

Prejavy vrodených porúch imunity v ORL oblasti

MUDr. Karol Zeleník, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA¹

Otorinolaryngologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě

Horný aerodigestívny trakt je najčastejším miestom vstupu mikroorganizmov do organizmu a prvým miestom vzájomnej interakcie mikroorganizmu a imunitného systému človeka. Pokiaľ imunitný systém pracuje správne, chráni organizmus pred závažnými dôsledkami zápalu v oblasti nosu, uší, hltanu a hrtanu a tiež pred prienikom infekcie zo slizníc do hlbších oblastí organizmu a z toho vyplývajúcich komplikácií. V prípade vrodených porúch imunity sa tieto veľmi často manifestujú práve v oblasti horného aerodigestívneho traktu. Infekcie bývajú závažnejšie, ich liečba trvá dlhšie, častejšie sa vyskytujú komplikácie, rovnako ako prechod do chronického štádia (chronická rinosinusitída s/bez nosovej polypózy, chronická sekretorická otitída, chronická faryngolaryngitída a ďalšie). Pokiaľ pediater či otolaryngológ v takýchto prípadoch na možnú vrodenú poruchu imunity myslí a pacienta nasmeruje na imunologické vyšetrenie, prispeje v podstatnej miere ku skorému stanoveniu diagnózy a zlepšeniu prognózy.

Kľúčové slová: primárna imunodeficiencia, chronická rinosinusitída, chronická otitída, absces.

Otolaryngologic manifestations of primary immunodeficiencies

Upper aerodigestive tract is the most common route of entry of microorganisms into the body and the first site of interaction of microorganism and human immune system. If the immune system is working properly, protects the body from severe consequences of inflammation in the nose, ears, pharynx and larynx, and also from the penetration of infection into the deeper areas and the resulting complications. Primary immunodeficiencies very often manifest themselves in the upper aerodigestive tract. In this case, infections tend to be more severe, the treatment takes longer, complications are more common and the progression to the chronic stage (chronic rhinosinusitis with/without nasal polyposis, chronic secretory otitis, chronic pharyngolaryngitis and others) can be seen more often, as well. Pediatrician or otolaryngologist can significantly contribute to early diagnosis and improved patients prognosis if they are aware of potential primary immunodeficiency in such cases and the patient is directed at the immunological tests.

Key words: primary immunodeficiency, chronic rhinosinusitis, chronic otitis, absces.

Pediatr. praxi 2013; 14(1): 18–20

Pediater a otorinolaryngológ sa s pacientami s recidivujúcimi infekciami stretávajú pomerne často. Príčin môže byť mnoho (tabuľka 1) a základnou úlohou je určiť, ktorá z nich je za stav pacienta zodpovedná, poprípade sa na problémoch pacienta podieľa najväčšou mierou. Tuto úlohu komplikuje fakt, že jednotlivé príčiny sa často kombinujú. Zároveň by malo byť uvažované o tom, u ktorého dieťaťa už myslieť na primárnu imunodeficienciu (PID) a poslať ho na imunologické vyšetrenie (1). Jednoduchý a jasný návod neexistuje, existujú však určité znaky, ktoré nás môžu k správnej diagnóze nasmerovať.

Anamnéza

Samotná informácia o počte zápalov horných ciest dýchacích (HCD) nie je väčšinou pre diferenciálne-diagnostickú rozvahu o príčine recidivujúcich zápalov veľmi nápomocná. Priemerný počet zápalov HCD u detí, ktoré navštevujú materskú škôlku, je často vysoký, môže sa pohybovať v rozmedzí 6–8/rok. Oveľa dôležitejšie je ale sledovať priebeh zápalov, ich závažnosť, odpoveď na liečbu a event. komplikácie. Dôležité je „vyselektovať“ pacientov, u ktorých zápaly prebiehajú závažnejšie, majú protrahovaný priebeh, na liečbu reagujú po-

maľšie, alebo sa ďalší zápal objaví bez toho, aby bol ten predchádzajúci vyliečený.

Pokiaľ nie je možné recidivujúce infekcie vysvetliť niektorou z „bežnejších“ príčin (adenoidné vegetácie, alergia, gastroezofageálny reflux), malo by byť vždy pomýšľané aj na PID. Taktiež by PID mala byť zvažovaná v prípade, pokiaľ po odstránení príčiny, ktorú považujeme za hlavný faktor recidivujúcich problémov, problémy neustúpia. Príčiny recidivujúcich infekcií sa totiž môžu kombinovať.

Na PID by malo byť *primárne* pomýšľané v nasledujúcich prípadoch:

- keď pri bežnej miernej detskej infekcii dôjde k závažnej komplikácii, ako meningitída, absces mozgu alebo absces očnice pri rinosinusitíde; mastoiditída, retroaurikulárny subperiostálny absces, meningitída alebo mozgový absces pri otitíde; parafaryngeálny absces (obrázok 1) pri tonzilofaryngitíde

- keď je ako pôvodca ťažkého zápalu identifikovaný oportúnny patogén, ktorý zvyčajne nespôsobuje ochorenie u imunitne kompetentných jedincov
- pokiaľ sa vyskytujú dva a viac z desiatich „varovných“ príznakov (tabuľka 2), otorinolaryngológ sa pri odoberaní anamnézy a vyšetrení stretáva s minimálne siedmimi z nich (2).

Okrem recidivujúcich či závažných respiračných infekcií sa u pacientov s PID vyskytujú častejšie gastrointestinálne a autoimunitné choroby a malignity. Okrem toho PID sú často asociované s ďalšími genetickými syndrómami, ako napr. CHARGE syndróm alebo Downov syndróm (1). Pokiaľ teda pacient s recidivujúcimi (i menej závažnými) infekciami horného aerodigestívneho traktu trpí ešte aj niektorými z týchto ochorení, mal by to byť tiež impulz k imunologickému vyšetreniu.

Tabuľka 1. Príčiny recidivujúcich, závažne prebiehajúcich infekcií u detí

- Zle liečené predchádzajúce infekcie (krátka doba, nesprávne antibiotika alebo ich poddávkovanie)
- Anatomické predpoklady infekcie (adenoidné vegetácie, vrodené deformity – zúženie choany, vybočenie nosovej priehradky, obštrukcia ostiomeatálnej jednotky, nosová polypóza, zväčšené podnebné mandle a iné)
- Alergie
- Vplyvy vonkajšieho prostredia – znečistenie ovzdušia, smog
- Gastroezofageálna refluxná choroba, zvlášť jej mimopažerákové pôsobenie
- Imunodeficiencia

ORL vyšetrenie

U väčšiny pacientov nenachádzame pri ORL vyšetrení žiadne špecifické známky, ktoré by nás k diagnóze PID jasne nasmerovali. Za prípadné známky systémovej poruchy v oblasti HCD je možné považovať:

- Malé, atrofické krčné mandle (u agamaglobulinémie)
- Výrazná hypertrofia nosohltanovej mandle a krčných mandlí (u hyper-IgM syndrómu)
- Zväčšené lymfatické uzliny a splenomegália
- Chronická rinosinusitída s/bez nosovej polypózy (obrázok 2)
- Zjazvené bubienky s kalcifikáciami a retrakciami
- Chronická stomatitída a ulcerácie dutiny ústnej

ORL prejavy prevažne protilátkových imunodeficiencií

Najčastejšími primárnymi imunodeficienciami sú protilátkové poruchy imunity (prechodná hypogamaglobulinémia dojčiat, agamaglobulinémia, bežný variabilný imunodeficit, IgA deficit, hyper IgE syndróm, hyper IgM syndróm a ďalšie). Protilátkové poruchy imunity predstavujú veľmi rôznorodú skupinu chorôb. Zatiaľ čo niektoré sa manifestujú už v rannom detstve, iné sa môžu manifestovať v akomkoľvek veku (napríklad bežný variabilný imunodeficit sa najčastejšie manifestuje v druhej a tretej dekáde života). Tuto skutočnosť si je veľmi dôležité uvedomiť, pretože často panuje názor, že všetky imunodeficiencie sa objavia veľmi skoro po narodení a u starších detí či dospelých sa na možnú poruchu imunity myslí oveľa menej. Tiež závažnosť klinickej manifestácie má veľmi široké rozpätie. Na jednom konci stoja subklinicky prebiehajúce poruchy, na druhej strane ťažké, život ohrožujúce infekcie (1, 2). V ORL oblasti sa najčastejšie prezentujú ako:

- *Recidivujúca a/lebo chronická rinosinusitída* je najčastejšou infekciou, pre ktorú pacienti s protilátkovým typom imunodeficiencie vyhľadajú otorinolaryngológa (Poznámka: Termín sinusitída bol v posledných rokoch nahradený termínom rinosinusitída. Dôvodom je, že zápal v oblasti paranasálnych dutín neprebíha izolovane, ale spolu so zápalom sliznice nosovej dutiny). Porucha imunity bola potvrdená u 8–20% pacientov s recidivujúcou a/alebo chronickou rinosinusitídou. A naopak, chronická rinosinusitída bola zaznamenaná u 30–91% pacientov s rôznymi typmi protilátkových imunodeficiencií (tabuľka 3). Niektorí autori preto odporúčajú urobiť imunologické vyšetrenie

Tabuľka 2. Desať varovných príznakov PID (podľa Primary immunodeficiency resource center)

1. Osem a viac zápalov stredného ucha v priebehu roka
2. Dva alebo viac ťažkých zápalov paranasálnych dutín v priebehu roka
3. Recidivujúce hlboké kožné alebo orgánové abscesy
4. Podávanie antibiotík viac ako dva mesiace s minimálnym účinkom
5. Pretrvávajúce aftózne alebo mykotické ulcerácie v ústach alebo inde na koži po prvom roku života
6. Potreba intravenózneho podania antibiotík k vyliečeniu infekcie
7. Dve alebo viac hlbokých infekcií mäkkých tkanív
8. Dva a viac zápalov pľúc za rok
9. Spomalené priberanie na váhe alebo spomalený rast
10. PID v anamnéze

Tabuľka 3. Výskyt chronickej rinosinusitídy (CHR) u pacientov s rôznymi typmi protilátkových imunodeficiencií

Autor štúdie	Typ PID	% pacientov s CHR
Quinti a kol.	CVID	37
Oksenhendler a kol.	CVID	63
Bondioni a kol.	CVID, HLA	91
Urschel a kol.	CVID	78
Buckley a kol.	XLA	48
Cunningham-Rundles a kol.	CVID	82
Kimmelman a kol.	IgA deficit	30
Aghamohammadi a kol.	CVID, HLA, HIGM	68

PID – primárna imunodeficiencia, CHR – chronická rinosinusitída, CVID – bežný variabilný imunodeficit, XLA – agamaglobulinémia, HIGM – hyper-IgM syndróm

u všetkých pacientov s recidivujúcimi a/lebo chronickými rinosinusitídami. Určite by imunologické vyšetrenie malo byť urobené, pokiaľ sa rinosinusitída nezlepšila u dieťaťa po 3. roku života a nie je zrejme iná príčina infekcie (napr. adenoidné vegetácie, závažná alergia) (1, 2, 3, 4, 5).

- *Recidivujúce otitídy a sekretorická otitída* (obrázok 3), ktoré sa nezlepšia ani po adenoidektómii a odstránení ďalších príčin. U týchto pacientov je často nutné zaviesť opakovane tlak vyrovnávajúce trubičky (1, 6).
- *Peritonzilárny absces, parafaryngeálny absces, recidivujúce infekčné sialoadenitídy*, a to hlavne v tom prípade, keď sa v anamnéze zistia aj ďalšie recidivujúce a ťažšie prebiehajúce infekcie (1, 2, 3).

ORL prejavy fagocytárnych imunodeficiencií

Tieto imunodeficiencie (chronická granulomatóza, Chediak-Higashiho choroba a ďalšie) sa typicky prejavujú ako:

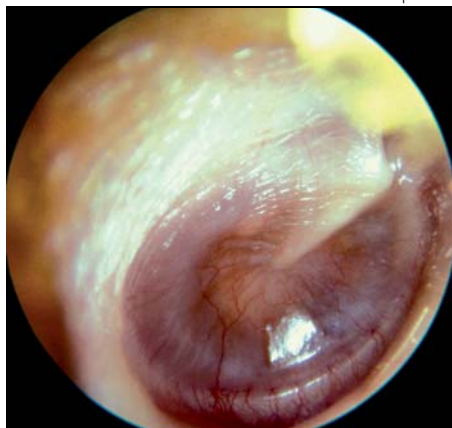
- *Kožné abscesy, abscesy mäkkých tkanív a abscedujúce lymfadenitídy* v priebehu prvých štyroch rokov života (obrázok 4). Priebeh infekcie býva väčšinou rýchly a je nutná skorá chirurgická intervencia.
- *Gingivitídy, periodontitídy a aftózne ulcerácie*
- *Akné, kožné zápal* v oblasti tváre a recidivujúce zápal v oblasti vchodu do nosu

Obrázok 1. Para- a retrofaryngeálny absces vpravo u 5-ročného dieťaťa



Obrázok 2. Chronická rinosinusitída s nosovou polypózou vľavo



Obrázok 3. Chronická sekretorická otitída vpravo**Obrázok 4.** Dieťa s abscesom mäkkých tkanív na krku vľavo

- Granulómy (pri chronickej granulomatóze), ktoré môžu spôsobiť aj závažnejšie komplikácie, ako napríklad obštrukciu hrtanu
- Pretrvávajúca lymfadenopatia, príp. tvorba fistúl po očkovaní BCG vakcínou

Najčastejším pôvodcom infekcií u pacientov s poruchami fagocytárnej imunity býva *Staphylococcus aureus*. Okrem toho sú ako pôvodcovia abscesov často identifikované nízko virulentné organizmy, ako *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Nocardia* a *Aspergillus* (1, 2, 3).

ORL prejavy komplementových imunodeficiencií

Porucha komplementového systému predisponuje pacientov k recidivujúcim hnisavým infekciám spôsobených zapuzdrenými baktériami. Organizmus sa napríklad nedokáže dostatočne brániť infekcií spôsobenej *Neisseria meningitidis*, a zvyšuje sa tak riziko vzniku meningitídy či septického stavu. U pacientov s poruchami komplementového systému sa tiež častejšie vyskytujú rinosinuitída, otitída a chronická sekretorická otitída (1, 2, 3).

ORL prejavy bunkových imunodeficiencií

Typické sú ťažko liečiteľné kvasinkové infekcie, ktoré sa môžu prejavovať ako:

- Mykutánna kandidóza, ktorá má obvykle chronický charakter
- Soor, pričom mykotické povlaky sa často šíria do hypofaryngu a pažeráku
- Angulárna cheilitída
- Kvasinková infekcia vonkajšieho zvukovodu
- Hyperkeratotické lézie na tvári a vo vlasatej časti (1, 2, 3)

ORL prejavy chorôb, ktoré oslabujú anatomické bariéry

Súčasťou imunitného systému sú aj neporušené anatomické bariéry. Pokiaľ je ich funkcia znížená, je uľahčený prienik infekcie do hlbších tkanív organizmu. Najčastejšie vrodené poruchy anatomických bariér sú cystická fibróza a primárna ciliárna dyskinézia. U obidvoch týchto chorôb je porušený mukociliárny transport, následkom čoho dochádza v oblasti horných ciest dýchacích k chronickej rinosinuitíde s častou exacerbáciou a tvorbe polypov. Najčastejšími pôvodcami recidivujúcich infekcií sú *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas*. Následkom chronickej rinosinuitídy dochádza u pacientov s cystickou fibrózou a primárnou ciliárnou dyskinéziou v priebehu rokov ku zníženiu funkcie Eustachovej trubice so vznikom chronickej sekretorickej otitídy. Zvýšené riziko vzniku akútnej otitídy nebolo zaznamenané. Cystická fibróza je najčastejšou príčinou nosovej polypózy u detí. Preto by každé dieťa s nosovými polypami malo absolvovať vyšetrenie k potvrdeniu či vylúčeniu tohto ochorenia. Pri podozrení na primárnu ciliárnu dyskinéziu sa otorinolaryngológ podieľa na odobraní vzoriek nosovej sliznice k histologickému potvrdeniu diagnózy (1, 2, 7).

Liečba ORL prejavov primárnych imunodeficiencií

Liečbu detí s PID riadi imunológ. Otorinolaryngológ spolupracuje pri liečbe infekcií v ORL oblasti.

- Konzervatívna liečba: Infekcie by mali byť liečené bez zbytočného čakania, mali by byť volené „agresívnejšie“ antibiotiká (účinné na typických pôvodcov infekcií u pacientov s poruchami imunity) a liečba by mala byť dlhšia. Takto je možné predísť eventuálnym komplikáciám (1).
- Chirurgická liečba: Prístupujeme k nej v prípade komplikácie, najčastejšie abscesu, alebo i v prípade podozrenia na komplikáciu. Podľa lokalizácie abscesu môže byť nutná endoskopická funkčná chirurgia nosu a paranazálnych dutín (FESS), antromastoidektómia, tonzilektómia alebo drenáž abscesu z vonkajšieho prístupu. Okrem toho býva chirurgická inter-

vencia indikovaná aj v prípade pretrvávajúcich chronických problémov po vyčerpaní konzervatívnej liečby. U pacientov s chronickou rinosinuitídou s/bez polypózy býva indikovaná FESS operácia rôzneho rozsahu, podľa rozsahu postihnutia nosovej dutiny a prínosových dutín (supratrubinálna antrostómia, etmoidektómia, sfenoidektómia atď.). U pacientov s latentnou mastoiditídou je nutné urobiť antromastoidektómiu a u pacientov s chronickou sekretorickou otitídou zaviesť do bubienkov tlak vyrovnávajúcu trubičku (1, 2, 3).

Zhrnutie

Pediatier a otorinolaryngológ by mali zahrnúť možnú poruchu imunity do svojej diferenciálno-diagnostickej rozvahy u pacientov s recidivujúcimi, protaňovanými a chronickými zápalmi, u pacientov, ktorí nereagujú dostatočne na „obvyklú“ konzervatívnu alebo chirurgickú liečbu, a u pacientov s infekčnými komplikáciami v ORL oblasti. Včasné stanovenie diagnózy umožní vyhnúť sa zbytočným a často neúspešným chirurgickým výkonom a možným nežiaducim dôsledkom antibiotickej terapie. Stanovenie správnej diagnózy zároveň umožní skorú a cieľenú liečbu a zníženie morbiditu a mortality s imunodeficientnými chorobami spojennej.

Literatúra

1. Sikora AG, Lee KC. Otolaryngologic manifestation of immunodeficiency. *Otolaryngol Clin N Am* 2003; 36: 647–672.
2. Wasserman RL, Manning SC. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease: the role of otolaryngologist. *American Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Medicine and Surgery* 2011; 32: 329–337.
3. De Vincenz GC, Sitzia E, Bottero S, et al. Otolaryngologic manifestation of pediatric immunodeficiency. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2009; 73: 42–48.
4. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *American Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Medicine and Surgery* 2008; 29: 385–392.
5. Ferguson BJ, Otto BA, Pant H. When surgery, antibiotics, and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29: 719–732.
6. Cooney TR, Huissoon AP, Powell RJ, et al. Investigation for immunodeficiency in patients with recurrent ENT infections. *Clin Otolaryngol* 2001; 26: 184–188.
7. Hulka GF. Head and neck manifestations of cystic fibrosis and ciliary dyskinesia. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 1334–1341.

Článek doručen redakci: 8. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 2. 11. 2012

MUDr. Karol Zeleník, Ph.D.

Otorinolaryngologická klinika

FN Ostrava

17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

karol.zelenik@fno.cz

