



DIJAGNOSTIKA IMUNODEFCIJENTNIH STANJA U NEONATOLOGIJI

Ljiljana Cvetić

DEFINICIJE

Imunitet podrazumeva fiziološke pojave koje omogućavaju organizmu da prepozna strane supstance, da ih neutrališe, metaboliše i odstrani, pri čemu po nekad može nastati i oštećenje vlastitih tkiva.

Imuni sistem je složeni mehanizam, koji jednom ili više svojih komponenti reaguje na odgovarajuće nadražaje.

Imuni sistem može biti

- Specifični;
- Nespecifični.

Nosioci specifičnog imunog odgovora

- Limfociti:
 - Centralni (timus i kostna srž);
 - Periferni (limfne žlezde i gastrointestinalni trakt).

Nespecifični imuni sistem

- Integritet kože;
- Sluznica;
- pH unutrašnje sredine (usta - bazna sredina, želudac - kisela sredina);
- Cilijarni aparat sluznice disajnih puteva;
- Baktericidne i antimikrobne supstance u krvi (laktoferin, interferon);
- Fagocitne ćelije (polimorfonuklearni granulociti, makrofagi);
- Motilitet creva.



SPECIFIČNOSTI IMUNITETA U NEONATALNOM PERIODU

- Mehanizmi imuniteta su nezreli i teško se mogu diferencirati od patološkog stanja;
- Humoralni i celularni majčini faktori, koji su prošli placentnu barijeru, utiču na razlike u dijagnozi;
- Većina novorođene dece ima deficit imuniteta, koji se održava tokom neonatalnog perioda.

OBLICI IMUNODEFICIJENCIJE U NEONATALNOM PERIODU

Imunodeficijencije mogu biti

- Primarne;
- Sekundarne.

PRIMARNE

Teške kombinovane T i B deficijencije

- Teški poremećaji humoralnog i celularnog imunog odgovora;
- Prenose se vezano za pol autorecesivno ili sporadično;
- Imaju enzimski defekt u adenozeozinaminazi (ADA) i purin nukleotid-fosforilazi (PNP);
- Otkriva se po rođenju ispitivanjem intraeritrocitnih enzima ili u kulturi fibroblasta;
- Klinički znaci se pojavljuju u prvom tromesečju;
- Često se sreće reakcija kalem protiv domaćina (zbog pasaže majčinih limfocita i njihovom reakcijom protiv aloantigena fetusa očevog porekla).

T ćelijska imunodeficijencija

- Kongenitalno odsustvo timusa i paratireoidnih žlezda (Di George sindrom).



Kliničke manifestacije

- U toku prve nedelje života:
 - Kongenitalna kardiopatija;
 - Tetanija zbog hipoplazije paratiroidne žlezde;
 - Anomalije lica.
- Kliničke manifestacije vezane za deficijenciju T ćelija:
 - Bukalna kandidijaza;
 - Hronična dijareja;
 - Zastoj rasta.

Terapija

- Transplantacija timusa (terapijska mera sa brojnim komplikacijama).

Humoralna B ćelijska deficijencija

Kongenitalna hipogamaglobulinemija/agamaglobulinemija:

- Produkcija imunoglobulina je deprimirana;
- Adekvatnu zaštitu u prvim mesecima života omogućavaju IgG majčinog porekla;
- Kasnije gnojne recidivirajuće infekcije uzrokuju inkapsulirane bakterije.

Terapija

- Ponovljeno davanje I.V. imunoglobulina.

Tranzitorna hipogamaglobulinemija:

- Nivo majčinih IgG, primljenih transplacentarno, počinje da opada;
- Kasni početak sinteze IgG kod odojčeta;
- Nivoi imunoglobulina primljenih od majke, zavise od gestacijske starosti;
- Od trećeg do devetog meseca nivo IgG je fiziološki nizak;
- Sinteza vlastitih imunoglobulina počinje od devetog meseca;
- Normalan nivo dostiže tek sa dve - četiri godine.



Fagocitne imunodeficijencije

Mogu biti:

- Kvantitativne - smanjen ukupan broj fagocitnih ćelija;
- Kvalitativne - funkcionalni defekt normalnog broja fagocitnih ćelija.

Familijarna neutropenija

- Izolovan deficit recesivnog tipa vezan za X hromozom (autosomnodominantno);
- U sklopu drugih sindroma;
- Tranzitorna neonatalna neutropenija udružena sa imunizacijom majke.

Hronična granulomatozna bolest

- Baktericidni deficit fagocita;
- Nema destrukcije katalaza pozitivnih bakterija;
- Dijagnoza može biti postavljena u neonatalnom periodu.

Sindrom Wiscott-Aldrich:

- Trombocitopenija sa hemoragijskim sindromom;
- Ekcem;
- Recidivirajuće infekcije (nizak IgM, slab imunološki odgovor na brojne polisaharide);
- Celularna imunost potisnuta.

Deficit komplementa

- Kongenitalni deficit svih komponenti komplementa (osim devete);
- Leiner-ova bolest (disfunkcija C5) manifestuje se u ranom neonatlanom periodu.

SEKUNDARNE

- Posledica intrauterusnih infekcija;
- U stanjima malnutricije (naročito celularni imunitet);



- Deprimiran imuni odgovor od strane infektivnih agensa (HIV, CMV);
- Uticaj droge i kortikosteroida;
- Učestalost sve veća.

PROCENA IMUNOG SISTEMA

Podrazumeva:

- Dinamiku i brzinu rasta;
- Adaptaciju organizma;
- Promenu parametara imune funkcije u internoj ili eksternoj sredini.

DIJAGNOZA

Rana dijagnoza neophodna je zbog:

- Potrebe davanja transfuzija krvi i krvnih komponenti;
- Rutinske vakcinacije;
- Ciljane antibiotske terapije;
- Davanja genetskog saveta.

Anamneza

- Rana novorođenačka smrtnost;
- Ranije izoimunizacije majke (transfuzije, gama globulini);
- Ranije bolesti majke (autoimune bolesti, tireoiditis, miastenia gravis, idiopatska trombocitopenična purpura);
- Uzimanje medikamenata (kinin, gvanitidin, sedormid, hlompromazin);
- Infekcije u trudnoći (rubela, CMV, toksoplazmoza, sifilis, herpes, HIV).

Klinička procena

- Spoljašnji izgled i procena aktivnosti;
- Izgled kože (purpura, petehijalna krvarenja, žutica);
- Oči (egzoftalmus);
- Grudni koš;
- Kardiovaskularni sistem;



- Abdomen (hepatosplenomegalija, odsustvo slezine);
- Ekstremiteti (deformiteti, defekti);
- Neurološki pregled.

Laboratorijsko ispitivanje

- Testovi za osnovnu procenu imunološkog odgovora:
 - Pregled periferne krvi;
 - Kvantitativno određivanje serumskih imunoglobulina (IgG, IgA, IgM);
 - Hemolitička aktivnost komplekta (CH50);
 - Broj T i B limfocita;
 - Intradermalna reakcija na PHA;
 - NBT, hemiluminescencija polimorfonuklearnih Le;
 - Rtg pluća.
- Testovi za procenu celularnog imunog odgovora
 - Ukupan broj limfocita;
 - Testovi kasne preosetljivosti;
 - Reakcija limfocita na mitogene (PHA), antigene i alogenske ćelije;
 - T ćelijske rozete (E-rozete);
 - Monoklonska antitela protiv T limfocita I subpopulacija T limfocita;
 - Citokini (IL-1, IL-2, limfotoksin).
- Testovi za procenu humoralnog imuniteta:
 - Elektroforeza proteina;
 - Kvantitativno određivanje IgG, IgM, IgA, IgD;
 - Određivanje titra izohemaglutinina (anti-A, anti-B) i heteroaglutinina;
 - Podklase IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4);
 - Stvaranje specifičnih antitela;
 - Kvantifikacija B limfocita;
 - Sekretorni IgA.
- Testovi za procenu fagocitne funkcije
 - Periferni broj leukocita, apsolutni broj neutrofila;



- Kvantitativni NBT test;
 - Skin window Rebutck;
 - Fagocitoza in vitro;
 - Hemotaksa;
 - Baktericidna aktivnost;
 - Hemiluminescencija.
- Testovi za ispitivanje funkcije komplementa
 - Određivanje CH 50 (hemolitička aktivnost komplementa);
 - Određivanje komponenti komplementa (C3, C4, C5);
 - Aktivnost klasičnog i alternativnog puta aktivacije komplementa.

TERAPIJA IMUNODEFICIJENCIJA

Opšte mere

- Obezbeđenje higijenskih uslova;
- Insistiranje na dojenju;
- Vitaminska terapija, preparati gvožđa;
- Preventivna antimikrobna terapija;
- Izbegavati transfuzije krvnih komponenti;
 - Dati ozračene komponente krvi (kod celularne ID);
- Izbegavati vakcine koje potiču od živih mikroorganizama.

Supstituciona terapija

- Kontinuirano davanje imunoglobulina u slučaju totalnog deficita IgG;
- Kod parcijalnog deficija dati pojedine potklase, IgG3 i IgG2 (izolovani deficit IgA i IgM nisu indikacije za ovaj tretman);
- Preparati solubilnih medijatora celularnog imunskog odgovora:
 - Timusni faktor;
 - Timozin i timusni humoralni faktori (THF), ekstrakti timusa;
 - Transfer faktor-dijalizat leukocita zdravih osoba (smanjuje se opasnost od bolesti kalem protiv domaćina);



- Interferon;
- Interleukin1 i Interleukin 2;
- Transplantacija imunokompetentnih tkiva (kostne srži, fetalnog timusa ili kultura epitelijalnih ćelija timusa) daje teške komplikacije.
- Genska terapija.

PREVENCIJA

Prenatalna dijagnostika

- Imunsko ispitivanje fetalne krvi uzete fetoskopijom (16-22 g.n.)

LITERATURA

1. Bellanti J. A. and Boner A. L. Immunology of the fetus and newborn in Avary: Neonatology, Lippincotte, Philadelphia; 1978.
2. Christensen RD. Neonatal Hematology, Clinics in perinatology 2000; 27:3.
3. Colin M. Stern Neonatal immunology in Robertson N.R.C. Textbook of Neonatology-Churchill Livingstone, London; 1992.
4. Cvetić Lj. (2000); Otkrivanje imunodeficijencije u neonatalnom periodu, Novine u perinatalnoj medicini. Jug. škola za Perinat. Med. 2000; 4: 97-99.