

Immunolog kliniczny potrzebny od zaraz?

Immunologist wanted immediately?

STRESZCZENIE

Dzieci, zwłaszcza w pierwszych kilku latach życia, często są zgłaszane do lekarzy pierwszego kontaktu z problemem nawracających infekcji. Budzi to zazwyczaj duży niepokój u ich rodziców i powoduje, że szukają odpowiedzi na pytanie, czy fakt tak dużej częstotliwości zachorowań nie wynika z zaburzeń odporności u dziecka. Mimo że sytuacja wynika zwykle z niedojrzałości układu immunologicznego i obraz kliniczny tych zachorowań nie przemawia za podejrzeniem zaburzeń odporności, tacy pacjenci kierowani są do specjalistycznych poradni immunologicznych.

Rozpowszechnianie wiedzy na temat objawów, które mogą sugerować pierwotne niedobory odporności (10 objawów ostrzegawczych) wśród lekarzy pierwszego kontaktu i dostępność podstawowych badań laboratoryjnych oceniających funkcje układu immunologicznego, jest podstawowym warunkiem zarówno poprawy dostępności do poradni immunologicznych, jak i wczesnego rozpoznania i optymalnego leczenia pacjentów, u których występują deficyty odporności.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 2, 57–65

Słowa kluczowe: niedobór odporności, nawracające infekcje, układ immunologiczny, 10 objawów ostrzegawczych

ABSTRACT

„Recurrent infection“ is the common reason of children visits at first contact doctors. Many parents are looking for the origin of this situation, thinking that the high frequency of infections may occur due to immunological deficiencies. In most cases, physiological immaturity of immune system is the cause and clinical picture of these infections don't indicate the problem of immunodeficiency. The knowledge about 10 warning signs of primary immunodeficiencies among first contact doctors and specific lab tests availability, could be an important condition to improve the early diagnosis and proper treatment of suspected patients.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 2, 57–65

Key words: immunodeficiency, recurrent infections, immunologic system, ten warning signs

Katarzyna Turczyńska

Katedra Medycyny Rodzinnej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:
Katarzyna Turczyńska
Katedra Medycyny Rodzinnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 2, 80–210 Gdańsk
e-mail: katarzyna.turczynska@gumed.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897–3590



We wczesnym dzieciństwie często występują nawracające infekcje, które, stanowiąc swoisty „trening immunologiczny”, w konsekwencji wpływają na dojrzewanie układu immunologicznego



Pierwotne niedobory odporności to choroby rzadkie, jednak każdy lekarz pierwszego kontaktu powinien posiadać podstawową wiedzę na ich temat

WSTĘP

Pacjent z nawracającymi infekcjami układu oddechowego, zwłaszcza w kilku pierwszych latach życia, to powszechny problem w praktyce pediatry pierwszego kontaktu. Nawracające infekcje dróg oddechowych stanowią najczęstszy powód zgłaszania się z dzieckiem do lekarza [1]. Większość tych zachorowań ma charakter łagodny, jednak duża częstość budzi niepokój rodziców.

Do przychodni codziennie zgłaszają się opiekunowie z dziećmi, z pytaniem „Czy możemy w jakiś sposób poprawić odporność mojego dziecka? Czy ono ma niedobór odporności?” Tacy pacjenci często kierowani są na konsultacje do specjalisty — immunologa klinicznego.

ROZWÓJ I ROLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Głównym zadaniem układu odporności jest ochrona organizmu przed zakażeniami wywołanymi przez różne drobnoustroje — wirusy, bakterie, grzyby czy pasożyty. Sprawnie działający układ immunologiczny jest w stanie rozpoznać i w końcu wyeliminować mikroorganizmy odpowiedzialne za zachorowanie i doprowadzić do ustąpienia objawów [2].

Układ immunologiczny osiąga ostateczny stan rozwoju dopiero u dzieci 6–7-letnich, a w niektórych aspektach rozwój trwa nawet do wieku nastoletniego. W związku z tym, we wczesnym dzieciństwie często występują nawracające infekcje, które, stanowiąc swoisty „trening immunologiczny”, w konsekwencji wpływają na dojrzewanie układu immunologicznego, powstawanie komórek pamięci i wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej przy kolejnym kontakcie z danym antygenem [1, 3]. W pierwszych 5 latach życia dzieci mogą prezentować do 8 epizodów infekcji w ciągu roku, z których każda może trwać od 8 dni do 2 tygodni. Przy obecności dodatkowych czynników, takich jak: uczęszczanie do żłobka lub przedszkola, wcześniactwo, narażenie na dym tytoniowy czy atopia w wywiadzie rodzinnym, częstość infekcji może być jeszcze wyższa [4].

Dlatego rodzicom tych pacjentów wydaje się, że są oni „ciągle chorzy” i szukają pomocy początkowo u lekarza pierwszego kontaktu opiekującego się dzieckiem, a potem u specjalisty immunologa.

Pojawia się pytanie, którzy z tych pacjentów rzeczywiście powinni budzić niepokój, co do stanu ich układu odporności i którzy wymagają dalszej diagnostyki immunologicznej?

PIERWOTNE NIEDOBORY ODOPORNOCI

Pierwotne niedobory odporności (PNO) to niejednorodna, stale zwiększająca się grupa chorób, spowodowana wrodzonymi defektami, w rezultacie których dochodzi do upośledzenia jednego (lub kilku) mechanizmów odporności wrodzonej lub nabytej [5]. Najczęściej występującą manifestacją kliniczną tych nieprawidłowości są nawracające infekcje [6]. Jeśli mają ciężki przebieg, trudno poddają się leczeniu i powodują powikłania, należy rozważyć możliwość występowania pierwotnego niedoboru odporności i przeprowadzić szerszą diagnostykę [7].

Pierwotne niedobory odporności to choroby rzadkie, jednak każdy lekarz pierwszego kontaktu powinien posiadać podstawową wiedzę na ich temat, jako że w wieloletniej praktyce zawodowej istnieje prawdopodobieństwo zetknięcia się z nimi [8]. Brak właściwego rozpoznania na wstępnym etapie choroby może narazić pacjenta na poważne ryzyko ciężkich powikłań, a nawet przedwczesnej śmierci [9].

Większość dzieci w pierwszych kilku latach życia, zwłaszcza uczęszczających do żłobka i przedszkola, prezentuje jednak częste infekcje, które ze względu na swój charakterystyczny, łagodny przebieg nie budzą podejrzania niedoboru odporności. U dzieci tych zazwyczaj, mimo częstych, uciążliwych zachorowań, nie obserwuje się zahamowania rozwoju ani trwałych powikłań, a pomiędzy infekcjami są w pełni zdrowe [4, 10].

POWODY SKIEROWAŃ DO IMMUNOLOGA

Dzieci zgłaszane do poradni immunologicznej to najczęściej pacjenci w wieku

2–5 lat, które nie rozwinęły jeszcze w pełni funkcji swojego układu immunologicznego i nabywają tych kompetencji, między innymi poprzez kontakt z licznymi wirusami, rzadziej bakteriami i innymi drobnoustrojami.

„Nawracające infekcje” to najczęściej pojawiający się powód kierowania na konsultację do immunologa. Rzeczywiście to najpopularniejsza manifestacja kliniczna niedoborów odporności [11]. Już po dokładnym zebraniu wywiadu można jednak przypuszczać, że charakter pojawiających się zakażeń nie sugeruje deficytów w układzie immunologicznym. Bardzo ważne jest sprecyzowanie jakiego rodzaju infekcje nawracają, czy ich pojawienie się miało swój początek wraz z pójściem do żłobka czy przedszkola, czy rozwój dziecka przebiegał harmonijnie i prawidłowo, wreszcie, czy występowały w rodzinie potwierdzone badaniami niedobory odporności [12].

W wywiadach u tych pacjentów często pojawia się informacja o wielokrotnej potrzebie podaży antybiotyków. Niepokój u rodziców budzą zwłaszcza choroby, którym towarzyszy gorączka. W poczuciu większości rodziców wysokość temperatury ciała dziecka w dużej mierze koreluje z ciężkością infekcji. Często całą uwagę koncentrują na walce z gorączką, a przekroczenie wartości 39°C wzbudza ich duży lęk. Wydaje się, że ten fakt często wpływa na zbyt pochopne decyzje o rozpoczęciu antybiotykoterapii u gorączkujących pacjentów [13].

Innym objawem, który powoduje wysunięcie podejrzenia niedoboru odporności są problemy z nawracającym kaszlem lub obturacjami oskrzeli (bez rozpoznania zapalenia płuc). Często obserwowana jest też sezonowość tych objawów. W tym wypadku dużo bardziej prawdopodobne jest ich podłoże alergiczne [10].

Wśród zgłaszanych pacjentów jest też grupa z rozpoznaną przypadkowo neutropenią, często niepowiązaną ze zwiększoną zapadalnością na infekcje.

Aby ułatwić lekarzom pierwszego kontaktu wyłonienie chorych o wyższym ryzyku

deficytu odporności eksperci w dziedzinie immunologii klinicznej wraz z Fundacją Jefeja Modella opracowali 10 objawów alarmowych sugerujących PNO.

OBJAWY ALARMOWE PNO

Dostęp do specjalistów immunologii klinicznej jest wciąż ograniczony, a okres oczekiwania do poradni immunologicznych przekracza w wielu miastach nawet 6 miesięcy. Czy wszyscy pacjenci kierowani do tych placówek i tworzący kolejkę rzeczywiście wymagają diagnostyki w kierunku zaburzeń w układzie immunologicznym?

W związku z tym wydaje się, że wiedza na temat objawów mogących budzić podejrzenia niedoboru odporności może być niedostateczna.

Które z powszechnie występujących objawów chorób u dzieci powinny budzić szczególnie niepokój i jakich pacjentów powinno kierować się do poradni immunologicznych na konsultację? Medyczny Komitet Doradczy Fundacji im. Jefeja Modella opracował poniższą listę objawów ostrzegawczych, aby poprawić rozpoznawalność pierwotnych niedoborów odporności na jak najwcześniejszym etapie choroby [14]. Występowanie co najmniej dwóch wymienionych kryteriów powinno być wskazaniem do dalszej diagnostyki układu immunologicznego:

1. Co najmniej cztery nowe zakażenia ucha w ciągu roku.
2. Co najmniej dwa poważne zakażenia zatok w ciągu roku.
3. Stosowanie antybiotyku przez dwa miesiące lub dłużej z niewielkim efektem.
4. Co najmniej dwa zapalenia płuc w ciągu roku.
5. Nieprzybieranie na wadze lub zahamowanie prawidłowego rozwoju dziecka.
6. Nawracające, głębokie ropnie skóry lub innych narządów.
7. Uporczywe pleśniawki w jamie ustnej lub zakażenia grzybicze na skórze.
8. Konieczność stosowania antybiotyków dożylnych do leczenia zakażenia.



Aby ułatwić lekarzom pierwszego kontaktu wyłonienie chorych o wyższym ryzyku deficytu odporności, eksperci w dziedzinie immunologii klinicznej wraz z Fundacją Jefeja Modella opracowali 10 objawów alarmowych sugerujących PNO

9. Dwa lub więcej zakażenia tkanek głębokich, w tym posocznica.

10. PNO w wywiadzie rodzinnym.

W kilku badaniach starano się wyróżnić te spośród powyższych kryteriów, które najsilniej korelują z późniejszym rozpoznaniem PNO. Wykazały, że największą wartość predykcyjną miał fakt występowania PNO w wywiadzie rodzinnym. Innymi istotnymi czynnikami była potrzeba stosowania antybiotyków dożylnych w celu zwalczania infekcji. Zwracano także uwagę na często obserwowane zaburzenia rozwoju fizycznego u tych chorych [11, 15].

NAJCZĘSTSZE PNO

Dzieci z ciężkimi niedoborami odporności, na przykład ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID, *severe combined immunodeficiency*), najczęściej prezentują poważne objawy już w pierwszych 6 miesiącach życia i trafiają przede wszystkim na oddziały szpitalne, nierzadko z objawami zagrożenia życia [16]. U pacjentów, którzy trafiają do opieki ambulatoryjnej, nasilenie objawów z reguły nie jest tak duże. Spośród wielu różnych jednostek chorobowych zaliczanych do pierwotnych niedoborów odporności, poniżej omówione zostały te, z którymi można się zetknąć najczęściej i w związku z tym uwzględnić w dalszej diagnostyce.

PRZEWLEKŁA NEUTROPENIA NIEMOWLĄT

Neutropenię łagodną diagnozuje się, gdy liczba neutrofilów jest w granicach 1500–1000/ μl , umiarkowaną — gdy liczba neutrofilów jest w granicach 1000–500/ μl , ciężką, gdy liczba neutrofilów spada poniżej 500/ μl .

Prawidłowa liczba neutrocytów jest różna w zależności od wieku:

- noworodki > 6000/ μl ,
- do 1. roku życia > 1000/ μl ,
- 1.–8. rok życia > 1500/ μl ,
- powyżej 8. roku życia > 1800/ μl .

Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt (AIN) jest uważana za główną

przyczynę przewlekłej neutropenii u dzieci poniżej 5. roku życia. Cechuje się często wielomiesięczną ciężką neutropenią, ale zwykle łagodny, przebiegiem klinicznym oraz spontaniczną remisją. Bardzo rzadko zdarzają się powikłania w postaci ciężkich infekcji [17].

Objawy AIN najczęściej ustępują po 6–60 miesiącach (średnio po 17 miesiącach). Około 5% dzieci nie uzyskuje prawidłowej liczby neutrocytów przed ukończeniem 4. roku życia. Podstawą rozpoznania AIN jest wykrycie obecności przeciwciał przeciwgranulocytarnych w surowicy chorego dziecka. Najczęstsze infekcje w przebiegu AIN to: nawracające zapalenia ucha środkowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, bakteryjne zapalenia węzłów chłonnych, ropnie podskórne, zakażenia układu moczowego i pokarmowego. W AIN nie występują ciężkie zakażenia, takie jak: posocznice, bakteryjne zapalenie płuc, ropnie okołoodbytnicze czy warg sromowych, charakterystyczne dla wrodzonych neutropenii. Brak ciężkich zakażeń tłumaczy się tym, że pod wpływem zakażenia szpik (który działa sprawnie) uwalnia większą liczbę granulocytów, zwykle wystarczającą do opanowania zakażenia [18].

IZOLOWANY NIEDOBÓR IGA

Niedobór IgA to najczęściej występujący PNO [19].

Pacjent w wieku powyżej 4. roku życia, u którego stężenie IgA w surowicy jest niższe niż 0,07 g/l, przy prawidłowym stężeniu IgG i IgM i po wykluczeniu innych przyczyn, lub u dzieci poniżej 4. roku życia, u których stężenie jest co najmniej o 2 odchylenia standardowe (SD, *standard deviation*) poniżej normy [20].

Spektrum objawów to: zwiększona częstość zakażeń górnych dróg oddechowych, alergie, choroby autoimmunologiczne. Wielu pacjentów pozostaje bezobjawowych. U części w przyszłości może się rozwinąć CVID [19].

POSPOLITY ZMIENNY NIEDOBÓR ODPORNOŚCI

Rozpoznanie CVID jest prawdopodobne, gdy dziecko, u którego stwierdzono wyraźne obniżenie (przynajmniej 2 SD < średniej normy dla wieku) stężenia dwóch lub trzech klas głównych immunoglobulin (IgM, IgG i IgA), spełnia wszystkie poniższe kryteria:

- 1) początek objawów niedoboru odporności powyżej 2. roku życia;
- 2) brak izohemaglutynin grupowych i/lub słaba odpowiedź na szczepienia;
- 3) wykluczone inne przyczyny hipogammaglobulinemii.

U dziecka spełniającego 3 powyższe kryteria z wyraźnym (poniżej 2 SD) obniżeniem tylko jednej z 3 klas głównych immunoglobulin, rozpoznanie jest możliwe.

W większości przypadków choroba rozpoznawana jest w drugiej, trzeciej lub czwartej dekadzie życia, najczęściej po nawracających epizodach zapaleń płuc, może jednak dotyczyć zarówno dzieci, jak i osób w wieku dorosłym. Objawy kliniczne to przede wszystkim infekcje: wirusowe, grzybicze i pasożytnicze, jak również bakteryjne, u około 50% choroby autoimmunizacyjne. Obserwuje się również zwiększone ryzyko występowania nowotworów [21].

Ze względu na duże zróżnicowanie możliwych objawów CVID, rozpoznanie jest często stawiane z opóźnieniem. Zdarza się, że to objawy autoimmunizacji, nowotwory, rozstrzeni oskrzeli i cytopenie, bez współistniejących infekcji, są główną prezentacją choroby.

PRZEWLEKŁA CHOROBA ZIARNINIAKOWA — ZABURZENIA FUNKCJI FAGOCYTARNYCH GRANULOCYTÓW

Przewlekłą chorobę ziarniniakową (CGD, *chronic granulomatous disease*) rozpoznaje się u kobiet lub mężczyzn z nieprawidłowym wynikiem testu redukcji błękitu nitrotetrazolowego (NBT, *nitroblue tetrazolium* < 5%) lub w badaniu wybuchu tlenowego aktywowanych neutrofilów oraz z:

- 1) mutacją genów kodujących składniki dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oksydazy gp91, p22, p47 lub p67;
- 2) brakiem mRNA dla powyższych genów w badaniu Northern blot;
- 3) obciążeniem wywiadu rodzinnego: kuzyńni, wujkowie lub krewni ze strony matki z nieprawidłowym wynikiem testu NBT lub wybuchu tlenowego.

Rozpoznanie prawdopodobne stawia się u kobiet lub mężczyzn z nieprawidłowym wynikiem testu NBT (< 5%) lub badaniem wybuchu tlenowego aktywowanych neutrofilów oraz:

- 1) głęboko zlokalizowanymi stanami zapalnymi (ropnie wątroby, okolice okołoodbytniczej, płuc, zapalenie węzłów chłonnych, zapalenie kości i szpiku) powodowanymi przez gronkowce, *Serratia mercenscens*, *Candida*, *Aspergillus*;
- 2) rozsianymi ziarniniakami układów: oddechowego, pokarmowego lub moczowego;
- 3) stanami gorączkowymi o niejasnej etiologii, słabymi przyrostami masy ciała, limfadenopatią lub hepatosplenomegalią [19].

W postaci sprzężonej z płcią (60–70%) objawy występują wcześniej i mają większe nasilenie.

U większości pacjentów pojawiają się stany gorączkowe o niejasnej etiologii, ostre bakteryjne zapalenia węzłów chłonnych, ropnie lub zapalenia kości i szpiku w ciągu pierwszych lat życia [11].

Zapalenia płuc oraz węzłów chłonnych powodowane przez bakterie katalazododatnie (w szczególności gronkowce) lub grzyby należą do najczęstszych infekcji.

Objawy niedrożności układu moczowego mogą być powodowane przez tworzące się tam ziarniniaki. Rzadko, zarówno w postaci sprzężonej z płcią, jak i autosomalnie recesywnej, pierwsze ostre objawy mogą pozostawać nierozpoznane do wieku dorosłego.



Dzieci z upośledzoną odpornością prezentują zakażenia patogenami oportunistycznymi, które u zdrowych dzieci mają charakter samoograniczający, natomiast u dzieci z PNO mogą mieć ciężki, trwający wiele miesięcy przebieg, niereagujący na intensywne leczenie



Niemowlę/małe dziecko, u którego w rozmazie krwi obwodowej obserwuje się powtarzające zmniejszenie odsetka i bezwzględnej liczby limfocytów

KOGO SKIEROWAĆ DO IMMUNOLOGA? NA JAKIE BADANIA LABORATORYJNE CZY OBJAWY KLINICZNE POWINNO SIĘ PRZED WSZYSTKIM ZWRÓCIĆ UWAGĘ?

■ Wywiad

Dokładnie zebrany wywiad jest podstawowym narzędziem naprowadzającym na właściwe rozpoznanie. Poniżej wymieniono te elementy, na które należy zwrócić szczególną uwagę.

Występowanie niedoborów odporności w rodzinie, nie tylko w pierwszej linii pokrewieństwa, jest czynnikiem najsilniej korelującym z ryzykiem wystąpienia niedoboru odporności [5, 11]. Wiele PNO ma podłoże genetyczne, dlatego informacje o zgonach dzieci w rodzinie, w pierwszych latach życia lub zgony tylko u dzieci płci męskiej mogą sugerować chorobę uwarunkowaną genetycznie sprzężoną z płcią.

Zbierając wywiad od rodziców pacjenta, należy się upewnić, czy infekcje zgłaszane na przykład jako zapalenia płuc były potwierdzone RTG, czy do ich wyleczenia konieczne były hospitalizacja i antybiotykoterapia dożylna. Brak tendencji do „wyrastania” z infekcji i coraz cięższy ich przebieg z wiekiem może przemawiać za upośledzeniem odporności [15].

Dzieci z upośledzoną odpornością prezentują zakażenia patogenami oportunistycznymi, które u zdrowych dzieci mają charakter samoograniczający, natomiast u dzieci z PNO mogą mieć ciężki, trwający wiele miesięcy przebieg, niereagujący na intensywne leczenie. Zakażenia oportunistyczne mogą być spowodowane na przykład przez gronkowca, prątek szczepionkowy BCG, grzyby *Aspergillus sp.*, *Candida* czy wirusy Epsteina-Barr, cytomegalii lub Herpes.

Zaburzenia układu odporności można podejrzewać wtedy, gdy u dziecka występują nawracające ropnie, stany zapalne jamy ustnej i dziąseł lub w przypadku wystąpienia gorączek o nieustalonej etiologii, powiększenia wątroby, śledziony.

Jeśli układ immunologiczny funkcjonuje prawidłowo, to pomiędzy zachorowaniami (nawet częstymi) występują okresy zupełnie bezobjawowe (np. w czasie wakacji).

Konieczne jest zwrócenie uwagi na dodatkowe czynniki występowania infekcji (żłobek, przedszkole, narażenie na dym tytoniowy) i na to, czy pojawiły się wraz z zaistnieniem takich czynników. Wówczas większa liczba zachorowań jest tego spodziewanym następstwem.

U dzieci z PNO często obserwuje się zahamowanie rozwoju fizycznego, dlatego prawidłowy rozwój fizyczny pacjenta zgłaszającego się do poradni immunologicznej w dużej mierze odsuwa podejrzenie PNO na dalszy plan.

■ Badania laboratoryjne

Konieczna jest prawidłowa ocena morfologii krwi z rozmazem w odniesieniu do wieku pacjenta.

Niemowlę/małe dziecko, u którego w rozmazie krwi obwodowej obserwuje się powtarzające zmniejszenie odsetka i bezwzględnej liczby limfocytów, zwłaszcza przy występowaniu niepokojących objawów klinicznych, powinno być skonsultowane przez specjalistę immunologa w trybie pilnym.

Liczba neutrocytów jest obliczana w odniesieniu do wieku (istotne są wartości bezwzględne, a nie procentowe).

■ Cechy dysmorficzne

Warto zwrócić uwagę na cechy dysmorficzne charakterystyczne dla niektórych PNO, które mogą być pomocne w ustaleniu prawidłowego rozpoznania czy ukierunkowaniu dalszej diagnostyki.

Charakterystyczne cechy dysmorficzne w budowie twarzy obserwuje się na przykład w zespołach: DiGeorge’a — zespół mikrodelecji 22q11.2, Nijmegen, hiper IgE (ryc 1–3).

■ Zmiany skórne w PNO

W przebiegu PNO mogą pojawiać się różnorodne zmiany skórne o charakterze przewlekłym i nawrotowym, często odporne



Rycina 1. Dziecko z zespołem Di Georگا (mikrodelecji 22q11.2) (z zasobów Kliniki Immunologii Instytutu Pomnik CZDZ w Warszawie — za zgodą)



Rycina 2. Małogłowie u dziecka z zespołem Nijmegen (z zasobów Kliniki Immunologii Instytutu Pomnik CZDZ w Warszawie — za zgodą)

na leczenie, między innymi owrzodzenia wokół odbytu i w jamie ustnej, ropnie skóry, pleśniawica czy zapalenie przyzębia. Wśród nich bardzo ważne miejsce zajmuje uogólniona złuszcząca erytrodermia, która może pojawić się już w pierwszych dniach życia [22].

PODSUMOWANIE

Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że obecnie w całej Polsce znajdują się 24 poradnie immunologiczne, z czego część zajmuje się osobami dorosłymi. Są województwa, w których nie ma ani jednej takiej poradni. Czas oczekiwania na wizytę wynosi od 80 (nieliczne województwa) do nawet 845 (!) dni, średnio 245.

Biorąc pod uwagę fakt, że PNO są chorobami rzadkimi, średnio 1/10 000 [6, 7, 16], wydaje się, że aby skrócić czas oczekiwania



Rycina 3. Uogólniona erytrodermia w zespole Omen (z zasobów Kliniki Immunologii Instytutu Pomnik CZDZ w Warszawie — za zgodą)

”
Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że obecnie w całej Polsce znajdują się 24 poradnie immunologiczne, z czego część zajmuje się osobami dorosłymi

na wizytę u specjalisty immunologa, istnieje potrzeba dokładniejszej analizy objawów i wywiadu przed skierowaniem na taką konsultację. Z doświadczeń własnych autorki wynika, że z jednej strony stosunkowo liczna grupa kierowanych pacjentów nie spełnia wstępnych kryteriów podejrzenia zaburzeń immunologicznych (kryteria Jeffreya Modelsa) [14]. Z drugiej — opóźnienie rozpoznania PNO wiąże się z dużym ryzykiem ciężkich powikłań, a nawet zgonów chorych, u których nie udało się zdiagnozować choroby na jej wstępnym etapie [7]. Dlatego tak ważne jest, aby do immunologa trafiali ci, którzy najbardziej tego potrzebują.

Fakt częstego kierowania do specjalistycznych poradni immunologicznych chorujących nawracająco pacjentów może wynikać również z ograniczonej puli badań diagnostycznych, które może zlecić lekarz pierwszego kontaktu. Niestety, NFZ nie refunduje w podstawowej opiece zdrowotnej nawet tak podstawowych badań jak określenie poziomu głównych klas immunoglobulin, a szacuje się, że połowa wszystkich PNO dotyczy właśnie ich niedoboru.

Trudne może być zatem uspokojenie rodziców podejrzewających problemy z odpornością u swoich dzieci bez podania argumentów w postaci wyników badań laboratoryjnych, które mogłyby wykluczyć PNO.

Niewątpliwie, aby optymalnie sprawować opiekę nad pacjentami z problemem nawracających infekcji, konieczna jest współpraca między lekarzami pierwszego kontaktu a specjalistami immunologami. Od tego, czy właściwa grupa pacjentów będzie kierowana do poradni specjalistycznej, zależy to, jak szybko trafią tam ci, którzy rzeczywiście tego potrzebują. Jednocześnie lekarz pierwszego kontaktu, posiadający wiedzę na temat alarmujących objawów sugerujących PNO, zapewni pacjentom, u których występuje takie podejrzenie, możliwość jak najszybszej diagnostyki i właściwego leczenia.

PIŚMIENNICTWO:

1. Jyothi S, Lissauer S, Welch S, et al. Immune deficiencies in children: an overview. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013; 98(5): 186–196, doi: [10.1136/archdischild-2012-302278](https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302278), indexed in Pubmed: [23918706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23918706/).
2. Farruggia P. Immune neutropenias of infancy and childhood. *World J Pediatr.* 2016; 12(2): 142–148, doi: [10.1007/s12519-015-0056-9](https://doi.org/10.1007/s12519-015-0056-9), indexed in Pubmed: [26582295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582295/).
3. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics.* 2011; 127(5): 810–816, doi: [10.1542/peds.2010-3680](https://doi.org/10.1542/peds.2010-3680), indexed in Pubmed: [21482601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482601/).
4. Przybińska A. Autoimmunologiczna neutropenia u dzieci. *Nowa Pediatrya.* 2017; 3: 90–92.
5. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, et al. Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI. Primary immune deficiencies — principles of care. *Front Immunol.* 2014; 5: 627, doi: [10.3389/fimmu.2014.00627](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00627), indexed in Pubmed: [25566243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25566243/).
6. El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, et al. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan Afr Med J.* 2016; 24: 53, doi: [10.11604/pamj.2016.24.53.3481](https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.53.3481), indexed in Pubmed: [27642394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27642394/).
7. Bernatowska E, Pac M, Pietrucha B, et al. Pierwotne niedobory odporności w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pediatr Dypl.* 2013; 17(1): 9–20.
8. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013; 5(2): 88–95, doi: [10.4168/aaair.2013.5.2.88](https://doi.org/10.4168/aaair.2013.5.2.88), indexed in Pubmed: [23450209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23450209/).
9. Wu J, Zhong W, Yin Y, et al. Yin Y. Primary immunodeficiency disease: a retrospective study of 112 Chinese children in a single tertiary care center. 2019: BMC.
10. Alkan G, Keles S, Reisli İ. Evaluation of clinical and immunological characteristics of children with common variable immunodeficiency. *Int J Pediatr.* 2018; 2018: 3527480, doi: [10.1155/2018/3527480](https://doi.org/10.1155/2018/3527480), indexed in Pubmed: [29849668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849668/).
11. Bernatowska E, Feleszko W, Cukrowska B. Immunomodulacja w wieku rozwojowym w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej — fakty i mity. *Pediatrya po Dyplomie.* 2013; 17(1): 27–37.
12. Munteanu AN, Surcel M, Huică RI, et al. Peripheral immune cell markers in children with recurrent respiratory infections in the absence of primary immunodeficiency. *Exp Ther Med.* 2019; 18(3): 1693–1700, doi: [10.3892/etm.2019.7714](https://doi.org/10.3892/etm.2019.7714), indexed in Pubmed: [31410127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410127/).
13. <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q7>.
14. Kelly M, Sahn LJ, Shiely F, et al. Parental knowledge, attitudes and beliefs regarding fever in children: an interview study. *BMC Public Health.* 2016; 16: 540, doi: [10.1186/s12889-016-3224-5](https://doi.org/10.1186/s12889-016-3224-5), indexed in Pubmed: [27401677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401677/).

**”
Trudne może być
uspokojenie rodziców
podejrzewających
problemy z odpornością
u swoich dzieci bez
podania argumentów
w postaci wyników badań
laboratoryjnych, które
mogłyby wykluczyć PNO**

15. Lewandowicz-Uszyńska A, Pietrucha B, Szaflarska A. Leczenie substytucyjne preparatami immunoglobulin w pierwotnych niedoborach odporności. Kolaż, Warszawa 2012.
16. Sewell WAC, Khan S, Doré PC. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Clin Exp Immunol.* 2006; 145(2): 201–203, doi: [10.1111/j.1365-2249.2006.03126.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03126.x), indexed in Pubmed: [16879237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16879237/).
17. Galal N, Ohida M, Meshaal S, et al. Targeted screening for primary immunodeficiency disorders in the neonatal period and early infancy. *Afr Health Sci.* 2019; 19(1): 1449–1459, doi: [10.4314/ahs.v19i1.18](https://doi.org/10.4314/ahs.v19i1.18), indexed in Pubmed: [31148972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31148972/).
18. Moschese V, Chini L, Graziani S, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. *Eur J Pediatr.* 2019; 178(1): 51–60, doi: [10.1007/s00431-018-3248-1](https://doi.org/10.1007/s00431-018-3248-1), indexed in Pubmed: [30269248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30269248/).
19. Medyczny Komitet Doradczy Fundacji im. Jeffreya Modella.. © 2009 Jeffrey Modell Foundation.
20. Reust CE. Evaluation of primary immunodeficiency disease in children. *Am Fam Physician.* 2013; 87(11): 773–778, indexed in Pubmed: [23939499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939499/).
21. Al-Hammadi S, Al-Reyami E, Al-Remeithi S, et al. Attentiveness of pediatricians to primary immunodeficiency disorders. *BMC Res Notes.* 2012; 5: 393, doi: [10.1186/1756-0500-5-393](https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-393), indexed in Pubmed: [22846098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846098/).
22. Ettinger M, Schreml J, Wirsching K, et al. Skin signs of primary immunodeficiencies: how to find the genes to check. *Br J Dermatol.* 2018; 178(2): 335–349, doi: [10.1111/bjd.15870](https://doi.org/10.1111/bjd.15870), indexed in Pubmed: [28791687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791687/).