

IMUNODEFICIJENCIJE U PEDIJATRIJSKOJ KARDIOLOGIJI

IVAN MALČIĆ, HRVOJE KNIEWALD, MARIJA JELUŠIĆ, SANJA DORNER*

U radu se opisuju imunološki aspekti u pedijatrijskoj kardiologiji. Nalazi se da bez temeljnog poznavanja imunologije pedijatrijski kardiolog danas ne može adekvatno zbrinjavati dijete sa srčanom bolesti, neovisno je li posrijedi prirođena srčana greška, stečena srčana greška ili kardiomiopatija. Opširno se opisuju imunološki aspekti postoperacijske sepse kod djece operirane na ekstrakorporalnoj cirkulaciji. Dobro poznavanje ovog problema omogućuje zaustavljanje procesa multiplog zatajenja organa. Opisana je imunodeficija kod DiGeorge sindroma, kod sindroma Down i drugih sindroma koji uz imunodeficienciju imaju i pridruženu srčanu grešku. Poseban je osvrt dan sindromima s asplenijom (sindrom heterotaksije i Ivemarkov sindrom) te važnosti poznavanja cjepiva protiv bakterija s polisaharidnom ovojnicom. Opisan je imunološki deficit kod djece sa sindromom gubitka bjelančevina poslije srčanih operacija (Fontan, Mustard) i srčanih bolesti (konstriktivni perikarditis i kardiomiopatije) te mogućnost njihovog liječenja danas. Spomenuti su miokarditis i postperikardiotomijski sindrom te je istaknuta važnost imunološkog zbrinjavanja poslije transplantacije srca. Izdvojen je imunomodulacijski pristup bolesniku s RSV infekcijom poslije operacije na srcu (palivizumab). Usprkos opsežnom članku imunološki aspekti srčanih bolesti u djece opisani su samo djelomično jer je ova tematika preširoka za samo jedan pregledni članak.

Deskriptori: IMUNODEFICIJENCIJE, SRČANE BOLESTI, DJECA

Uvod

Imunologija je već odavno ušla u pedijatrijsku kardiologiju, ali se u posljednje vrijeme nameće potreba za sve dubljim njezinim poznavanjem da bi pedijatrijski kardiolog mogao adekvatno zbrinjavati velik broj teško oboljele djece koja uz srčanu bolest imaju i imunološki deficit ili imunološki proces bitan za ishod bolesti. Imunološki poremećaji dopiru čak u intauterino razdoblje, odnosno u prenatalnu dijagnostiku. Fetalni je kardiolog dužan poznavati patofiziološka zbivanja u razvoju kompletnog atri-oventrikularnog bloka u fetusa čije majke boluju od sistemnih bolesti (sistemni eritemski lupus, Sjogrenov sindrom, MCTD). Neke sindromne bolesti već po

svojoj fenotipiji nose vjerojatni celularni i/ili humoralni imunološki deficit kao što je sindrom srce-lice, a sve se više zna i o imunodeficienciji drugih sindroma koji nose prirođene srčane greške, kao što je sy. Down. Bez poznavanja elementarne imunologije nemoguće je razumjeti kliničke implikacije sistemne upalne reakcije poslije operacije na srcu kao i postperikardiotomijski sindrom. Također je nemoguće razumijevanje miokarditisa i dilatacijskih kardiomiopatija u djece koje su nastale kao posljedica prebolje-log miokarditisa. Razumijevanje imunološke podloge ovih bolesti nije bitno samo za dijagnostički već i za terapijski proces koji danas uključuje i poznavanje imunomodulacijskih lijekova i metoda.

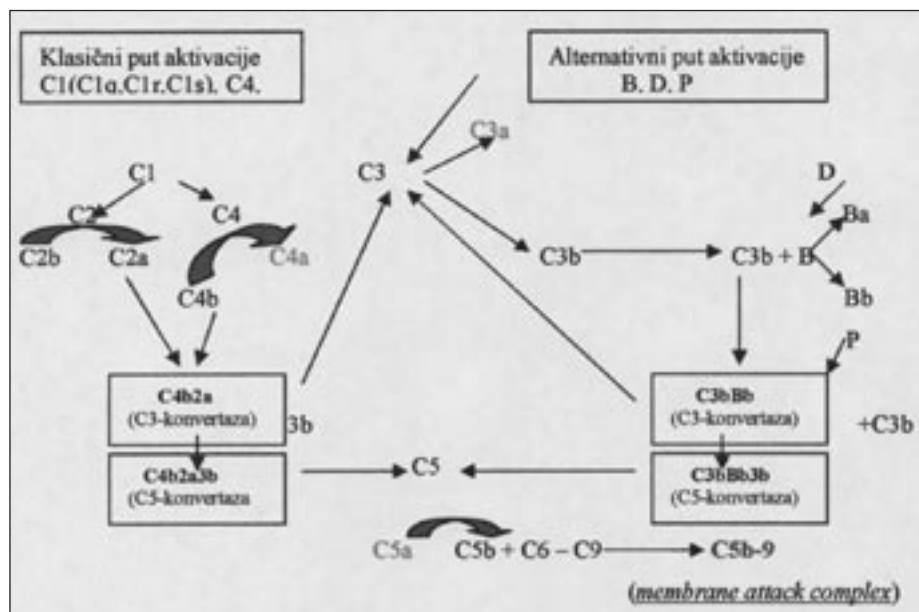
Sindrom multiplog zatajenja organa poslije kirurške operacije - Kliničke implikacije sistemne upalne reakcije nakon operacije na srcu u djece

Sistemska odgovor na upalu (inflamaciju) postoji i kao odgovor na neinfekcijske podsticaje, kao što su napr. ishemija,

reperfuzija, trauma i endotoksemija, a ne samo kao odgovor na upalu bakterijom ili virusom. Srčana kirurgija koja uključuje kardijalni bypass povezana je sa sistemskim upalnim odgovorom koji obuhvaća aktivaciju komplementa, stimulaciju i degradaciju leukocita, sintezu citokina i povećanu reakciju između leukocita i endotela. Kontakt između krvi i strane površine za vrijeme kardiopulmonalnog premoštenja i ishemijsko-perfuzijska oštećenja su glavni induktori te kompleksne reakcije organizma, primarno na taj način da se remeti mehanizam homeostaze (1). Danas je nadaleko prihvaćeno da kontakt između krvi i strane površine za vrijeme kardiopulmonalnog premoštenja podstiče aktivaciju alternativnog puta sistema komplementa (2, 3). Aktivacija proteina komplementa, ishemija i reperfuzija su najsnažniji induktori leukocitne aktivacije i sinteze pro-inflamatornih citokina, što pridonosi i sintezi antiinflamatornih citokina. Krv, jetra i mozak su vjerojatno najvažniji organi koji kontroliraju početak i trajanje sistemske upalne reakcije. U ranu fazu inflamacije uključen je sistem komple-

*Klinika za pedijatriju Rebro
Zavod za pedijatrijsku kardiologiju
i reumatologiju

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Ivan Malčić
Klinika za pedijatriju Rebro
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-mail: ivanmalcic@hotmail.com



Kaskada komplementa može se aktivirati klasičnim i alternativnim putem. Aktivacija klasičnim putem počinje vezanjem na aktivator C1 koji se sastoji od tri dijela (C1q, C1r i C1s). C1 aktivira C2 i C4 koji se cijepaju na C2a, C2b, odnosno na C4a, C4b. Cijepanjem produkata C2a i C4b nastaje C3-konvertaza klasičnog puta aktivacije. Aktivacija alternativnog puta vjerojatno ovisi o daljnjem cijepanju malenih količina C3 u C3a i C3b. C3b je na raspolaganju za vezanje s faktorom B. Faktor D utječe na cijepanje faktora B na Ba i Bb. Kompleks C3bBb je C3-konvertaza alternativnog puta aktivacije koja se stabilizira faktorom P, što je ustvari properdin. Obadje C3-konvertaze cijepaju C3 u C3a i C3b. Kod vezanja dodatnog C3b, obje C3-konvertaze prelaze u C5-konvertazu. Cijepanje C5 na C5a i C5b. C5b veže C6 i u postupnom oblikovanju, C7, C8 i C9 dodaju se u taj kompleks te na taj način stvaraju membrane attack complex. Molekule s biološkim svojstvima anafilatoksina prikazane su crveno, a membranski atak kompleks plavo.

Slika 1.

Uloga komplementa u nastanku membrane attack complexa i način aktivacije komplementa kod ekstrakorporalne cirkulacije

Figure 1

The role of complement in development of membrane attack complex and way of activation of complement in extracorporal circulation procedures

menta u kaskadnoj aktivaciji, u interakciji sa složenim sistemom koagulacije i fibrinolize te drugim sadržajima plazme, što uzrokuje brojne interreacije (4, 5). C3-konvertaza aktivira C3 komponentu, ključni protein u sistemu komplementa. Razgradni produkti ove aktivacije su C3a i C3b. C3a je potentni anafilatoksin. C5a je najpotentniji anafilatoksin. C5b se veže za proteine C6 i C9 i stvara terminalni kompleks, takozvani "membrane attack complex" (Slika 1).

Komponente komplementa su biološki aktivni peptidi (Tablica 1) koji povećavaju vaskularnu propustljivost te uzrokuju vazokonstrikciju i edeme. Aktivirani leukociti stimuliraju fagocitozu i uzrokuju citolizu. Leukociti otpuštaju produkte degranulacije (elastaza, mijeloperoksidaza, histamin) i omogućuju sintezu novih upalnih medijatora kao što su

citokini. Uz aktivirane proteine komplementa, klasični podsticaj za ekspresiju citokinskih antigena su bakterijski endotoksin, hipoksija i sami citokini (6, 7).

Uz ostala svojstva, pro-inflamatorni citokini stimuliraju leukocite i endotelne stanice svih parenhimatoznih organa gdje podstiču nekrozu. Tumor nekroznog faktor- α i interleukin-1 β , proinflammatorni citokini, pojavljuju se neposredno na upalni stimulus. Oni podstiču sistemsku upalu, a zbog svojih pirogenih svojstava, proizvode febrilni odgovor. Interleukin-6 je drugi važni pro-inflamatorni citokin koji je u osnovi regulator akutne faze odgovora na upalu. On stimulira intrahepatičku sintezu proteina akutne faze, kao što je napr. C-reaktivni protein. To je centralna stepenica za ograničenje sistemske upalne reakcije, prije nego proteini akutne faze upale ovlađaju anti-in-

flamatornim svojstvima (8, 9). Prirodni protuupalni odgovor na oštećenje posredovan je anti-inflamatornim citokinima, kao što je interleukin-10 i antagonist IL-1. Pojava ovih citokina u cirkulaciji je vremenski odmaknuta u usporedbi s pro-inflamatornim medijatorima od kojih djelomično ovisi njihova sinteza. Interleukin-6 u kasnijoj fazi upale ima anti-inflamatorna svojstva jer je odgovoran za regulaciju sinteze interleukina-1 i interleukina 10. Anti-inflamatorni citokini inhibiraju sintezu proinflammatornih citokina aktivacijom hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine, stimuliraju otpuštanje kortizola, a on zaustavlja sistemni antiinflammacijski odgovor (10, 11).

Transkripcijski čimbenik, nuklearni čimbenik kappa B, odgovoran je za regulaciju sinteze upalnih medijatora; proinflammatornih citokina, (TNF- α , IL-1 β i IL-6), kemokina (iIL-8), inflamatornih enzima (NO-sintaza, ciklooksigenaza, 5-lipoksigenaza i fosfolipidaza A2) te atehzijskih molekula (intracelularna atehzin molekula-1, vaskularno-stanična atehzin molekula-1 i E-selektin). U literaturi se opisuje kao važan čimbenik u upalnom odgovoru (12). Važno je također znati da nekroza, za razliku od apoptoze, pridonosi postoperacijskoj upalnoj reakciji (13, 14). Sistemsko i parenhimatozno stvaranje proinflammatornih citokina, kao što je TNF- α , uzrokuje vazodilataciju, povećava vaskularnu propustljivost s uzročnom pojavom intersticijskog edema i mikroinfarkcija zbog leukocitnih začepjenja. To uzrokuje hipoperfuziju tiva i gubitak funkcije organa. Ukoliko se isti proces počne odvijati i u miokardu, TNF- α djeluje kao kardiodepresivni citokin. To remeti protok kalcija, smanjuje osjetljivost miofilamenata na kalcij i smanjuje β -adrenoreceptorski odgovor. Depresija srčane funkcije kao odgovor na TNF- α odvija se u dvije faze; neposredno po oslobađanju TNF- α smanjuje se sistolička sposobnost miokarda (posredovana je sfingozinom-fosfolipidni metabolit), a kasnija i sistolička i dijastolička sposobnost inducirana je NO-sintazom (15, 16).

Utvrđeno je da visoka razina antiinflammatornih citokina za vrijeme operacije znači pojačanu zaštitu organa. Visoki kvocijent IL-6/IL-10 označava loš ishod,

Tablica 1.
Biološka svojstva glavnih komponenata sistema komplementa

Table 1
Biological characteristics of main components of complement system

Komponenta	Put	Glavni produkt raspada	Glavna biološka svojstva
C1	klasični		Vežanje proutijela ili drugih aktivatora, aktivacija C3 i C2
C4	klasični	C4a	Anafilatoksin: povećuje vaskularnu permeabilnost, vazokonstrikciju, degranulacija mastocita s otpuštanjem histamina
B	alternativni	Ba	Kemotaksija
D	alternativni		Aktivacija B
P	alternativni		Stabilizacija C3bBb (C3-konvertaza)
C3	terminalni	C3a	Anafilatoksin: povećava vaskularnu permeabilnost, vazokonstrikciju, degranulaciju mastocita s otpuštanjem histamina. C3a je potentniji anafilatoksin od C4a.
		C3b	Dio C3-konvertaze alternativnog puta aktivacije i C5-konvertaze klasičnog i alternativnog puta aktivacije
C5	terminalni	C5a	Anafilatoksin: povećava vaskularni permeabilitet, vazokonstrikciju, degranulaciju mastocita s otpuštanjem histamina. K tome se povećava metabolizam neutrofila (kemotaksija) i atezija. C5a je potentniji anafilatoksin nego C3a.
		C5b	Dio membrana atak kompleksa
C6, C7, C8, C9	terminalni		Dio membrana atak kompleksa, Citoliza
C1-inhibitor	Kontrolni sistem		Inhibitor C1

a visoki kvocijent IL10/IL-6 smanjuje postoperacijski morbiditet (17, 18). Još se ne zna koja bi razina IL-10 u serumu poslije operacije bila dovoljna za antiinflamacijski odgovor. Ipak, poznato je da se nekontrolirano stanje razvija u djece koja imaju nisku razinu antiinflamatornih citokina, a to izaziva imunološku paralizu. Ukoliko postoji kontrola sistemske inflamacije i ako je održana imunokompetencija, vjerojatnost razvoja nekontrolirane postoperacijske sepse je manja (19, 20).

Neonatusi i mala djeca pokazuju kod srčane operacije s premoštenjem značajne promjene C3 i C5, što je indikativno za kasnu fazu aktivacije sistema komplementa prema membranskom atak kompleksu. Uz to, količina otpuštene elastaze ili histamina od aktiviranih leukocita promatrana za vrijeme srčane

operacije u neonatusa i djece, jasno je udružena s razvojem postoperacijskih komplikacija. Novorođenčad, dojenčad i mala djeca podvrgnuta kardiokirurškoj operaciji pokazuju značajan porast proinflammatoryh citokina TNF- α , IL-6 i IL-8, a postoji i značajno povišenje IL-10 kao znak anti-inflamatornog odgovora. Proinflammatory interleukini rastu pri kraju operacije, a antiinflamatorni drugi dan po operaciji. Precizno vrijeme ovisi o perioperacijskom liječenju, uključujući preoperacijsko davanje steroida te o stupnju hipotermije postignute tijekom kardiopulmonalnog premoštenja.

Komplement anafilatoksin i endotoksin otpuštaju se iz crijeva i najsnažniji su trigeri za proinflammatory proizvodnju citokina za vrijeme srčane operacije u djece. Važnu ulogu imaju i drugi meha-

nizmi (hipoksija, reoksigenacija i operacijska trauma) (21-23).

Sindrom kapilarne propustljivosti očituje se bijegom tekućine u intersticijske prostore, edemima i pleuralnim izljevima. Neonatus podložen srčanoj operaciji može razviti sindrom kapilarne propustljivosti i pod utjecajem preoperacijske infekcije, odnosno perioperativne inflamacije, koja se očituje aktivacijom komplementa i leukocitozom i pojačanim odgovorom na srčanu operaciju uz povećano otpuštanje histamina i TNF- α . Povećanje kapilarne propustljivosti uzrokovane oštećenjem endotela jest supstrat za oštećenje organa i njihovu disfunkciju, kako pokazuju eksperimentalni modeli kardijalne kirurgije. Nadalje, postoji opasnost za miokard, postoji jasna veza između sistemske i intraparenhimatozne sinteze TNF- α i stupnja intracelularnog i intersticijskog edema zbog rupture stanične membrane (24, 25).

Tranzitorna postoperacijska aritmija, kao što je napr. junkcijska ektopična tahikardija, čija klasična pojava poslije srčane operacije uključuje kardiopulmonalno premoštenje jest ozbiljna komplikacija. Osobito se loše tolerira u bolesnika s reduciranom dijasoličkom funkcijom. Prema literaturnim podacima može se sugerirati da je pojava tranzitornih postoperacijskih aritmija, u prvom redu junkcijske ektopične tahikardije poslije operacije na srcu, uzrokovana oslobađanjem histamina. Time se potvrđuje odnos između sistemske inflamacije i pojave ubrzanog ritma, uključujući i junkcijsku ektopičnu tahikardiju. Teoretski bi i hipotetički antagonisti histamina, kao što su blokatori cimetidin ili ranitidin, koji pokazuju strukturalnu sličnost amidaronu, mogu biti efektini u prevenciji rapidnog nodalnog ritma poslije srčanih operacija u djece (26-28).

Nekontrolirana sistemska inflamacijska reakcija može se očitovati kao multiplo zatajenje organa jer inflamatorni medijatori ciljaju sve parenhimatozne stanice. U nekim je studijama analiziran odnos između sistemske inflamacije poslije srčane operacije i multiplog postoperacijskog zatajenja organa, aktivacije komplementa i otpuštanja leukocitne elastaze. Pacijenti s multiplim zataje-

Tablica 2
Biološka svojstva glavnih pro- i antiinflamatornih citokina

Table 2
Biological characteristics of main pro- and anti inflammatory cytokines

Citokini	Klasifikacija	Stimulacija	Biološka svojstva
Tumor nekroza faktor- α (TNF- α)	proinflamatorni citokin	endotoksin, aktivira komplement, hipoksija, drugi proinflamatorni citokini	Primarni (rani) medijator inflamacije. Pirogen. Induktor akutne faze reakcije; regulator proteina komplementa, inducira nuklearni faktor kappa B i regulira inflamatorne gene uključujući indukciju NO sintaze; aktivaciju prokoagulanata; stvaranje citotoksičnosti i podsticanje stanične smrti (nekroza i apoptoza); dovodi do vazodilatacije, povećava vaskularnu propustljivost, intersticijalne edeme, mikroinfarkciju, leukocitne čepove. Djeluje kardiodepresivno (smanjuje sistoličku i dijastoličku funkciju miokarda); Najveći je posrednik u septičkom šoku.
Interleukin-1 β (IL-1 β)	Pro-inflamatorni citokin	Endotoksin; aktivator komplementa; hipoksija; drugi pro-inflamatorni citokini	Primarni, rani medijator inflamacije; Pirogen; Induktor akutne faze reakcije; aktivator proteina komplementa; Aktivira nuklearni faktor kappa B i time podstiče aktivaciju mnogih regulatornih gena uključujući inducirajuću NO sintazu; prokoagulacijski aktivator; kardiodepresor; pirogen; Djeluje sinergistički s tumor nekroza faktorom- α
Interleukin-6 (IL-6)	Pro- i anti-inflamatorni citokin	Pro-inflamatorni citokini; Hipoksija	Kasni medijator inflamacije; Glavni regulator akutne faze odgovora; stimulira intrahepatičnu sintezu proteina akutne faze kao što je C-reaktivni protein. Anti-koagulacijska svojstva u kasnijoj fazi upale podsticanjem interleukina-1 receptora antagonista i interleukina-10
Interleukin-8 (IL-8)	Pro-inflamatorni citokin	Pro-inflamatorni citokini; Hipoksija-hiperoksija	Kasniji medijator inflamacije; Kemokini (leukocitni kemotaktički čimbenik); regulira snagu leukocita i povećava leukocitno-endotelnu interakciju.
Interleukin-10 (IL-10)	Anti-inflamatorni citokin	Endotoksin; TNF- α i drugi pro-inflamatorni citokini	Kasni medijator inflamacije; inhibicija makrofaga; inhibicija stvaranja pro-inflamatornih citokina i kemotaksija, podstiče otpuštanje interleukina-1 receptor antagonista; Djeluje na zaštitu organa
IL-1 receptor antagonist	Anti-inflamatorni citokin	Pro-inflamatorni citokini	Antagonist interleukina-1

njem organa imaju akutnu insuficijenciju bubrega i jetre i dodatno kardiovaskularnu insuficijenciju, trombocitopeniju, poremećaje koagulacije i vrućicu višu od 39°C. Većinom imaju i prolazne aritmije kao i junkcijsku ektopičnu tahikardiju, respiracijsku insuficijenciju i neurološki morbiditet. Čak jedna trećina djece s ovim sindromom umire i u najboljim centrima (29).

Modulaciju upalnog odgovora moguće je postići odgovarajućom farmakološkom i tehničkom strategijom u perioperativnom razdoblju: poboljšati ravnotežu između proinflamatornog i antiinflamatornog odgovora, smanjeniti stvaranja proinflamacijskih medijatora i otkloniti iste iz cirkulacije, inhibicija aktivacije kaskade komplementa te poboljšanjem stvaranja antiinflamacijskih medijatora. Neka su studije pokazale su da djeca kojima se daje niska doza natrijevog nitroprusida za vrijeme ekstrakorporealne cirkulacije, 1 μ g/kg/min, imaju nižu razinu C3 komponente komplementa za vrijeme i poslije srčane operacije,

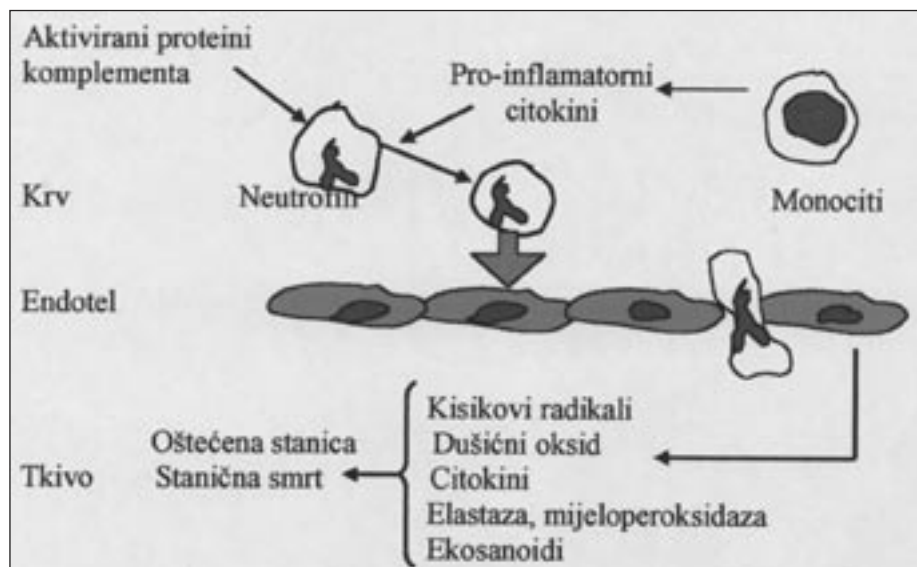
pa prema tome i manji postoperacijski morbiditet (30).

Ultrafiltracija, uvedena od Elliota prije 10 godina, postala je standardnom metodom u perioperativnom tretmanu djece sa srčanim operacijama. Pomoću nje se otklanja višak tekućine, poboljšava se hemodinamika, a vjerojatno se otklanjanju i upalni medijatori iz cirkulacije. Peritonealna drenaža poslije srčane operacije kod neonatusa može također omogućiti dijalizu proinflamatornih citokina (31). Glukokortikoidi inhibiraju sintezu svih inflamatornih medijatora koji nastaju pod utjecajem transkripcijskog nuklearnog faktora kappa B (vidjeti prethodno). U osnovi, glukokortikosteroidi pospješuju vezanje glukokortikoidno odgovornih elemenata na glukokortikoid-odgovorni gen, a otuda se povećava transkripcija brojnih antiinflamacijskih proteina kao što je interleukin-10, interleukin-1ra, Lipokortin-1 i inhibitor kappa B. Taj je efekt genomičan. Glukokortikoidi, dakle, smanjuju ekspresiju nekih inflamacijskih gena inhibirajući nuklear-

ni faktor kapa B. Kod odraslih, davanje glukokortikoida prije operacije otupljuje stvaranje TNF- α i IL-8 i povećava IL-10. Kod djece, davanje deksametazona u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine smanjuje stvaranje TNF- α i IL-6 i time dovodi do supstancijskog poboljšanja krajnjeg ishoda bolesti. Čini se da umjerena hipotermija za vrijeme kardiopulmonalnog premoštenja pojačava stvaranje IL-10. I na životinjskim modelima gdje temperatura nije spuštena ispod 28°C, uočena je povećana produkcija interleukina-10 u krvi i parenhimatoznim organima, a smanjenje sinteze TNF- α (32).

Imunodeficijencije kod sindroma srce-lice; konotrunkusne anomalije i DiGeorge sindrom

DiGeorge sindrom je prvi put opisan 1968. godine sa četiri osnovne karakteristike: hipoplazija timusa, hipokalcemija, srčane greške u izlaznom traktu desne klijetke (kasnije nazvane konotrunkusne anomalije) i facijalni dismorfizam. Istaknuta je široka klinička varijabil-



Inflamatorno oštećenje tkiva vezano je uz aktivaciju leukocita cirkulirajućim medijatorima kao što su aktivirani proteini komplementa i pro-inflamatorni citokini. Aktivirani leukociti ističu adhezijske molekule (zeleno) što je neophodno da bi se postigla interakcija između leukocita i endotelne stanice. To rezultira padom brzine leukocita u krvnoj žili, adhezijom leukocita za endotel i konačno transigracijom leukocita u intersticijsko tkivo. Tamo oni otpuštaju toksične degranulacijske produkte koji su odgovorni za oštećenje stanice i njezinu smrt.

Slika 2.

Prikaz upalnog oštećenja tkiva u multiplom zatajenju organa

Figure 2

View of inflammatory tissue destruction in multiple organ failure (MOF)

nost. Većina pacijenata su heterozigoti s delecijom 22q11.2 koju je prvi uočio Schprintzen i nazvao ga velokardiofacijalni sindrom, a prigodice se zvao i Opatzov sindrom. Danas se opisuje pod nazivom CATCH 22 fenotip (cardiac defect, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia, deletion of the DGS critical region at 22q11). Opisan je i pacijent s istim kliničkim karakteristikama ali s delecijom na kromosomu 10p. DiGeorge je prvi uočio u ovom sindromu deficit celularne imunosti, ali su kasnije studije pokazale da je taj deficit rijedak. Prijašnje studije u pacijenata s delecijom 22q11.2 nisu našle deficit humoralne imunosti, ali su uočene ponavljajuće infekcije uzrokovane abnormalnostima imunoglobulina i selektivnim deficitom protutijela na polisaharidne antigene (33-37). Opisana je i IgA deficijencija, ali i izolirani slučajevi autoagresivnih bolesti u istih bolesnika (38-40). Sve ove spoznaje bile su podsticaj za opširnije istraživanje imunološkog statusa u bolesnika s delecijom 22q11.2 kako bi se razbila uobičajena predrasuda da je kod ovih bolesnika samo riječ o deficitu specifične celularne imunosti, vjerojatno učvršćena

zbog uobičajenog navoda u definiciji aplazija timusa.

U novijoj literaturi nalaze se istraživanja o nedostatku protutijela i razvoju autoimunih bolesti u djece s CATCH22q sindromom. Gennery sa suradnicima ispitivao je stanje humoralne imunodeficijencije, osobito nedostatak protutijela na antigene bakterija koje su inkapsulirane, odnosno koje posjeduju polisaharidne antigene (*Haemophilus influenzae* B, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) (41). On je našao da je humoralna imunodeficijencija u djece s CATCH22 sindromom mnogo češća nego se to prije smatralo. Normalna funkcija i broj T limfocita i razine imunoglobulina ne isključuje slabi odgovor na stvaranje specifičnih protutijela. Zato bi sve pacijente s opisanim sindromom valjalo ispitati na okolnost ne samo celularne već i humoralne imunosti. Karbohidrati koji se nalaze u polisaharidnim i/ili lipopolisaharidnim kapsulama ovih bakterija su najvažniji za njihovu virulentnost u inficiranom djetetu (42). Gornja su istraživanja pokazala da su djeca s opisanim sindromom sklona sinobronhalnim infe-

kcijama i pneumokoknim septikemijama usprkos profilaksi antibioticima.

Uz manjak IgG ili nedostatak IgA nađena je niska razina IgG2 klase, ali i niska razina IgM. Preko 55% bolesnika s DiGeorge sindromom imaju loš odgovor na pneumokokni polisaharidni antigen, a neki imaju loš odgovor na tetanusni toksoidni proteinski antigen. U čak 30% tih bolesnika nađena su pozitivna auto-protutijela, a 17% bolesnika imalo je i pridružene autoimune bolesti kao kliničke entitete (vaskulitis kod Raynaudova sindroma, seronegativni poliartikularni artritis, autoimuna trombocitopenija). Svi bolesnici s autoimunim zbivanjima imali su loš odgovor na specifične antigene vakcine. Može se reći da je samo rijetki bolesnici s DiGeorge sindromom imaju normalan imunološki status. Zaključno bi se moglo reći da poremećen razvoj timusa u 22q11.2 delecije postoji poremećaj ravnoteže između T i B stanica i poremećaj njihove interakcije. Alternativno, rekurirajuće infekcije mogu provocirati autoimune fenomene i mogu biti razlogom razvoja drugih imunodeficijencija. U svakom slučaju, zbog gornjih spoznaja djecu s CATCH sindromom valja cijepiti vakcinama s polisaharidnim antigenima, u prvom redu protiv pneumokoka i *Haemophilus influenzae* B.

Imunodeficijencija u Downovom sindromu

Trisomija 21 (Sy. Down) najčešća je kromosomopatija danas spojiva sa životom i javlja se s incidencijom od 6-7/1000 poroda. Osim karakterističnog fenotipa i različitog stupnja mentalne retardacije, za ovu kromosomopatiju je karakteristična i veća učestalost srčanih grešaka (40-60%) od kojih su daleko najčešći kompletni atrioventrikularni kanal i ventrikularni septumski defekt te nešto rjeđe atrijski septumski defekt, tetralogija Fallot i otvoreni duktus Botalli. S promjenom stavova i napretkom kardijalne kirurgije, danas ova djeca imaju jednaki tretman kao djeca bez kromosomopatije što je rezultiralo značajnim produljenjem njihova života (43).

Unatoč povećanoj učestalosti infekcija u populaciji djece s Downovim sindromom i nešto veće učestalosti re-

spiratornih infekcija i poteškoća s mehaničkom ventilacijom zbog hipoplastičnih pluća i užih dišnih puteva u ove djece, krajnji rezultat i postoperativni mortalitet nakon korekcije prirodne srčane greške ne razlikuje se značajno od ostale populacije (44). Produljenjem života i stavljanjem ovih bolesnika u jednako-pravni odnos s drugom djecom stvorilo je potrebu za većom pozornošću i nekar-diološkim poremećajima koji se većom učestalošću javljaju u osoba sa Downovim sindromom-imunodeficiencijom, autoimune bolesti i neoplazme. Tijekom zadnjeg desetljeća brojne studije ubrajaju Downov sindrom u progeroid-prijevremeno starenje. Smatra se da je progeroid odgovoran za poremećaj imunosti te pojavu autoimunih bolesti i neoplazmi u mlađoj životnoj dobi nego u općoj populaciji.

Ipak, unatoč tome što je poznata visoka učestalost respiratornih infekcija u djece sa Downovim sindromom, u literaturi je vrlo malo podataka o njihovoj povezanosti s nekim određenim deficitom u imunološkom sustavu. Prisutnost viška kromosomskog materijala upućuje na pojačanu ekspresiju jednog od gena na 21 kromosomu, a koji je bitan za imunološki odgovor (44). Tako je nađena povećana aktivnost enzima superoksid dismutaze-1 u krvi i ostalim stanicama a čiji je gen smješten upravo na 21 kromosomu. Povećana aktivnost ovog enzima rezultira povećanom konverzijom superoksida u perokside s posljedičnim nakupljanjem peroksida koji dovodi do oštećenja DNA i lipida, te smanjenom količinom superoksida koji su neophodni za uništavanje mikroorganizama kao što su *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*. Pojačana ekspresija gena za LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1), također smještenog na 21 kromosomu može dovesti do poremećaja u interakciji imunoloških stanica podrijetlom iz timusa rezultirajući u poremećaju T staničnog sazrijevanja i odabira. Nemali broj istraživanja pokazao je da veći broj osoba s Downovim sindromom pati od nedostatka cinka što uz imunodeficienciju ima za posljedicu i poremećaj funkcije štitnjače, zaostajanje u rastu i poremećaj reparacije DNA. Iako su dijetalni pripravci sa cinkom i selenom vrlo

popularni i uzima ga veći broj djece sa Downovim sindromom oni za sada još nemaju preporuku liječnika jer klinička ispitivanja njihove djelotvornosti još nisu provedena. Laboratorijska ispitivanja koja su uspoređivala sastavnice imunološkog sustava ljudi s Downovim sindromom s općom populacijom pokazala su:

- na razini humoralne imunosti:
 - oslabljenu funkciju neutrofila i monocita (kemotaksija, fagocitoza, oksidacija) uz njihov normalan broj;
 - smanjenu (u djece) ili povećanu koncentraciju imunoglobulina unatoč normalnom broju B limfocita;
 - povišenu koncentraciju izotipova IgG1 i IgG3, ali sniženu IgG2 i IgG4;
 - normalnu ili povišenu koncentraciju serumskog i sekretornog IgA u starije djece i odraslih sa Downovim sindromom;
 - smanjenu sposobnost stvaranja specifičnih protutijela nakon cijepljenja;
 - normalne ili povišene vrijednosti C3, C4 i C5.
- na razini stanične imunosti poremećen je odnos pojedinih populacija T limfocita, smanjen omjer CD4/CD8 uz normalan broj T limfocita što je vjerojatno rezultat poremećaja funkcije timusa:
 - oslabljena je funkcija T limfocita uključujući i odgovorna specifične antigene i i neke mitogene;
 - narušena je međustanična komunikacija kao sposobnost stvaranja citokina;
 - oslabljena je funkcija NK stanica uz povećanje njihovog broja na račun HNK1+CD3+ stanica koje su funkcionalno nezreliji oblici.

Navedeni podaci rezultat su laboratorijskog ispitivanja, i kao takvi nemaju većeg značenja ukoliko se svaki od njih ne poveže s kliničkim zapažanjima. Na-

žalost danas je u literaturi o takvom povezivanju vrlo malo podataka. Ponajviše zbog težeg odabira reprezentativne populacije ispitanika budući da sve osobe s Downovim sindromom nemaju jednak tretman, socioekonomski status što, kao i komorbiditet bitno utječe na sklonost određenim infekcijama (45, 46).

Prirodne srčane greške u heterotaksiji i imunodeficiencijama

Postoji nekoliko skupina bolesti koje se očituju poremećajem lateralizacije organa u embrionalnom životu. Opisuju se kao slučajna lateralizacija, usmjerena lateralizacija i antisimetrija (Kartaganerov sindrom).

Heterotaxia ("heteros"=other, "taxi-s"=order) predstavlja abnormalan odnos između bronha, želuca, jetre i srca uz obaveznu prisutnost kompleksne srčane greške koja je kombinirana s mogućom ekstrakardijalnom anomalijom kao što je asplenija (Ivemarkov sindrom). U najvećoj svjetskoj epidemiološkoj studiji, Baltimore-Washington-Infant-Study (BWIS), Ferencza i suradnika, nađeno je da je učestalost heterotaksije među prirođenim srčanim greškama 2,9% (47). Uz anatomske varijabilnosti postoji i genetička varijabilnost i opisuje se od sporadnih do obiteljskih oblika, od autosomalno dominantnog do recesivnog i X-vezanog oblika. Izoliran je i takozvani ZIC3 gen koji se smatra prvim genom koji je odgovoran za abnormalnost položaja organa u čovjeka, a u ranoj fazi razvoja za usmjerenje u normalnu lijevodnu osovinu (48). Dijagnoza se postavlja na osnovi eksplicitne segmentalne analize na osnovi koje se može odrediti tek heterogenost u anatomiji, a hemodinamski se podaci mjere kateterizacijom srca i prikazuju angiografski. Preko 80% djece s heterotaxia sindromom završava letalno do dobi od 2 godine ukoliko se ne liječe. Vrst liječenja ovisi o nalazu jer napr. u oko 70% ove djece nedostaje koronarni sinus, 60% ima zajedničku atrioventrikularnu valvulu, 35% djece ima totalni anomalni utok pulmonalnih vena, a 65% kod kompletnog atrioventrikularnog kanala pulmonalnu atreziju i single outlet ventricle, dok 27% ima transpoziciju velikih krvnih žila. Oko

60% djece operira se samo palijativno, a 30% djece doživljava kompletnu korekciju filozofijom premoštenja desne klijetke. (operacija po Fontanu ili modifikacija-TCPC-totalna kavopulmonalna anastomoza) (49).

Naravno da je ishod operacije različit i glede krajnjeg ishoda i glede kvalitete života. Velik broj bolesnika operiranih po Fontanu završava letalno zbog razvoja protein losing enteropatije i oni čini čak 14% bolenika s PLE u ukupnoj skupini bolesnika s operacijom po Fontanu. Uz druge ozbiljne kronične komplikacije kod pacijenata s heterotaksijom (kronični ascites, proljevi, osteoporoza, retardacija u rastu, hipoproteinemija i koagulopatija, važan simptom je i imunodeficijencija. Ona se očituje zbog gubitka imunoglobulina kod PLE sindroma, ali ne treba zaboraviti da je asplenija sastavni dio ovog sindroma. Među važne momente u ispravnom zbrinjavanju bolesnika s heterotaksijom koji imaju lijevi atrijski izomerizam jest spoznaja da se moraju cijepiti protiv bolesti uzrokovanih polisaharidnim antigenima, prvenstveno protiv pneumokoka. (37, 41, 42).

Zaštita djece s prirođenim srčanim greškama koje valja cijepiti protiv bakterija s polisaharidnim antigenima

Na osnovi opisa DiGeorge sindroma i Ivemarkovog sindroma, odnosno sindroma heterotaksije s lijevim atrijskim izomerizmom i asplenijom jasno je da oni moraju biti podvrgnuti strogom nadzoru glede povećane osjetljivosti na bakterije s karbohidratima u polisaharidnoj kapsuli. Uz profilaksu valja poduzeti sve mjere da se ti pacijenti cijepi protiv pneumokoka, Hemofilusa influenzae B i Neisseriae meningitidis.

Pneumokokna cjepiva

U prvom redu treba provoditi profilaksu penicilinom zbog učestalih infekcija pneumokokom. Što se tiče samog cjepiva, važno je znati dob djeteta bez slezene jer su upute o cijepljenju različite s obzirom na dob do pet godina i poslije pete godine života. U djece ispod pet godina života slijedimo slijedeće upute: u djece ispod 23 tjedna života daje se PCV

cjepivo kao u djece koja nisu cijepljena ("catch up schedule"). U dobi od 24-59 mjeseci cijepljenje se vrši na slijedeći način:

- 1 buster doza PCV7 cjepiva 6-8 tjedana nakon zadnje doze PCV7;
- prva doza 23PS cjepiva s 24 mjeseca života, najmanje 6-8 tjedana nakon zadnje doze PCV7;
- druga doza 32PS cjepiva, 3-5 godina nakon prve doze 23PS cjepiva.

Ukoliko je dijagnoza asplenije postavljena po navršenoj petoj godini života, dovoljna je jedna doza PCV7 ili 23PS. Ako se daju oba cjepiva, potrebno ih je dati u razmaku od 6-8 tjedana. Duga doza 23PS može se dati za 5 godina. Još uvijek nema dovoljno podataka o djelotvornosti primjene većine pneumokoknih cjepiva u starije djece.

Meningokokno cjepivo

Cjepivo protiv Neisseriae meningitidis daje se u dobi od 2 godine, ali ako se dijagnoza postavi poslije druge godine života, također je korisno dijete cijepiti.

Hemofilus influenzae B (HIB)

Ukoliko nije provedena rutinska kompletna imunizacija djeteta, uključujući i HIB cjepivo, u djece starije od 5 godina može se dati prva doza. Djeca starija od dvije godine za koju je predviđena splenektomija trebaju primiti 1 dozu oba pneumokokna cjepiva i cjepivo protiv meningokoka najmanje 2 tjedna prije operativnog zahvata da bi se osigurao adekvatan imunološki odgovor. Djeca mlađa od 2 godine trebaju prije operativnog zahvata primiti PCV7 cjepivo.

Stečena kombinirana imunodeficijencija kao komplikacija sindroma gubitka bjelančevina poslije operacije po Fontanu

Filozofija premoštenja desne klijetke provodi se u pedijatrijskoj kardiologiji već više od 30 godina. Osnova je pristupa po Fontanu u tome da se venska krv iz kardinalnog venskog sustava

usmjerava mimo srca direktno u pluća, a da preostali dio srca funkcionira kao sistemna klijetka. Da bi takova cirkulacija bila moguća potrebno je zadovoljiti najmanje 10 kriterija, ali i neke dodatne preduvjete kod osobitih hemodinamskih stanja. Tim sistemom operacije liječe se djeca s trkuspidnom atrezijom, jedinstvenom klijetkom i kompleksnim srčanim greškama koje se ne mogu korigirati kao biventrikularne. Premoštenje desne klijetke je duboko ušlo u rutinu svih razvijenih kardioloških centara u svijetu, a na to slijedi i filozofija premoštenja lijeve klijetke koja se razvila kod grešaka sa sindromom hipoplastičnog lijevog srca koje su ovisne o duktusu Botalli.

Poslije operacije Norwood I (spajanje glavnog stabla plućne arterije s aortom i odvajanje plućnog krvnog bazena iz sistemske cirkulacije radi smanjenja plućne hipertenzije te njegovo obavezno palijativno povezivanje sa sistemnom cirkulacijom preko Blalock-Taussigove anastomoze ili u novije vrijeme preko Sano shunta), slijedi Norwood II koji je već u području filozofije premoštenja desne klijetke (operacija po Glennu uz zavarivanje prethodnog palijativnog shunta prema plućnoj arteriji), a potom se nastavlja kao premoštenje desne klijetke. Iako je liječenje ove skupine grešaka duboki iskorak prema granici života, komplikacije koje nastaju poslije ovih operacija očituju se kao teške poslijeoperacijske ("incizijske") aritmije, arteriovenske plućne fistule i najteža od njih, sindrom gubitka bjelančevina (50, 51). Isti se sindrom opisuje i kod operacije po Mustardu te kod konstriktivnog perikarditisa i kardiomiopatija (52, 53).

Iako se kod sindroma gubitka bjelančevina u osnovi ne zna uzrok nastanka, postoji nekoliko teorija o njegovom nastanku; visoki venski tlak i retrogradno povišenjem tlaka u limfnom sustavu preko ductus thoracicus, anomalije u koagulacijskom sustavu, anatomija jedinstvenog ventrikula, perioperativno oštećenje sluznice crijeva ili povišena razina cirkulirajućeg angiotenzina II. Uzročno kroz sluznicu crijeva gube se albumini, limfociti i imunoglobulini. Pacijenti mogu imati i manjak crijevne sluznice uzrokovan stalnim gubitkom i niskom razinom imunoglobulina. Ovo stanje

uzrokuje i ograničene količine IgG potklasa. Testiranje razine IgG potklasa u bolesnika s PLE sindromom pokazalo se da je osobito niska razina IgG2 subklase, odgovorne za obranu od bakterija s polisaharidnim ovojcima (37, 41, 42).

Nesumnjivo je gastrintestinalni trakt glavni izvor problema koji u konačnici rezultira i celularnom i humoralnom imunodeficijencijom, neovisno o tome što je uzrok, a što posljedica u međusobnom ispreplitanju činilaca koji utječu na gubitak bjelančevina i limfocita. Uz to je gastrointestinalni trakt ulaz za brojne patogene, a infekcija je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u imunokompromitiranih bolesnika. Kod pacijenata s PLE sindromom opisane su brojne infekcije virusima i bakterijama, ali i atipične infekcije te superficijalna kandidijaza kao i teške sistemne infekcije kandidom i aspergilusom (54-56).

Davanje imunoglobulina dosada je dalo vrlo dobre rezultate, ali opet dolazi do recidiva. Ovdje je uključena i imunomodulatorna terapija steoridima, ali uz kratkotrajno povišenje razine albumina pod utjecajem steroida, dolazi do moguće imunosupresije. Kod ovog sindroma valja razmišljati o profilaksi antibioticima i cijepljenju protiv potencijalno teških infekcija, a također u posebnim studijama valja produbiti znanje o imunološkim zbivanjima kod PLE sindroma (57).

Kompletni atrioventrikularni blok-anti SSA/Ra i anti SSB/La protutijela

Fetalni kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok (KKA VB) može biti pridružen strukturalnim srčanim anomalijama kao što je lijevi atrijski izomerizam, korigirana transpozicija velikih krvnih žila i atrioventrikularni septalni defekt kao rezultat abnormalne morfogeneze provodne srčane osovine. Međutim, ukoliko se nalazi u morfološki normalnom srcu, onda njegov uzrok valja tražiti u sistemnoj bolesti vezivnog tkiva (mezenhimopatiji) koju majka ima kao manifestnu bolest ili je nosi u supkliničkom obliku. Ovdje KKA VB nastaje zbog transplacentarnog prijenosa maternalnih IgG protutijela stvorenih na solubilne ribonukleoproteine SSA (Ro) i SSB (La). Uz istovremenu prisutnost vi-

rusne infekcije ta protutijela mogu podstaknuti ireverzibilnu fibrotičku destruktiju fetalnog atrioventrikularnog čvora. Iako uobičajeni naziv bolesti (neonatalni lupusni sindrom) sugerira da je korijen njegovog nastanka sistemni eritemski lupus u majke, ipak valja reći da naziv protutijela potječe iz prvog opisa dvoje djece (A i B) koja su rođena od majki sa Sjögrenovim sindromom (SS), a čija su početna slova imena Ro i La. Stoga je ispravnije očekivati kod KKA VB ne samo lupus već bilo koju mezenhimopatiju; sistemni eritemski lupus (SLE), Sjögrenov sindrom (SS), miješana bolest vezivnog tkiva-Mixed connective tissue disease - MCTD ili neku nediferenciranu mezenhimopatiju (58-60).

KKA VB koji je uzrokovan transplacentarnim prijenosom protutijela može se danas adekvatno prevenirati ukoliko se takovo stanje na vrijeme raspozna. Naime, prijenos tih protutijela ovisi o aktivnom transportnom mehanizmu koji sazrijeva u dobi od 18 tjedana gestacije. Ukoliko se prijenos tih protutijela spriječi medikamentoznom terapijom koja se daje majci, može se spriječiti i razvoj AV-bloka. Danas se preporuča davanje kortikosteroida, azatioprina i imunoglobulina, ali se spominje i plazmafereza kao metoda izbora.

Iz tih bi nozoloških spoznaja bilo neophodno svaku trudnicu koja pati od sistemne bolesti vezivnog tkiva pratiti tijekom 17. gestacijskog tjedna i ukoliko se uoče abnormalnosti u ritmu, ordinirati spomenute medikamente majci. Postojeći KKA VB, neovisno je li stečen opisanim mehanizmom ili je posljedica kongenitalne srčane bolesti, može se liječiti još intrauterino tako da se kontraktilnost ventrikula povećava transplacentarnom terapijom simpatomimeticima ili antiholinergicima.

U tu se svrhu daje salbutamol, terbutalin, ritodrin i atropin. Oni mogu spriječiti razvoj fetalnog hidropsa. Alternativno, efekt može izazvati i transplacentarna terapija digoksinom i furosemidom. Radna skupina za fetalnu kardiologiju AEPC-a izdala je smjernice za medikamentozni pristup fetalnom hidropsu uzrokovanom KKA VB (61-63).

Ostali sindromi koji uz imunodeficijenciju imaju i srčanu grešku ili kardiomiopatiju

Brojni su sindromi kod kojih postoji istovremeno srčana bolest i neki oblik imunodeficijencije. O tome ne postoje posebna istraživanja, pa ćemo ovdje nabrojiti nekoliko sindromnih oboljenja kod kojih uvijek valja isključiti i moguću srčanu bolest.

Fankonijeva anemija je najpoznatija konstitucionalna pancitopenija koja uz to ima brojne genetske poremećaje. Nasljeduje se autosomno recesivno. Uz niski rast uzrokovan anomalijama koštanog sustava, anomalije bubrega i duševnu zaostalost opisuju se male oči i kranij, hipoplazija palca, tamna pigmentacija i male genitalije. Među tim kongenitalnim anomalijama opisuju se i različite srčane greške. Uz panmijelopatiju, pancitopeniju i hipoplaziju slezene koje same po sebi predstavljaju imunološku slabost, opisuju se i drugi imunološki defekti te sklonost razvoju leukemije

De Grouchyev sindrom nastaje zbog delecije kompletnog kratkog kraka kromosoma 18, a u oko 90% je nova mutacija. Osnovne su mu karakteristike psihomotorna retardacija, niski rast, ptoza, široko čelo s hipertelorizmom, erinencefalija odnosno holoprozencefalija te manjak IgA. Oko 25-50% djece ima i defekt interventrikulskog septuma.

Ivemarkov sindrom se u literaturi ponekad opisuje mimo pojma heterotaksija, a spominje se kao X vezano, autosomalno dominantno ili recesivno oboljenje vezano uz regiju kromosoma X-Xp24-p27.1. Uz aspleniju koja je vezana uz lijevi atrijski izomerizam, nalazi se kompletna transpozicija velikih krvnih žila (TGA) i zajednički izlaz obih velikih žila iz desne klijetke (DORV) u 100% bolesnika, pulmonalna stenoza ili atrezija (PS/PA) u 91% bolesnika te zajednički atrioventrikularni kanal u 94%. Kod polisplenije (koja ne mora imati imunodeficijenciju) nalazimo TGA i DORV u 69% bolesnika, PS/PA u 53%, aortnu stenozu i/ili koarktaciju (AS/CoA) 23% bolesnika te AVSD 84%.

Schwachmanov sindrom je autosomalno recesivna bolest koja se klinički očituje hipoplazijom pankreasa, patuljastim udovima, promjenama na metafizama disfunkcijom koštane srži uz konzekutivnu anemiju, neutropeniju i trombocitopeniju. Uzmemo li da je neutropenija deficit nespecifične celularne imunosti onda je učestala pojava fibroze endokarda kod ove djece u mogućoj vezi s aplazijom koštane srži, odnosno neutropenijom.

Monosomija 18p prvi put je opisana 1963. godine. Klinički ima dosta sličnosti s Turnerovim sindromom; velike, stojeće uške, hipertelorizam s ptozom, epikantus, širok filtrum, invertirana donja usna, česta hipoplazija zubi i karies. Uz to ima kratak vrat, nisko vlasite, širok prsni koš s razmaknutim mamilama, hipotoniju, ingvinalnu herniju, ponekad holoprosencefaliju te poremećaj funkcije štitne žlijezde i hormona rasta. Vrlo često ima selektivni deficit IgA, a u starijih su česte autoimune bolesti (diabetes mellitus, reumatoidni artritis, alopecija). Oko 10% ih ima srčanu grešku, najčešće dukтус Botalli, aortnu stenozu, ventrikulski i atrijski septumski defekt. Stupanj umne zaostalosti je različit, srednji IQ 50. Najčešće je posrijedi de novo delecija kratkog kraka kromosoma 18, a opisani su i slučajevi mozaicizma i translokacije kromosoma 18.

Monosomija 18 q opisana je prvi put 1964. kao delecija dugog kraka kromosoma 18. Klinički se očituje prenatalnim i postnatalnim zaostajanjem u rastu, hipotonijom i dismorfijom lica (uleknut srednji dio lica, prominirajući helix na uškama, sužen ili atretičan vanjski zvukovod, okrenuta prema van i prominirajuća donja usna), dugačke i tanke prste sa zašiljenim vrhovima, kriptorhizam, hipospadiju i mikropenis u muške djece. Česte su malformacije skeleta, a preko 25% bolesnika ima srčanu grešku i različit stupanj umne zaostalosti. U 1/3 oboljelih zapažena je imunodeficijencija IgA.

Vici sindrom je imunodeficijencija s rascijepom nepca i usne, hipopigmentacijom, te agenezom corpus callosum. Prvi put opisan 1988. (Dionisi Vici i sur.) kao autosomno recesivno oboljenje koje ima u kliničkoj slici nenapredovanje,

mikrocefaliju, obostrane katarakte, albinizam, hipopigmentacije na retini, mikrognatiju, rascjep nepca i usne, hipertelorizam i česte respiratorne infekcije te hipospadiju. Uz to ima hipopigmentacije kože i kroničnu mukokutanu kandidijazu što implicira deficit specifične celularne imunosti. Sa strane CNS-a ima hipotoniju, agenezu korpus kalozuma, hipoplaziju vermisa malog mozga, tešku psihomotornu retardaciju, heterotopiju bijele tvari, obostranu shizencefaliju i sklonost konvulzijama. Imunološki deficit očituje se ponavljanjem bakterijskim, virusnim i gljivičnim infekcijama, deplecijom CD4 limfocita, hipoplazijom timusa, izostankom kožne reakcije preosjetljivosti, smanjenom koncentracijom IgG (posebno IgG2), ali uz normalan. Na srcu se nalazi kardiomiopatija i terminalno srčano zatajenje. S obzirom na smanjenje koncentracije IgG2 vjerojatno bi se kod ove djece trebala posvetiti posebna pozornost cijepljenjem cjepivima protiv bakterija s polisaharidnom ovojnicom.

Drugi imunološki aspekti srčanih bolesti u djece

Izgleda da je nemoguće u jednom članku opisati svu vezu između pedijatrijske kardiologije i imunologije. Preostaju, naime još vrlo veliki dijelovi pedijatrijske kardiologije koje se ne mogu ispravno zbrinjavati bez poznavanja temeljnih imunoloških znanja. Npr., danas je nemoguće shvatiti zbivanja u miokarditisu bez opsežnih imunoloških pretraga seruma, ali i biopsata miokarda, uključujući i molekularnu genetiku. Ovdje nailazimo sada već na opsežnu primjenu imunomodulacije i imunomodulacijskih metoda u liječenju. S istim se problemom susrećemo i u transplantaciji srca.

Uz to postoji i čitav niz drugih bolesti vezanih uz imunodeficijenciju ili nejasna imunološka zbivanja; problemi u postoperacijskom liječenju bolesnika s postperikardiotomijskim sindromom, važnost imunodeficijencije i imunomodulacije kod infektivnog endokarditisa, imunomodulacijski pristup djeci sa srčanom greškom koja se mogu preventivno zaštititi od RSV infekcije monoklonskim protutijelima (palivizumab) i još neka

stanja. Prema nabrojenim, a ne opisanim bolestima i bolesnim stanjima, nameće se potreba da se napiše nastavak ovog članka s istim opsegom.

LITERATURA

1. Seghaye Marie-Christine. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young* 2003; 13: 228-39.
2. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass. evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503.
3. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-57.
4. Tanaka K, Takao M, Yada i, Yuasa H, Kusagawa M, Deguchi K. Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J Cardiothoracic Anesth* 1989; 3: 181-8.
5. Fung M, Loubser PG, Undar A, et al. Inhibition of complement, neutrophil and platelet activation by an antifactor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2001; 122: 113-22.
6. Takabayashi T, Vannier E, Clark BD, et al. A new biological role for C3a and C3a desArg: regulation of TNF-alpha and IL-1 beta synthesis. *J Immunol* 1996; 156: 3455-60.
7. Weiler JM. Introduction. In: Whaley K, Loos M, Weiler JM (eds). *Complement in health and disease*, 2nd edn. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1993; 1-37.
8. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chestr* 2000; 118: 503-8.
9. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998; 274: 577-95.
10. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 290-303.
11. Heuertz RM, Webster RO. Role of C-reactive protein in acute lung injury. *Mol Med Today* 1997; 3: 539-45.
12. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Eng. J Med* 1997; 33: 10-1971.
13. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267: 1445-9.
14. Larrick JW, Wright SC. Cytotoxic mechanisms of tumor necrosis factor-alfa. *Faseb J* 1990; 4: 3215-23.

15. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998; 274: 577-95.
16. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-75.
17. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzuki S, Kurokawa A. Change in the ratio interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1262-4.
18. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996; 119: 76-80.
19. Abid-Conquy M, Asehnoun K, Moine P, Cavallion JM. Long-term impaired expression of nuclear factor kappa-B alpha in peripheral blood mononuclear cells of trauma patients. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 30-8.
20. Volk HD, Reinke P, Krausch D, et al. Monocyte deactivation -rationale for new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22: 474-80.
21. Tassani P, Barankay A, Haas F, et al. Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory bypass in newborns. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 648-54.
22. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 978-87.
23. Vaage J, Valen G. Pathophysiology and mediators of ischemia reperfusion injury with special reference to cardiac surgery. A review. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg Suppl* 1993; 41: 1-18.
24. Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eisman I, Wildevuur CR. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-7.
25. Meri S, Aronen M, Leijala M. Complement activation during cardiopulmonary bypass in children. *Complement* 1988; 5: 46-54.
26. Saghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Histamine liberation related to cardiopulmonary bypass in children: possible relation to transient postoperative arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 971-81.
27. Levi R, Zavec JH. Acceleration of idioventricular rhythms by histamine in guinea pig heart: mediation by H2 receptors. *Circ Res* 1979; 44: 847-55.
28. Levi R, Owen DAA, Trzeciakowski J. Actions of histamine on the heart and vasculature. In: Granellin CR, Parsons ME (eds). *Pharmacology of histamine receptors*. Wright, PGS, Bristol, London, Boston, 1998; 236-97.
29. American college of chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
30. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Effect of sodium nitroprusside on complement activation induced by cardiopulmonary bypass: a critical and experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 882-92.
31. Elliot MJ. Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1518-22.
32. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP, Mavroudis C, Crawford SE, Green TP. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1490-5.
33. DiGeorge AM. A new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr* 1965; 67: 907-8.
34. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DA, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798-804.
35. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 231-7.
36. Kornfeld SJ, Zeffren B, Christodoulou CS, et al. DiGeorge anomaly: a comparative study of the clinical and immunological characteristics of patients positive and negative by fluorescence in situ hybridization. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 983-7.
37. Schubert MS, Moss RB. Selective polysaccharide antibody deficiency in familial DiGeorge syndrome. *Allergy* 1992; 69: 231-8.
38. Smith CA, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 415-17.
39. Sullivan KE, McDonald-McGinn, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomaly/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum* 1997; 40: 430-6.
40. DePiero AD, Lourie EM, Berman BW, et al. Recurrent immune cytopenias in two patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 484-6.
41. Gennery AR, Barge D, O Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 2002; 86: 422-25.
42. Weintraub A. Immunology of bacterial polysaccharide antigens. *Carbohydrate Research* 2003; 338: 2539-47.
43. Riberio LMA, Jacob CMA, Pastorino AC, Kim CAE, Fomin ABF, Castro ABM. Evaluation of factors associated with recurrent and/or severe infections in patients with Down's syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79 (2): 141-8.
44. Lockitch G, Singh K, Puterman ML, Godolphin WJ, Sheps S, Tingle AJ, et al. Age related changes in humoral and cell-mediated immunity in Down syndrome children living at home. *Pediatr Res* 1987; 22: 536-40.
45. Stabile A, Pasaresi MA, Stabile AM, Pastore M, Sopo SM, Ricci R, Celestini E, Segni G. Immunodeficiency and plasma zinc levels in children with Down's syndrome: a long-term follow-up of oral zinc supplementation. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991; 58 (2): 207-16.
46. Cossarizza A, Monti A, Montagnani G, Ortolani C, Zannotti M, Franceschi C. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T lymphocyte subsets, and cells with natural Killer markers. *Am J Med Gen* 1990; 7 (Supl 1): 213-8.
47. Ferencz C, et al. Epidemiology of congenital heart disease: The Baltimore-Washington-Infant-Study, Futura Mount Kisco, 1981-1989.
48. Casey B, et al. X-linked situs abnormalities result from mutation in ZIC3. *Nature Genet* 1997; 17: 305-8.
49. Sauer U. Congenital heart disease (CHD) in heterotaxy: longterm follow up. u Malic i sur: Pedijatrijska kardiologija, odabrana poglavlja, Medicinska naklada, 2001.
50. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, et al. Protein losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 672-80.
51. Mertens L, Donald JH, Sauer U, et al. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: an international multicentric study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1063-73.
52. Krueger SK, Burney DW, Ferlic RM. Protein-losing enteropathy complicating the Mustard procedure. *Surgery* 1997; 81: 305-6.
53. Valberg LS, Corbet WEN, McCorriston JR. Excessive loss of plasma protein into the gastrointestinal tract associated with primary myocardial disease. *Am J med* 1965; 39: 668-73.
54. Doe WF. Immunodeficiency and gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol* 1983; 12: 839-52.
55. Aggarwal V, Williams MD, Beath SV. Gastrointestinal problems in the immunosuppressed patient. *Arch Dis Child* 1998; 78: 5-8.
56. Chueng YF, Leung MP, Yuen KY. Legionella pneumonia and bacteremia in association with protein-losing enteropathy after Fontan operation. *J Infection* 2001; 42: 206-7.

57. DeGiocoso C, Maggiore G, Scotta MS. Administration of intravenous immunoglobulin in two children with hypogammaglobulinaemia due to protein losing enteropathy. Clin Exp Immunol 1985; 60: 447-8.
58. Brucato A, Cimaz Rstamba-Badia M. Neonatal lupus. Clin Rev Allergy Immunol. 2002; 23 (3): 279-99.
59. Malčić I, Kniewald H. Segmentalna analiza srca. U Malčić i sur., Pedijatrijska kardiologija-odabrana poglavlja, I izd., Medicinska naklada, Zagreb, 2001; 108-117.
60. Malčić I, Kniewald H, Benjak V, Dorner S. Kongenitalni atrioventrikularni blok-neonatalni lupusni sindrom. Paediatr Croat 2004; 48: 121-5.
61. Buyon JP, Waltuck J., Kleinman C, Copel J. In utero identification and therapy of congenital heart block, Lupus 1995; 4 (2): 112-21.
62. Lee LA, Coulter S, Erner S., Chu H. Cardiac immunoglobulin deposition in congenital heart block associated with maternal anti-Ro autoantibodies. Am J Med 1987; 83: 793-6.
63. Enronen M., Siren MK, Ekblad H, Tikanoja T, Julkunen H, Paavilainen T. Short- and long term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. Pediatrics . 2000; 106: 86-91.

Summary

IMMUNODEFICIENCY IN PAEDIATRIC CARDIOLOGY

I. Malčić, H. Kniewald, M. Jelušić, S. Dorner

This text is about immunological aspects in paediatric cardiology. The purpose is to emphasize importance of immunology in pediatric cardiology in treatment children with congenital heart defects, with acquired diseases or cardiomyopathy. Immunological aspects of postoperative sepsis in children after cardiac operation performed with extracorporeal circulation are detaily described. The awareness that immune-mediated mechanisms may play a pathogenetic role in multiple organ failure makes immunomodulatory therapy increasingly important. We described immunodeficiency in di George syndrom, Down syndrom and some other syndroms associated with heart defects. We payed special attention on asplenia syndroms (heterotaxia, Ivemark syndrom) and on immunization against bacteria with polysaccharide capsule. We showed contemporary management of children with protein losing enteropathy after heart surgery (Fontan, Mustard) or heart disease (constrictive pericarditis and cardiomyopathies). Myocarditis and post-pericardiotomy syndrome, as well as treatment of immunological processes after heart transplantation were also described (Palivizumab). Immunomodulatory approach to RSV infection after heart surgery was mentioned. Despite to this extended article, immunological aspects of heart diseases in childhood are partly described, because this theme is too wide for one review paper.

Descriptors: IMMUNODEFICIENCY, CARDIAC DISEASES, CHILDREN