

HRONIČNA GRANULOMATOZNA BOLEST

*Brošura je namenjena pacijentima i njihovim porodicama
i ne može da zameni savete i predloge za lečenje kliničkog imunologa*

Hronična Granulomatozna Bolest (Chronic granulomatous disease)

Druga izdanja :

Obična Promenljiva Imunodefijencija
(COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY - CVID)

X - vezana Agamaglobulinemija
(X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA - XLA)

Sindrom Povišenog IgM
(HYPER IgM SYNDROME – Hyper IgM)

Viskot-Oldrič sindrom
(WISKOTT-ALDRICH SYNDROME - WAS)

Teška kombinovana imunodefijencija
(SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY - SCID)



HRONIČNA GRANULOMATOZNA BOLEST

DEFINICIJA

Hronična granulomatozna bolest (HGB) ili Chronic Granulomatous Disease (CGD) je genetski određena (nasledna) bolest koju karakteriše neposposbnost fagocitnih ćelija (fagocita) da stvaraju hidrogen peroksid (hydrogen peroxide) i druge oksidante potrebne za uništavanje određenih mikroorganizama.

Kao rezultat ovog nedostatka pacijenti sa HGB (SGD) pokazuju povećanu osetljivost na određene bakterije i gljivice - izazvače infekcija. Ovo stanje organizma često je praćeno povećanim nakupljanjem imunih ćelija u aggregate takozvane granulome (po tome je bolest dobila ime) na mestima infekcija ili drugih upala.

Fagociti (od grčke reči *phagein* - pojesti) su vrsta belih krvnih ćelija, koje imaju sposobnost da okruže i uvuku mikroorganizam u specifičan ćelijski džep, sačinjen od tanke opne/membrane. Ovaj membranski džep (fagozom) ispunjen je enzimima za varenje i drugim antimikrobnim supstancama.

U krvi postoje dve vrste fagocitnih ćelija: Neutrofili i Monociti.

Neutrofili takođe poznati i kao Granulociti ili Polimorfonuklearni leukociti - *polymorphonuclear leukocytes [PMNs]*), čine 50-70% belih krvnih ćelija koje cirkulišu u krvi i predstavljaju prvu liniju odbrane organizma od bakterija ili

gljivica. Nakon što unište mikroorganizam neutrofili u tkivu žive kratko - oko tri dana.

Monociti, drugi tip fagocita, čine 1-5% cirkulišućih belih krvnih ćelija. Za razliku od Neutrofila, Monociti mogu da živi dugo, kada uđe u tkivo, menjajući se polako u ćelije koje se zovu Makrofagi ili dendritske ćelije, koje takođe pomažu organizmu u borbi protiv infekcije.

Kako funkcioniše mehanizam zaštite pomoću Fagocita kod zdrave osobe?

Fagocoti mnogo podsećaju na amebe po tome što lako menjaju oblik što im omogućava da se izmigolje iz krvnog suda u tkivo, klizajući između ćelija.. Mogu da osete prisustvo bakterije ili gljivice u tkivu i da se polako, migoljeći se, približe mestu infekcije. Kada stigne na mesto infekcije, fagocit prilazi mikroorganizmu i napada ga sa namerom da ga proguta i uvuče u svoj mehur (membranski džep, fagozom), koji unutar svoje ćelije formira od ćelijske membrane. To je okidač za ćeliju da ubrizga enzime za varenje i druge antimikrobne supstance u fagozom, na primer hidrogen peroksid i druge toksične (otrovne) oksidanse. Hidrogen peroksid zajedno sa drugim supstancama ubija i razgrađuje mikrobe-izazivače infekcije.

Iako fagociti kod osobe sa HGB mogu normalno da migriraju na mesto infekcije, da uvlače mikrobe i čak ubrizgavaju enzime za varenje i druge antimikrobne supstance u fagozom, njima nedostaje mehanizam za proizvodnju hidrogen peroksida i drugih otrovnih oksidanasa. Rezultat je da Fagociti kod HGB(SGD) pacijenata mogu da odbrane organizam od nekih infekcija, ali ne i od onih za koje je neophodan Hidrogen peroksid. Obzirom da njihov organizam proizvodi normalne količine i tipove antitela, on nije toliko podložan virusima, pa se može reći da ove osobe imaju normalan imunitet za većinu virusa, ali samo za neke bakterije i gljivice. Zbog toga nisu stalno pod infekcijama. Naprotiv, mogu živeti mescima i godinama bez infekcija, a onda iskusiti nekoliko, životno ugrožavajućih infekcija, izazvanih mikrobima koji u odbrani zahtevaju hidrogen peroksid!

Hronična granulomatozna bolest (SGD) najčešće pogađa samo dečake, pa bi se moglo pogrešno zaključiti da ne može da pogodi i devojčice. Međutim, ima mnogo genetskih oblika HGB(SGD) i neki od njih pogađaju i devojčice. Tačnije, prema statistici razvijenih zemalja, oko 15% svih HGB(SGD) pacijenata su devojčice.

Ukratko: Fagocitne ćelije kod HGB(SGD) pacijenata ne proizvode Hidrogen peroksid, ali zazuvrat zadržavaju mnoge druge vrste antimikrobnih aktivnosti: imaju normalnu produkciju antitela, normalnu funkciju T ćelija, normalni sistem komplementa, tj. veći deo preostalog imunog sistema funkcioniše normalno.

KLINIČKA SLIKA

Deca sa hroničnom granulomatoznom bolešću su obično zdrava na rođenju. Međutim, tokom prvih meseci ili godina života mogu razviti ponovljene bakterijske ili gljivične infekcije. Najčešći oblik HGB(SGD) u detinjstvu je kožna ili koštana infekcija izazvana bakterijom *Serratia marcescens*. Zbog toga svako dete koje već u ranom uzrastu ispolji infekciju mekog tkiva ili kosti ovom bakterijom, treba da bude testirano na HGB(SGD). Takođe, ako je infekcija izazvana mikroorganizmom *Aspergillus*. Infekcija može zahvatiti bilo koji organski sistem u telu, ali uobičajeno zahvata kožu, pluća, limfne čvorove, jetru, kosti i ponekad mozak.

Infekcijom zahvaćena tkiva mogu zahtevati dugotrajne drenaže, produženo lečenje i mogu ostaviti nepovratne ožiljke. Neke infekcije mogu rezultirati formiranjem lokalne otekline, koja dovodi do opstrukcije/zastoja u radu intestinalnog (stomačnog) ili urinarnog trakta. Ove otekline obično u sebi sadrže grupe ćelija – granulome, po kojima je bolest dobila ime.

Granulomi se kod male dece mogu formirati čak i bez nekih prethodnih infekcija. Oko 20% HGB(SGD) pacijenata razvija neki oblik upale creva

izazvane granulomima i tada je HGB(CGD) sindrom teško razlikovati od Kronove bolesti (Crohn's Disease).

Kod pacijenata sa HGB(CGD) se najčešće javlja:

- infekcija limfnih čvorova, koja zahteva ili drenažu limfnog čvora ili hirurško odstranjivanje kako bi se sprečila ponovna infekcija,
- ponovljena upala pluća/pneumonija koja je u gotovo 50% slučajeva izazvana gljivicama, najčešće Aspergillus-om, ali i drugim mikroorganizmima: Burkholderia cepacia, Serratia marcescens, Klebsiella pneumonia, Nocardia; gljivična upala pluća razvija se veoma polako, izazivajući u početku samo osećaj slabosti, kasnije i kašalj, bol u grudima. Iznenadjuće je da mnoge gljivične upale pluća nisu praćene i temperaturom, kao bakterijske. Specifična je Nocardia, koja izaziva visoke temperature i može dovesti do gnojnog procesa – abscesa na plućima usled čega jedan deo plućnog tkiva biva uništen. Obzirom da ima toliko mnogo mikroorganizama - izazivač upale, veoma je važno da se što pre potraži medicinska pomoć, da pravi izazivač bude što pre “uhvaćen” tj. izolovan mikrobiološkim i bakteriološkim analizama, a zatim da upala bude tretirana agresivno, antibioticima, u dužem vremenskom periodu. Osnovno je uraditi rentgenski snimak pluća ili čak kompjuterizovanu tomografiju (CAT tj. skener pluća), kako bi se, uz ostale dijagnostičke procedure što pre postavila precizna dijagnoza. Efektivan tretman često zahteva uzimanje više od jednog antibiotika, tokom nekoliko nedelja.
- absces na jetri - prepoznaje se po početnoj opštoj melanhолiji, zajedno sa bolom (na dodir) u predelu jetre. Preporučuje se CAT – skener i ultrazvučni pregled radi precizne dijagnostike, kao i biopsija jetre kako bi se utvrdilo koji mikroorganizam izaziva infekciju. U 90% slučajeva, izazivač apsesa na jetri je stafilocoka (Staphylococcus). Obično abscesi na jetri ne formiraju velike, lako drenirajuće džepove gnoja, nego veću čvrstu grudvu ili granulom i mnogobrojne sitne abscese. Ovakva forma infekcije jetre može zahtevati hiruršku intervenciju.

- upala kostne srži - Osteomijelitis (Osteomyelitis) i to često na malim kostima šake i stopala, ali može zahvatiti i kičmu, posebno kada se širi sa pluća, kada je izazivač infekcije gljivica, naročito kada je u pitanju Aspergillus.

Danas postoji veliki broj antigljivičnih i antibakterijskih antibiotika. Mnogi od njih su aktivni u orlanoj formi i efikasni su u lećenju infekcija kod HGB(SGD).

Zahvaljujući tome ostvaren je značajan napredak i uspeh u lećenju ozbiljnih infekcija bez posledica u vidu trajnih oštećenja napadnutih organa.

DIJAGNOSTIKOVANJE

Hronična granulomatozna bolest (SGD) može da varira u svojoj jačini, pa je i verovatnoća da će nastupiti ozbiljna infekcija, ograničena. Zbog toga neki pacijenti i ne dolaze kod specijalizovanih stručnjaka (imunologa) koji bi mogli da utvrde prisustvo HGB(SGD), sve dok u zrelim godinama ne “zaglave” sa nekom ozbilnjom infekcijom. Komplikovane infekcije češće se javljaju na ranijim uzratstima pa se i dijagnoza postavlja ranije; najveći broj dijagnoza HGB(SGD) uspostavlja se kod dečaka uzrasta oko 3 i devojčica uzrasta oko 7 godina.

Jako je važno da pedijatri i lekari opšte prakse ne propuste period adolescencije, kao rizičan, da uspostave dijagnozu hronične granulomatozne bolesti (SGD), naročito ako za nju postoje jasne indicije (pneumonija izazvana Aspergillus-om). Svaki pacijent, bez obzira na uzrast kod koga se javi Aspergillus, Nocardia ili Burkholderia cepacia pneumonia, apsces jetre izazvan Stafilokokama ili pneumonija izazvana istom bakterijom, ili infekcija kosti izazvana mikroorganizmom Serratia marcescens, trebalo bi da navede lekara da proveri sve pokazatelje i potvrdi ili opovrgne sumnju na HGB(SGD).

Sa druge strane, česta stafilokokna infekcija kože ne mora biti znak za HGB(SGD), kao ni ponovljene infekcije uha, mada HGB(SGD) pacijenti takođe pate od ovih problema.

Najbolji test za HGB(SGD) je mikroskopska provera produkcije hidrogen peroksida u Fagocitima. Hidrogen peroksid koji produkuje normalna fagocitna oksidaza (hemijski naziv joj je Dihydrorhodamine), čini Fagocite fluorescentnim, a fluorescentnost se lako može videti određenim, sofisticiranim aparatima/uređajima.

Obzirom da fagocitne ćelije kod HGB(SGD) ne proizvode dovoljno hydrogen peroksida, one ne dobijaju fluorescentni izgled. Odsustvo flurescentnog izgleda Fagocita na mestu infekcije jasan je znak za HGB(CGD).

Mogu se koristiti i drugi testovi za postavljanje dijagnoze HGB(SGD), kao što je NBT test (Nitroblue Tetrazolium NBT). NBT test je vizuelni test, koji se oslanja na svojstvo fagocita da poplave/dobiju plavu boju kada proizvode oksidanse; obzirom da postanu upadljivi po svojoj plavoj boji, prilikom mikroskopskih analiza oni se mogu lako mehanički prebrojati. Ovaj test je, međutim, dosta nesiguran jer je subjektivan: kod pacijenta sa lakšom formom HGB(SGD) može se dogoditi da onaj ko broji ćelije ne postavi dijagnozu zato što kod laksih formi HGB(SGD) ove ćelije blago poplave, što se mikroskopom skoro i ne vidi.

Kada se uspostavi dijagnoza Hronične granulomatozne bolesti (SGD), njena genetska zasnovanost i genetska podgrupa se može proveriti u posebno opremljenim laboratorijama. Ovakvim laboratorijama mnoge zemlje ne raspolažu, pa ni naša. Najbliže zemlje u okruženju u kojima se mogu vršiti ove vrste dijagnostikovanja su u Mađarskoj (Debrecen), u Italiji (Rim), Nemačkoj (Minhen), UK (London, Njukastl) i dr.

GENETIKA I NASLEĐIVANJE

Hronična granulomatozna bolest (SGD) je genetski određeno obolenje i može se nasleđivati ili prenositi u okviru porodice. Postoje dva obrasca prenošenja:

- jedan oblik bolesti pogađa oko 75% slučajeva i prenosi se X hromozomom (X vezana HGB (CGD)); drugim rečima genetska mutacija je smeštena u X hromozom;
- preostala tri oblika bolesti se nasleđuju autozomalno recesivno (autosomal recessive fashion) tj. nasleđuju se od oba roditelja.

Važno je utvrditi obrazac po kome se bolest prenosi kako bi porodica shvatila zašto je njeno dete pogodjeno bolešću, koji su rizici i posledice i koje su implikacije/zaključci bitni za ostale članove porodice (braća, sestre i njihovi potomci).

TRETMAN-LEČENJE

Glavno uporište terapije je rano postavljanje dijagnoze i adekvatna, agresivna primena antibiotika. Nekada je neophodno započeti terapiju antibioticima iskustveno, prema tome koji antibiotik je najbolji kod tipičnih infekcija, dok se ne dobiju rezultati testova i bakterijskih analiza. Pažljivo istraživanje uzročnika infekcije veoma je važno kako bi se odredilo na koje je antibiotike senzitivna konkretna bakterija - izazivač infekcije. Kod ozbiljnih infekcija primenjuju se i intravenski antibiotici. Klinički napredak čak ni tada danima ne bude očigledan. Kod pacijenata kod kojih ni agresivna antibiotička terapija ne pomaže, koristi se granulomacitna transfuzija. Na sreću, ovakav tretman nije više tako čest, jer su dostupne nove vrste snažnih antibakterijskih i antiglivičnih antibiotika.

Pacijentima koji imaju česte infekcije, posebno maloj deci, preporučuje se oralno uzimanje antibiotika u dužem periodu kao profilaksa (prophylaxis). U tom slučaju pacijenti bivaju na izvesno vreme oslobođeni infekcija i/ili uspevaju da ostvare duže intervale između ozbiljnih infekcija.

Najefektivniji antibiotik koji prevenira bakterijske infekcije kod HGB(SGD) je formulacija nastala kombinovanjem *trimethoprim-a* i *sulfamethoxazole-a*, koga još zovu *co-trimazole* (komercijalno Bactrim ili Septra). Ovo smanjuje pojavu infekcija za skoro 70%. To je siguran i efektivan pristup za Hroničnu granulomatoznu bolest (SGD) jer pokriva većinu patogenih bakterija - izazivača infekcija, mada to ne važi i za crevnu floru, jer u njoj ostavlja nepokriven veći deo normalno prisutnih bakterijskih kultura. Druga važna stvar kod co-trimazol profilakse je to da ne gubi na efektivnosti. To je zato što bakterije od kojih on štiti organizam HGB(SGD) pacijenta obično ne nalaze u organizmu pacijenta sve dok se ne pojavi akutna infekcija. Tako ovaj antibiotik (co-trimazol) ne dovodi do rezistencije ili gubitka osetljivosti bakterija protiv kojih pacijent uzima profilaksu.

Oralna primena dnevnih doza antiglivičnih preparata (kao što je itraconazole) može da smanji učestalost gljivičnih infekcija kod HGB(SGD).

Prirodni proizvod imunog sistema, gama interferon, takođe se koristi za lečenje HGB(SGD) kao sredstvo za jačanje imunog sistema. Više od 70% pacijenata koji su primali gama interferon, kod infekcija su imali manje ozbiljne simptome i tok bolesti. HGB(SGD) pacijentima ne nedostaje gama interferon i on nije lek za njih. On samo jača imunitet na mnogo načina, a verovatno jednim delom i nadoknađuje nedostatak hidrogen perohsida.

Gama interferon može imati i neželjene efekte kao što je groznica, košmari, slabost i problem sa koncentracijom. U tom slučaju pomažu antipiretici/lekovii protiv temperatura (kao što su Motrin i Advil). Neki pacijenti biraju da ne uzimaju gama interferon jer ne vole injekcije, jer imaju neprihvatljive neželjene efekte, ali i zbog finansijskih razloga.

Neželjeni efekti su često povezani sa doziranjem. Ima pokazatelja da i manje doze gama interferona mogu obezbediti dobru zaštitu od infekcija ili dobru profilaksu. Zbog toga stručnjaci, pacijentima koji imaju jake neželjene efekte i odbijaju da uzimaju gama interferon, preporučuju proređeno uzimanje interferona i u značajno umanjenim dozama.

Maksimalna profilaksa za HGB(SGD) podrazumeva: dnevnu doze co-trimazola i itraconazola zajedno (oralno), plus tri puta nedeljno injekcija gama interferona. Sa ovakvom profilaksom kod HGB(SGD) pacijenat učestalost infekcija pada na samo jednu ozbiljnu infekciju u 4 godine. Naravno, individualni genetski faktori dovode kod nekih pacijenata do češćih, a kod drugih do redih infekcija.

HGB se uspešno može lečiti transplantacijom koštane srži, ali većina HGB(SGD) pacijenata ne bira ovu opciju. Možda radi toga što nemaju adekvatnog srodnika kao donatora, ili što se dobro osećaju i sa konvencionalnom terapijom pa su im neprihvatljivi rizici koje transplantacija nosi. Ipak, jedna grupa HGB pacijenata koja ima konstantne i uporne problema sa infekcijama treba da zna da je transplantacija još uvek jedna od mogućih opcija u lečenju HGB(SGD). Neke laboratorije u svetu rade na razvijanju novih terapijskih metoda kao što je genetska terapija koja će verovatno biti jedna od ključnih opcija uskoro.

Mnogi lekari preporučuju pacijentima sa HGB(SGD) plivanje u bazenima sa jako hlorisanom vodom. Jezera sa svežom vodom, kao i plivanje u slanoj vodi mogu izložiti pacijente uticaju mikroorganizama koji za obične ljude nisu izazivači infekcije, a jesu ili mogu bit iza HGB(SGD) pacijenta. Aspergillus je prisutan u mnogim uzorcima marihuana, pa HGB(SGD) pacijenti treba da se uzdržavaju od pušenja marihuana. Najveći rizik za HGB(SGD) pacijente je rukovanje baštenskim gnojivom (buđ na drvenim predmetima i sl.); ovaj tip rizika je često uzrok ozbiljnih dugotrajnih, doživotno lečenih pneumonija izazvanih Aspergillusom. Domaćinstva sa HGB(SGD) pacijentima ne bi trebalo uopšte da koriste baštensko gnojivo, trebalo bi da ga se klone na sve načine (npr. da borave više u kući ukoliko se ono koristi u obližnjim domaćinstvima i na obližnjim imanjima). Takođe, treba da izbegavaju kompostno đubrivo, uzgajanje kućnog bilja, da se uzdržavaju od čišćenja garaža i podruma, od rušenja i građenja, da se klone prašnjavih sredina, sagorelog ili istrulelog sena i trave. Pošto je rano dijagnostikovanje i što ranije započinjanje terapije od velike važnosti, pacijenti treba da se jave svome lekaru u slučaju najmanje infekcije.

OČEKIVANJA

Kvalitet života mnogih pacijenata sa HGB značajno je popravljen od kada je otkriven uzrok bolesti i od kada se zna sve o deformacijama fagocita kao i o mogućnostima koje pruža rana primena agresivne terapije antibioticima tj. odmah kada se infekcija pojavi. U poslednjih 20 godina značajan napredak je ostvaren u smanjenju mortaliteta i morbiditeta. Velika većina HGB(CGD) pacijenata-dece može da živi do zrelog doba, mnogi odrasli pacijenti obavljaju ozbiljne poslove, formiraju porodicu i rađaju decu. Ipak, mnogi pacijenti ostaju trajno izloženi ozbiljnim rizicima od infekcija, moraju uzimati svoju profilaksu i moraju biti uporni u postavljanju početne dijagnoze i tretiranju mogućih infekcija. Kod njih su česte hospitalizacije, ponovljene analize da bi se precizno utvrdili izazivači infekcija, a kod ozbiljnih infekcija intravenski antibiotici su neophodna terapija. Periodi bez infekcija se povećavaju uz antibiotsku profilaksu i tretamne gama interferonom. Ozbiljne infekcije bi trebalo da se javljaju ređe posle adolescentnog perioda.

Najzad, bez obzira na sve opasnosti koje vrebaju, mnogi pacijenti sa Hroničnom granulomatoznom bolešću završavaju srednju školu, fakultet i žive relativno normalnim životom.