

# Primaarsed immuunpuudulikkused ja nende tõttu siirdamise läbinud patsiendid Eestis

Minna Joor<sup>1</sup>, Tiia Voor<sup>2,3</sup>, Silvi Plado<sup>4</sup>, Kristi Lepik<sup>5</sup>

Eesti Arst 2023;  
102(4):212–220

Saabunud toimetusse:  
04.11.2022  
Avaldamiseks vastu võetud:  
27.01.2023  
Avaldatud internetis:  
24.04.2023

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli arstiteaduse  
üliõpilane,

<sup>2</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi  
lastekliiniku laste ja  
noorukite allergiahaiguste  
keskus,

<sup>3</sup> Tartu Ülikooli kliinilise  
meditsiini instituudi  
lastekliinik,

<sup>4</sup> Tallinna Lastehaigla  
allergoloogiateenistus,

<sup>5</sup> Tallinna Lastehaigla  
hematoloogia-onkoloogia  
osakond

Kirjavahetajaautor:  
Minna Joor  
minna.joor@ut.ee

Võtmesõnad:  
primaarne  
immuunpuudulikkus,  
vereloome tüvirakkude  
siirdamine

Kaasasündinud immuunhäirete hulka kuuluvad primaarsed immuunpuudulikkused on immuunsüsteemi arengu- ja funktsioonihäirest tingitud haigused, mille sümptomid ja kulg võivad olla erineva raskusega ning raskemate haigusvormide korral võib primaarse immuunpuudulikkuse hilinenud diagnoos ja ravi viia imiku surmani. Seega on oluline sümptomite varajane märkamine ning diagnostika, sest mitmeid raskeid primaarseid immuunpuudulikkusi on võimalik ravida kas vereloome tüvirakkude või tüümuse siirdamise, geeniteraapia või ensüümasendusraviga. Artiklis on antud ülevaade rasketest kaasasündinud immuunpuudulikkustest ja Eestis seetõttu siirdamist vajanud patsientidest.

Kaasasündinud immuunhäirete (*inborn errors of immunity*) hulka kuulub üle 400 haiguse, mis on seotud immuunrakkude arenguhäire või düsfunktsiooniga (1, 2). Pikka aega on olnud kasutusel mõiste kaasasündinud ehk primaarne immuunpuudulikkus (*primary immunodeficiency disorder*, PID), aga kuna on lisandunud uusi immuunsüsteemi häireid, mis pole otseselt immuunsüsteemi puudulikkused, vaid on näiteks immuunsüsteemi regulatsiooni või ülereageerimisega seotud häired, soovitab Rahvusvaheline Immunoloogiaühingute Liit eelistada üldisemat mõistet „kaasasündinud immuunhäire“. Kuna siinses artiklis on käsitletud immuunpuudulikkuse juhte, on kasutatud vana terminit „primaarne immuunpuudulikkus“. Kaasasündinud immuunpuudulikkused on erineva raskusastmega ja mõned avalduvad alles täiskasvanueas, samas rasked variandid väljenduvad aga juba varajases lapseas ning võivad vajada elupäästva ravina vereloome tüvirakkude siirdamist (*hematopoietic stem cell transplantation*), tüümuse siirdamist, geeniteraapiat või ensüümasendusravi (1, 3).

Primaarsed immuunpuudulikkused on heterogeenne haiguste rühm, mille puhul on immuunsüsteemi normaalne toimimine häiritud ning see põhjustab korduvate ja/või raskete infektsioonide, autoimmuunsete, autoinflammatoorsete ja/või lümfoproliferatiivsete häirete, granulomatoossete protsesside või maliigsete kasvajatete teket (4).

Primaarse immuunpuudulikkuse kliiniline pilt sõltub sellest, milline immuunsüsteemi lüli on defektne. Näiteks rakulise immuunsuse düsfunktsiooni korral põevad lapsed oportunistlike bakterite, seente või viiruste põhjustatud infektsioone, kuid antikehade puudulikkusega patsientidele on iseloomulik korduv haigestumine hingamisteede bakteriaalsetesse infektsioonidesse või muu lokalatsiooniga põletikulised protsessid (4).

Primaarse immuunpuudulikkuse avastajaks peetakse pediaater Ogden Brutonit, kes kirjeldas 1952. aastal agammaglobuliineemiat ning selle haiguse ravina gammaglobuliini süsteid (5). Seoses kliinilise immunoloogia ja geenitehnoloogia arenguga viimastel aastakümnetel on PIDide diagnoosimine muutunud sagedasemaks ja täpsemaks (6). Eestiski on PIDide diagnoosimise ja raviga tegeletud eelmise sajandi teisest poolest ning 1982. aastal ilmunud esimeses eestikeelses immunoloogiaõpikus oli pühendatud peatükk PIDidele (7). Alates 2011. aastast esitatakse Eesti PIDi-juhtumite andmed ka ülemaailmsele Jeffrey Modelli Sihtasutuse immuunpuudulikkuste võrgustikule.

Primaarsete immuunpuudulikkuste hulka kuuluvate haiguste esinemissagedus varieerub haigustüübiti. Üldine hinnanguline haigestumus PIDi on üks juht 1200 inimese kohta, arvates siinkohal välja kõige sagedasema primaarse immuunpuudulikkuse vormi – selektiivse IgA-puudulikkuse, mille esinemissagedus on üks juht 300–500

inimese kohta (8). Paljud hiljuti avastatud PIDid on väga haruldased, esinedes kogu maailmas ainult mõnes perekonnas. Seejuures on raske kombineeritud immuunpuudulikkuse (*severe combined immunodeficiency, SCID*) hinnanguline levimus üks juht 58 000 inimese kohta (4).

Rahvusvahelise Immunoloogiaühingute Liidu 2019. aasta klassifikatsiooni kohaselt jagunevad kaasasündinud immuunhäired kümneks fenotüübiks (vt tabel 1). Nende hulgas on kergema kliinilise kuluga haigusi, mis esimestel eluaastatel ei pruugi lapsel põhjustada märgatavaid sümptomeid, kuid ka haigusi, mis võivad õigeaegse ravita lõppeda letaalselt juba varases eas. Üks selliseid haigusi on raske kombineeritud immuunpuudulikkus (3).

## IMMUUNPUUDULIKKUSE SÜMPTOMID

Jeffery Modelli Sihtasutuse 1993. aastal avaldatud „Kümme primaarsele immuunpuudulikkusele viitavat ohumärki“ (vt tabel 2) on aidanud suurendada arstide teadlikkust PIDide suhtes ning märgata patsientidel varem esimesi sümptomeid (4, 9). Need ohumärgid võtavad kokku PIDiga lastel esinevad põhilised infektsioonidega seotud tunnused. Kahe või enama ohumärgi olemasolu korral peaks arst patsienti võimaliku PIDi suhtes edasi uurima (9). Siiski tuleb mees pidada, et kõigil juhtudel ei pruugi kümne ohumärgi tähelepanemisest piisata.

On leitud, et PIDe ei iseloomusta üksnes rasked, korduvad või oportunistlikud infektsioonid, vaid patsientidel võivad immuunsüsteemi puudulikkusest märku anda hoopis autoimmuunsed, põletikulised või maliigsed protsessid. Näiteks võivad PIDi esimesteks sümptomiteks olla tsütopeniad või varase algusega põletikuline soolehaigus (9, 10). Selleks, et juhtida tähelepanu ka teistele immuunpuudulikkusele viitavatele tunnustele, on Carneiro-Sampaio koos kolleegide ning vereloome tüvirakkude siirdamise ekspertide töörühmaga pakkunud välja modifitseeritud ohumärgid (vt tabel 3), mis võivad PIDiga lastel esimese eluaasta jooksul esineda (9).

Antikehade puudulikkused (B-rakulised häired) on kõige sagedasemad primaarsed immuunpuudulikkused, mille puhul võivad vastavalt haigusele puududa kas kõik, osa või ainult üks immuunglobuliinide põhiklassidest. Kombineeritud antikehade puudu-

**Tabel 1.** Rahvusvahelise Immunoloogiaühingute Liidu soovitatud kaasasündinud immuunhäirete klassifikatsioon (2)

1. Rakulist ja humoraalset immuunsust mõjutavad immuunpuudulikkused (kombineeritud immuunpuudulikkused)
2. Sündroomidega seotud kombineeritud immuunpuudulikkused
3. Peamiselt antikehade defitsiidid
4. Immuunsüsteemi düsregulatsiooniga seotud haigused
5. Fagotsüütide arvu või funktsiooni kaasasündinud häired
6. Loomuliku ja kaasasündinud immuunmehhanismi defektid
7. Autoinflamatoorsed seisundid/haigused
8. Komplementi defitsiidid
9. Luuüdi puudulikkusega seotud primaarsed immuunpuudulikkused
10. Kaasasündinud immuunsüsteemi häirete fenokoopiad

**Tabel 2.** Primaarsele immuunpuudulikkusele viitavad kümme ohumärki lastel (Jeffery Modelli Sihtasutuse järgi, 1993)

1. Neli või enam ägedat keskkõrvapõletikku aastas
2. Kaks või enam ägedat põskkoopapõletikku aastas
3. Kaks või enam kuud antibiootikumravi ilma olulise efektita
4. Kaks või enam pneumooniat aastas
5. Kasvu- või kaaluübe puudulikkus
6. Korduvad sügavad naha- või siseelundite abstsessid
7. Püsiv seeninfektsioon suus või nahal
8. Infektsiooni raviks vajatud intravenoosseid antibiootikume
9. Kaks või enam invasiivset infektsiooni, sh sepsis
10. Primaarne immuunpuudulikkus perekonnaanamneesis

**Tabel 3.** Lapse esimese eluaasta jooksul primaarsetele immuunpuudulikkustele viitavad ohumärgid

1. Suu seeninfektsioon, krooniline diarröa või kaaluübe puudulikkus esimesel elukuul
2. Korduvad bakteriaalsed, oportunistlikud või viirusinfektsioonid
3. Pneumoniit, mis ei parane
4. Naha ulatuslikud muutused nagu lööbed koos erütrodermia või ekseemiga, mis tavapärase raviga ei parane
5. Hiline nabaväadi irdumine (> 30 päeva)
6. Hepatosplenomegalia, lümfadenopaatia
7. Südame kaasasündinud defektid, eriti konotrunkaalsed südamerikked
8. Perekonnaanamneesis primaarne immuunpuudulikkus või imiku surm
9. Laboratoorses analüüsis:
  - lümfopenia (< 3400 lümfotsüüdi µL kohta) või
  - teised tsütopeniad või leukotsütoos ilma infektsioonita või
  - immuunglobuliin M-i (IgM) hulk < 0,2 g/L või
  - IgA < 0,05 g/L või
  - hüpokaltseemia
10. Tuumuse puudumine röntgenipildil

likkusega kulgevate haiguste korral esineb tavaliselt IgG defitsiit koos IgA ja vahel ka IgM-i antikehade puudulikkusega. Selektiivne IgA-puudulikkus on levinuim antike-

hapuudulikkus, mille puhul puudub ainult üks immuunglobuliinide põhiklassidest (8). Üldistades võib öelda, et kaasasündinud B-rakkude defitsiidi või düsfunktsiooni korral haigestub patsient tihti bakternakkestesse ning infektsioonide raskus võib ulatuda korduvatest sinusiitidest, kesk-kõrvapõletikest ja kopsupõletikest tõsiste invasiivsete infektsioonideni (6, 11). Haigusnähud ilmnevad tavaliselt pärast kuendat elukuud, kui emalt saadud IgG antikehade hulk on oluliselt vähenenud. B-rakulise häire puhul võib esineda ka mitteinfektsioos-seid tüsistusi nagu lümfoproliferatsioon (lümfadenopaatia, hepatosplenomegalia ja interstitsiaalne kopsuhaigus), autoimmuunsus ning maliigsed kasvaja (6). IgA defitsiidi korral on patsiendid tihti, kuni 80%-l juhtudest, asümptoomsed, ülejäänutel väljendub antikehade defitsiit hingamisteede korduvate infektsioonide põdemisena. Neil patsientidel võib olla ka autoimmuunhaigusi, allergiaid ja kasvaja (8, 12). Selektiivne IgM-i puudulikkus on aga oluliselt harvem PID, mille korral põevad patsiendid tihti mõnda autoimmuunhaigust, neist enim süsteemset erütematooset luupust, või nad haigestuvad korduvalt või raskelt (tavaliselt hingamisteede) infektsioonidesse (13).

T-rakkude defitsiidi korral võivad raske kuluga infektsioone tekitada oportunistlikud mikroorganismid, näiteks *Pneumocystis jirovecii*, viirused (tsütomegaloviirus, adenoviirus, *molluscum contagiosum*, patogeensed elusvaktsiinidest), seened (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*), püogeensed ja mükobakterid ning parasiidid (*protozoa* ja helmindid) (6, 11). Neil patsientidel ilmneb ka tihti autoimmuunseid häireid, eriti enteropaatiat, põletikulist soolehaigust, autoimmuunset tsütopeeniat ja eksematooset löövet (6, 10).

Rasket kombineeritud immuunpuudulikkust ehk üht kõige eluohtlikumat kaasasündinud immuunpuudulikkust iseloomustab T-rakkude ja osal haiguse alatüüpidel ka B- ning NK-rakkude puudumine või düsfunktsioon, mistõttu on häiritud nii rakuline kui ka humoraalne immuunsus (3, 11). Raskele kombineeritud immuunpuudulikkusele viitavad haigustunnused esimesel eluaastal on krooniline diarröa, kaaluübe puudulikkus, nahalööbed ja oportunistlike tekitajate põhjustatud infektsioonid (6, 8). Vähene kaaluübe on

tingitud tavaliselt gastrointestinaaltrakti infektsioonidest, mis on tekitanud soolehata atroofia, malabsorptsiooni ja kroonilise diarröa (11). Imikul võib esineda limaskestade ja naha kandidiaasi ning teisi mukokutaanseid infektsioone (4, 11). Võib tekkida ka erütrodermia, mis meenutab siirik-peremehe-vastu-haigusreaktsiooni (*graft versus host disease*), millega mõnikord kaasnevad patoloogilised nihked maksafunktsiooni hindavates analüüsides. Sellise siirik-peremehe-vastu-reaktsiooni-sarnase lööbe tekke põhjuseks on emalt raseduse ajal üle kandunud lümfotsüüdid, mida raske kombineeritud immuunpuudulikkusega imiku immuunsüsteem ei suuda oma mittefunktsionaalsete või arvuliselt vähest T-rakkudega tõrjuda, ja nii jäävad emalt pärit võõrad lümfotsüüdid imiku kehasse kлонаalselt paljunema, infiltrerides nahka ja tekitades löövet (3, 11).

Fagotsüütide vähesus või funktsioonihäire tähendab seda, et immuunsüsteemi üks esimestest kaitseliinidest on nõrgenenud, sest patogeene fagotsüteerivaid ning neid proteolüütiliste ensüümidega hävitavaid rakke on vähe või nad on defektsed. Fagotsüütidega seotud primaarsed immuunpuudulikkused klassifitseeritakse häirete alusel neljaks: kongenitaalsed neutropeenid, mis on seotud luuüdi müeloidse rakkude küpsemishäirega; fagotsüütide oksüdatiivse purske häired (nt krooniline granulomatoostõbi); fagotsüütide liikuvushäired (nt leukotsüütide adhesioonidefekt); ning muud immuunsüsteemi mittelümfotsütaarsed defektid, mis on tingitud ebanormaalsest fagotsüütide funktsioonist, kui sellega ei kaasne oksüdatiivse purske häiret (nt GATA2-valgu defitsiit) (6). Fagotsüütide defektiga patsient haigestub tavaliselt naha, hingamisteede või lümfisõlmede püogeensesse bakter- ja seeninfektsioonidesse. Nakkuskolle võib esineda ka sügaval organites. Ühe tuntuima fagotsüütide häire – kroonilise granulomatoostõve (*chronic granulomatous disease*) – korral on iseloomulik, et infektsioone põhjustavateks patogeenideks on *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Francisella philomiragia*, *Mycobacteria*, *Candida albicans*, *Nocardia spp.*, *Salmonella spp.*, *Chromobacterium violaceum*, *Granulibacter bethesdensis* ja *Aspergillus*'e invasiivsed tüved (4, 6, 8, 14). On täheldatud, et fagotsüütide häirega

patsientidel paranevad haavad halvasti või väga aeglaselt (4). Ka autoimmuunhaiguse ebatavalise kulu või mitme autoimmuunhaiguse üheaegsel esinemisel peaks mõtlema fagotsütoosi häirete võimalikkusele (8).

## IMMUUNPUUDULIKKUSTE DIAGNOOSIMINE

Primaarsete immuunpuudulikkuste varajane diagnoosimine on oluline, et vähendada haigusest tingitud tüsistusi ja suremust, sest mitme PIDi raskema vormi korral on varajase diagnoosimise puhul võimalik tervistav ravi (15). Immuunpuudulikkuste kergemad vormid võivad tihti jääda lapsepõlves diagnoosimata, vaatamata infektsioonide korduvale põdemisele. Osa PIDde avaldub aga alles täiskasvanueas – on leitud, et isegi kuni 60%-l PIDiga patsientidest on haigus diagnoositud täiskasvanueas (8).

Eespool kirjeldatud sümptomite ja ohumärkide esinemisel peaks PIDi-kahtlusega patsiendilt võtma uuringuks vereproovi, et teha hemogramm koos 5osalise leukogrammiga. Erilise tähelepanuga peaks jälgima vererakkude, eriti leukotsüütide alaklasside absoluutarve ning suhteid (6, 8). Lümfopenia kliinilises veres võib olla esmane viide võimalikule rakulise immuunsuse puudulikkusele, kuigi see pole spetsiifiline muutus. Ometi ei välista normaalne valgete vererakkude hulk PIDi, sest kuigi lümfotsüütide koguhulk võib olla referentsväärtuse piires, võivad olla mõned nende alaklassid puudulikud või düsfunktsionaalsed (11). Seega on oluline määrata voolutsütomeetria abiga perifeerse vere lümfotsüütide alaklassides esinevate rakkude hulk ja vajaduse korral nende reaktsioon mitogeenidele (8, 11, 16). Näiteks klassikalisele raskele kombineeritud immuunpuudulikkusele on iseloomulik, et T-rakkude koguhulk vereproovis on vähem kui 300 raku mikrolitri kohta, T-rakkude vastus mitogeenidele puudub ja naiivseid T-rakke on vähe või need puuduvad (6, 16).

Peale T-rakkude võivad raske kombineeritud immuunpuudulikkuse korral puududa ka funktsionaalsed B- ja NK-rakud (3). B-rakkude puudulikkuse kahtluse korral peaks hindama IgG, selle alaklasside, IgA, IgM-i, IgE ja IgD antikehade hulka veres. Kui antikehade väärtused jäävad normi piiridesse, kuid PIDi-kahtlus on endiselt seotud antikehadega, peaks hindama spet-

siifiliste antikehade tiitrit enne ja pärast vaktsineerimist valgulist antigeeni (nt teetanuse toksoid) või polüsahhariidseid antigeene sisaldavate vaktsiinidega. Paljude B-rakuliste PIDide korral on antikehade reaktsioon vaktsiinile nõrk või puudulik (8).

Granulotsüütide oksüdatiivse funktsiooni häire kahtluse korral saab uurida neutrofiilide funktsiooni stimulatsioonitestidega. Nikotiinamiidadeniindinukleotiidfosfaadi (NADPH) funktsioonist ehk granulotsüütide võimest hävitada organismi tunginud haigustekitajaid annavad ülevaate nitrosinise tetrasooli test ja dihüdrorodamiini voolutsütomeetriline test, mida tehakse kroonilise granulomatoostõve kahtlusega patsientidele (14).

Suurel osal primaarsetest immuunpuudulikkustest on monogeneetiline põhjus ning tänu sellele saab tavaliselt neid kinnitada geneetilise testimisega. Geenidefkti kindlakstegemine võimaldab pakkuda patsiendile optimaalset ravi ja hinnata tema prognoosi (8).

Raskete kaasasündinud immuunpuudulikkuste (k.a SCID) varajaseks avastamiseks on mitmes riigis, sealhulgas USAs, Uus-Meremaal, Iisraelis, Saksamaal ja Rootsis, võimalik teha vastsündinutele sõeltest (17). Sõeltesti proovimaterjaliks kasutatakse vastsündinu kuiva veretäppi, mille DNAST hinnatakse polümeraasi ahelreaktsiooni abil kas ainult T-raku retseptori väljalõikamise ringe (*T-cell excision circles*, TREC) või osas riikides ka kerge kapa-ahela väljalõikamise ringe (*kappa light chain excision circle*, KREC) (15, 17). TRECde väike hulk või puudumine proovimaterjalis annab märku T-rakkude vähesusest ja KRECde vähene kogus viitab B-rakkude defitsiidile ning kummagi leiu korral on vaja teha edasisi uuringuid haiguse täpsustamiseks (17).

Sõeltesti kasutavates riikides on nüüd võimalik vastsündinutel diagnoosida nii rasket kombineeritud immuunpuudulikkust kui ka teisi T-rakulisi (ja osas riikides ka mõnesid B-rakulisi) PIDe enne, kui neil ilmnevad nn klassikalised immuunpuudulikkuse kliinilised väljendused korduvate infektsioonide, nende tüsistuste ja kaaluübe puudulikkusena (17). Oluline on ka see, et sõeltesti tegevates riikides, kus vaktsineeritakse vastsündinuid *Bacillus Calmette-Guerin*'i (BCG) elusvaktsiiniga, oodatakse skriiningu tulemus ära enne vaktsineerimist BCGga (15).

## RAVIVÕIMALUSED

Primaarsete immuunpuudulikkuste ravi on mitmetahuline ning sõltub konkreetsest PIDi vormist. Ravi hõlmab nii toetavaid kui ka tervistavaid meetodeid. Parema prognoosi tagamiseks on PIDi ravi vaja alustada võimalikult varakult (8).

Raske kombineeritud immuunpuudulikkuse näitel kuulub toetava ravi hulka antibiootiline, antiviraalne ja antifungaalne profülaktika ning olemasolevate infektsioonide agressiivne ravi. Infektsioonide ravimisel peab kindlasti meeles pidama, et patsiendil võib infektsiooni tekitada ebatavaline patogeen. Samuti on raske kombineeritud immuunpuudulikkusega patsientidel vaja immuunglobuliinide asendusravi (8, 18). Tsütomegaloviiruse (CMV) suhtes negatiivne ema võib jätkata raske kombineeritud immuunpuudulikkuse kahtlusega lapse imetamist, kuid CMV-positiivne ema ei tohiks seda teha, et vältida CMV-infektsiooni ülekandumist lapsele rinnapiima kaudu (11).

Elusvaktsiinid nagu BCG, imikule mõeldud rotaviirusvaktsiin, leetrite-mumpsipunetiste-vaktsiin ja suukaudne polioviirusvaktsiin on raske kombineeritud immuunpuudulikkusega lastele vastunäidustatud, sest need võivad viia dissemineerunud ja surmava infektsioonini (8). Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib raske kombineeritud immuunpuudulikkusega patsientidele manustada riikliku vaktsineerimiskava kohaselt, kuid patsientide immuunvastus vaktsiinidele võib olla suboptimaalne (6, 8).

Kui patsient vajab transfusioone, peab olema kindel, et verepreparaadid on kiiritatud, CMV-negatiivsed ja leukotsüüdivabad (18). PIDi autoimmuunse avaldumise korral kasutatakse spetsiifilisi immuunmoduleerivaid preparaate (10).

B-rakulise immuunpuudulikkuse põhiline ravimeetod on immuunglobuliinide intravenoosne või subkutaanne asendusravi. Kui patsiendil on esinenud korduvaid infektsioonhaigusi, siis tuleb raviskeemi lisada ka profülaktiline antibiootikum (mis on tõhus ka *S. pneumoniae* ja *H. influenzae* suhtes) ja vajaduse korral profülaktiline seenevastane ravim (4, 8).

Fagotsüütidega seotud PIDide ravi algab tavaliselt olemasoleva infektsiooni ravimisest antibiootiliste või seenevastaste ainetega. Infektsioonivabal perioodil soovi-

tatakse profülaktika eesmärgil manustada antibiootikume ja antifungaalseid ravimeid. Kroonilise granulomatoostõve ravis on kasutatud tsütokiinide asendusravi (nt gammainterferooni asendust) ja vereloome tüvirakkude siirdamist (8, 14). Fagotsüütidega seotud ja neutropeeniaga kulgevate PIDide ravis manustatakse patsientidele granülotsüütide kolooniati stimuleerivat faktorit (4).

Mitme primaarse immuunpuudulikkuse, k.a raske kombineeritud immuunpuudulikkuse ja kroonilise granulomatoostõve tervistava ravi valikmeetod on vereloome tüvirakkude siirdamine (8). Siiratud tüvirakud diferentseeruvad retsiipiendis funktsionaalseteks vereloomerakkudeks ning aitavad taastada immuunsüsteemi normaalse toimimise. Siirdamiseks sobivad tüvirakud eraldatakse sobiva doonori luuüdist, perifeersest verest või nabavädi verest (15). Tüvirakkude doonoriks on kas HLA-identne pereliige või registrist leitud sobiv doonor. HLA-haploidne sugulane sobib doonoriks juhul, kui siiratakse tema luuüdist või perifeersest verest eraldatud tüvirakke ning materjali hulgast on eemaldatud T-rakud.

Vereloome tüvirakkude siirdamine tuleb teha patsiendile võimalikult vara, sest näiteks raske kombineeritud immuunpuudulikkuse puhul on parimaid ravitulemusi saadud lastel, kellele siirdamine on tehtud enne 3,5 kuu vanuseks saamist (võrreldes lastega, kellele tehti transplantatsioon hiljem ning kelle viie aasta elulemus oli vastavalt 94% ja 69%) (19). Ravi edukust mõjutavad ka mitmed patsiendiga seotud tegurid. Näiteks on tulemused paremad olnud patsientidel, kelle üldseisund oli enne siirdamist hea ja kellel puudusid infektsioonid või nendest oldi siirdamise ajaks paranenud (16).

Maaailma esimene edukas vereloome tüvirakkude siirdamine PIDiga patsiendile tehti 1968. aastal (20). Algselt oli tegu ravimeetodiga, mille järel oli haigestumus ja suremusrisk suur, kuna ei osatud ennetada siirdamisjärgseid tüsistusi. Aja jooksul on aga kasutusele võetud paremad HLA tüpiseerimise vahendid, laienenud on doonorite valik ja seeläbi sobilike tüvirakkude saamise võimalus. Osatakse ka paremini siirdamise eel arvesse võtta primaarse immuunpuudulikkuse põhjuseks olevate geenide defekte, patsiendi siirdamiseelset seisundit ja ravida

võimalikke siirdamisjärgseid tüsistusi (19, 21). Nii on viie aasta elulemus tõusnud 56%-lt (enne 1995. aastat siirdamise läbinud patsientidel) 70%-ni (tänapäeval) ning sõltuvalt patsiendi paremast siirdamiseelsest seisundist ja nooremast siirdamisaegsest vanusest isegi 90%-ni (22).

Vereloome tüvirakkude siirdamisega võivad aga ka tänapäeval kaasneda tüsistused, millest suurem osa ilmnevad siirdamisjärgse aasta jooksul ja on enamasti seotud kas infektsioonide, siirik-peremehe-vastureaktsiooni või autoimmuunsete reaktsioonidega. Olulisteks siirdamisjärgseteks probleemideks võivad olla oportunistlike viiruste (nt Epstein-Barri viirus, CMV) põhjustatud infektsioonid ja mitteinfektsioossed kopsukahjustused, sest need on olnud siirdamise läbinud patsientide surma peamiseks põhjuseks (19).

Siirik-peremehe-vastureaktsiooni puhul ründavad doonori T-rakud retsiipiendi rakke, mille peamise koosobivuskompleksi antigeenid nad ära tundsid. Selle reaktsiooni ärahoidmiseks manustatakse patsientidele immuunsupressiivseid ravimeid (21). Äge ja krooniline siirik-peremehe-vastureaktsioon on sage vereloome tüvirakkude siirdamise järgne tüsistus (18). Autoimmuunsetest häiretest täheldatakse enim autoimmuunse hemolüütilise aneemia esinemist. Siirdamise läbinud raske kombineeritud immuunpuudulikkusega patsientidel on hilistüsistustena kirjeldatud ka kasvuhäireid, kroonilisi gastrointestinaalseid probleeme nagu diarröa ja kehv toitumus, sinopulmonaalseid infektsioone ning inimese papilloomiviiruste põhjustatud kroonilise kuluga infektsioone (22).

Kuigi vereloome tüvirakkude siirdamine on sagedasim tervistav ravimeetod, on olemas ka teisi raviviise, näiteks adenosiindeaminaasi defitsiidiga raske kombineeritud immuunpuudulikkuse vormi raviks kasutatakse ensüümide asendamist ja geeniteraapiat (3, 15). Geeniteraapia suudab mitmete raskete PIDi-vormide ravis pakkuda konkurentsi vereloome tüvirakkude siirdamisele (1).

Täieliku DiGeorge'i sündroomi ehk kromosoom 22q11.2 deletsiooni sündroomi korral, mil tuumuse aplaasia tõttu on patsiendil täielik T-rakuline immuunpuudulikkus, annab häid ravitulemusi tuumuse siirdamine (4).

## RASKE PRIMAARSE IMMUNPUUDULIKKUSE TÕTTU ELUNDISIIRDAMISE LÄBINUD EESTI PATSIENDID

Primaarse immuunpuudulikkuse tõttu siirdamise läbinud Eesti patsientide andmed ulatuvad aastasse 2013, kui vastsündinud poisil diagnoositi DiGeorge'i sündroom koos tuumuse täieliku aplaasiaga. Tema on seni ainus, kellele on tehtud tuumuse siirdamine. Teistele patsientidele (vt tabel 4), kellel diagnoositi mõni muu raske immuunpuudulikkuse vorm ning kelle haiguse puhul on vereloome tüvirakkude siirdamine uuringute põhjal tõhusaks osutunud, on tehtud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. Siirdamised Eesti patsientidele on tehtud Ühendkuningriigis ja Soomes.

Raske kaasasündinud immuunpuudulikkuse diagnoosini viisid T-rakulise PIDiga patsientide puhul *Bacillus Calmette-Guerin*'i elusvaktsiiniga vaktsineerimise järgne põletik (BCGiit), CMV ja *Pneumocystis jirovecii* infektsioonide pödemine. Omenni sündroomile viitasid tüüpiline lööve, kaaluiibe puudulikkus ja hepatiidi lisandumine. Kroonilise granulomatoostõve iseloomulikud avaldused olid generaliseerunud BCGiit ja *Salmonella spp.* infektsioon. Esimeseks vihjeks PIDi suhtes võib olla ka mõni sündromaalse patoloogia näht, näiteks DiGeorge'i sündroomiga patsiendil tekkinud hüpokaltseemia. PIDi-vormidega lastel ilmneb sageli kaaluiibe puudulikkus.

Ülevaade Eestis siirdamiseni viinud PIDiga patsientidel esinenud peamistest sümptomitest on näidatud tabelis 4. Tabelis esitatud sümptomite kõrval hinnati ka teiste klassikaliste PIDi tunnuste olemasolu, võttes aluseks Jeffery Modelli Sihtasutuse 10 ohumärki. Leiti, et kõikidel patsientidel esines enam kui kaks ohutegurit, mis viitasid PIDi olemasolule, kuid esmaseks oluliseks ohuteguriks, mida tuleks märgata, on eelkõige infektsioonide korduv, raske ja/või ebatavaline pödemine.

Kõik siirdamise läbi teinud patsiendid on elus ja kuus last kaheksast saavad praegu käia lasteaias või koolis. Kolmel patsiendil esines pärast siirdamist hilistüsistusi. Tuumuse siirikuga patsiendil tekkisid pärast transplantatsiooni autoimmuunsed seisundid – türeoidiit, trombotsütopeenia ja neutropeenia – ning granulomatoos-lümfotsütaarse interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtlus. Vereloome tüvirakkude siirdamise

**Tabel 4.** Primaarse immuunpuudulikkuse tõttu siirdamise läbinud Eesti patsiendid

Sugu	Diagnoos	Primaarse immuunpuudulikkusega seotud geenidefekt	Vanus diagnoosimisel	Esimesed sümptomid	Diagnoosini viinud sümptomid	Ravi	Vanus siirdamise ajal	
1	M	Krooniline granulomatoos-tõbi	X-liiteline, NADPH oksüdaasi defekt	2 aastat 5 kuud	Nahainfektsioon (2 kuud), BCGiit (4 kuud)	Raske <i>Salmonella</i> -infektsioon	HSCT	4 aastat 7 kuud
2	M	DiGeorge'i sündroom	22q11 deletsioon	1 kuu	Hüpokaltseemia, toitmisraskused; VSD, avatud ovaalmulk	Tuumuse puudumine, nahalööve, hingamispuudulikkus, krooniline aspiratsioon	Tuumuse siirdamine	4 kuud
3	N	SCID – artemisvalgu ja komplemendisüsteemi puudulikkus	<i>DCLRE1C</i> mutatsioon, komplemendi H-faktori defekt	8 kuud	Lööve	Kõhulahtisus, alates 6. elukuust kaaluiibe-puudulikkus, BCGiit, abstsess reiel	HSCT	1 aasta 2 kuud
4	M	Krooniline granulomatoos-tõbi	X-liiteline, NADPH oksüdaasi defekt	4 kuud	Luumurruga osteomüeliit	Generaliseerunud BCGiit, tuumuse abstsessid	HSCT	10 kuud
5	M	Omenni sündroom	<i>RAG1</i> geeni mutatsioon	1 kuu 21 päeva	Lööve	Lööve, kaaluiibe puudulikkus, hepatiit	HSCT	5 kuud
6	M	XHIGM	CD40 ligandi defitsiit	4,5 kuud	Kaaluiibe-puudulikkus, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia	Kaaluiibe puudulikkus, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia, CMV vireemia	HSCT	1 aasta 7 kuud
7	N	CID – kõhrede ja juuste hüpoplaasia sündroom	<i>RMRP</i> geeni defekt	7 kuud	Alates 1,5 kuu vanusest korduvad otiidid/infektsioonid	Otiidid, erinevad viirusnakkused	HSCT	2 aastat 1 kuu
8	M	ADA-SCID	ADA defitsiit	3 kuud	Kõha, hingamispuudulikkus	CMV bronholiit ja hepatiit, kaaluiibe-puudulikkus	HSCT	1 aasta

XHIGM – X-liiteline hüper-IgM-sündroom; NADPH – nikotiinamiidadeniindinukleotiidfosfaat; CMV – tsütomegaloviirus; VSD – vatsakeste vaheseina defekt (*ventricular septal defect*); ADA – adeniindeaminaas; RMRP – *RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease*; HSCT – vereloome tüvirakkude siirdamine; SCID – raske kombineeritud immuunpuudulikkus; BCGiit – *Bacillus Calmette-Guerin*'i elusvaktsiiniga vaksineerimise järgne põletik

läbinud patsientidest toimus ühel kroonilise granulomatoostõvega lapsel siiriku äratõuge ning temale tehti ka teine vereloome tüvirakkude siirdamine. Teisel kroonilise granulomatoostõvega patsiendil tekkis kuus kuud pärast vereloome tüvirakkude siirdamist autoimmuunne hemolüütiline aneemia ning kerge türeoidiit.

Adeniindeaminaasi defitsiidiga raske kombineeritud immuunpuudulikkusega lapsel tekkis vahetult enne siirdamist BCGiit, mis pole seega vereloome tüvirakkude siirdamise järgne tüsistus, kuid see on oluline ära mainida, kuna BCGiit jäi püsima ka pärast tüvirakkude siirdamist ning patsient vajab BCGiidi ravi tuberkuloos-

sivastaste preparaatidega üle aasta pärast siirdamist.

Raske kombineeritud immuunpuudulikkusega artemisvalgu häirega patsiendil kaasnes komplemendisüsteemi H-faktori mutatsioon, mistõttu tal tekkis pärast siirdamist atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom, arenes krooniline neerupuudulikkus ning sellest tingitud hüpertensioon.

Pärast siirdamist tehti seitsmele patsiendile kuni ühe aasta jooksul regulaarselt intravenooset immuunglobuliini asendusravi. Kolm kuud pärast asendusravi lõpetamist tehti patsientidele diagnostilised vaksineerimised, millele adekvaatse antikehade vaste järel immuunglobuliini

asendusravi ei jätkatud. Kaks patsienti, DiGeorge'i sündroomiga ning autoimmuunset hemolüütilist aneemiat põdev kroonilise granulomatoostõvega patsient, saavad siiani intravenooset immuunglobuliini asendusravi.

Kõigist siirdamise läbinud raske kaasa-sündinud immuunpuudulikkusega lastest on kuus patsienti vaktsineeritud riiklikus kavas ettenähtud vaktsiinidega ning peale nende on enamik neist saanud ka igaaastase gripivaktsiini ja surmatud patogeene sisaldava pneumokokivaktsiini. Kahele immuunglobuliinravi saavale patsiendile pole veel riiklikus immuniseerimiskavas olevaid vaktsiine manustatud.

## KOKKUVÕTE

Primaarsed immuunpuudulikkused on heterogeensed haigused, mille põhjuseks on erinevad immuunsüsteemi arengu- ja funktsioonihäired. Primaarse immuunpuudulikkuse sümptomid võivad olla kerged ning selle tõttu võib diagnoos hilineda, kuid osa raskemate juhtude korral tekivad imikul rasked, korduvad ja/või oportunistlikud infektsioonid, mis võivad viia õigeaegse diagnoosi ja ravita tõsiste komplikatsioonide ning ka imiku surmani. Lisaks infektsioonidele võivad primaarsele immuunpuudulikkusele viidata kaalu- ja puudulikkus, ebatavaline ja ravile raskesti alluv nahalööve, hepatosplenomegalia, tsütopeeniad, teadaolev primaarne immuunpuudulikkus perekonnanamneesis, tüümuse hüpo- või aplaasia ja granulomatoossed või autoimmuunsed protsessid. Rasked primaarsed immuunpuudulikkused vajavad varajast diagnoosimist, kuna võimaliku tervistava ravi – vereloome tüvirakkude siirdamise – puhul on ravitulemused parimad, kui see on tehtud võimalikult varakult ja enne elundikahjustuse teket. Eestis on viimaste aastate jooksul vajanud primaarsete immuunpuudulikkuste tõttu vereloome tüvirakkude siirdamist seitse ja tüümuse siirdamist üks laps. Kõigil patsientidel on siirdamine andnud lisaks elu säilimisele ka elukvaliteedi olulise paranemise.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses ülevaateartikliga.

## TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad Aleksander Maastikku keelenõuannete eest.

## SUMMARY

### Primary immunodeficiencies and therefore transplanted patients in Estonia

Minna Joor<sup>1</sup>, Tiia Voor<sup>2,3</sup>, Silvi Plado<sup>4</sup>, Kristi Lepik<sup>5</sup>

Primary immunodeficiencies (PID) are a group of congenital disorders that are caused by different defects in immune system development and function. The symptoms of these diseases can be mild and the diagnosis belated, but in more serious cases an infant can have some serious or prolonged infections with opportunistic or atypical pathogens, that can lead to complications and even to the infant's death. Besides infections, there are other signs which can lead to the suspicion of PID-s, for example, the failure to thrive, serious skin rashes, hepatosplenomegaly, family anamnesis of PID, cytopenias, thymus aplasia or hypoplasia, granulomatous or autoimmune processes. Severe PID-s require an early diagnosis, as the results of one possible curative treatment with HSCT (hematopoietic stem cell transplantation) is shown to be best if patient with severe combined immune deficiency has been treated with HSCT before the age of 3,5 months. In Estonia, seven children have needed HSCT and one child needed thymus transplant during last nine years. In all patients HSCT has provided a significant improvement in health and quality of life.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Pai SY. Treatment of primary immunodeficiency with allogeneic transplant and gene therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019:457–65.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol* 2022;24:1–35.
3. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. Severe combined immunodeficiency—an update. *Ann NY Acad Sci.* 2015;1356:90–106.
4. Raje N, Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin* 2015;35:599–623.
5. Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:577–87.
6. Knight V, Heimall JR, Chong H, et al. A toolkit and framework for optimal laboratory evaluation of individuals with suspected primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3293–307.
7. Velbri S. *Immunoloogia*. Tallinn:Valgus; 1982.
8. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:1–2.
9. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:588–94.
10. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:851.
11. van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. *Eur J Pediatr* 2011;170:561–71.

<sup>1</sup> student, Faculty of Medicine, University of Tartu,  
<sup>2</sup> Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,  
<sup>3</sup> Department of Paediatrics, University of Tartu,  
<sup>4</sup> Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia,  
<sup>5</sup> Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Minna Joor  
 minna.joor@ut.ee

Keywords: primary immunodeficiency, hematopoietic stem cell transplantation



12. Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc* 2019;6.
13. Ni J, Zhang J, Chen Q, Chen Y, Liu J. The epidemiology and clinical features of selective immunoglobulin M deficiency: A single-center study in China. *J Clin Lab Anal* 2020;34.
14. Roos D, de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 2014;175:139–49.
15. Kobrynski LJ. Newborn screening in the diagnosis of primary immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022;63:9–21.
16. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014;371:434–46.
17. Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:417–26.
18. Chinn IK, Shearer WT. Severe combined immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:671–94.
19. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long-term outcomes. *Immunol Res* 2011;49:25–43.
20. Gennery AR, Lankester A; Inborn Errors Working Party (IEWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Long term outcome and immune function after hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency. *Front Pediatr* 2019;7:381.
21. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr* 2019;7:295.
22. Heimall J, Cowan MJ. Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:1029–40.

## Vähene vedelikutarbimine soodustab krooniliste haiguste teket, enneaegset vananemist ja enneaegset surma

USAs käigus oleva ateroskleroosi levimuse uurimisprogrammi raames kontrolliti hüpoteesi vähema vedelikutarbimise mõju kohta krooniliste haiguste tekkele, vananemisele ja suremusele.

Uuringu valimi moodustas 15 792 inimest, kes arvati uuringurühma aastatel 1987–1989 vanuses 45–66 aastat ja keda jälgiti regulaarselt 25 aasta vältel. Nende vedelikutarbimise üle otsustati vere naatriumisalduse alusel. Organismi veebilanssi reguleerivad olulisemate teguritena janu- ja antidiureetiline hormoon,

mis käivituvad vere osmootse rõhu muutudes. Viimane on eelkõige määratud naatriumi ja glükoosi sisaldusega veres. Seega viitab naatriumisalduse (normiväärtus 135–146 mmol/L) suurenemine veres veepuudusele organismis. Vaatlusaluste bioloogilise vanuse üle otsustati 15 biomarkeri põhjal, mis iseloomustavad kardiovaskulaarse ja hingamissüsteemi, neerude, ainevahetuse ja immuunsüsteemi seisundit ning mis teadaolevalt muutuvad seoses eaga.

Uringust selgus, et vere naatriumisaldus normväärtuse ülemisel piiril (142 mmol/L või enam) keskeas seondus hilisemas eas suurenenud riskiga haigestuda kroonilistesse haigustesse või nooremas eas surra, samuti kiirenenud bioloogilise vananemisega

(riskisuhted HR vastavalt 1,39; 1,21; 1,50). Kalendaarse vanusega võrreldes suurem bioloogiline vanus seondus suurenenud krooniliste haiguste riskiga (HR 1,70) ja riskiga surra nooremas kalendaarses eas (HR 1,59).

Uuringus ilmses, et vere naatriumisaldus normväärtuse ülemisel piiril keskeas osutab optimaalsest vähemale organismi veega varustatusele ning kiirendab bioloogilist vananemist, riski haigestuda kroonilistesse haigustesse ning surra nooremas eas.

## REFEREERITUD

Dmitrieva NI, Gagarin A, Liu D, Wu CO, Boehm M. Middle-age high normal serum sodium as a risk factor for accelerated biological aging, chronic diseases, and premature mortality. *EBioMedicine* 2023 Jan;87:104404.

## LÜHIDALT