

АЛЕРГИЯТА КАТО ПРОЯВА НА ПЪРВИЧЕН ИМУНЕН ДЕФИЦИТ

РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА АЛЕРГИЧНИТЕ И РЕСПИРАТОРНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ОСОБЕНО СРЕД ДЕЦАТА, се е увеличило през последните десетилетия. В световен мащаб астмата е най-често срещаното хронично заболяване при децата – около 9% във възрастта 6-7 години. Разпространението на алергичния ринит сред децата е 7.5%, на екземата – 5.9%, а 6-8% от децата страдат от хранителни алергии^[1]. Първичните имунодефицитни заболявания (ПИД), наричани още вродени грешки на имунитета, представляват хетерогенна група наследствени нарушения, обикновено причинени от специфични генни мутации, които засягат развитието и функцията на имунната система. Проявяват се с необичайна склонност към повтарящи се и/или тежки инфекции. Алергии също могат да се наблюдават при имунодефицит и дори могат да бъдат първата клинична проява, което в някои случаи води до забавяне на диагнозата или до погрешна диагноза.

на тези заболявания.

ПИД могат да се представят с различни клинични прояви^[6,7]. Тежестта може да варира от почти безсимптомни имунни нарушения до заболявания, свързани с тежки инфекции, автоимунитет и злокачествени заболявания. Лечението само на симптомите, без адекватна диагностика, може да доведе до влошаване на състоянието на пациента. Широкият спектър от клинични прояви налага лекарите от различни медицински специалности да мислят в насока подлежащ ПИД^[7].

В опит за по-ясно разграничаване и разработване на диагностично-терапевтични схеми Международният съюз на имунологичните общества (IUIS) класифицира ПИД в девет големи групи:

- Имунодефицити, засягащи и хуморалния, и клетъчния имунитет (тежки комбинирани ИД).
- Комбинирани имунодефицити асоциирани в синдроми (Wiskott-Aldrich синдром, атаксия-теленгектазия, синдром на Job).
- Предимно антителини дефицити (X-свързана агамаглобулинемия, общ вариабилен ИД).
- Заболявания с имунна дисрегулация (фамилна хемофагоцитна лимфохистиоцитоза).
- Вродени дефекти във фагоцитозата (неутропения, хронична грануломатозна болест, дефект на левкоцитната адхезия).



д-р Полина Костова,
доц. д-р Гергана Петрова

Клиника по педиатрия, УМБАЛ "Александровска", гр. София

Информираността на лекарите от различни специалности за ПИД често е недостатъчна и неразпознаването на ПИД, маскирани като алергично заболяване, може да попречи на ранната диагностика и лечение, както и да окаже значително влияние върху прогнозата на заболяването. Въз основа на резултатите от многонационално проучване, честотата на алергичните заболявания сред педиатричните и възрастните пациенти с ПИД, е изчислена на 16.3% (10-28.75%). Оценка на Световната алергологична организация за разпространението на алергиите сред цялото население в отделните страни варира между 10 и 40%^[2]. Трябва да се търси анамнеза за повтарящи се, тежки или необичайни инфекции, фамилна анамнеза за ПИД, както и други предупреду-

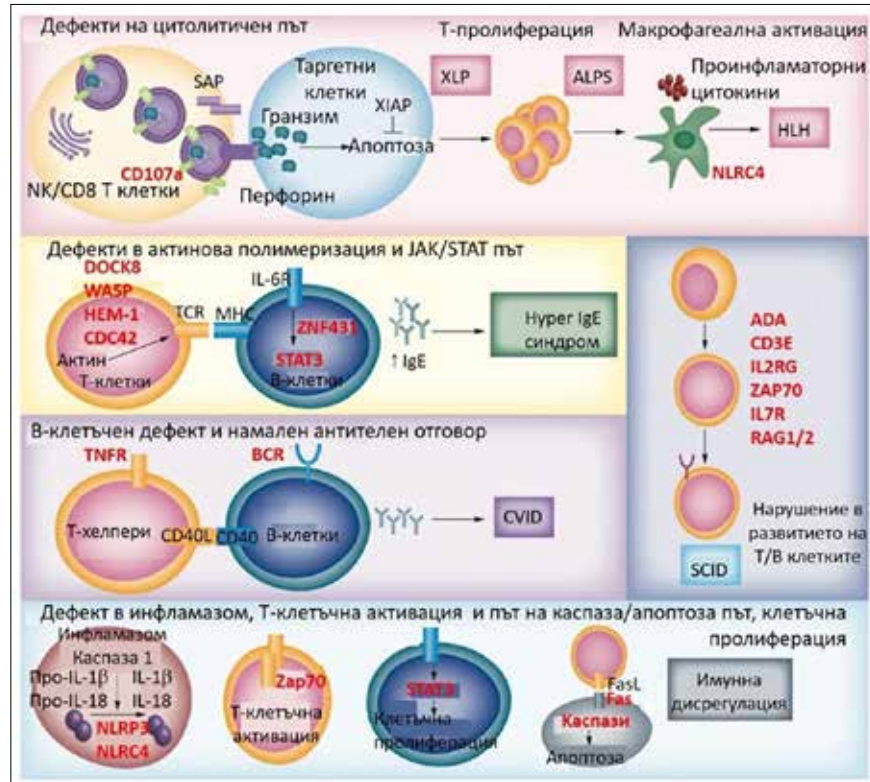
телни прояви, особено при пациенти с тежка и/или рецидивираща бронхиална астма (БА), лошо контролирана БА или стомашно-чревни прояви при хранителна алергия (ХА). Това би намалило вероятността да се пропусне диагностицирането на ПИД.

По света над 6 млн. души са засегнати от ПИД, сред които 70 до 90% остават недиагностицирани^[3]. Разпространението на ПИД варира значително в различните страни. Във Франция например се оценява, че общото разпространение е 4.4 случая на 100 000 жители^[4]. Общият брой на регистрираните пациенти в България към момента е 191 (100 мъже и 91 жени) и повече от половината от тях са деца (106; 55.5%)^[5]. При въвеждане на неонаталния скрининг за ПИД ще бъде възможно да се съобщи с точност честотата

- Дефекти на вродения имунитет (STAT1 дефицит, свръхактивация на STAT1с дефицит на интерлевкин 17).
- Автоинфламаторни синдроми.
- Комплементен дефицит (C1q дефицит, изявяващ се като ранен лупус; дефицит на C1 инхибитор – изявяващ се като наследствен ангиоедем).
- Фенокопия на ПИД (напр. антитела към интерлевкин 17).

Ключови клинични прояви са:

- Инфекции с необичайна тежест, атипични патогени или по-висока честота.
- Необичаен или много ранен автоимунитет.
- Необичайно тежка атопия.
- Автоинфламаторни заболявания.
- Лимфопролиферация.



ф и г у р а 1 : Имунопатогенеза при първичен имунодефицит и имунна дисрегулация

Дефекти на цитолитичния път, включително експресия на перфорин, дегранулацията на CD107a причинява постоянно активиране на макрофагите с повишени нива на провъзпалителни цитокини, причиняващи HLH. Генетичните дефекти в XIAP (инхибитор на апоптоза) или SAP са налице при XLP синдром. ALPS се характеризира с пролиферация на Т-клетки. Дефектите на полимеризацията на актин и пътя на JAK/STAT, водещи до повишени нива на IgE, причиняват HIES. Генетичните дефекти на В клетките водят до нарушения на В-клетъчния отговор и намалени антителни отговори, причиняват CVID. Когато генетичните дефекти включват промяна в развитието на Т- и В-клетките, включително мутации в ADA, ZAP70, IL7R, CD3E, IL2R или RAG1/2 индивиди, е налице SCID. Генните дефекти са показани в червено.

ALPS: Автоимунен лимфопролиферативен синдром; CVID: Общ променлив имуноген дефицит; HIES: Хипер-IgE синдром; HLH: хемофагоцитна лимфохистiocитоза; SCID: Тежка комбинирана имуноген дефицит; XLP: X-свързана лимфопролиферативна болест.

Адаптирано М Cecilia Poli, Emma Rey-Jurado^[11]

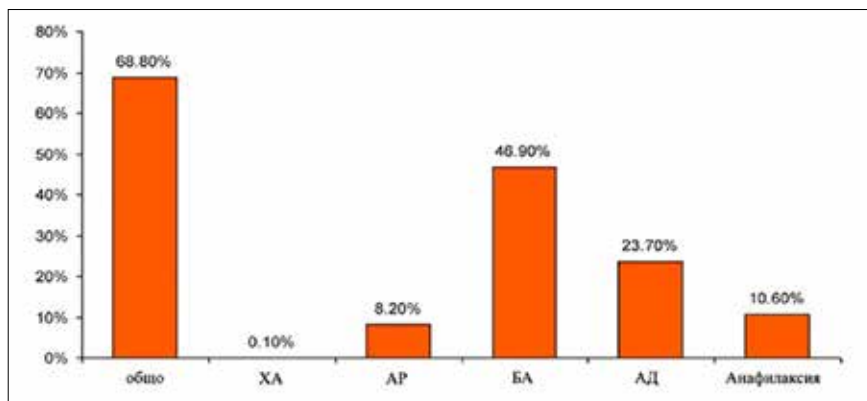
Връзката между алергията и ПИД може да се представи като нарушаване на сложния баланс в имунната система между ефекторни и регулаторни клетки, за което допринасят и разликите в микробната колонизация и инфекциите, най-вероятно дължащи се на неуспешен толеранс, дефекти в сигнализацията на Т-клетъчните рецептори, неуспешно производство на регулиращия интерферон-гамма и прекомерно производство на цитокини като IL-13, които пречат на антимикробните пептиди в кожата, както и нарушаване на кожата бариера. Изучаването на тези процеси дава фундаментални познания за човешкия имунитет и патогенезата на алергичните заболявания. Основните пътища, водещи до развитието на атопия, варират от фокални дефекти в имунните клетки и епителната бариерна функция до промени в метаболизма.

Те включват нарушено сигнализиране на Т-клетъчния рецептор (TCR) и цитоскелетно ремоделиране, ограничаване на TCR, нарушена толерантност, променена цитокинова сигнализация, клетъчно метаболитно нарушение, дисрегулация на мастоцитите и нарушаване на кожата бариера^[6].

Бронхиалната астма, атопичният дерматит (АД) и алергичният ринит (АР) са най-често наблюдаваните алергични състояния със средна честота съответно 3.6%, 3.6% и 3% от всички пациенти с ПИД. Въз осн-

ва на многонационалното проучване може да се твърди, че алергичните заболявания са по-редки сред пациентите с ПИД в сравнение с тези в общата популация, което е 5-10% за БА. Докато за АД е 15-20% сред децата и 1-3% сред възрастните. Освен това честотата на АР сред пациентите с ПИД (3.0% – 1.0-7.8%) е по-ниска от честотата, съобщавана в общата популация: 10-30% при възрастни и до 40% при деца (Фиг. 1)^[2].

Описани са дефекти в повече от 430 гена, които причиняват различни ПИД фенотипове, като сред тях



Фигура 2: Честота на алергичните заболявания сред пациенти с ПИД въз основа данни от Мрежата за имунодефицити на САЩ (USIDNET);
ХА – хранителна алергия; АР – алергичен ринит; БА – бронхиална астма; АД – атопичен дерматит

най-чести са първичните антители имунни дефицити (PAD). Многоцентровото проучване показва, че PAD е със средна честота от 40.3% според участващите центрове и честота от 60.4% в кохортата на USIDNET^[2]. Повече от една четвърт от алергичните заболявания са докладвани при пациенти с PAD, особено при селективен IgA дефицит (SIgAD), следвани от общ вариабелен имунен дефицит (CVID), докато данните на USIDNET показват, че CVID най-често се свързва с алергични заболявания. Бронхиалната астма се нарежда сред най-честите алергични заболявания, при повече от една трета от пациентите с PAD, наблюдавани в участващите центрове, и при почти две трети от пациентите с CVID, регистрирани в USIDNET. В проучване от Турция БА е по-честа при SIgAD в сравнение с други PAD^[8]. При деца с ПИД БА е по-рядко срещана сред пациентите със CVID, отколкото при тези с SIgAD и дефицит на IgG подкласовете. Дефицитът на IgG3 подклас е най-често срещаният PAD, свързан с атопична астма и по-висок риск от обостряне на астмата при възрастни. Изглежда, че пациентите с PAD имат склонност към Th2-медиран имунен

отговор, както е демонстрирано при пациентите с CVID, при които е документирано повишено производство на IL-4 и IL-10^[10]. Данните от участващите центрове разкриват, че 20% от всички пациенти с комбиниран имунен дефицит (CID) имат алергични заболявания.

Алергичната триада, включваща повишен IgE, еозинофилия и екзема, се открива при определени ПИД и може погрешно да бъдат диагностицирани като алергични заболявания. Според преобладаващите клинични и лабораторни характеристики, свързаните с атопични фенотипове ПИД, могат да бъдат класифицирани в шест различни фенотипа:

- Нурер-IgE синдроми (HIES).
- Синдром на Omenn (OS).
- Синдром на Wiskott-Aldrich (WAS) и подобни на WAS състояния.
- Имулна дисрегулация, полиендокринопатия, ентеропатия, X-свързани (IPEX) и IPEX-подобни състояния.
- СВМ-опатии, дължащи се на мутации в гени, кодиращи протеини на Caspase Recruitment Domain (CARD) – В-клетъчна CLL/лимфом 10 (BCL10) – MALT1 паракаспаза (MALT1), известни като СВМ комплекси.

- Съвкупност от други ПИД, проявяващи се с алергични прояви.

Атопичният дерматит може да бъде сред ранните симптоми при пациенти с мутации на загуба на функцията на сигналния трансдюсер и активатор на транскрипцията 3 (STAT3-LOF) и въпреки че навременното разграничаване на HIES от АД е трудно, то е изключително важно за ранното започване на подходящо лечение. Въпреки значителното повишаване на IgE, тези пациенти са относително защитени от тежки алергични реакции поради дефекти в дегранулацията на мастоцитите и съдовите реакции към хистамина, причинени от самата STAT3 мутация. Дефицитът на DOCK8 показва тежка атопия и висок IgE, но със значителни вирусни кожни инфекции и неопластични фенотипи, които се припокриват с WAS поради директните взаимодействия на DOCK8 с WASP. Слабото сигнализиране на Т-клетъчните рецептори по време на активирането на Т-клетките води до отклонение към стандартна диференциация в Т-хелперни клетки тип 2 (Th2 клетки), което отчасти обяснява атопичните характеристики. Екземата при тези пациенти наподобява класическия АД, но е широко разпространена предимно по лицето, скалпа, флексурите и областта на пелените с прогресивно лихенизиране и с възрастта се подобрява. Трансплантацията на хемопоетични стволови клетки (HSCT) не само коригира имунодефицитното състояние, но също така води до подобряване на атопичните симптоми, намаляване на IgE и еозинофилията и коригиране на Th1/Th2 дисбаланса. АД е най-чест сред тези със синдромни характеристики (главно HIES и WAS). Тежки-

ят комбиниран имунодефицит (SCID) е вторият ПИД, при който се наблюдават алергични прояви, наред със CID със синдромни характеристики. Данните от USIDNET съвпадат с тези констатации. В проучването на *Özcan и сътрудници* всички пациенти с HIES, предимно с дефицит на DOCK-8 и WAS, са имали АД^[9].

ИгЕ антителата изграят централна роля в патогенезата на atopичните заболявания и в имунитета на гостоприемника срещу паразитни инфекции. Серумните нива на ИгЕ при atopични хора обикновено са ниски (0-200 IU/mL), но варират значително в зависимост от възрастта и етническата принадлежност.

Atopичните пациенти имат повишени антиген-специфични и общи серумни нива на ИгЕ (1000-10 000 IU/mL). Различни ПИД могат да се проявят с повишено серумно ниво на ИгЕ като признак на имунна дисрегулация^[12]. Значително повишените серумни нива на ИгЕ са отличителен белег на HIES^[13], но и много други ПИД като WAS, IPEX, синдром на Omenn, синдрома на Comèl-Netherton и atopичен синдром на DiGeorge се характеризират с високи нива на ИгЕ.

Връзката на хранителната алергия с ПИД се възприема като необичайна и честотата ѝ сред всички пациенти с ПИД е 1.2% (0.5-2.8%). ХА е докладвана главно при пациенти с HIES, IPEX и CVID. Данните от USIDNET разкриват, че само 0.1% са имали ХА и тя е по-рядко срещана сред пациентите с ПИД в сравнение с общата популация (1.8% спрямо 2.5%). В друго проучване ХА е докладвана при 2.8% от 318 педиатрични пациенти с ПИД, предимно с HIES и WAS^[9].

За анафилаксия съобщават 43% от участващите центрове, като тя

засяга 0.3% от общия брой пациенти с ПИД^[2]. Най-честата причина са лекарствата: в 40.0% от случаите са антибиотици, а 28% от реакциите са предизвикани от имуноглобулинова терапия, при 24% причината е ХА, по-рядко контрастни вещества, алергени от околната среда и отрови.

Причините за по-късното поставяне на диагнозата ПИД с atopичен фенотип най-вероятно се дължи на недостатъчната информираност за първичните имунни дефицити като цяло, както и липсата на неонатален скрининг за ПИД в повечето страни по света. Това изисква повече усилия за повишаване на осведомеността относно тези заболявания сред общопрактикуващи лекари и лекари от различни специалности, особено педиатри, алерголози и дерматолози. Алергичните заболявания засягат 16.3% от пациентите с ПИД, особено тези с PAD и CID, и тяхното разпознаване при първоначално представяне оказва влияние за навременната диагноза на ПИД в средно 7.5% от случаите. БА е основното алергично заболяване, съобщавано при пациенти с PAD, докато при CID преобладава atopичният дерматит. Необходими са по-нататъшни проучвания за разпространението на алергичните заболявания при ПИД сред различните страни съобразно географското местоположение и различните възрастови групи.

Заклучение

Алергичните прояви се срещат при пациенти с първични имунни дефицити, но са по-редки в сравнение с общата популация. Първоначалното представяне с алергия може да повлияе неблагоприятно на навременната диагностика и прогнозата на

подлежащия ПИД. Честотата на алергичните прояви е сравнително висока при определени ПИД, което допълнително затруднява диагностицирането и оптималния терапевтичен подход.

Трябва да се има предвид подлежащ ПИД, особено при тежки случаи на atopични заболявания със съпътстващи прояви на аутоимунитет и повтарящи се инфекции, необичаен клиничен ход и липса на отговор към стандартните терапии. При съмнение за ПИД, е необходима цялостна имунологична оценка, а генетичното изследване е от съществено значение за идентифициране на специфичната генетична аномалия.

Поставянето на навременна и правилна диагноза на ПИД, прогнозиране на клиничното протичане и определяне на индикацията за лечение с интравенозно и подкожно приложение на имуноглобулини, HSCT или таргетни терапии. Използването на биологични терапии също спомага за лечението на някои ПИД, като заместител на конвенционалните лекарства, които се използват за съпътстващи заболявания и имат странични ефекти. Независимо от това, лечението на тези нарушения остава предизвикателство, тъй като много пациенти се нуждаят от потискане на имунитета, за да се контролира възпалението, докато като цяло имунната им система е недостатъчна в своите функции. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.