testiranja novorojencev za prirojene okvare imunosti na razpis ministrstva za zdravje, ki pa je bil kasneje ustavljen. Leta 2016 smo opravili preizkus laboratorijskih metod za presejalno testiranje prirojelih okvar imunosti. Lani pa smo na pediatrični kliniki skupaj z drugimi oddelki pripravili skupno vlogo za presejanje novorojencev za težke prirojene okvare imunosti, spinalno mišično atrofijo, cistično fibrozo in kongenitalno adrenalno hiperplazijo. Prizadevamo si, da bi v Sloveniji na ravni družbe in na ravni odločevalskih struktur prepoznali pomen in prednosti zgodnje diagnostike redkih boleznih, pri katerih je možna izvedba presejalnega testiranja novorojencev.

**Koliko na uspeh zdravljenja vpliva zgodnje odkritje imunskih okvar v primerjavi s poznim?**

Zdravljenje otroka s težko okvare v delovanju celic T se mora začeti čim prej, to je medicinsko nujno stanje. Potem ko je otrok sprejet na specializiran bolnišnični oddelek, najprej preverimo različne bakterijske, virusne in glivične okužbe, ki jih je treba takoj zdraviti. Z aplikacijo intravenskih protiteles (imunoglobulinov) poskusimo otroka prehodno čim bolj zaščititi pred novimi okužbami. Prejme tudi zaščitno (profilaktično) protimikrobno terapijo ter takoj vstopi v program za transplantacijo krvotvornih matičnih celic. Nekateri bolniki potrebujejo dodatno zdravljenje zaradi pridruženih avtoimunskih boleznih, ki se razvijajo zaradi okvare v nadzorni funkciji imunskega sistema. Uspešna transplantacija krvotvornih matičnih celic pomeni dokončno ozdravitev za večino težkih okvar v delovanju celic T, manjši del bolnikov pa potrebuje zdravljenje s transplantacijo priželjca (timusa).

Trenutno imamo v postopku zdravljenja dva otroka, stara nekaj mesecev. Bolnike s težko okvare v delovanju celic B zdravimo z nadomeščanjem protiteles, imunoglobulinov. Večina otrok s težko okvare v delovanju celic B prejema protitelesa v obliki podkožnih injekcij enkrat na teden v domačem okolju, manjši del bolnikov pa prihaja na intravenske aplikacije protiteles enkrat na mesec v bolnišnico. Protitelesa moramo pri teh bolnikih nadomeščati vse življenje.

**Kakšne so možnosti preživetja? Če je pri otroku s presejalnim testom okvara imunosti prepo-**

znana, preden je zbolel za hujšo okužbo, je možnost preživetja z zgodnjo transplantacijo krvotvornih matičnih celic več kot 95-odstotna. Če vstopi v program transplantacije, ko že ima neko težjo okužbo, je možnost preživetja od 65- do 85-odstotna. Aktivne okužbe želimo pred samo transplantacijo kar najbolj pozdraviti. Če je treba zaradi življenjske ogrožajoče okužbe ali avtoimunskega zapleta opraviti urgentno transplantacijo krvotvornih matičnih celic, je preživetje bolnikov manj kot 60-odstotno. Na uspeh transplantacije pomembno vpliva tudi skladnost darovalca z bolnikom.

**Kakšna pa je življenjska doba bolnikov?**

Bolniki s težko prirojeno okvare v delovanju celic T običajno že v prvem letu življenja dobijo težjo okužbo, ki je lahko življenjsko ogrožajoča. Brez transplantacije krvotvornih matičnih celic ne morejo dolgoročno preživeti. Včasih so te otroke dajali v osamitveni mehurček, da so bili popolnoma izolirani od okolja, namen tega je bil preprečevanje stikov z različnimi okužbami. Osamitveni mehurček ni dolgoročno rešitev, zato danes poskusimo pri teh bolnikih čim prej opraviti transplantacijo krvotvornih matičnih celic. V Sloveniji je bilo na tak način zdravljen 23 otrok s težko okvare celic T, od tega jih je 18 preživel. Precejšen napredek pri zdravljenju teh bolnikov je prinesla selitev na novo pediatrično kliniko, kjer deluje specializiran transplantacijski center in je organiziran transplantacijski tim za prirojene okvare imunosti v sodelovanju med imunologijo, hematookologijo in zavodom za transfuzijsko medicino.

**Koliko več dela pa boste imeli zaradi uvedbe novih presejalnih testov in hitrejših diagnostike okvar?**

Večji del nalog, povezanih s presejalnim testiranjem, bo opravil specializiran laboratorij v okviru kliničnega inštituta za specialno laboratorijsko diagnostiko na pediatrični kliniki, kjer bomo opravljali analize za vse novorojence. Glede na številke iz drugih držav, kjer imajo ta presejalni test že uvedeni, predvidevamo, da bomo potrdili približno 50 pozitivnih testov na leto. Pri teh otrocih bomo nato opravili dodatno klinično in imunološko diagnostiko za natančno opredelitev okvare v delovanju imunskega sistema.