

## Slovenski nacionalni register bolnikov s primarno imunsko pomanjkljivostjo

Slovene national registry of patients with primary immunodeficiency

Štefan Blazina,<sup>1</sup> Gašper Markelj,<sup>1</sup> Maruša Debeljak,<sup>2</sup> Anja Koren Jeverica,<sup>1</sup> Nataša Toplak,<sup>1,8</sup> Nevenka Bratanič,<sup>3</sup> Marko Pokorn,<sup>4</sup> Peter Kopač,<sup>5</sup> Andreja Pikelj Pečnik,<sup>4</sup> Mitja Košnik,<sup>5,8</sup> Janez Jazbec,<sup>6,8</sup> Marijana Kuhar,<sup>1</sup> Alojz Ihan,<sup>7,8</sup> Tadej Avčin<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup> Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup> Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

<sup>3</sup> Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

<sup>4</sup> Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

<sup>5</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>6</sup> Klinični oddelek za hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

<sup>7</sup> Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

<sup>8</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček

**Izhodišče:** V članku predstavljamo podatke nacionalnega registra bolnikov s primarno imunsko pomanjkljivostjo (PIP) v Sloveniji. Register vključuje klinične in genetske podatke o bolnikih s PIP in kazalnike kakovosti obravnave.

**Metode:** Podatke sistematično zbiramo v Službi za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo Pediatrične klinike v Ljubljani v sodelovanju z zdravniki različnih specialnosti.

**Rezultati:** V Sloveniji prepoznamo vedno več bolnikov s PIP in se srečujemo z vedno širšim spektrom kliničnih predstavitev. Od leta 2007, ko je bila ustanovljena slovenska multidisciplinarna skupina za obravnavo bolnikov s PIP, smo v Sloveniji v rutinsko klinično prakso uspešno uvedli poglobljeno imunološko in genetsko diagnosticiranje PIP, nadomestno zdravljenje s podkožnimi imunoglobulini in zdravljenje PIP s presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Povprečna starost bolnikov se povečuje, kar kaže na daljše preživetje in boljšo prepoznavo odraslih bolnikov s PIP.

**Zaključki:** Glede na podatke iz primerljivih registrov je v Sloveniji manjši delež bolnikov s pretežno protitelesnimi pomanjkljivostmi in večji delež bolnikov s pomanjkljivostjo komplemnega sistema.

### Abstract

**Background:** Data from the Slovene National Primary Immunodeficiency (PID) Registry are presented. Besides clinical and genetic data of patients with PID, quality indicators in patient care are included.

**Methods:** Data are systematically collected in the Department of Allergology, Rheumatology and Clinical Immunology in collaboration with physicians of different specialities.

**Results:** An increasing number and spectrum of PID are recognised in Slovenia. After the establishment of a Slovene multidisciplinary group for PID care in 2007, thorough immunological and genetic diagnostics, subcutaneous immunoglobulin replacement and treatment of PID by haematopoietic stem cell transplantation were introduced in routine clinical practice in Slovenia. Increased median age of PID patients reflects improved survival and better recognition of PID in adults.

**Conclusions:** According to the data in comparable registries, percentages of patients with predominantly antibody deficiencies and complement deficiencies are low and high, respectively.

**Korespondenca/  
Correspondence:**

asist. dr. Štefan Blazina,  
dr. med.  
e: stefan.blazina@kclj.si

**Glavne besede:**

register; primarna  
imunsko pomanjkljivost;  
ozaveščenost;  
diagnostika; zdravljenje

**Key words:**

registry; primary  
immunodeficiency;  
awareness; diagnosis;  
treatment

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2015;  
84: 797–808

Prispelo: 6. jan. 2015,  
Sprejeto: 1. feb. 2015

Raziskava je bila delno  
financirana s pomočjo  
terciarnih projektov UKC  
Ljubljana (št. 20110149)  
in raz. projekta ARRS  
L3–4150.

**Uvod**

Celostna obravnava bolnikov s primarno imunsko pomanjkljivostjo (PIP) vključuje različne specialiste klinične in laboratorijske medicine ter predstavlja eno najzahtevnejših področij v zdravstvu. Večina bolezni je redkih. Kažejo se z zelo raznoliko klinično sliko. Zaradi pomanjkljivega imunskega odziva imajo bolniki težje, pogostejše in dolgotrajnejše okužbe, ki jih včasih povzročajo oportunistični mikroorganizmi. Zaradi nepravilnega delovanja imunskega sistema se pogosteje razvijejo avtoimunske in maligne bolezni. Nekateri bolniki imajo značilna displastična znamenja ali značilne spremembe ektodermalnih tkiv.<sup>1</sup> Pogosto potrebujejo bolnišnično zdravljenje, včasih so tudi življenjsko ogroženi. Zaradi verjetne prizadetosti različnih organskih sistemov in zahtevnega imunološkega in genetskega diagnosticiranja je za uspešno zdravljenje nujno dobro sodelovanje med zdravniki različnih subspecialnosti in specialnimi laboratoriji (mikrobiološki, imunološki, genetski, citološki idr.).<sup>2</sup> Klinični imunolog je odgovoren za koordinacijo celotnega multidisciplinarnega tima, ki sodeluje pri obravnavi posameznega bolnika s PIP. V nekaterih primerih je edini način zdravljenja transplantacija krvotvornih matičnih celic (KMC).

V zadnjih treh desetletjih smo priče izrazito skokovitemu napredku pri obravnavi bolnikov s PIP, ki sledi hitremu kopičenju novih spoznanj na področju imunološke in molekularnogenetske diagnostike ter stalnemu posodabljanju protokolov za transplantacijo KMC.<sup>3</sup> To se odraža v rednih posodobitvah klasifikacije PIP, ki jo Mednarodna zveza imunoloških društev dopolni in objavi skoraj vsaki 2 leti. V zadnji klasifikaciji iz leta 2014 so bolezni PIP razdeljene v naslednjih 9 skupin:<sup>1</sup>

1. Kombinirane T- in B-celične imunske pomanjkljivosti
2. Dobro definirani sindromi z imunsko pomanjkljivostjo
3. Imunske okvare s prevladujočim pomanjkanjem protiteles
4. Bolezni imunske regulacije
5. Prirojene okvare števila in funkcije fagocitov

6. Okvare naravne imunosti
7. Avtoinflamatorne bolezni
8. Pomanjkljivosti komplementnega sistema
9. Fenotipske kopije PIP

Primarne imunske pomanjkljivosti so heterogena skupina genetskih bolezni, ki se večinoma izrazijo v zgodnjem otroštvu. Poznanih je že več kot 220 genov, katerih mutacije povzročijo PIP.<sup>1</sup> Navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost (*angl.* common variable immunodeficiency – CVID) z zmanjšano koncentracijo serumskih protiteles je najpogostejša simptomatska PIP in se običajno izrazi v odrasli dobi. Pogosto se ne prepozna ali se ugotovi z večletno zamudo.<sup>4</sup>

V Sloveniji je bila diagnoza PIP prvič postavljena leta 1973. V naslednjih letih se je število bolnikov postopno večalo. Podatki o vseh slovenskih bolnikih s PIP so bili prvič sistematično zbrani leta 1998.<sup>5</sup> Obravnavani so bili predvsem bolniki, ki so imeli jasno izražene klinične znake: ataksija telangiektazija (14 bolnikov), pomanjkljivost komplementnega sistema (13 bolnikov), sindrom DiGeorge (9 bolnikov), kombinirana imunska pomanjkljivost (9 bolnikov) in kronična granulomatozna bolezen (8 bolnikov). Naslednjič so bili podatki obširno in sistematično zbrani leta 2007 ob organizaciji mednarodnega srečanja J Project s področja PIP, ki je potekalo v Ljubljani.<sup>6</sup> V register je bilo takrat vpisanih 96 bolnikov. Sočasno s srečanjem J Project je bila leta 2007 ustanovljena slovenska multidisciplinarna skupina za obravnavo bolnikov s PIP. Leta 2012 so bili predstavljeni podatki iz tržaškega in slovenskega registra PID.<sup>7</sup>

Namen nacionalnega registra PIP je spremljanje epidemioloških podatkov o posameznih PIP ter sodelovanje na področju prepoznavne, diagnosticiranja in zdravljenja bolnikov. Zbrane podatke lahko primerjamo s stanjem v drugih državah, kjer vodijo nacionalne registre, in v širši mednarodni skupnosti. Do sedaj zbrani podatki kažejo velik napredek na področjih zgodnje prepoznavne, imunološke in genetske diagnostike

ter sodobnih metod zdravljenja PIP, zlasti v zadnjih desetih letih.

Poleg zbirke podatkov o bolnikih in diagnozah je za spremljanje kakovosti obravnave ključnega pomena spremljanje kazalnikov kakovosti.

Podatke o slovenskih bolnikih s PIP vnašamo v spletno podatkovno bazo Evropskega združenja za imunske pomanjkljivosti (ESID), ki jo vzdržujejo v Univerzitetni bolnišnici v Freiburgu, Nemčija.<sup>8</sup>

## Material in metode

Glede na redkost posameznih PIP in organizacijo zdravstvene mreže v Sloveniji se praviloma vsi bolniki s sumom na PIP obravnavajo v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani ali Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo na Golniku. Podatke o bolnikih zbiramo v nacionalnem Centru za primarne imunske pomanjkljivosti, ki je organiziran v okviru Službe za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo Pediatrične klinike v Ljubljani. Nacionalni Center za primarne imunske pomanjkljivosti na Pediatrični kliniki v Ljubljani je vključen v mednarodno mrežo centrov odličnosti za obravnavo bolnikov s PIP fundacije Jeffrey Modell (JMF). Poleg bolnikov, ki so vodeni v Službi za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, so v nacionalni register PIP vključeni tudi bolniki, ki se obravnavajo na ostalih oddelkih Pediatrične klinike, Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KO za hematologijo Interne klinike, Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo in ostalih oddelkih UKC Ljubljana ter Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik in v drugih zdravstvenih ustanovah v Sloveniji. Bolniki podpišejo potrdilo o obveščeni in privoljenji za zbiranje podatkov. Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je odobrila zbiranje podatkov za register.

V register vključujemo klinične in laboratorijske podatke bolnikov v skladu s klasifikacijo Mednarodne zveze imunoloških društev v 9 skupin.<sup>1</sup> Podatke redno posodabljam glede na rezultate imunoloških in

genetskih preiskav ter spremembe klasifikacije.

V članku predstavljamo podatke, ki so bili zbrani v času od leta 1977 do 31. 10. 2014. V register so vključeni le tisti bolniki, pri katerih smo ugotavljali laboratorijske in klinične znake nepravilnega imunskega odziva. Vključeni niso bolniki s sporadičnim avtoinflamatornim sindromom periodične vročice z aftoznim stomatitisom, vnetjem žrela in bezgavk (*angl.* periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis – PFAPA), kjer za postavitev diagnoze ni na voljo genetskih ali laboratorijskih preiskav, s katerimi bi lahko sindrom potrdili.<sup>9</sup> Bolniki s selektivnim pomanjkanjem protiteles IgA so lahko brez simptomov. V register PIP so vključeni samo bolniki s selektivnim pomanjkanjem protiteles IgA, ki imajo pogostejše okužbe ali avtoimunske bolezni. Bolniki s sindromom DiGeorge imajo lahko raznoliko klinično simptomatiko od blage in prehodne do težke kombinirane imunske pomanjkljivosti. V register niso vključeni bolniki s sindromom DiGeorge, ki niso imeli pogostejših okužb in imajo normalne izvide celične imunske funkcije.

Klinične podatke smo zbrali iz medicinske dokumentacije. Imunološke in genetske preiskave pri večini bolnikov so bile opravljene v Službi za specialno laboratorijsko diagnostiko Pediatrične klinike, Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani in Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko Klinike Golnik. V posameznih primerih redkih PIP so bile imunološke in genetske analize opravljene v specializiranih centrih v tujini (Zürich, Newcastle upon Tyne, Genova, Brescia, Trst, Pariz, Debrecen, Brno, Freiburg). Podatke o obravnavah bolnikov do leta 2007 smo vnesli retrospektivno, od leta 2007 jih vnašamo prospektivno. Za skupino bolnikov s pomanjkljivostjo komplementnega sistema so se podatki prospektivno zbirali na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo že pred letom 2007.

## Podatkovne enote

Za potrebe nacionalnega registra zbiramo naslednje podatke: priimek in ime, datum rojstva, spol, diagnoza, starost ob diagnozi, starost ob nastopu težav, morebitna genetska opredelitev bolezni in datum genetske opredelitve, vrsta zdravljenja, ustanova, kjer se bolniki sledijo in starost ob smrti. Starost ob diagnozi je določena kot starost, ob kateri je bila postavljena diagnoza glede na klinični pregled in izvide laboratorijskih preiskav. Starost ob pričetku težav smo določili kot starost ob pričetku težjih ali pogostejših okužb ali ob nastopu drugih težav, ki so značilne za določeno PIP.

## Kazalniki kakovosti obravnave

Napredek na področju obravnave PIP se kaže z večanjem števila vpisanih bolnikov in raznolikostjo nabora potrjenih PIP. Zaradi večje preglednosti smo predstavili število novo diagnosticiranih bolnikov v 5-letnih obdobjih. Pomembno merilo kakovosti obravnave je časovna razlika med nastopom težav in postavitvijo končne diagnoze (zamik pri postavitvi diagnoze). Od kazalnikov

kakovosti spremljamo še delež bolnikov z opredeljeno imunsko pomanjkljivostjo, delež genetsko opredeljenih bolnikov, delež odraslih bolnikov, delež posameznih oblik zdravljenja (intravensko ali podkožno nadomestno zdravljenje z imunoglobulini, presaditev KMC) delež umrlih in starost ob smrti.

Nekateri bolniki so bili obravnavani pred več leti in zanje ni bilo možno pridobiti medicinske dokumentacije s podrobnimi kliničnimi in imunološkimi podatki. Ti bolniki so v registru posebej označeni, vpisani pa so vsi njihovi dosegljivi podatki. Za nekatere od bolnikov nimamo podatkov o tem, kje se trenutno obravnavajo, za te bolnike tudi nimamo podatkov o trenutnem zdravljenju ali zdravstvenem stanju. Posebej je prikazana razporeditev bolnikov po skupinah PIP za zadnjih 5 let. Glede na večjo ozaveženost o PIP in prospektivno zbiranje podatkov o vseh bolnikih od leta 2007, ti podatki verjetno najbolj verodostojno zrcalijo dejansko pogostost posameznih PIP v Sloveniji.

Izračunali smo opisne statistike za vse spremenljivke. Podatki o prevalenci so izračunani na podlagi podatkov nacionalnega statističnega urada.

**Tabela 1:** Podatki slovenskega registra o številu bolnikov, trenutni povprečni starosti, zamudi pri postavitvi diagnoze in deležu genetsko opredeljenih, razvrščeni po skupinah PIP.

	Št. bolnikov	Trenutna starost (leta)	Zamuda pri dg. (leta)	Delež gen. potr. (%)
<b>1. Kombinirane T- in B-celične imunske pomanjkljivosti</b>				
CID	10	15,3	6,7	10
SCID	7	4,2	1,6	70
Okvara limfocitov T	3	3,3	1,2	0
<b>2. Dobro opredeljeni sindromi z imunsko pomanjkljivostjo</b>				
Sindrom DiGeorge	12	15,2	0,7	100
Ataksija telangiektazija	6	9,2	2,9	50
Sindrom hiper IgE	4	20,6	10,7	50
Sindrom Wiskott Aldrich	2	17,7	2,3	50
Sindrom Nijmegen	2	21,8	3,8	0
Sindrom Netherton	2	5,8	0,0	50
Schimkejeva imunokostna displazija	3	5,2	2,9	70
Osteopetroza	2	4,2	0,2	50

3. Imunske okvare s prevladujočim pomanjkanjem protiteles				
Selektivno pomanjkanje IgA	18	12,3	4,7	0
Navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost	12	29,9	10,3	0
X-vezana agamaglobulinemija	7	17,3	3,8	100
Okvara v preklopu razreda Ig	1	29,3	4,4	0
4. Bolezni imunske regulacije				
APECED	15	21,5	2,7	100
X-vezani limfoproliferativni sindrom	6	15,7	0,3	30
Družinska hemfagocitna limfohistiocitoza	3	/	0,1	70
Avtoimunski limfoproliferativni sindrom	3	16,2	2,8	0
Pomanjkljivost MALT1	2	5,5	2,4	100
Sindrom Chediak Higashi	1	8,8	0,5	0
Nerazporejeni	2	4,4	2,4	0
5. Prirojene okvare števila in funkcije fagocitov				
Kronična granulomatozna bolezen	15	20,6	2,7	90
Kongenitalna nevtropenija	5	18,5	0,5	40
Sindrom Papillon-Lefevre	5	/	/	100
Sindrom Schwahman-Diamond	3	10,0	3,8	100
Sindrom Barth	1	/	10,7	100
6. Okvare naravne imunosti				
NEMO	4	3,4	1,2	100
Ostali	2	10,7	4,9	50
7. Avtoinflamatorne bolezni				
Družinska mediteranska vročica	6	10,8	3,6	100
CRMO	3	16,3	1,9	0
CAPS	1	5,8	2,1	100
TRAPS	1	63,3	4,8	100
8. Pomanjkljivosti komplementnega sistema				
Pomanjkanje komponent komplementa	47	15,5	3,3	30
9. Fenotipske kopije PIP				

*CID* – angl. *combined immunodeficiency* – kombinirana imunska pomanjkljivost; *SCID* – angl. *severe combined immunodeficiency* – težka kombinirana imunska pomanjkljivost; *APECED* – angl. *autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy* – avtoimunska poliendokrinopatija s kandidiazo in ektodermalno distrofijo; *MALT1* – angl. *mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1* – translokacijski gen 1 limfoma limfatičnega tkiva sluznic; *NEMO* – angl. *NF-kappa-B essential modulator* – esencialni modulator nuklearnega dejavnika kapa-B; *CRMO* – angl. *chronic recurrent multifocal osteomyelitis* – kronični ponavljajoči multifokalni osteomielitis; *CAPS* – angl. *cryopyrin associated periodic syndrome* – periodični sindrom povezan s kriopirinom; *TRAPS* – angl. *TNF receptor associated periodic syndrome* – z receptorjem za TNF povezan periodični sindrom.

Podatke o bolnikih s pomanjkanjem komplementa je prispeval tudi prof. dr. Vladimir Kotnik, dr. med., z Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo.



## Rezultati

### Podatki o številu vpisanih, umrlih, starosti in spolu

Oktober 2014 je bilo v slovenskem nacionalnem registru PIP vpisanih 216 bolnikov. Izmed 182 bolnikov s PIP, za katere imamo podatke o trenutnem zdravstvenem stanju, je 153 (87 %) živih. Večina bolnikov se obravnava na oddelkih Pediatrične klinike v Ljubljani (132; 86 %), drugi pa še na Infekcijski kliniki v Ljubljani (12; 8 %), Stomatološki kliniki v Ljubljani (5; 3 %) in na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik (4; 3 %). Večina vpisanih bolnikov je otrok, 50 (32 %) bolnikov pa je polnoletnih. Najstarejši bolnik ima 63 let. Med vsemi vpisanimi bolniki je 128 (59 %) moških.

### Razporeditev po skupinah PIP

V Sloveniji smo do sedaj odkrili bolnike z 48 različnimi PIP od približno 220, ki so navedene v mednarodni klasifikaciji PIP.<sup>1</sup> V vsaki od devetih skupin klasifikacije PIP imamo vsaj štiri ali več bolnikov. Podatki o številu bolnikov po skupinah PIP so predstavljeni v Tabeli 1.

Največjo skupino predstavljajo bolniki s pomanjkljivostjo komplementa – 47 bolnikov (22 %). Največ bolnikov ima pomanjkanje komponent C2 ali C8, ostali pa pomanjkanje ostalih komponent komplementa ali hereditarni angioedem. Bolniki so imeli bakterijske okužbe (meningitis, bakterijske okužbe dihal ali kože), glomerulonefritis ali ponavljajoče otekanje. Predvsem v zadnjih letih pri večini bolnikov bolezen potrdimo tudi genetsko.

Podobno velika skupina bolnikov s PIP ima pretežno protitelesno imunsko pomanjkljivost (38 bolnikov, 18 %). Največ bolnikov ima selektivno pomanjkanje IgA (18 bolnikov). Pri teh bolnikih je bila diagnoza postavljena ob juvenilnem idiopatskem artritisu, sistemskem lupusu eritematozusu, avtoimunskem vnetju ščitnice ali pogostejših okužbah sluznic. Večina ostalih bolnikov ima CVID (12 bolnikov) ali na kromosom X vezano agamaglobulinemijo (7 bolnikov). En bolnik ima motnjo v preklopu razreda imunoglobulinov.

Naslednja večja skupina so bolniki z dobro opredeljenimi sindromi (33 bolnikov, 15 %), od katerih ima 12 bolnikov sindrom DiGeorge, 6 ataksijo-telangiektazijo, 4 sindrom hiper IgE, 3 Schimkejevo bolezen, po dva bolnika pa sindrom Nijmegen, Wiskott-Aldrich, osteopetrozo, in Nethertonov sindrom. Pri vseh bolnikih s sindromom DiGeorge je bila diagnoza postavljena na osnovi sindromskih znakov (srčna napaka, poteze obraza). Nobeden ni imel težke kombinirane imunske pomanjkljivosti, pri vseh pa je bila bolezen potrjena tudi s citogenetsko preiskavo (delecija dela kromosoma 22).

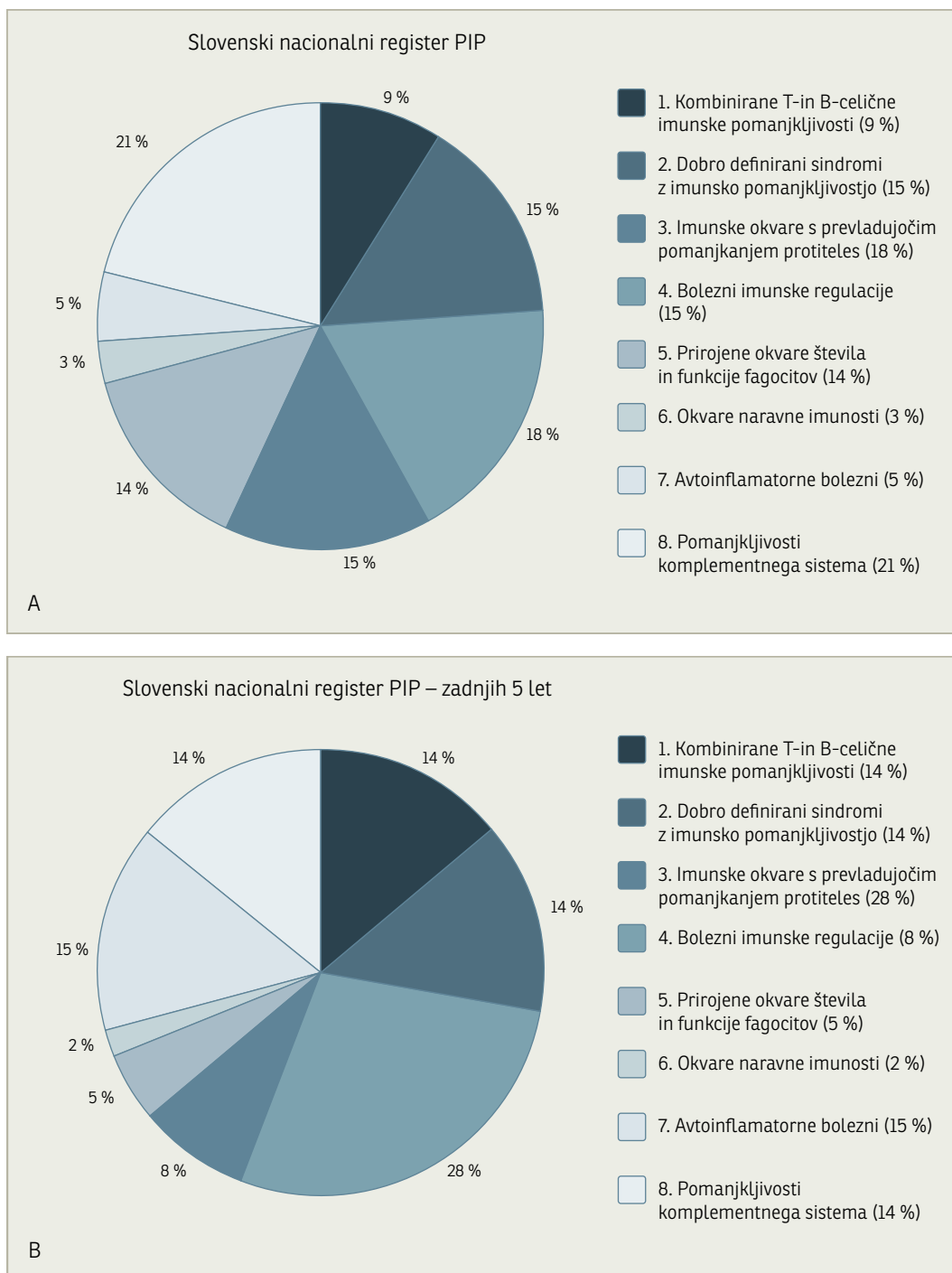
V skupini bolnikov z motnjo v regulaciji imunskega sistema je 32 bolnikov (15 %). Največ bolnikov ima avtoimunsko polienodokrinopatijo, kandidiazo in ektodermalno displazijo (15 bolnikov, 7 %). V tej skupini so še bolniki z na kromosom x vezanim limfoproliferativnim sindromom (6 bolnikov), družinsko hemfagocitno limfocitocitozo (3 bolniki), neopredeljeno okvaro (3 bolniki), okvaro MALT1 (2 bolnika) in 1 bolnik s sindromom Chediak-Higashi.

V skupini z okvarjenim delovanjem fagocitov je 29 bolnikov (13 %), od katerih jih ima 15 kronično granulomatozno bolezen, 5 sindrom Papillon-Lefevre, 3 prirojeno nevtropenijo, 3 sindrom Swachman-Diamond in 1 sindrom Barth.

V skupini s kombinirano imunsko pomanjkljivostjo je 20 bolnikov (9 %), od teh 7 s težko kombinirano imunsko pomanjkljivostjo. Genetska diagnoza je bila postavljena pri 5 bolnikih (dva bolnika z mutacijo v RAG1 in po 1 bolnik z JAK3, sindromom aktivirane PI3K-delta in sindromom Jacobsen), 15 bolnikov pa ima še neopredeljeno kombinirano imunsko pomanjkljivost.

V zadnjem času je bilo identificiranih več bolnikov z avtoinflamatornimi sindromi (11 bolnikov; 5 %), pri katerih sta najpogostejša družinska mediteranska vročica (6 bolnikov) in kronični ponavljajoči multifokalni osteomielitis (3 bolniki). Po 1 bolnik ima sindrom CAPS in TRAPS. Pri vseh, razen bolnikih s kroničnim multifokalnim osteomielitisom, pri katerih genetska osnova bolezni ni poznana, je diagnoza potrjena tudi genetsko.

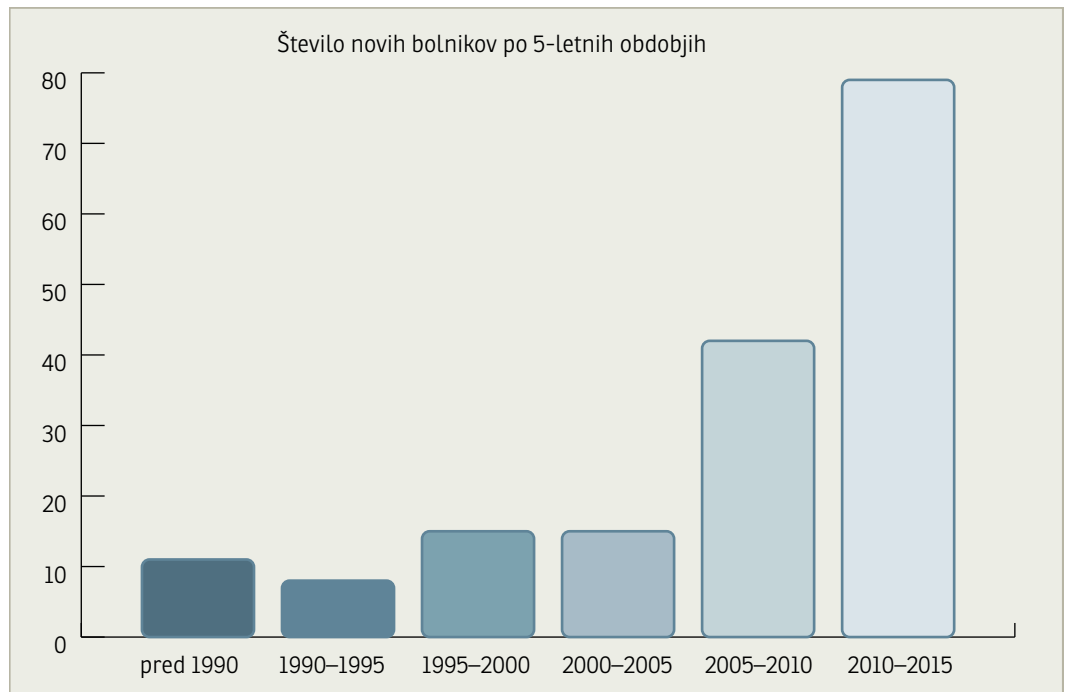
**Slika 1:** (A) Prikaz razporeditve po skupinah za vse vpisane bolnike (n = 216) in (B) bolnike, ki so bili diagnosticirani v zadnjih petih letih (n = 79).



Skupina bolnikov z okvaro naravne imunosti je manjša (6 bolnikov; 3 %). Štirje bolniki imajo mutacijo NEMO, vsi imajo inkontinenco pigmenta, niso pa imeli oportunističnih ali težje potekajočih okužb. V tej skupini so še ena bolnica z mutacijo v IRAK4 (z receptorjem za IL-1 povezana kinaza 4), en bolnik s sindromom izrazite prepustnosti kapilar ob okužbi z virusom gripe (*angl. severe capillary leak syndrome–SCLS*).

Razporeditev bolnikov po skupinah in diagnozah se spreminja. Poleg razporeditve pri vseh vpisanih bolnikih smo analizirali še razporeditev po skupinah pri bolnikih, pri katerih je bila diagnoza postavljena v zadnjih petih letih. Razporeditev po skupinah za vse bolnike in v zadnjih petih letih prikazuje Slika 1.

**Slika 2:** Število novih bolnikov s PIP po 5-letnih obdobjih (prikazani so samo bolniki, pri katerih je znano leto postavitve diagnoze).



## Delež genetsko opredeljenih

Bolezen je genetsko opredeljena pri 107 bolnikih (49 %). Pri nobenem bolniku nimamo podatka o krvnem sorodstvu v družini. Delež bolnikov z genetsko opredeljeno boleznijo je pričakovano višji v skupinah, kjer je genetski vzrok dobro opredeljen, npr. na kromosom X vezana agamaglobulinemija (mutacija v genu BTK – 100 %), APECED (mutacija v genu AIRE – 100 %), sindrom Di-George (delecija na 22. kromosomu – 100 %) in kronična granulomatozna bolezen (mutacija v genu za NADPH oksidazo – 90 %) manjši pa v skupinah, ki so genetsko slabše opredeljene, npr. CVID (0 %).

Večina genetskih preiskav je bila opravljena v Službi za laboratorijsko diagnostiko Pediatrične klinike v Ljubljani, kjer se trenutno rutinsko opravljajo preiskave 25 genov, katerih mutacije vodijo do PIP. Poleg tega opravlja laboratorij še citogenetske preiskave pri bolnikih s pomanjkljivim imunskim odzivom.

V posameznih primerih smo uspešno sodelovali tudi z laboratoriji/centri v tujini: Brescia (WASP), Pariz (IRAK4, RAG1, CD3 epsilon), Cambridge (PI3KD), Brno (STAT3).

## Zdravljenje

Najpogostejši način zdravljenja je nadomeščanje imunoglobulinov: 26 bolnikov je prejelo imunoglobuline, 19 intravensko, 7 pa v obliki podkožnih injekcij. Uporaba profilaktičnih antibiotikov je najpogostejša v skupini okvare števila ali delovanja fagocitov.

Do oktobra 2014 je bilo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic zdravljenih 17 bolnikov, od tega 14 bolnikov v zadnjih 10 letih. Pri 8 bolnikih je bil poseg opravljen v specializiranih centrih v tujini. Zdravljenje s transplantacijo KMC je bilo neuspešno pri 5 bolnikih.<sup>10</sup>

## Prepoznavna bolnikov s PIP

Število bolnikov, pri katerih postavimo diagnozo PIP, narašča, zlasti v zadnjem desetletju. Število novih bolnikov po 5-letnih obdobjih je prikazano na Sliki 2.

Pri večini bolnikov je bila PIP ugotovljena v zgodnjem otroštvu, z izjemo APECED, TRAPS, CVID in okvaro komplementa. V Tabeli 1 je prikazan srednji časovni odmik od pričetka simptomov do postavitve diagnoze za posamezne skupine PIP. Zamuda



pri postavitvi diagnoze je kratka pri bolnikih s težko kombinirano imunsko pomanjkljivostjo (18 mesecev), nekaterih dobro opredeljenih sindromih (DiGeorge 8 mesecev), okvarah regulacije imunskega sistema (od nekaj mesecev do 2,7 let) in okvarah števila ali delovanja fagocitov (CGD 2,7 let). Večletna zamuda do postavitve diagnoze pa je pri sindromu Hiper IgE (10,7 let) in CVID (10,3 let).

## Razpravljanje

V članku prvič predstavljamo celosten nabor kliničnih, imunoloških in genetskih podatkov o bolnikih s PIP v Sloveniji. Prvič so bili podatki o slovenskih bolnikih s PIP predstavljeni leta 1998.<sup>5</sup> Ponovno so bili podatki sistematsko zbrani ob mednarodnem srečanju J Project s področja imunskih pomanjkljivosti leta 2007 v Ljubljani.<sup>6</sup> Od tega srečanja dalje podatke zbiramo prospektivno in jih vpisujemo v slovenski nacionalni register PIP. Za vse bolnike zbiramo dogovorjeni nabor podatkov, pri posameznih skupinah pa še dodatne, ki so pomembni za posamezno PIP.

V članku so predstavljeni podatki, ki jih zbiramo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih, ki so imeli diagnozo postavljeno pred letom 2007, nimamo vseh podatkov. Podatke iz slovenskega registra lahko primerjamo z objavljenimi podatki iz drugih nacionalnih registrov, npr. Nemčije,<sup>11</sup> Francije<sup>12</sup> in skupnega Evropskega registra – register ESID.<sup>8</sup>

V francoskem registru (podatki iz leta 2009) je vpisanih 3.083 bolnikov, v nemškem (podatki iz leta 2012) pa 1.368. Število vpisov v vseh registrih se v zadnjih letih hitro povečuje, zato primerjava s starejšimi objavami podatkov iz nacionalnih registrov ni ustrezna.

Celokupna prevalenca 10,8 bolnikov s PIP na 100.000 prebivalcev v Sloveniji je nekoliko višja kot v drugih državah, ki imajo nacionalne registre (Francija 4,4 na 100.000, Nemčija 1,5 na 100.000). Prevalenca je izračunana iz števila živih vpisanih bolnikov in števila vseh prebivalcev. Prevalenca je v Sloveniji lahko višja delno na račun dobre ozaveščenosti strokovne javnosti (vsi pedi-

atri krožijo v času specializacije v Centru za primarne imunske pomanjkljivosti na Pediatrični kliniki v Ljubljani), kakovostnega dela na primarni in sekundarni ravni pediatrije, ki je ključno za zgodnjo prepoznavo bolnikov, ter zaradi dolgoletnega izročila na področju imunološke diagnostike in centralizacije oskrbe.

Na podatke o prevalenci vplivata tudi čas od začetka sistematičnega zbiranja podatkov in sodelovanje vseh zdravnikov, ki zdravijo bolnike s PIP, pri zbiranju podatkov. Prednost slovenskega registra je tudi v tem, da se bolniki s PIP praviloma obravnavajo samo v nekaj centrih, kar olajša zbiranje podatkov v registru.

Delež odraslih bolnikov v slovenskem registru je 32 %, kar je precej manj kot v registru ESID (50 %). Manjši delež odraslih je lahko posledica neprepoznanih odraslih bolnikov s PIP, slabše prepoznave PIP v preteklosti in razmeroma kratkega opazovanega obdobja. Zaradi na kromosom x vezanega dedovanja pri nekaterih PIP je delež moških pričakovano višji (59 %) in je enak kot v registru ESID.

Pogostost posameznih skupin PIP je zlasti v nacionalnih registrih lahko v veliki meri odvisna od usmerjenosti posameznih centrov v obravnavo določenih bolezni. Tako je delež bolnikov s hereditarnim angioedemom na Madžarskem bistveno višji kot v drugih državah.<sup>8</sup> V slovenskem registru tako izstopa večji delež bolnikov s pomanjkanjem komplementa, kar je verjetno posledica zgodnje uvedbe dobrih diagnostičnih možnosti, dobre ozaveščenosti med zdravniki in dolgoletnega sistematičnega zbiranja podatkov o teh bolnikih. Analiza podatkov novih bolnikov iz zadnjih petih let pokaže, da se relativni delež bolnikov s pomanjkanjem komplementa zmanjšuje (14 %), še vedno pa je precej večji kot v evropskem registru (4,6 %) in poročilu JMF (6,2 %).

V nacionalnih registrih in evropskem registru predstavljajo največji delež protitelesne imunske pomanjkljivosti, med katerimi je najpogostejša navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost (CVID). V slovenskem registru predstavljajo protitelesne pomanjkljivosti z 18 % drugo največjo skupino (register ESID 55 %; poročilo JMF 48,6 %), bolniki s CVID pa 6 % vseh vpisov v register

(register ESID 21 %). Bolniki s CVID običajno nimajo izrazito pogostih ali težkih okužb, dostikrat so vsaj v prvih letih življenja povsem brez težav. Pomemben del klinične slike so pogostejše avtoimunske bolezni, prizadetost dihal in čezmerno kopičenje imunskih celic, zato se pri teh bolnikih pogosto niti ne pomisli na PIP, kar se odraža v nizkem deležu prepoznanih in diagnosticiranih bolnikov.

V primerjavi s podatki iz registra ESID in poročila JMF je pri nas večji delež bolnikov z okvaro fagocitov (13 %; register ESID 9 %; poročilo JMF 6 %) in dobro opredeljenimi sindromi z imunsko pomanjkljivostjo (15 %; register ESID 14 %; poročilo JMF 14,2 %). Avtoinflamatorni sindromi se v določenih regijah sveta pojavljajo izrazito pogosteje, zato se tudi podatki o prevalenci razlikujejo (pri nas 5 %; register ESID 2 %; poročilo JMF: globalno 7,8 %, v ZDA 2,8 %).

V zadnjih štirih letih, kar je sicer kratko opazovano obdobje, smo odkrili težko kombinirano imunsko pomanjkljivost pri 4 otrocih, kar pomeni visoko incidenco 1:25.000 živorojenih otrok. Ti bolniki so bili še pred nekaj leti neprepoznani.

Značilna klinična slika SCID se običajno izrazi v prvem letu življenja. Otroci ne napredujejo, okužbe imajo težji potek, pogosto jih povzročajo oportunistični mikroorganizmi. Pogosto imajo znake prizadetosti prebavil, v dihalih dokažemo viruse, ki jih imunski sistem ne more odstraniti. V diferencialni krvni sliki imajo običajno koncentracijo limfocitov zmanjšano pod  $2.500 \times 10^6/l$  (pri otrocih je normalna vrednost višja kot pri odraslih). Zaradi okvare celičnega imunskega sistema lahko zbolijo tudi po cepljenju z živimi, oslavljenimi mikrobi v cepivih (npr. cepivo proti rotavirusu, TBC, ošpicam, mumpsu in rdečkam). Do pred 10 leti je cepljenje proti TBC, ki se je opravilo v prvih dneh življenja, pri otrocih s težko PIP povzročilo težke zaplete ali celo smrt.

Možnosti genetske diagnostike v Sloveniji in v sodelovanju z laboratoriji v tujini so dobre, kar se zrcali na razmeroma visokem deležu genetsko opredeljenih bolnikov s PIP (49 %), kar je več kot v registru ESID (36 %).

Več slovenskih bolnikov z redkimi genetskimi okvarami imunskega sistema ali neo-

bičajnimi kliničnimi prezentacijami bolezni je bilo v zadnjih letih vključenih v objave prvih podrobnih opisov bolezni (IRAK4, hipomorfna mutacija RAG1, PI3Kdelta, MALT1).<sup>13-15</sup>

Primarna imunska pomanjkljivost, zlasti težja oblika, se pri večini bolnikov izrazi v zgodnjem otroštvu. Zamuda do postavitve diagnoze je za različne skupine PIP različna, pričakovano je krajša pri težjih oblikah. Čim manjša zamuda pri postavitvi diagnoze je zelo pomembna pri bolnikih s težko kombinirano imunsko pomanjkljivostjo, saj je uspešnost zdravljenja v veliki meri odvisna od tega, kako zgodaj se opravi presaditev KMC. V zadnjih letih so pri štirih bolnikih s težko kombinirano imunsko pomanjkljivostjo opravili uspešno presaditev KMC v transplantacijskem centru KO za hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani.

V Sloveniji še nimamo programa presejalnega testa za težko kombinirano PIP pri novorojenčkih, zato bolezen v neonatalnem obdobju potrdimo izjemoma, predvsem ob znani družinski obremenjenosti.

Najpogostejša oblika zdravljenja je nadomeščanje protiteles pri bolnikih s protitelesnimi imunskimi pomanjkljivostmi, prehodno pa tudi pri bolnikih s kombiniranimi imunskimi pomanjkljivostmi. Od leta 2013 prejemajo bolniki protitelesa tudi v obliki podkožnega dajanja s pomočjo črpalke, s čimer so dobili možnost zdravljenja na domu.

V članku navajamo samo skupno število bolnikov z okvaro komplementa. Po pripravi članka smo v register vpisali še 17 bolnikov s hereditarnim angioedemom, ki jih obravnavajo na Kliniki Golnik. Pri 14 je bila potrjena mutacija v genu SERPING1 v njihovem laboratoriju. Ti bolniki imajo znake alergije in ne pogostejših ali težjih okužb in predstavljajo eno večjih skupin bolnikov s PIP pri nas.<sup>16</sup>

## Zaključek

Posamezne imunske pomanjkljivosti so redke bolezni. Z bolniki se srečujejo različni specialisti, zlasti izbrani zdravniki in zdravniki, ki obravnavajo bolnike zaradi okužb, avtoimunskih ali malignih bolezni ali zaple-

tov: specialisti infektologije, otorinolaringologije, kirurgije, alergologije, pnevmologije, hemato-onkologije, dermatologije in drugi.

Pri večini bolnikov lahko s presejalnimi imunskimi preiskavami razmeroma hitro in enostavno potrdimo, da gre za PIP, če na to le pomislimo. Pri diagnosticiranju potrebujemo dobro laboratorijsko podporo s specialisti različnih strok, ki so posebej usmerjeni v imunologijo. Zlasti pri bolnikih z okvaro naravne imunosti so lahko izvidi običajnih preiskav imunskega sistema v mejah normale.

Glede na velikost populacije v Sloveniji in število bolnikov s PIP je smiselno, da je obravnava teh bolnikov centralizirana. To predstavlja prednost v primerjavi z večjimi državami pri pregledu nad stanjem in omogoča lažje zbiranje podatkov o bolnikih. Obravnava bolnikov s PIP je izrazito kompleksna in zahteva timski pristop. Ko bolniki s PIP odrastejo, jih predamo za nadaljnjo obravnavo k internistom in infektologom, ki imajo potrebna specialna znanja za vodenje bolnikov s PIP (Klinika za infekcijske bolezni in Klinični oddelek za hematologijo Interne klinike v Ljubljani ter Klinika za pljučne bolezni in alergijo na Golniku).

V zadnjih letih se je zavedanje o teh boleznih močno razširilo predvsem na račun strokovnih izobraževanj (J Project 2007) in medijsko odmevnih prireditev (dnevi ozaveščanja o PIP in aktivnosti v sklopu tedna PIP) v organizaciji Centra za PIP Službe

za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo Pediatrične klinike in Društva za pomoč otrokom z imunskimi boleznimi ([www.imuno.si](http://www.imuno.si)).

Prizadevamo si, da bi zdravniki, ki se srečujejo z bolniki s pogostejšimi ali težje potekajočimi okužbami in avtoimunskimi boleznimi ali drugimi zapleti, čim prej pomislili na možnost PIP in te bolnike napotili v center, ki ima ustrezne izkušnje pri diagnosticiranju in ustrezno laboratorijsko podporo. S sodelovanjem s specialisti različnih strok želimo še izboljšati klinično obravnavo in zdravljenje bolnikov s PIP ter tako doseči daljšo živlensko dobo in izboljšati kakovost življenja teh bolnikov.

Pri obravnavi bolnikov s primarno imunsko pomanjkljivostjo, zbiranju podatkov za register in razvoju diagnostičnih metod so poleg članov multidisciplinarnе skupine sodelovali še številni drugi zdravniki in sodelavci:

Accetto M., Anžič J., Battelino S., Česen M., Čizman M., Dolničar Benedik M., Dragoš V., Faganel Kotnik B., Glavnik V., Holcar M., Homan M., Kitanovski L., Kosem R., Kotnik V., Krivec U., Mrvič T., Perko D., Praprotnik M., Pretnar J., Rajič V., Simčič S., Tomažič J., Trampuš Bakija A., Trebušak Podkrajšek K., Vesel T., Vesel S., Zupančič M., Žerjav Tanšek Mojca, Wraber B.

Vsem se zahvaljujemo za njihov prispevek k boljši obravnavi bolnikov z imunsko pomanjkljivostjo.

## Literatura

- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front. Immunol* 2014; 5: 162.
- Ballow M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helbert M, et al. Immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2009; 158 suppl 1: s14–s22.
- Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD, et al. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol Res* 2014; 60: 132–44.
- Abolhassani H, Torabi B. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 9: 561–75.
- Glavnik V, Kuhar M. Pogostnost primarnih imunskih pomanjkljivosti v Sloveniji. *Med Razgl* 1998; 37 suppl 5: s95–s99
- Jeverica Koren A, Markelj G, Avčin T. Nacionalni slovenski register primarnih imunskih pomanjkljivosti. *Slov Pediatr* 2008; 15: 93–6.
- Pirrone A, Markelj G, Piscianz E, Jeverica Koren A, Valencic J, Debeljak M, et al. Clinical immunology Primary Immunodeficiency Diseases in two neighboring pediatric centers: registry data bring out a wide spectrum of diseases with complex clinical presentations. *Cent Eur J Immunol* 2012; 4: 365–70.
- Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 479–91.

9. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatol* 2014; 53: 1125.
10. Markelj G., Blazina Š., Kuhar M. Transplantacija krvotvornih matičnih celic pri otrocih s primarno imunsko pomanjkljivostjo. In: *Zgodovina transplantacijske medicine v Sloveniji*. Ljubljana; 2014. In press 2015.
11. Gathmann B , Goldacker S, Klima M, Belohradsky BH, Notheis G, Ehl S et al. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol* 2013; 173: 372–80.
12. The C, Pid F. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin. Immunol* 2010; 135: 264–72.
13. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin. Immunol.* 2011; 141: 73–82.
14. Angulo I , Vadas O, Garçon F, Banham-Hall E, Plagnol V, Leahy TR, et al. Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Gene Mutation Predisposes to Respiratory Infection and Airway Damage. *Science.* 2013; 342: 866–71.
15. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, Chrabieh M, Levy O, Arkwright PD, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine* 2010; 89: 403–25.
16. Rijavec M , Korošec P, Šilar M, Zidarn M, Miljković J, Košnik M, et al. Hereditary angioedema nationwide study in Slovenia reveals four novel mutations in SERPING1 gene. *PLoS One* 2013; 8: e56712.