

Imunodysregulačné aspekty detí s Downovým syndrómom

MUDr. Peter Kunč, PhD.¹, MUDr. Jaroslav Fábry, PhD.², MUDr. Peter Ferenc, PhD.¹, MUDr. Tomáš Strachan, PhD.¹, MUDr. Michaela Matiščáková¹

¹Národný ústav detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, n.o., Dolný Smokovec

²Klinika detskej tuberkulózy a respiračných chorôb JLF UK a Národného ústavu detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, n.o., Dolný Smokovec

Na rozdiel od iných často zriedkavých genetických ochorení sa pediater počas svojej klinickej praxe stretne s mnohými prípadmi detí s Downovým syndrómom. Tento syndróm sa vo svojej komplexnosti vyznačuje typickými funkčnými a štrukturálnymi manifestáciami v každom orgánovom systéme. Pre imunitný systém detí s týmto syndrómom sú typické rôznorodé a funkčne limitujúce poruchy na úrovni regulácie imunitných mechanizmov, ktoré zabezpečujú zachovanie integrity organizmu proti vplyvu endogénnych a exogénnych faktorov. Výsledkom toho je nielen zvýšená náchylnosť na opakované a komplikované respiračné infekcie, ale aj predispozícia na vybrané autoimunitné a onkologické komplikácie a neprimeranú prozápalovú odpoveď na patogény s rizikom rozvoja sepsy s patričnými následkami. Pediater nadobudnutím dôležitých poznatkov a z toho vyplývajúcich preventívnych, diagnostických a terapeutických zásahov môže zlepšiť poskytovanú zdravotnú starostlivosť o tieto deti, so zvýšením kvality života a s redukciou limitujúcich symptómov vyplývajúcich z narušenia rovnováhy a interakcií medzi jednotlivými zložkami imunitného systému.

Kľúčové slová: deti, Downov syndróm, imunitný systém, imunodysregulácia, rekurentné respiračné infekty.

Immunodysregulatory aspects of children with Down syndrome

Unlike other rare genetic disorders, a paediatrician often encounters many cases of children with Down syndrome during clinical practice. This syndrome is characterised by the complexity of characteristic functional and structural manifestations in every organ system. The immune system of children with this syndrome is characterised by various functionally limiting disturbances related to the regulation of immune mechanisms that maintain the integrity of the organism against endogenous and exogenous factors. This results not only in an increased susceptibility to recurrent and severe respiratory infections, but also in a predisposition to selected autoimmune and oncological complications and inadequate pro-inflammatory responses to pathogens with a risk of developing sepsis with related poor outcomes. Acquiring important knowledge and consequent preventive, diagnostic and therapeutic interventions, the paediatrician can improve the health care provided to these children with an improved quality of life and reduction of limiting symptoms resulting from disturbances in balance and interactions between different parts of the immune system.

Key words: children, Down syndrome, immune system, immunodysregulation, recurrent respiratory infections.

Úvod

Downov syndróm (DS) nomenklatúrne radíme medzi chromozomálne aberácie. Príčina vzniku rôznorodej a variabilnej klinickej aj laboratórnej prezentácie spočíva v nadbytočnom chromozóme v 21. páre (trizómia

21. chromozómu). Predstavuje chorobu s komplexným fenotypovým prejavom. Výskyt tohto syndrómu je relatívne veľmi častý. V USA odhadom postihuje 1 narodené dieťa zo 700. V Európe podľa dostupných dát je Írsko ako krajina s najvyšším hláseným výskytom s 1 na-

rodeným „downíkom“ z 546 detí (1). V ostatnej dekáde zaznamenávame v Európe pozvoľna nastupujúci trend znižovania počtu narodených detí s Downovým syndrómom vzhľadom na prenatálne testovanie. Podľa nedávno publikovanej epidemiologickej štúdie sa v Európe



MUDr. Peter Kunč, PhD.
Národný ústav detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, n.o., Dolný Smokovec
p.kunc1202@gmail.com

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(3):169-174

Článek přijat redakcí: 18. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 26. 2. 2023

v rokoch 2011–2015 priemerne narodilo o 54 % menej detí s DS z dôvodu predčasného ukončenia tehotenstva po prenatalnom skríningu. Zároveň podľa tohto príspevku na Slovensku žilo v roku 2015 približne 2396 ľudí s DS (2). Z dostupných štatistických dát NCZI (Národné centrum zdravotníckych informácií) sa na Slovensku ročne narodí 32–67 detí s DS, čiže priemerne 47 detí (dostupné na: <https://tinyurl.com/2p8j98em>).

Mnoho komorbidít prakticky z každého orgánového systému je asociovaných s DS. Patria k nim spomalenie a zaostávanie psychomotorického vývoja, svalová hypotónia, vrodené vývojové chyby srdca, abnormality gastrointestinálneho traktu, poruchy dýchania v spánku, ortopedické komplikácie, ochorenia nervového syndrómu, poruchy zmyslových orgánov a psychiatrické poruchy (3). Mnohé komplikácie vznikajú v dôsledku mnohopočetného narušenia fungovania imunitného systému. Z toho vyplýva aj zvýšená predispozícia na vybrané autoimunitné a onkologické ochorenia. Okrem iného je to najčastejší genetický syndróm s prepojením na poruchy nešpecifických, ako aj špecifických zložiek imunity. Imunoreaktivita na antigénne, potenciálne patogénne podnety z vonkajšieho prostredia je v mnohých prípadoch nedostatočná, oneskorená a aberantná. Mnohí autori preto sumárne považujú DS za komplexný primárny imunodeficit s predominciou imunodysregulačných aspektov so zvýšeným stupňom tendencie k hyperinflamačnej odpovedi organizmu na exogénne a endogénne podnety (4).

Faktory zvýšenej náchylnosti na respiračné infekcie

Deti s DS sú vysokorizikovou skupinou z hľadiska zvýšenej vnímavosti na závažné infekcie respiračného traktu s nedostatočnou odpoveďou na farmakologické a nefarmakologické terapeutické intervencie a s možnými trvalými následkami. Vo všeobecnosti z toho dôvodu bývajú častejšie hospitalizované v ústavných zdravotníckych zariadeniach. Obdobie hospitalizácie býva dlhšie pre zvýšené riziko respiračnej insuficiencie s potrebou neinvazívnej alebo invazívnej ventilačnej podpory. Dojčatá s DS sú viac náchylné na RSV bronchiolitídu so závažnejším priebehom s potrebou intenzívnej zdravotnej starostli-

vosti a vyššou mierou mortality v porovnaní s inými menej rizikovými skupinami (5). Infekcia v organizme môže u detí s diagnózou DS nielen častejšie progredovať do septického stavu, ale aj riziko úmrtia v septickom stave je približne o 30 % vyššie oproti ostatným (6). K zvýšenej vnímavosti na vírusové a bakteriálne infekcie prispieva aj suboptimálna protilátková odpoveď po vakcinácii. To potvrdzuje prospektívna klinická štúdia, kde zo 48 detských účastníkov s DS len 27 % dosiahlo optimálne protektívne koncentrácie protilátok po dvoch dávkach vakcíny proti chrípke (7). Ochorenie COVID-19 spôsobené novým druhom koronavírusu neobchádza ani deti s DS, ktoré v rámci samotnej podstaty genetického syndrómu, mnohopočetných komorbidít a imunodysregulácie predstavujú osoby s vyšším rizikom závažnejšieho priebehu ochorenia, ako aj dlhodobých následkov prekonanej infekcie (8).

K zvýšenej respiračnej chorobnosti prispievajú aj špecifické anatomické a funkčné odchýlky. Pacienti s DS sa vyznačujú známou faciálnou dysmorfiou so skrátenou stredovou časťou tváre (nápadne malé ústa, kratší nos), zväčšeným jazykom (makroglosia). Typickou črtou je aj krátky a široký krk s generalizovanou hypotóniou. Anatomické proporcie dýchacích ciest detí s DS sa vyznačujú typickým užším nosohltanom a tracheou, možnou laryngomaláciou a tracheomaláciou (9). Všetky tieto charakteristické abnormality spolu s narušenou kinematikou cílí respiračného epitelu a zvýšenou sekréciou hlienov pohárikovitými bunkami sťažujú mukociliárny klírens a expektoráciu nahromadených sekrétov. To rezultuje vo zvýšenom riziku aspirácie a v stagnácii hlienov v dýchacích cestách. Eustachova trubica je tiež relatívne kratšia. Uvedená anatomická abnormalita vytvára vhodné podmienky na uľahčenie migrácie patogénov z nosohltana do stredoušného priestoru a tým aj na častejšie otogénne komplikácie (rekurentné mediootitídy a prevodové poruchy sluchu) aj pri spočiatku nezávažných infekciách horných dýchacích ciest (10, 11). Gastroezofágová refluxová choroba (GERD) a syndróm obštrukčného spánkového apnoe (OSAS) sú ďalšie neimunologické faktory s participáciou pri opakovaných a protrahovaných respiračných infekciách.

Vyššiu respiračnú chorobnosť potvrdila aj retrospektívna observačná komparatívna štúdia Eijsvoogela a kol. 116 zúčastnených detí s DS v porovnaní s kontrolnou skupinou bežnej populácie mali u lekára častejšie udávané respiračné symptómy (30 vs. 15 %). Okrem toho o závažnejšom priebehu respiračných infekcií svedčili častejšie kontroly u primárnych pediatrov (21,3 vs. 11,8 %), častejšia antibiotická preskripcia (47,8 vs. 26,3 %) a absencie v škole (55,5 vs. 25,4 %) (12). Aj pri pohľade na problematiku rekurentných bronchospazmov a frekvencie kašľa vykazovali deti s DS vyššiu mieru týchto zdravotných ťažkostí oproti bežnej detskej populácii (13).

Rekurentné respiračné infekcie významne negatívne ovplyvňujú celkový vývoj, kvalitu života a potrebu vynakladania zvýšených finančných prostriedkov z verejného zdravotného poistenia. Opakované infekty v oblasti stredného ucha sa môžu podieľať na alterácii vývoja reči, emočného a behaviorálneho dozrievania.

Vybrané autoimunitné a onkologické komorbidity v spojitosti s imunodysreguláciou

Narušenú reguláciu jednotlivých imunitných mechanizmov s parciálnou stratou imunitnej tolerancie telu vlastných antigénnych štruktúr potvrdzuje aj zvýšená incidencia vybraných autoimunitne podmienených ochorení. Deti s DS majú častejšie diagnózy hypotyroidizmu, celiakie, juvenilnej idiopatickej artritídy a diabetu 1. typu. Imunitný systém týchto detí sa vyznačuje sklonom k zvýšenej intenzite až prestreleniu a následnej perzistencii nadmernej nekoordinovanej zápalovej imunitnej odpovede. Tento dlhodobý stav má následky v neskorších etapách života najmä v oblasti neurodegeneratívnych porúch. Následkom je zvýšený počet prípadov demencie pred dovŕšením 50 rokov života a častejší výskyt Alzheimerovej choroby v dospelom veku (14). Pre imunitný systém detí s DS je charakteristický pozmenený cytokínový profil so signifikantne zvýšeným zastúpením niektorých prozápalových cytokínov (IL-1, IL-2, IL-6) a rastových faktorov zapojených v zápalovej odpovedi organizmu na hypoxiu (EPO – erytropoetín), podporujúcich angiogénézu (VEGF – vaskulárny endoteliálny ras-

ový faktor) a myelopoézu (GM-CSF – rastový faktor stimulujúci kolónie granulocytov) (15). Nadmerné bazálne koncentrácie uvedených rastových faktorov môžu zhoršovať klinický stav a prognózu detí s ešte nekorigovanými srdcovými vývojovými chybami. Taktiež tieto rastové faktory (EPO, VEGF) participujú na vzniku pľúcnej hypertenzie ako ďalšej pridruženej klinickej jednotky DS (16). GM-CSF sa podieľa na patogenéze prechodnej abnormálnej myelopoézy pri DS (myeloproliferatívne ochorenie charakterizované prechodnou proliferáciou megakaryoblastov). Táto forma leukémie sa unikátne vyskytuje asi u 10 % novorodencov s Downovým syndrómom s vysokým predpokladom spontánnej remisie (17).

Zmeny v zložkách adaptívnej imunity

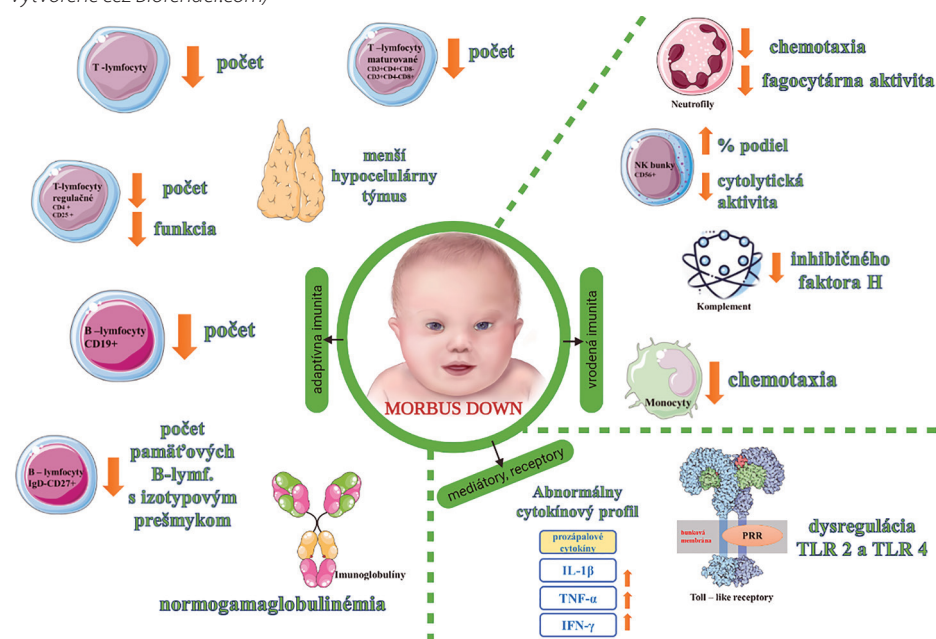
T-lymfocyty zohrávajú nezastupiteľnú úlohu vo fungovaní, regulácii a interagovaní medzi jednotlivými celulárnymi a mediátormi komponentami imunitného systému. Deti s DS majú signifikantne zredukované počty CD4+ a CD8+ subpopulácií lymfocytov. Neprimerané sú nielen absolútne počty lymfocytov, ale aj ich funkčná kapacita. T-lymfocyty sa vyznačujú zníženou proliferačnou reaktivitou a tvorbou špecifického cytokínového spektra na antigénne podnety vírusových a bakteriálnych patogénov (18). Variabilné zmeny vo funkčnej, efektorovej a autotolerančnej kapacite T-lymfocytov môžu spočívať aj v dysgenéze týmusu. Týmus detských pacientov s DS je v porovnaní s nepostihnutou skupinou menší a hypocelulárny so zníženým počtom maturovaných tymocytov. Opisované abnormality môžu aj negatívne interferovať s fenotypovou konverziou T-lymfocytov na T-regulačné lymfocyty a tým k väčšiemu sklonu k narušeniu procesov navodenia autotolerancie (19).

B-lymfocyty sú kľúčovým hráčom v tvorbe špecifických protilátok po regulárnom antigénnom podnete s možnosťou tvorby imunitnej pamäti. Ukazuje sa, že aj proces maturácie a funkčnej diferenciácie B-lymfocytov je v tejto skupine pacientov narušený. Najviac postihnutým podtypom sú izotypovo prepnuté pamäťové B-lymfocyty. Tie majú nezastupiteľné funkcie v navodení optimálnej protilátkovej postvakcinačnej imunitnej odpovede

a v sekundárnej rýchlej reakcii na rôznorodé infekčné agensy (20). Aj napriek dysfunkčnému vývoju určitých subtypov B-lymfocytov nie sú koncentrácie jednotlivých imunoglobulínov znížené v porovnaní s bežnými jedincami. Naopak, u mnohých detí starších ako 5 rokov sa v komparatívnych klinických štúdiách potvrdili zvýšené priemerné titre IgG a slizničných IgA protilátok s poklesom IgG2 a IgG4 podtried. Táto dysbalancia v zastúpení IgG podtried môže naznačovať zvýšenú vnímavosť na opuzdrené baktérie (streptokoky, meningokoky) a viaznuce mechanizmy navodenia imunitnej tolerance k exogénnym antigénom (4).

Uvedené zmeny v počtoch a funkčnej výkonnosti T-lymfocytov a B-lymfocytov by mohla čiastočne vysvetliť zvýšená tendencia k apoptóze týchto buniek. Apoptózou, inak povedané programovanou smrťou buniek, sa imunitný systém zbavuje nepotrebných alebo potenciálne nebezpečných buniek (napr. nedostatočne reaktívne B-lymfocyty germinálnych centier alebo autoreaktívne T-lymfocyty v týmuse). Zvýšená apoptóza je pravdepodobne významným „dielikom v mozaike“ vysvetľujúcej typický nález lymfopénie v periférnej krvi detí s DS (21). Zmeny vo vybraných častiach imunitného systému prezentuje obrázok 1.

Obr. 1. Vybrané imunodysregulačné aspekty spojené s Downovým syndrómom (vlastné spracovanie, vytvorené cez Biorender.com)



IL-1β – interleukín 1 beta, TNF-α – tumor nekrotizujúci faktor alfa, IFN-γ – interferón gama, TLR2 – toll-like receptor typu 2, TLR4 – toll-like receptor typu 4, PRR – pattern recognition receptors (receptory rozpoznávajúce molekulárne vzorce patogénnosti)

jednotlivých subtypov monocytov odzrkadľuje zvýšený podiel monocytov (neklasické, intermediárne), ktoré sú asociované s onkologickými ochoreniami, septickými stavmi a tendenciou k hyperinflamácii (zvýšená úroveň respiračného vzplanutia) (24).

Variabilné zmeny vo funkčnej kompetencii boli dokázané aj pri NK bunkách. NK bunky plnia v organizme rozličné efektorové (NK bunkami sprostredkovaná lýza cieľových buniek) a regulačné funkcie. Zásadná a definujúca je schopnosť vykonávať imunitný dozor prostredníctvom rozpoznávania a eliminácie nefunkčných, neoplasticky transformovaných, infekčne napadnutých či poškodených buniek. Niektoré vedecké štúdie potvrdili zvýšený absolútny počet NK buniek u detí s DS oproti deťom z kontrolných skupín v rôznych vekových kategóriách (25, 26). I keď bolo dokázané vyššie percentuálne zastúpenie NK pri DS, ich cytotoxické a cytolytické možnosti sú zredukované, čo podporuje koncept imunitnej dysregulácie (27).

Komplement predstavuje ďalšiu koncepcie a funkčne nenahradiťelnú humorálnu zložku nešpecifickej imunity. Pečeň syntetizuje preformované zložky komplementu (proteíny C1–C9) a ďalšie inhibítory a aktívatory. Po adekvátnej stimulácii dochádza ku kaskádovitej aktivácii jednotlivých častí komplementu podobne ako pri koagulačnom systéme. Ústredné funkčné zložky komplementu sa podieľajú na opsonizácii patogénov a chemotaxii makrofágov (markantné zapojenie v procese fagocytózy). Terminálne produkty aktivácie formujú membrány atakujúci komplex pôsobiaci priamo cytotoxicky prostredníctvom navodenia lýzy atakovaných buniek. Inhibičný faktor H, tiež syntetizovaný v pečeni bráni štiepeniu ústrednej C3 zložky na fragment C3b (alternatívna cesta aktivácia komplementu). Týmto regulačným prostriedkom zabraňuje nadmernej a neprimeranej spontánnej aktivácii imunitného systému. Genetické zmeny na 21. chromozóme pri DS rezultujú vo zvýšenej expresii určitých génov a úsekov mikroRNA (malé nekódujúce molekuly RNA ovplyvňujúce posttranskripčné mechanizmy exprese génov). To negatívnou spätnou väzbou spôsobuje zníženie produkciu inhibičného faktora H, čo čiastočne vysvetľuje asociáciu DS so zvýše-

nou zápalovou aktivitou a autoimunitnými ochoreniami (28, 29).

Mimoriadnu dôležitosť pri rozpoznávaní cudzorodých štruktúr majú toll-like receptory (TLR). Svojím postavením patria na rozmedzie vrodenej a získanej imunity, kde vytvárajú integrálne prepojenia. Rozoznávajú celé rady typických, zväčša evolučne silne zakonzervovaných molekulárnych štruktúr mikroorganizmov (napr. lipopolysacharidy: TLR4, lipoproteíny: TLR2) alebo vírusových častíc nukleových kyselín (napr. TLR3, TLR7, TLR8). Výsledkom aktivácie TLR je indukcia intracelulárnych signálnych kaskád s tvorbou prozápalových cytokínov a chemokínov, ktoré zabezpečujú zapojenie a koordináciu ďalších imunocytov v spoločnej imunitnej odpovedi. TLR2 a TLR4 sú dôležité v iniciálnej obranyschopnosti proti grampozitívnym (TLR2) a gramnegatívnym (TLR4) baktériám (30). Narušená aktivita a expresia TLR2 a TLR4 na povrchu efektorových imunocytov (neutrofilov, monocytov) bola dokázaná u detí DS (31). Dôsledkom uvedených dysbalancií je ochromenie homeostázy imunitných interakcií s predispozíciou na zvýšenú náchylnosť na závažnejšie a invazívne infekcie fakultatívne patogénnymi mikróbmami (*Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*) pri DS. K pridruženým abnormalitám spomínaných funkčných odchýlok radíme aj zvýšený stupeň zápalového stavu organizmu (tendencia k „prestrelenej“ imunitnej odpovedi na antigén/superantigén s rozvojom cytokínovej búrky a septického šoku) a autoreaktivitu imunity.

Špecifiká manažmentu detí s DS (respiračné infekcie, vakcinácia a prostriedky imunomodulácie)

Dojčatá a batolátá s DS sú vo všeobecnosti vysokorizikovou skupinou pre rekurentné, protrahované a komplikované respiračné infekcie s možnými vážnymi následkami, prihliadnuc na pridružené komorbidity. Špecificky pre zvýšenú vnímavosť na komplikované a protrahované RSV infekcie (bronchitída, bronchiolitída a pneumónia) je po splnení indikačných obmedzení u detí s DS vhodná pasívna imunizácia monoklonálnou protilátkou palivizumab (32). Prevencia RSV infekcie predstavuje veľký benefit vzhľadom na 6- až 8-násobne vyššie riziko hospitalizácie oproti

detskej populácii bez DS. Táto forma prevencie je vysokoúčinná vzhľadom na preukázanú signifikantnú redukciu vzniku ochorenia s následnou potrebou hospitalizácie o 55–72 % (33). Na Slovensku a v Česku sú terapeutické indikácie pre RSV profylaxiu totožné a koncipované pre špecifikované rizikové skupiny detí s prematuritou, bronchopulmonálnou dyspláziou alebo hemodynamicky závažnými vrodenými srdcovými ochoreniami (SPC – Synagis®, www.sukl.sk & www.sukl.cz). Vo svete nie sú názory odbornej verejnosti na otázku paušálnej aplikácie RSV profylaxie u predmetných detí jednotné. Napríklad všetky deti v Japonsku s DS od roku 2013 majú plne hraťnú aplikáciu palivizumabu v rámci zdravotného poistenia. Retrospektívnou analýzou klinických prípadov sa kolektív autorov z Japonska dopracoval k záverom, že aj u menej rizikových detí s DS (ktoré by nespĺnili indikačné obmedzenia v Česku alebo na Slovensku) bola táto forma imunizácie prospešná s ohľadom na zníženie rizika hospitalizácie (34).

K ďalším odporúčaniam pri znížení rizika preventabilných ochorení patria okrem štandardných očkovaní v národných imunizačných programoch aj každoročná vakcinácia proti chrípke od 6 mesiacov veku, preočkovanie 23-valentnou polysacharidovou vakcínou proti pneumokokom od veku 2 rokov a zväčšenie vakcinácie proti A, C, W, Y sérotypom meningokokov (35). Keď sa vezme do úvahy nedostatočné navodenie dlhodobej obranyschopnosti pre zníženú imunogenicitu vakcín v imunodysfunkčnom teréne DS, sú potrebné posilňovacie dávky vakcín. S ohľadom na opísané imunodysregulačné aspekty pri DS s tendenciou nadmernej zápalovej aktivity a dominancie prozápalových cytokínov pri neprimeranej imunitnej odpovedi sú tieto pacienti vo vysokom riziku závažného priebehu COVID-19 a hospitalizácie pri tomto ochorení (v akútnej fáze ochorenia cytokínová búrka s rozvratom funkčnej integrity organizmu, predispozícia na dlhotrvajúce postakútne následky ochorenia). Preto by mali byť tieto deti očkované proti novému typu koronavírusu SARS-CoV-2 (36). Očkovanie je pre jedincov s DS podľa záverov recentnej populačnej analýzy z USA bezpečné, dobre tolerované a efektívne (37).

Tab. 1. Dôležité informácie o zdravotnej starostlivosti o deti s Downovým syndrómom so zameraním na limitujúce respiračné symptómy a infekcie spolu s odporúčanými preventívnymi a terapeutickými postupmi

Downov syndróm a imunitný systém (dôležité body na zapamätanie do klinickej praxe)	
Klinické faktory (respiračné infekcie)	Preventívne a terapeutické intervencie
■ predispozícia na rekurentné a závažnejšie respiračné infekcie	■ dôsledne vyšetriť choré dieťa (fyzikálne vyšetrenie, zápalová aktivita, výtery)
■ zvýšené riziko hospitalizácie a septického priebehu respiračných infekcií	■ v prípade indikácie cielená a dostatočne dlhá antimikrobiálna terapia
■ zvýšené riziko respiračnej insuficencie pri respiračnom infekte	■ kompletná vakcinácia v súbehu s národnými imunizačnými programami
■ vyšší výskyt komplikovaných RSV infekcií	■ každoročná vakcinácia proti chrípke
■ často nedostatočná postvákcináčna protilátková odpoveď	■ profylaxia proti RSV (po splnení indikačných kritérií)
■ vyššia pravdepodobnosť komplikovaného priebehu COVID-19	■ preočkovanie 23-valentnou polysacharidovou vakcínou proti pneumokokom od 2 rokov veku
■ neimunologické faktory, ktoré prispievajú k zvýšenej respiračnej chorobnosti: faciálna dysmorfia, makroglosia, skrátenie Eustachovej trubice, svalová hypotónia, vrodené vývojové chyby dýchacích ciest, GERD, OSAS	■ očkovanie proti meningokokom (sérotypy A, C, W, Y)
■ pridružené autoimunitné ochorenia: autoimunitné tyreopatie, celiakia, diabetes 1. typu	■ vakcinácia proti SARS-CoV-2
■ pridružené onkologické ochorenia: leukémie, solitárne tumory (nádory semenníkov)	■ možnosti imunomodulačnej terapie v prevencii opakovaných respiračných infektov: napr. bakteriálne lyzáty: OM-85
■ posúdenie rizika aspirácie a porúch prehĺtania pri perzistujúcich respiračných symptómoch	■ zväčšenie dlhodobiejšieho podávania azitromycínu pri rekurentných závažnejších a protahovaných respiračných infekciách so zahlienením
	■ suplementácia zinku, selénu a vitamínu D

Pri prevencii rekurentných respiračných infekcií sa ponúkajú možnosti imunomodulačnej farmakoterapie. Jedným z preparátov tejto skupiny s vysokou mierou validných dôkazov účinnosti je lyofylizovaný bakteriálny lyzát OM-85 pozostávajúci z 8 patogénov spôsobujúcich respiračné infekcie (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, a *Moraxella catarrhalis*). Účinnosť tohto prípravku potvrdila metaanalýza 14 klinických štúdií zahŕňajúcich takmer 1 900 detí v podobne znížených frekvenciách a trvania respiračných infekcií či zníženia spotreby antibiotickej terapie (38). Rozličné mechanizmy pôsobenia zložiek OM-85 na bunky a mediátory adaptívnej imunity zvyšujú tvorbu slizničných IgA a IgG protilátok, ako aj zosilňujú kostimulačné signálne dráhy podmieňujúce diferenciáciu a proliferáciu efektorových T-lymfocytov (39). V rámci špecifického rozpoznávania spoločných chemických štruktúr lyofylizovaných tiel baktérií (PAMP – pathogen associated molecular patterns) imunokompetentnými bunkami Peyerových plakov črevného epitelu dochádza k stimulácii a zosilneniu signálnych dráh spájaných s TLR2 a TLR4 (40). Práve signalizácia týmito receptormi u pacientov s DS sa javí dysfunkčnou, ako sme už v článku spomenuli (31). Pri prevencii opakovaných respiračných infekcií u detí s chronickými závažnými respiračnými ochoreniami sa pomerne často používa dlhodobá

kúra nízkymi dávkami azitromycínu pre imunomodulačné, antiflogistické a sekretolytické účinky. Nateraz však absentuje relevantná klinická štúdia, respektíve odporúčania, ktoré by sa zaoberali touto problematikou (41). Potenciálne významný imunomodulačný efekt bol experimentálne potvrdený aj pri melatoníne. Tento endogénny hormón má okrem riadenia cirkadiálneho rytmu aj antioxidantné, antiflogistické a imunonormalizačné účinky (modifikácia produkovaného cytokínového spektra, regulácia neprimeraných signálnych dráh medzi imunocyty), z ktorých môžu deti „downíci“ profitovať (42).

Populácia detí s DS v porovnaní s bežnou skupinou má odlišný profil zastúpenia stopových prvkov so zníženou koncentráciou zinku a selénu. Tieto mikronutrienty sú okrem iných biologických funkcií nevyhnutné na adekvátny vývoj a funkciu imunitného systému. Preto je potrebné ich v primeranom množstve substituovať (43). Nedostatok vitamínu D je v tejto populácii tiež pomerne častý, a preto je dôležitá jeho adekvátna suplementácia najmä v prechodných obdobiach. Špeciálne v podskupine obéznych detí s autoimunitne podmienenými ochoreniami boli potvrdené zvýšené nároky na externé hradenie vitamínu D aj nad odporúčané referenčné dávky (44). Tabuľka 1 sumarizuje informácie o problematike respiračnej chorobnosti pri DS a príslušných preventívnych a terapeutických prostriedkoch dôležitých pre klinickú prax pediatra.

Záver

Downov syndróm je najčastejšie geneticky podmienené ochorenie s komplexným fenotypovým vyjadrením v primárnej zdravotnej starostlivosti pediatra. Spolu s neustále pribúdajúcimi poznatkami z oblasti imunológie primárnych porúch imunity sa postupne oprávnené vytráca premisa výlučnej asociácie so zvýšenou náchylnosťou na rôzne infekcie. DS je prototypom komplexného zlyhania ďalších dvoch základných funkcií imunitného systému. Narušenie mechanizmov zabezpečenia homeostázy organizmu podmieňuje aj dysbalancia v procesoch navodenia tolerance k telu vlastným antigénym štruktúram a tkanivám (autoimunitné ochorenia) a imunitného dozoru (autoinflamačné a hyperinflamačné tendencie, onkologické choroby, náchylnosť na septické komplikácie a pod.). Úlohou pediatra je zabezpečiť po zdravotnej stránke optimálny vývoj dieťaťa s DS. Osvojenie podrobných vedomostí o rozličných variabilných následkoch narušenia imunitných pochodov môže prispieť k zlepšeniu kvality života týchto detí, zníženiu frekvencie a závažnosti opakovaných respiračných infektov, zníženiu spotreby antibiotík, redukcii rizika hospitalizácie a k poklesu mortality. Dodatočne aj pre vysoké riziko pridružených autoimunitných a onkologických chorôb si každé dieťa s DS vyžaduje špecifický a obozretný prístup k posudzovaniu zdravotného stavu a k zodpovedajúcim preventívnym, diagnostickým a terapeutickým intervenciám.

LITERATÚRA

1. Ni She R, Filan PM. Trisomy 21 – incidence and outcomes in the first year, in Ireland today. *Ir Med J*. 2014;107(8):248-249.
2. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet* EJHG. 2021;29(3):402-410.
3. Ďurđiková V, Ďurđík P, Bánovčin P. Pridružené ochorenia u deťí s Downovým syndrómom. *Pediatr*. 2008;3(6):338-342.
4. Huggard D, Doherty DG, Molloy EJ. Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. *Front Pediatr* [Internet]. 2020;8. [cit. 2022-03-07] Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00073>.
5. Lee YI, Peng CC, Chiu NC, et al. Risk factors associated with death in patients with severe respiratory syncytial virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(5):737-742.
6. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of Death for Children with Down Syndrome and Sepsis. *J Pediatr*. 2005;147(6):748-752.
7. Kusters MA, Bok VLA, Bolz WEA, et al. Influenza A/H1N1 vaccination response is inadequate in down syndrome children when the latest cut-off values are used. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1284-1285.
8. Illouz T, Biragyn A, Frenkel-Morgenstern M, et al. Specific Susceptibility to COVID-19 in Adults with Down Syndrome. *Neuromolecular Med*. 2021;23(4):561-571.
9. Alsubie HS, Rosen D. The evaluation and management of respiratory disease in children with Down syndrome (DS). *Paediatr Respir Rev*. 2018;26:49-54.
10. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):9-16.
11. Uhliarová B, Švec M. Dieťa s Downovým syndrómom v ambulancii ORL lekára. *Pediatr*. 2017;12(2):79-82.
12. Eijssvoogel NB, Verstegen RHJ, van Well GTJ, et al. Increased rate of respiratory symptoms in children with Down syndrome: a 2-year web-based parent-reported prospective study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(12):4079-4089.
13. Weijerman ME, Brand PLP, van Furth MA, et al. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma? *Acta Paediatr*. 2011;100(11):e194-197.
14. Perluigi M, Di Domenico F, Butterfield DA. Unraveling the complexity of neurodegeneration in brains of subjects with Down syndrome: Insights from proteomics. *PROTEOMICS – Clin Appl*. 2014;8(1-2):73-85.
15. Huggard D, Kelly L, Ryan E, et al. Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. *Cytokine*. 2020;127:154938.
16. Pako J, Bikov A, Karlocai K, et al. Plasma VEGF levels and their relation to right ventricular function in pulmonary hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(4):340-344.
17. Chotsampancharoen T, Chavananon S, Sripornsawan P, et al. Transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome: Experience of long term follow up from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023;40(2):108-116.
18. Schoch J, Rohrer TR, Kaestner M, et al. Quantitative, Phenotypic, and Functional Characterization of Cellular Immunity in Children and Adolescents With Down Syndrome. *J Infect Dis*. 2017;215(10):1619-1628.
19. Marcovecchio GE, Bortolomai I, Ferrua F, et al. Thymic Epithelium Abnormalities in DiGeorge and Down Syndrome Patients Contribute to Dysregulation in T Cell Development. *Front Immunol*. 2019;10:447.
20. Buc M. Heterogenita lymfocytov ako ústredných operačných jednotiek imunitného systému. *Vnitr Lékařství*. 2019;65(2):86-97.
21. Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Apoptosis in Down's syndrome: lessons from studies of human and mouse models. *Apoptosis Int J Program Cell Death*. 2013;18(2):121-134.
22. Huggard D, McGrane F, Lagan N, et al. Altered endotoxin responsiveness in healthy children with Down syndrome. *BMC Immunol*. 2018;19(1):31.
23. Chung H, Green PHR, Wang TC, et al. Interferon-Driven Immune Dysregulation in Down Syndrome: A Review of the Evidence. *J Inflamm Res*. 2021;14:5187-5200.
24. Khocht A, Russell B, Cannon JG, et al. Oxidative burst intensity of peripheral phagocytic cells and periodontitis in Down syndrome. *J Periodontol Res*. 2014;49(1):29-35.
25. Bloemers BLP, van Bleek GM, Kimpen JLL, et al. Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2010;156(5):804-9, 809.e1-809.e5.
26. Cossarizza A, Ortolani C, Forti E, et al. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer activity in Down's syndrome. *Blood*. 1991;77(6):1263-1270.
27. Satgé D, Seidel MG. The Pattern of Malignancies in Down Syndrome and Its Potential Context With the Immune System. *Front Immunol*. 2018;9:3058.
28. Li YY, Alexandrov PN, Pogue AI, et al. miRNA-155 upregulation and complement factor H deficits in Down's syndrome. *Neuroreport*. 2012;23(3):168-173.
29. Veteleanu A, Pape S, Davies K, et al. Complement dysregulation and Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimer's Dement J Alzheimer's Assoc*. 2022. <https://doi.org/10.1002/alz.12799>.
30. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*. 2020;180(6):1044-1066.
31. Huggard D, Koay WJ, Kelly L, et al. Altered Toll-Like Receptor Signaling in Children with Down Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:4068734.
32. Huggard D, Molloy EJ. Question 1: Palivizumab for all children with Down syndrome? *Arch Dis Child*. 2019;104(1):94-97.
33. Gutfraind A, Galvani AP, Meyers LA. Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):341-348.
34. Kimura T, Takeuchi M, Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down syndrome. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2020;62(6):677-682.
35. Huggard D, Molloy EJ. Question 1: Do children with Down syndrome benefit from extra vaccinations? *Arch Dis Child*. 2018;103(11):1085-1087.
36. Espinosa JM. Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm? *Cell Rep Med*. 2020;1(2):100019.
37. Hüls A, Feany PT, Zisman SI, et al. COVID-19 Vaccination of Individuals with Down Syndrome – Data from the Trisomy 21 Research Society Survey on Safety, Efficacy, and Factors Associated with the Decision to Be Vaccinated. *Vaccines*. 2022;10(4):530.
38. Cao C, Wang J, Li Y, et al. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e13981.
39. Marseglia GL, Benazzo M, Biasci P, et al. OM-85 in the prevention of respiratory infections: State-of-the-art and future perspectives in clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021;35(3):847-863.
40. Luan H, Zhang Q, Wang L, et al. OM85-BV Induced the Productions of IL-1β, IL-6, and TNF-α via TLR4- and TLR2-Mediated ERK1/2/NF-κB Pathway in RAW264.7 Cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34(7):526-536.
41. Chia E, Clark A, Flynn B, et al. P549 Should children with down syndrome receive prophylactic antibiotics to prevent recurrent respiratory infections? *Arch Dis Child*. 2019;104(Suppl 3):A373-A373.
42. Huggard D, Kelly L, Worrall A, et al. Melatonin as an immunomodulator in children with Down syndrome. *Pediatr Res*. 2022;91(7):1812-1820.
43. Saghaizadeh A, Mahmoudi M, Dehghani Ashkezari A, et al. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175437.
44. Stagi S, Lapi E, Romano S, et al. Determinants of Vitamin D Levels in Children and Adolescents with Down Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:896758.