

Kada autoimunost može biti znak urođenog poremećaja imunosti

Alenka Gagro

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klinika za pedijatriju

Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju

SIMPOZIJ SEKCIJE ZA ALERGOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU HRVATSKOG PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA

Slavonski Brod, 25.-26.9.2026.

O merkatima



- Autoimune manifestacije česte su neinfektivne komplikacije urođenih poremećaja imunosti (IEI) koje pogađaju **znatan udio** bolesnika uslijed temeljne imunološke disregulacije
- Liječnici koji liječe autoimune bolesti ne razmatraju sustavno ranu imunološku procjenu, smatraju ih poligenski uvjetovanim, često podcjenjujući vjerojatnost postojanja prikrivene imunodeficijencije, pripisujući je samoj autoimunskoj bolesti (npr. SLE) i/ili terapiji (CS, metotreksat, biološka terapija npr. rituksimab, JAKi)
- Ne postoji niti jedan (bio)marker koji bi pomogao liječniku koji posumnja na IEI i koji bi mu pomogao procijeniti rizik nastanka autoimunosne bolesti
- Hrabrost: liječiti imunološki poremećaj i autoimunostnu bolest (npr. davati nadoknadu imunoglobulina i imunosupresivnu terapiju istovremeno)

Zašto nastaju autoimunosne bolesti u IEI?

- Patogeneza autoimunih manifestacija kod urođenih poremećaja imunosti složena je i povezana s 3 glavna mehanizma:

1. Poremećaji središnje i periferne imunološke tolerancije – nastanak i/ili perzistencija autoreaktivnih T- i B-limfocita

- Autoantitijela (ANA, ENA, paneli za dermatomiozitis, paneli za sklerodermiju, ...)

2. Poremećajem komplementa (poremećaj koncentracije osobito ranih komponenti komplementa, mutacije u genima za komplement i njegove regulatore)

3. Antitijelima na neutrofile (ANCA) u npr. vaskulitisima

Walter JE i sur. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. Curr Opin Pediatr. 2019 Dec;31(6):851-862. Azizi G i sur. Monogenic polyautoimmunity in primary immunodeficiency diseases. Autoimmun Rev. 2018 Oct;17(10):1028-1039; Azizi G i sur. Autoimmune manifestations among 461 patients with monogenic inborn errors of immunity. Pediatr Allergy Immunol. 2021 Aug;32(6):1335-1348; Elamine A i sur. Autoimmunity and inborn errors of immunity: a complex coexistence. Front Immunol. 2026 Mar 11;17:1787739. doi: 10.3389/fimmu.2026.1787739.

Koliko je to često?

- Francuski registar za IEI: 26,2% bolesnika s IEI ima jednu ili više autoimunskih bolesti (najčešće artritis)
- Slovenski registar: 22%
- Najčešće IEI povezane s autoimunošću: CVID, ALPS, APECED, IPEX

Fischer A i sur. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1388–93.

Blazina Š i sur. Autoimmune and inflammatory manifestations in 247 patients with primary immunodeficiency—a report from the Slovenian national registry. *J Clin Immunol.* 2016;36:764–73.

Što najviše vidimo?

- Autoimunosne citopenije, najčešće autoimunosna hemolitička anemija (anemija: haptoglobin, Coombsov test, vitamin B12), trombocitopenija, neutropenija
- Za organ specifične autoimunosne bolesti
 - Autoimunosne enteropatije, upalni kolitis (IBD-like bolest):
 - Autoimunosne endokrinopatije (jutarnji kortizol)
- Artritis
- Alopecija, vitligo, osipi različite vrste

Sumnja na autoimunosnu bolest

- (sub)febriliteti bez dokaza infekcije, a biljezi akutne faze upale poremećeni (uz često miran prokalcitonin)
- Kronični umor
- Artralgie/artritis, slabost mišića
- Raznoliki osipi (često vaskulitički)
- Promjene sluznica (npr. ulkusi)
- Raynaud
- Suha usta i oči
- Bolovi u trbuhu sa i bez proljeva s patološkim primjesama
- Dokaz za postojanje autoreaktivnih zbivanja (autoantitijela)
- HLA

Da li i kada učiniti te kako interpretirati nalaz ANA (antinuklearni antigen) – jedan od dokaza autoimunosne reakcije

- Zlatni standard i prva linija testova za određivanje antinuklearnih antitijela je indirektna imunofluorescencija na supstratu stanične linije humanog epidermoidnog karcinoma larinksa tip 2 (HEp2 stanice), na koju se nastavlja dokazivanje specifičnih autoantitijela potvrdnim metodama
- Od koristi za sistemske autoimunosne bolesti, primarni bilijarni kolangitis i autoimunosni hepatitis
- Cut-off za djecu (osim za JIA $\geq 1:160$) nema konsenzusa
- **Nalaz: ANA, titar, obrazac fluorescencije, tip fluorescencije (vidjeti <https://www.anapatterns.org>)**
- Poz ANA u niskom titru (do 1:160) može se naći i u zdravih osoba

Rizični čimbenici:

Rani početak autoimunosne bolesti, osobito uz poremećaj imunoglobulina

Autoimunosne manifestacije koje se teško liječe uobičajenom terapijom

Autoimunost nakon infekcija

Istodobno prisustvo više autoimunskih bolesti

Dokaz autoimunosne citopenije (najčešća je autoimunosna hemolitička anemija) osobito ako su udružene sa splenomegalijom i limfadenopatijom

Pozitivna obiteljska anamneza imunološke bolesti u obitelji

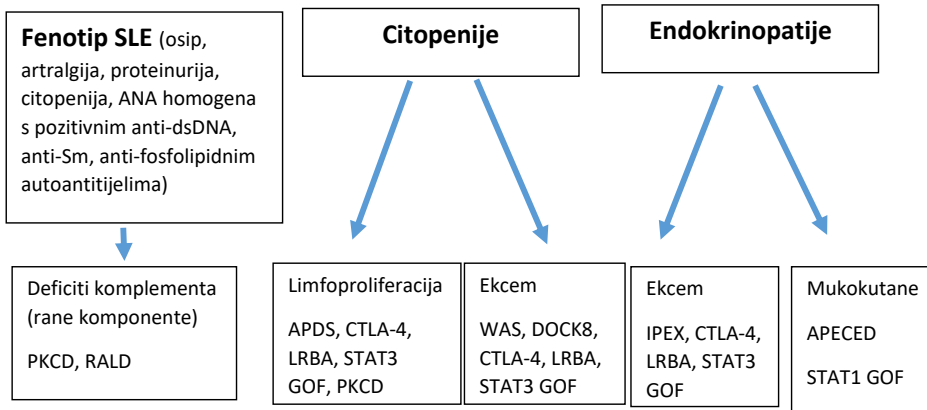
Obrada:

KKS, serumski imunoglobulini, C3, C4, CH50, ANA, ENA, RF i anti-CCP (artritis), ANCA (ako imaju vaskulitis), urin, vit B12,

Imunofenotipizacija limfocita periferne krvi (standardni panel)

Prošireni paneli imunofenotipizacije limfocita periferne krvi (podgrupe limfocita B nakon 4. godine života za CVID; DN T-limfociti (CD3⁺ TCRαβ⁺ CD4⁻ CD8⁻9 za ALPS i srodne poremećaje tzv. ALPID; CD40L (CD154) za XIGM

Obrada prema kliničkim kriterijima ESID-a (<https://esid.org/working-parties/registry-working-party/diagnosis-criteria/>)



Pokrate: CVID: obična varijabilna imunodeficijencija (engl. Common variable immunodeficiency); DN: dvostruko negativni; ALPS: autoimunosni limfoproliferativni sindrom; ALPID: autoimunosne limfoproliferativne imunodeficijencije; XIGM: X-vezani hiper IgM; ESID: od engl. European Society for Primary Immunodeficiency; PKCD: od engl. protein kinase C δ deficiency; RALD: Ras-associated leukoproliferative disorder; APDS: Activated phosphoinositide 3-kinase d syndrome; CTLA-4: citotoksički T-limfocitni antigen 4; LRBA: od engl. LPS-responsive beige-like anchor protein; LOF: od engl. loss of function (gubitak funkcije); GOF: od engl. gain of function (pojačanje funkcije); STAT: od engl. Signal Transducers and Activator of Transcription; WAS: Wiscott-Aldrich sindrom; IPEX: od engl. immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked; APECED: od engl. autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis;

Postupnik obrade

Modificirano i prilagođeno prema dijagnostičkim mogućnostima u našoj zemlji Elamine A i sur. Autoimmunity and inborn errors of immunity: a complex coexistence. Front Immunol. 2026 Mar 11;17:1787739. doi: 10.3389/fimmu.2026.

Hvala

- Ako mogu pomoći: alenska.gagro@gmail.com