

# izbrana poglavja iz pediatrije

# 37

funkcijski somatski simptomi

funkcijske nevrološke motnje

celostna obravnava prirojenih in pridobljenih okvar  
imunosti



UNIVERZA  
V LJUBLJANI

**MF**

Medicinska  
fakulteta





Katedra za pediatrijo

# **IZBRANA POGLAVJA IZ PEDIATRIJE 37**

Urednik:  
prof. dr. Tadej Battelino, dr. med.

**FUNKCIJSKI SOMATSKI SIMPTOMI  
FUNKCIJSKE NEVROLOŠKE MOTNJE  
CELOSTNA OBRAVNAVA PRIROJENIH IN PRIDOBLENIH  
OKVAR IMUNOSTI**

Ljubljana, 2026

## IZBRANA POGLAVJA IZ PEDIATRIJE 37

Funkcijski somatski simptomi

Funkcijske nevrološke motnje

Celostna obravnava prirojenih in pridobljenih okvar imunosti

Urednik: prof. dr. Tadej Battelino, dr. med.

Recenzenti: prof. dr. Tadej Avčín, dr. med.

doc. dr. Jernej Brečelj, dr. med.

prof. dr. David Neubauer, dr. med.

doc. dr. Jasna Rodman Berlot, dr. med.

prof. dr. Zvonka Rener Primec, dr. med.

izr. prof. dr. Nataša Toplak, dr. med.

doc. dr. Mojca Zajc Avramovič, dr. med.

Lektorja: Jože Faganel, Polona Mlakar

Tehnični uredniki: izr. prof. dr. Primož Kotnik, dr. med.

doc. dr. Jernej Brečelj, dr. med.

Rok Kučan, dr. med.

Prelom in tisk: Garamond d.o.o.

Izdajatelj: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo

Založnik: Založba UL MF, Ljubljana, 2026

1. spletna izdaja

Dostopno na: <https://ebooks.uni-lj.si/ZalozbaUL/catalog/category/MF>

doi: 10.66183/9789616454759

Publikacija je brezplačna.

© Katedra za pediatrijo UL MF, 2026.



To delo je na voljo pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno-Brez predelav 4.0 Mednarodna licenca (CC BY-NC-ND 4.0).

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani  
COBISS.SI-ID 281006851  
ISBN 978-961-6454-75-9 (PDF)

Učbenik je s sklepom Katedre za pediatrijo UL MF opredeljen kot dopolnilno študijsko gradivo pri predmetu Klinična pediatrija (Enoviti magistrski študij medicine UL MF).

## AVTORJI

mag. **Aleksandra Aleksandrova Oberstar**, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana Center, Metelkova 9, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

prof. dr. **Tadej Avčin**, dr. med., Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Denis Baš**, dr. med., Služba za zdravstveno varstvo otrok in žensk, Zdravstveni dom dr. Julija Polca Kamnik, Novi trg 26, SI-1241 Kamnik, Slovenija

doc. dr. **Nina Battelino**, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Maša Bizjak**, dr. med., Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

doc. dr. **Jernej Breclj**, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Marija Burnik**, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana Moste-Polje, Prvomajska 5, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

asist. **Tita Butenko**, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

doc. dr. **David Gosar**, univ. dipl. psih., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva 20 in Oddelek za psihologijo, Filozofska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

asist. dr. **Simona Ivančan**, dr. med., Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

prof. dr. **Tanja Kersnik Levart**, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

doc. dr. **Lidija Kitanovski**, dr. med., Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

asist. mag. **Luka Kopač**, dr. med., Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, SI-3000 Celje, Slovenija

doc. dr. **Uroš Krivec**, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Dušanka Lepej**, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Gašper Markelj**, dr. med., Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Tatiana Miriam Marušič**, dr. med., Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Tamara Meško Hlastec**, univ. dipl. psih., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Borče Micev**, dr. med., Služba za otroško psihiatrijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

asist. **Gorazd Mlakar** dr. med., Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Helena Mole**, dr. med., Pediatrija Mole d.o.o, Pediatrična ambulanta Ig-Škofljica, Banija 4, SI-1292 Ig, Slovenija

doc. dr. **Gregor Nosan**, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

izr. prof. dr. **Gregor Novljan**, Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

prof. dr. **Rok Orel**, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

doc. dr. **Mirjana Perkovič Benedik**, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

asist. dr. **Tina Plankar Srovin**, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Lana Podlesnik**, dr. med., Ambulanta za otroke in šolarje Pedenjped, Maistrova 22, SI-2230 Lenart, Slovenija

**Mojca Primc**, dipl. fiziot., Služba za medicinsko rehabilitacijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Tadej Pungertnik**, dr. med., Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

doc. dr. **Jasna Rodman Berlot**, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

izr. prof. dr. **Rina Rus**, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Tjaša Šinkovec Savšek**, dr. med., Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Olga Točkova**, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gradiškova 10, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

izr. prof. dr. **Nataša Toplak**, dr. med., Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Sara Vatovec**, dipl. fiziot., Služba za medicinsko rehabilitacijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

asist. **Tina Vesel Tajnšek**, dr. med., Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

asist. dr. **Bernarda Vogrin**, dr. med., Ambulanta za otroke in šolarje Pedenjped, Maistrova 22, SI-2230 Lenart, Slovenija in Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Slomškov trg 22, SI-2000 Maribor, Slovenija in Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

doc. dr. **Mojca Zajc Avramovič**, dr. med., Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva 20, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

**Vesna Žličar**, univ. dipl. psih., Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, SI-3000 Celje, Slovenija

## KAZALO

### FUNKCIJSKI SOMATSKI SIMPTOMI

#### **Spremembe v razumevanju funkcijskih somatskih simptomov**

*Tamara Meško Hlastec* 11

#### **Disfunkcionalno dihanje pri otrocih in mladostnikih**

*Jasna Rodman Berlot, Mojca Primc,  
Sara Vatovec, Dušanka Lepej, Uroš Krivec* 25

#### **Funkcijske motnje prebavil**

*Jernej Brecelj, Rok Orel* 39

#### **Palpitacije in nekardiogena bolečina v prsih pri otrocih**

*Tatiana Miriam Marušič, Gorazd Mlakar* 55

#### **Otrok s funkcijskimi somatskimi simptomi v ambulanti primarnega pediatra**

*Denis Baš, Helena Mole* 75

### FUNKCIJSKE NEVROLOŠKE MOTNJE

#### **V prepletu telesnega in duševnega - funkcijska nevrološka motnja pri otrocih in mladostnikih**

*Borče Micev, Tita Butenko* 87

#### **Funkcijska motnja gibanja**

*Luka Kopač, Vesna Žličar* 103

#### **Funkcijski/disociativni napadi pri otrocih in mladostnikih**

*David Gosar, Mirjana Perković Benedik* 121

#### **Funkcijske nevrološke motnje v ambulanti primarnega pediatra**

*Marija Burnik, Aleksandra Aleksandrova Oberstar* 143

## CELOSTNA OBRAVNAVA PRIROJENIH IN PRIDOBLENIH OKVAR IMUNOSTI

<b>Razvoj imunskega sistema in imunske okvare pri otrocih</b> <i>Tadej Pungertnik, Tadej Avčin</i>	153
<b>Prepoznavna prirojenih okvar imunosti</b> <i>Gašper Markelj</i>	173
<b>Pridobljene motnje imunosti pri otrocih</b> <i>Mojca Zajc Avramovič</i>	179
<b>Genetika anafilaksije</b> <i>Tina Vesel Tajnšek, Simona Ivančan</i>	201
<b>Principi zdravljenja motenj imunskega sistema</b> <i>Maša Bizjak, Tadej Avčin</i>	215
<b>Motnje imunosti in cepljenje</b> <i>Tjaša Šinkovec Savšek, Gregor Nosan, Nataša Toplak</i>	233
<b>Kaj mora primarni pediater vedeti o motnjah imunosti?</b> <i>Bernarda Vogrin, Lana Podlesnik, Tadej Avčin</i>	245
<b>Motnje imunosti pri boleznih ledvic</b> <i>Gregor Novljan, Rina Rus, Tanja Kersnik Levart, Nina Battelino</i>	257
<b>Okvare kožne imunosti in sodobni koncepti pediatrične mastocitoze</b> <i>Olga Točkova</i>	275
<b>Rak in imunost pri otrocih</b> <i>Lidija Kitanovski, Tina Plankar Srovin</i>	295

# **FUNKCIJSKI SOMATSKI SIMPTOMI**



## **SPREMEMBE V RAZUMEVANJU FUNKCIJSKIH SOMATSKIH SIMPTOMOV**

*Tamara Meško Hlastec*

### **IZVLEČEK**

Funkcijski somatski simptomi (FSS) so pogosti pri otrocih in mladostnikih ter pomembno vplivajo na njihovo funkcioniranje in kakovost življenja. Kljub njihovi razširjenosti je bilo razumevanje teh simptomov v preteklosti pogosto nepopolno in zaznamovano z različnimi, pogosto enostranskimi razlagami. Tradicionalni modeli, kot sta disociativna in konverzivna teorija, so simptome razlagali predvsem kot posledico psiholoških procesov (npr. travma, potlačena čustva ali notranji konflikti). Takšni pristopi, podprti z dualističnim razumevanjem odnosa med telesom in umom, so pogosto prispevali k stigmatizaciji bolikov in zato k oteženemu sodelovanju med družinami in zdravstvenimi delavci. Sodobno razumevanje FSS temelji na biopsihosocialnem modelu, ki vključuje kompleksne interakcije med nevrobiološkimi, psihološkimi in okoljskimi dejavniki. Ključno vlogo ima model stresnega sistema, ki FSS razume kot posledico motene regulacije medsebojno povezanih telesno-možganskih sistemov, vključno z avtonomnim živčnim sistemom, hipotalamo-hipofizno (HPA) osjo in imunsko-vnetnimi procesi. Pri kroničnem ali ponavljajočem se stresu lahko pride do dolgotrajne aktivacije teh sistemov. To vodi v pojav telesnih simptomov, kot so bolečina, utrujenost ali motnje gibanja. Pomemben prispevek k razumevanju FSS nudijo tudi teorije napovednega procesiranja, ki pojasnjujejo, kako možgani na podlagi preteklih izkušenj ustvarjajo napovedi o telesnih stanjih. Kadar so te napovedi neustrezne in preveč usmerjene na zaznane grožnje, lahko prevladajo nad dejanskimi telesnimi signali, kar prispeva k vztrajanju simptomov.

### **UVOD**

Skozi čas in različne kulture so bili FSS predstavljeni z različnimi imeni in skontualizirani na različne načine. Ob soočanju zdravstvenega osebja s simptomi, ki niso bili razumljeni, so se brez jasne znanstvene podlage razvile različne teorije, zakaj do teh

simptomov prihaja. Šele od nedavna se na podlagi znanstvenih raziskav razvijajo nove teorije, ki so postavile znanstveno osnovano razumevanje FSS, kar prispeva k razvoju ustreznih načinov zdravljenja teh simptomov (1).

FSS pri otrocih, mladostnikih in seveda tudi odraslih so prisotni povsod po svetu - v ambulantnih in bolnišničnih okoljih. Študije, izvedene v evropskem prostoru kažejo na prevalenco med 4,1 % in 12,6 % otrok in mladostnikov (2, 3), ki v neki točki izpolnjujejo merila za postavitev diagnoze. Natančna ocena prevalence motnje sicer ni zelo zanesljiva, predvsem zaradi manj specifične narave simptomov in univerzalne izkušnje somatizacije, ki ne presega praga za opredelitev motnje (4). Ustrezno razumevanje nastanka in zdravljenja FSS je izrednega pomena za sam diagnostični proces, za odnos zdravstvenega delavca do otroka oz. mladostnika in njegove družine ter za sam potek bolezni in napoved izida. Pomembno je, da razumevanje nastanka FSS premaknemo iz »vse je v tvoji glavi«, k temu, da gre za motnjo, ki ima nevrobiološko osnovo in zahteva ustrezno pozornost zdravstvenega sistema ter nadaljnje zdravljenje.

FSS soznotraj dveh ključnih diagnostičnih klasifikacijskih sistemov *Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj* (DSM) in *Mednarodni klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov* (ICD) umeščeni v različne diagnostične kategorije in specialnosti, kar lahko pomembno otežuje enotno razumevanje in usklajeno obravnavo teh simptomov.

V prispevku zato uporabljamo izraz FSS kot krovni pojem, ki zajema različne oblike funkcijskih telesnih simptomov v različnih organskih sistemih, vključno s funkcijskimi nevrološkimi simptomi oziroma funkcijsko nevrološko motnjo (FNM), funkcijske gastroenterološke simptome, funkcijske bolečine v prsih itd. Takšna uporaba izraza sledi sodobnim integrativnim modelom, ki poudarjajo prekrivanje mehanizmov nastanka FSS ter njihovo pogosto klinično prehajanje med različnimi telesnimi sistemi (1).

## ZGODNEJŠE RAZLAGE FUNKCIJSKIH SOMATSKIH SIMPTOMOV

### Kartezijanski dualizem

Na obravnavo FSS pogosto vplivajo zakoreninjena prepričanja zdravstvenega osebja, ki izhajajo iz kartezijskega dualizma. V 16. stoletju je René Descartes opisoval koncept dualizma telesa in uma. V sodobnejšem času njegov koncept opisujejo tudi kot dogmo (5), saj ljudje to verujejo, kljub temu, da imamo v sodobni medicini dokaze, ki njegov koncept ovržejo. Tudi v današnjem času v medicini še zmeraj naletimo na mesotoma močno zakoreninjeno razločevanje uma od telesa in neustreznega razumevanja odnosa med njima (6, 7). Razdelitev zdravstvenega sistema v področja, ki zdravijo telo in ločena področja, ki zdravijo um predstavlja eno od glavnih omejitev za učinkovito zdravljenje FSS pri pediatrični (in tudi odrasli) populaciji (8). V vsakodnevni klinični praksi to pogosto pomeni, da otroci s FSS padejo v razpoko med enim in drugim. Pediatri so FSS, med katere spada tudi FNM, večinoma dojemali kot psihološko motnjo

(motnja uma), ki jo zaradi pomanjkanja fizične in medicinske osnove morajo zdraviti strokovnjaki s psihološkega/psihiatričnega področja. Obenem pa ti otroci niso izpolnjevali meril za vključitev v psihološko/psihiatrično obravnavo, saj so njihovi simptomi bili telesni. Družine so se tako znašle v začaranem krogu, saj nihče od strokovnjakov ni bil pripravljen prevzeti otroka in ga obravnati (1, 8).

Bolniki s FSS so k strokovnjakom s področja duševnega zdravja pogosto napoteni brez jasne razlage težav, kar si družine pogosto razlagajo na način, da si otrok simptome izmišlja (7). K nezaupanju v sistem in zdravnika pogosto prispeva tudi slabše sodelovanje med splošnimi zdravniki in psihiatri. Družine se pogosto čutijo nerazumljene in so razočarane, kar vodi v iskanje drugih mnenj in sprehajanje po zdravstvenem sistemu ter »lovljenje«  
diagnoz.

## **Disociativna in konverzivna teorija**

### *Disociativna teorija*

Janetova disociativna teorija (9, 10) je ena najstarejših razlag nastanka medicinsko nepojasnjenih simptomov po izpostavljenosti travmi. Po njegovem modelu se ob travmatskem dogodku spontano zoži pozornost, kar omeji sočasno procesiranje več senzoričnih kanalov. Informacije iz kanalov, na katere nismo osredotočeni, se kljub temu obdelujejo zunaj zavedanja. To disociativno obdelovanje informacij lahko vodi v t. i. *negativne disociativne simptome*, kot so izguba spomina, motoričnega nadzora ali somatosenzoričnih funkcij. Pojasnjuje tudi, da zoženje pozornosti ovira integracijo travmatičnih izkušenj v naš avtobiografski spominski sistem, zaradi česar so ti spomini manj dostopni zavestnemu nadzoru in se lahko ob zunanjih ali notranjih sprožilcih, ki nas spomnijo na travmo, nenadno aktivirajo. To se izraža kot t. i. *pozitivni disociativni simptomi*, ki vključujejo senzorične, motorične in čustvene fenomene, povezane s ponovnim doživljanjem travme. Kljub temu, da je teorija stara več kot stoletje, ohranja svoj vpliv in še danes sooblikuje razumevanje FSS. Sodobni koncepti disociacijo sicer večinoma obravnavajo kot normalen obrambni mehanizem ob preplavljajočem stresu. V okviru neodisociativnih teorij (Hilgard; Kihlstrom) se disociacija razume kot funkcionalna ločitev med implicitnimi in eksplicitnimi procesi, pri čemer lahko ekstremni stres poruši nadzor višjih kognitivnih sistemov nad senzorično-motoričnimi funkcijami, kar se klinično lahko izrazi kot FSS (9).

### *Konverzivna teorija*

Proti koncu 19. stoletja je Sigmund Freud, deloma kot odziv na Janetov model, predstavil koncept *konverzije*. V tem modelu so nepojasnjeni telesni simptomi predstavljeni kot obramba pred preplavljanjem negativnih čustev. Pojasnjuje, da možgani poskušajo zavestno doživljanje negativnih čustev uravnavati s potlačevanjem bolečih spominov, povezanih z izkušnjo travme. Kljub temu, da proces potlačevanja posameznika sprva ščiti pred preplavljajočimi se negativnimi občutki, pa se zato t. i. »psihična

energija«, ki jo ti neprijetni občutki povzročajo, ne more sprostiti na običajen način. Energetsko ravnovesje je porušeno, negativni afekt pa se spremeni (konvertira) v somatske simptome, ki so bili prisotni v času travmatske izkušnje ali pa jo simbolično predstavljajo. Glede na ta model lahko posameznik izrazi distress s telesnimi simptomi, na da bi se zavedal negativnih čustev ali konfliktov, ki so v ozadju teh simptomov. *Primarna korist* razvoja funkcijskih somatskih simptomov je v tem primeru obramba pred izrazito tesnobo. Ob tem se pogosto pojavlja navidezna neobremenjenost glede telesnih simptomov (fr. *la belle indifférence*). *Sekundarne koristi* pa predstavljajo pridobitev pozornosti ali pa izogibanje (npr. izogibanje službi, šoli itd.) (9). Na podlagi konverzivne teorije je dolgo veljalo prepričanje, da bolnikom ne smemo sporočiti diagnoze, saj bi prehitro soočenje bolnika s tem, da so konverzivni simptomi reprezentacija potlačene travme, bilo zanj preveč obremenjujoče. Za zdravnike je to pogosto predstavljalo razbremenitev, saj je pomenilo, da so se lahko izognili pogovoru o diagnozi, ki jim je povzročala nelagodje (17).

Kljub svojemu zgodovinskemu pomenu sta oba modela v osnovi omejena, saj temeljita predvsem na psihološki razlagi in ne vključujeta kompleksnih interakcij med možgani, telesom in okoljem. Sodobni pristopi zato FSS razumejo kot rezultat večplastnih procesov, ki vključujejo tako nevrobiološke kot psihološke mehanizme. V tem kontekstu se vse bolj uveljavlja razumevanje simptomov kot posledica motene regulacije telesnih sistemov, zlasti stresnega sistema, ki povezuje delovanje možganov in telesa ter igra ključno vlogo pri zaznavanju ogroženosti, uravnavanju čustev in telesnih odzivov.

Spremembe v razumevanju FSS se neposredno odsliskavajo tudi v razvoju diagnostičnih klasifikacij, ki vse bolj opuščajo tradicionalne, dualistične razlage in sledijo sodobnim, tj. integrativnim pristopom.

## SPREMEMBE V KLASIFIKACIJSKIH SISTEMIH

Prehod iz DSM-IV-TR v DSM-5 je prinesel pomembne konceptualne spremembe v razumevanju psihopatologije, zlasti na področju somatskih in travmatskih motenj (11). Med ključnimi spremembami je bila odprava kategorizacije somatoformnih motenj in uvedba nove diagnostične entitete motnja somatskih simptomov (angl. *somatic symptom disorder*), pri kateri se poudarek premakne z medicinske nepojasnenosti simptomov na prisotnost čezmernih misli, občutkov in vedenj, povezanih s somatskimi simptomi. S tem se klasifikacije oddaljujejo od dualističnega razumevanja telesa in uma ter se približujejo integrativnim modelom, ki FSS umeščajo v okvir medsebojnega delovanja nevrobioloških, psiholoških in telesnih procesov.

Pomembna sprememba v sklopu FSS se je zgodila na ravni funkcijske nevrološke motnje, ki jo je DSM-IV pojmoval kot *konverzivno motnjo* ter kot enega izmed

meril navajal prisotnost psihološkega konflikta oz. stresorja (12) ter močno poudarjal Freudov koncept konverzije psihičnega konflikta v somatski simptom. V DSM-V pa se pod konverzivno motnjo doda opis »*motnja funkcionalnih nevroloških simptomov*« (angl. *functional neurological symptom disorder*). Še pomembnejši premik k razumevanju narave motnje pa je odstranitev merila psihološkega konflikta oz. stresorja (13). Dodatno je predstavljen poudarek, da se mora diagnoza postaviti na podlagi prisotnosti simptomov in ne odsotnosti medicinskih razlag za simptome.

Toda ne le v DSM, ampak je do pomembnih premikov sčasoma prišlo tudi v Mednarodni klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov (ICD). V ICD-10 je uporabljena diagnostična kategorija »*somatoformne motnje*« ki so opisane kot ponavljajoče se, subjektivno doživljanje telesnih simptomov, ki jih ne moremo pojasniti z drugimi motnjami (14). Že v ICD-10 pa so *somatoformne motnje* ločene od nekaterih funkcijskih motenj telesnih sistemov, kot so na primer funkcijska driska, funkcijska dispepsija in druge funkcijske gastrointestinalne motnje. Dodaten premik v razumevanju in ustreznem umeščanju teh simptomov prinese ICD-11, v kateri pa so somatoformne motnje nadomeščene z diagnozo *motnje telesnega distresa* (angl. *bodily distress disorder*). V opisu je navedena prisotnost telesnih simptomov, ki so lahko pojasnjeni ali nepojasnjeni, ob tem pa se poudarja vpliv simptomov na bolnika; simptomi so za bolnika močno stresni, posveča jim veliko pozornosti ter pogosto išče zdravstveno obravnavo. Ob ustreznih preiskavah pa se bolnik ne pomiri, saj simptomi pomembno ovirajo njegovo funkcioniranje. Tudi v ICD-11 so funkcijske motnje umeščene znotraj posameznih telesnih sistemov. Tako se pod kategorijo *Bolezni prebavil* pojavljajo diagnoze, kot so funkcijska gastrointestinalna motnja, funkcijska motnja požiranja in funkcijska motnja izločanja (15). Podobno so funkcijske nevrološke motnje v ICD-11 opisane ločeno kot *motnje disociativnih nevroloških simptomov* (angl. *dissociative neurological symptom disorder*), medtem ko jih je ICD-10 umeščal med disociativne (konverzivne) motnje (14, 15). Takšne spremembe pomenijo postopni odmik od terminov, kot sta »somatoformno« in »somatizacija«. Gre za premik od razumevanja simptomov predvsem skozi odsotnost medicinske razlage k sodobnejšemu razumevanju funkcijskih motenj kot motenj delovanja telesnih sistemov, pri katerih se prepletajo telesni, psihološki in nevrobiološki procesi (16).

Pomembno je poudariti, da se sodobni koncept FSS popolnoma ne prekriva z diagnozami *somatoformne motnje* ali *motnje somatskih simptomov* (MSS). Pri FSS je poudarek predvsem na samih telesnih simptomih in motenem delovanju telesnih sistemov, medtem ko diagnoza somatoformne motnje ali MSS večji poudarek namenja posameznikovi pretirani zaskrbljenosti, pozornosti in vedenjskim odzivom, povezanim s simptomi. Posameznik lahko ob funkcijskih somatskih simptomih izpolnjuje tudi merila za somatoformno motnjo, vendar prisotnost funkcijskih simptomov sama po sebi ne pomeni nujno prisotnosti pretirane zdravstvene zaskrbljenosti (13).

## SODOBNO RAZUMEVANJE FUNKCIJSKIH SOMATSKIH SIMPTOMOV

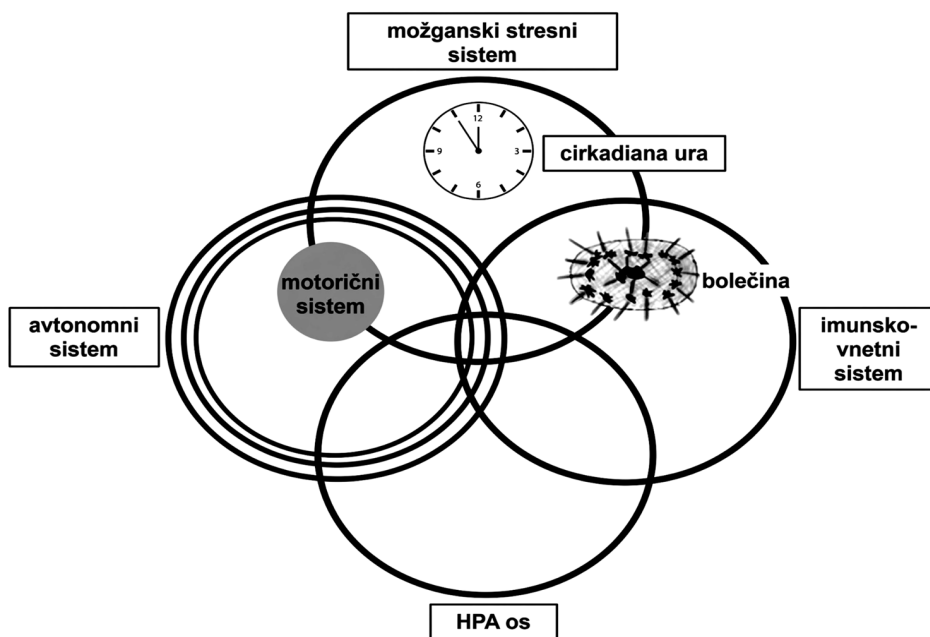
Z novejšimi študijami, ki so se izvajale na pobudo zainteresiranih strokovnjakov in bolnikov s funkcijsko motnjo, postaja mehanizem nastanka teh motenj bolje razumljen. Pri FSS se pojavljajo motnje v nevrofiziološki regulaciji, ki imajo za rezultat, da se pri otroku pojavi telesno nelagodje (npr. bolečina, vrtoglavica, slabost) ali druge vrste motenj (npr. motnje prebavil). Pojavijo se lahko motnje zaznavanja (npr. paraliza, izguba vida, napadi) ali pa izguba zdravja in splošnega blagostanja (npr. izčrpanost, utrujenost) (1).

Nevroznanstvene raziskave se sicer pogosto osredinjajo predvsem na funkcijsko nevrološko motnjo (FNM), vendar sodobni modeli podobne mehanizme opisujejo tudi pri širšem spektru FSS. Le-ti se danes razumejo kot posledica kompleksnih interakcij med možgani, telesom, duševnimi procesi in širšim kontekstom okolja. Pri tem pomembno vlogo igrajo sistemi, povezani s stresnim odzivom, procesiranjem čustev, telesnim zaznavanjem in regulacijo telesnih funkcij. Le-ti se pogosto aktivirajo v kontekstu doživljanja stresa, ki pri FSS služi kot komponenta psihološkega vznburjenja. Ob pretirani aktivnosti možganskih regij, odgovornih za procesiranje čustev in stresa, se le-te preintenzivno povežejo z regijami za procesiranje motoričnih in senzoričnih dražljajev ter tako motijo motorične in senzorične funkcije (1, 8, 17). Pri nekaterih posameznikih se težave izražajo predvsem kot splošnejši FSS, kot so bolečina, utrujenost ali gastrointestinalne težave, pri drugih pa pride do izrazitejših motenj gibanja, zaznavanja ali drugih nevroloških funkcij, značilnih za FNM (1, 17).

### **Model stresnega sistema za funkcijske somatske simptome**

Avtorji (1, 8) so pri pojasnjevanju funkcijskih somatskih simptomov oblikovali t. i. *model stresnega sistema*, ki ga opisujejo kot več medsebojno povezanih telesno-možganskih sistemov, kot so avtonomni živčni sistem, HPA os, imunsko-vnetni sistem in možganski stresni sistem. Le-ti pa predstavljajo podlago za zaznavanje pomembnosti dražljajev (t.i. »salience«), vznburjenja, bolečine in čustvenih stanj. Ti sistemi so del večjega, integriranega sistema, ki posameznika varuje pred širokim razponom groženj. Aktivacija katerega koli dela sistema, ki se lahko aktivira zaradi čustvenega stresa, bolečine, poškodbe, okužbe ali psihološke travme, lahko aktivira ali disregulira druge komponente sistema. Ko je stresni sistem, ali ena od njegovih komponent, pretirano, premalo, predolgo aktiviran ali ko se ne uspe vrniti na prvotno raven funkcioniranja, se lahko pojavijo FSS.

S pomočjo Slike 1 lahko pojasnimo kako različne komponente stresnega sistema vplivajo ena na drugo. Krogi predstavljajo metaforo modela stresnega sistema za funkcijske somatske simptome. Prekrivanje različnih komponent tega sistema (HPA osi, avtonomnega živčnega sistema, imunsko-vnetnega sistema in možganskih stresnih sistemov) je ponazorjeno s prekrivanjem krogov. Cirkadiana ura je postavljena v zgor-



Slika 1. Povezava med možganskim stresnim sistemom in motoričnimi področji pri funkcijskih nevroloških simptomih. Prirejeno po Kozłowska in sod. (1).

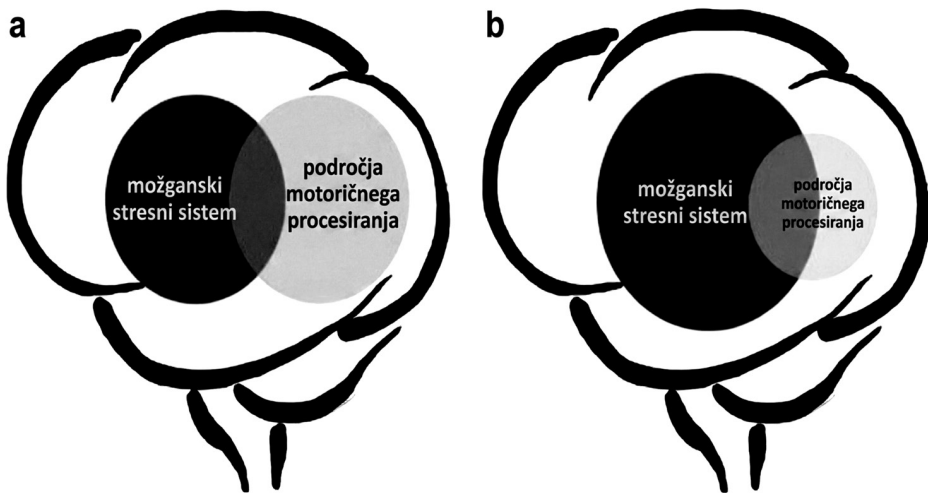
nji krog, saj se mehanizmi, odgovorni za uravnavanje le-te, nahajajo v hipotalamusu. Motorični sistem, ki vključuje osrednje in periferne komponente, označuje sivi krog. Umestitev sivega kroga v prekrivanje med možganskimi stresnimi sistemi in avtonomnim živčnim sistemom pokaže, da aktiviranje teh sistemov lahko vpliva na spremembe v motorični funkciji. Bolečinski sistem, ki podobno kot motorični vključuje osrednje in periferne komponente, je označen z elipsasto obliko. Umestitev le-te med možganske stresne sisteme in imunsko-vnetni odziv pokaže, da aktiviranje teh sistemov vzdržuje kronično bolečino (1).

### Običajen odziv stresnega sistema

Ko se otrok vključuje v vsakodnevne dejavnosti, skrbijo komponente stresnega sistema o za uravnavanje telesnega delovanja znotraj fizioloških okvirjev ter zagotavljajo ustrežno razpoložljivost energije za soočanje z zahtevami okolja. Pri večini otrok in odraslih, ki se srečujejo z občasnimi vsakodnevnimi stresorji, se stresni odziv aktivira hitro in učinkovito, nato pa se organizem vrne v izhodiščno ravnovesje. Kadar sistem deluje prožno in prilagodljivo, govorimo o t. i. obnovitvenem načinu (angl. *restorative mode*), za katerega je značilna učinkovita regulacija energije, prilagodljivo odzivanje na okoljske zahteve ter usklajeno delovanje fizioloških sistemov (1, 8).

### *Moteno odzivanje stresnega sistema*

Pri kroničnem, nepredvidljivem in ponavljajočem se stresu lahko pride do premočnega in dolgotrajne aktiviranja stresnega sistema, ki se v nekaterih primerih “zatakne” v obrambnem načinu. V tem stanju stresni odziv ostane aktiven tudi po tem, ko stresor ni več prisoten, telo pa se ne vrne v obnovitveno delovanje, kar vodi v slabšo regeneracijo in zmanjšano razpoložljivost energije. Takšno dolgotrajno stanje obremenitve povezujemo z zmanjšanim blagostanjem, subjektivnim neugodjem ter pojavom FSS. Ob ponavljajoči se aktivaciji se lahko spremeni tudi izhodiščna raven delovanja stresnega sistema (t.i. alostatsko breme), pri čemer je sistem aktivnejši tudi v mirovanju in ima manj kapacitet za okrevanje (1). V nevroznanstvenih študijah pacientov s FSS ostaja ponavljajoča tema to, da se možganski stresni sistem, ko postane pretirano aktiven in ujet v obrambnem načinu, moti delovanje možganskih regij, odgovornih za procesiranje motorike, senzorike, bolečine in utrujenosti (18–20).



*Slika 2. Model stresnega sistema pri funkcijskih somatskih simptomih. a) Uravnoteženo delovanje možganskega stresnega sistema in področja motoričnega procesiranja pri zdravem, b) Neuravnoteženo delovanje možganskega stresnega sistema in področja motoričnega procesiranja pri posamezniku s funkcijskimi motoričnimi simptomi. Prirajeno po Kozłowska in sod. (1).*

V procesu psihoedukacije lahko otroku in družini s pomočjo preproste slike (Slika 2) pojasnimo vpliv stresa na te možganske regije. V tej sliki je prikazana razlaga za motorično področje, ki pa ga lahko nadomestimo s katerim koli drugim (npr. prebavilagastrointestinalno, bolečina itd.). Ob prikazu sheme A pojasnimo, da črna krogla predstavlja možganska področja, ki so vključena v zaznavanje pomembnosti dražljajev, uravnavanje vzbujenosti, bolečine in čustvenih stanj. Na kratko jih imenujemo mož-

ganski stresni sistemi. Siva krogla predstavlja področja, ki sodelujejo pri načrtovanju in izvajanju gibanja – motorična področja. Kadar sistem deluje usklajeno, možganski stresni sistemi opravljajo svojo funkcijo, enako tudi motorična področja, med obema pa poteka uravnoteženo sodelovanje. Na shemi B pa vidimo, kako se pri funkcijskih motoričnih simptomih odnos med možganskimi stresnimi sistemi in motoričnimi področji spremeni in postane neuravnotežen. Zato lahko stresni sistemi motijo ali “prevzamejo” nadzor nad motoričnim delovanjem, kar vodi v neobičajne (funkcijske) vzorce gibanja (1).

### *Vloga napovednega procesiranja pri funkcijskih somatskih simptomih*

Pomemben koncept pri razumevanju FSS, predstavljajo teorije, ki poudarjajo odstopanja v napovedih, ki jih oblikujejo možgani. Proces alostaze temelji na tem, da možgani preprečijo integriranje informacije iz okolja in telesa ter na tej osnovi ustvarjajo napovedi o prihodnjih potrebah organizma. Te avtomatske napovedi imenujemo napovedne reprezentacije (angl. *predictive representations*), proces njihovega oblikovanja pa napovedno kodiranje (angl. *predictive coding*). Takšen mehanizem omogoča učinkovito uravnavanje energije, saj možgani sproti primerjajo napovedi z dejanskimi senzornimi in interoceptivnimi informacijami ter jih ustrezno prilagajajo (1, 21, 22).

Kadar pa so napovedi neustrezne – so npr. še vedno usmerjene na zaznano grožnjo, ki ni več prisotna – lahko prevladajo nad dejanskimi telesnimi signali. Aktiviranje stresnega sistema pri tem dodatno poveča zaznavanje ogroženosti ter okrepi takšne napovedi. Zaradi evlucijske prioritete, ki jo ima grožnja, se lahko odstopajoče napovedi ohranjajo tudi ob neskladju z realnim stanjem, kar prispeva k nastanku in vztrajanju telesnih simptomov (1, 22).

## **VLOGA PEDIATRA PRI OBRAVNAVI FUNKCIJSKIH SOMATSKIH SIMPTOMOV**

Prvi stik pediatra z otrokom, ki ima FSS in njegovo družino, je izrednega pomena. Pomembno je, da ima pediater posluh za otrokove simptome in jih priznava, kar družini običajno prinese olajšanje.

Ob ustreznem prvem stiku so starši in otrok boljše pripravljene sprejeti napotitev k npr. psihologu oz. v multidisciplinarni tim, kjer na podlagi ustreznih temeljev lažje raziskujejo dejavnike, ki so prispevali k razvoju otrokove simptomatike (1).

Ob postavitvi diagnoze je le-to potrebno jasno predstaviti družini in pojasniti, da kljub temu, da otrok nima življenjsko ogrožujoče telesne bolezni vendarle ima resnične simptome ter bolezen/motnjo, ki je realna in pogosta pomembno ovira otrokovo vsakodnevno funkcioniranje ter funkcioniranje celotne družine (1, 7). Pojasniti je potrebno, da obravnava in zdravljenje poteka multidisciplinarno, zaradi česar bodo napoteni k različnim strokovnjakom.

Kolikor ob prvem srečanju družina naleti na nerazumevanje, označbo, da so zahtevni ali namigovanje, da otrokovi simptomi niso resnični, je nato pot do diagnoze ter zato do ustreznega zdravljenja in povrnitve funkcionalnosti močno otežena. Družina v takih primerih pogosto ne zaupa strokovnjakom in išče druga mnenja. S časom se simptomi pri otroku stopnjujejo in postanejo bolj kompleksni ter zato bolj težavni za zdravljenje (1, 4, 7).

Zdravstveni delavci se pogosto srečujejo s težavami, kako razložiti diagnozo FSS in kako bolniku nuditi edukacijo. To se kaže s tem, da bolniki večkrat poročajo, da o diagnozi dobijo nezadostne informacije, kar jim preprečuje, da bi motnjo razumeli (23). Kot najučinkovitejša se izkaže razlaga preko biopsihosocialnega modela, ki upošteva biološke, psihološke in socialne dejavnike nastanka motnje. Izobraževanje zdravstvenih delavcev o FSS v okviru formalnega izobraževanja več državah skorajda ne obstaja. Zato si zdravstveni delavci, ki za te vsebine izkazujejo več zanimanja, pogosto poiščejo ali razvijejo svoje modele pojasnjevanja, na katere pa pogosto vpliva kulturno okolje in prenos znanja med generacijami (8, 23). Opisano lahko vodi do zmede, tesnobe in pomanjkanja zaupanja pri bolnikih, kar še nadalje onemogoča vključevanje bolnika v ustrezn način obravnave.

### **Priporočila za komunikacijo z otrokom in starši**

Ker je komunikacija z družinami, ki se soočajo s FSS pogosto zahtevna, v nadaljevanju navajam nekatera konkretna priporočila (4).

1. Prepoznavajte in potrdite otrokove/mladostnikove simptome («Tvoja bolečina je resnična») in vpliv simptomov na njihovo življenje!
2. Priznajte trud družine pri premagovanju ovir ob iskanju diagnoze (npr. navigiranje v zdravstvenem sistemu, zmedena in mešana sporočila, soočanje s sporočilom, da je vse v njihovi glavi)!
3. Raziščite pričakovanja in postavite cilje! Pojasnite, da diagnoza morda ne bo takoj jasna, ampak da kljub temu lahko ponudite obvladovanje simptomov in nadaljujete raziskovanje. Družino obvestite o svojih nadaljnjih načrtih.
4. Družini ponudite priložnost, da opišejo svojo zgodbo in postavijo cilje!. Povedo naj: Kaj sami mislijo, da se dogaja? Katere preiskave pričakujejo in zakaj? To jim da občutek, da so slišani, hkrati pa strokovnjaku priložnost, da razloži neustrezne sklepe/pričakovanja.
5. Pojasnite povezanost med telesom in umom! Pojasnite vsakodnevne primere, kako se čustva lahko pokažejo skozi telesne simptome (npr. potenje, kurja polt, metuljčki v trebuhu itd.).
6. Ne osredotočajte se na to, česa otrok nima, ampak z družino in bolnikom delite sum na diagnozo funkcijske motnje! Uporabljajte jasno komunikacijo in normalizirajte odzivanje!

7. Pojasnite, da vključevanje v psihološko obravnavo in druge oblike rehabilitacije lahko poteka vzporedno z raziskovanjem telesnih simptomov!
8. Družino podpirajte s kontrolnimi pregledi!

## ZAKLJUČEK

Razumevanje FSS se je v zadnjih desetletjih pomembno premaknilo od iskanja enostavnih, pogosto »*psihogenih*« razlag k prepoznavanju njihove kompleksne in več-dimenzionalne narave. Kljub temu pa v klinični praksi še vedno pogosto opažamo, da razmišljanje zdravstvenih delavcev ostaja vsaj deloma ujeto v dualističnem razumevanju telesa in uma ter v tradicionalnih razlagah simptomov. Takšna prepričanja lahko vplivajo na način komunikacije z bolniki in njihovimi družinami ter otežujejo sprejemanje sodobnih, integrativnih modelov.

To nakazuje potrebo po nadaljnjem izobraževanju in refleksiji na vseh ravneh zdravstvenega sistema. Pomembno je, da se sodobna spoznanja ne prenašajo le na nove generacije zdravstvenih delavcev, temveč se postopno vključujejo tudi v obstoječo klinično prakso. Pri tem je ključnega pomena dvosmerni prenos znanja med generacijami, ki omogoča uvajanje sodobnih razlag in pristopov tudi v okolja, kjer so še vedno prisotni tradicionalni modeli razumevanja.

Sodobno razumevanje FSS kot motnje regulacije telesnih sistemov omogoča bolj empatičen, destigmatizirajoči in klinično učinkovit pristop. V tem kontekstu ima pediater ključno vlogo, saj lahko z zgodnjim prepoznavanjem, jasno razlago in ustreznim usmerjanjem obravnave bistveno vpliva na potek bolezni ter preprečuje njeno kronificiranje.

## LITERATURA

1. Kozłowska K, Scher S, Helgeland H. Functional somatic symptoms in children and adolescents: a stress-system approach to assessment and treatment. Cham: Springer; 2020.
2. Lieb R, Pfister H, Mastaler M, Wittchen HU. Somatoform syndromes and disorders in a representative population sample of adolescents and young adults: prevalence, comorbidity and impairments. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 194–208.
3. Lehmann M, Pohontsch NJ, Zimmermann T, Scherer M, Löwe B. Estimated frequency of somatic symptom disorder in general practice: cross-sectional survey with general practitioners. *BMC Psychiatr* 2022; 22: 632.
4. Saunders NR, Kawamura A, MacLeod O, Nieuwesteeg A, De Souza C. Somatic symptom and related disorders: guidance on assessment and management for paediatric health care providers. *Paediatr Child Health* 2025; 30: 331–7.
5. Ventriglio A, Bhugra D. Descartes' dogma and damage to Western psychiatry. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015; 24: 368–70.

6. Harrington A. *The cure within: a history of mind-body medicine*. New York: W. W. Norton & Company; 2008.
7. Agarwal V, Srivastava C, Sitholey P. Clinical practice guidelines for the management of somatoform disorders in children and adolescents. *Indian J Psychiatry* 2019; 61(Suppl 2): 241–6.
8. Kozłowska K, Sawchuk T, Waugh JL, Helgeland H, Baker J, Scher S et al. Changing the culture of care for children and adolescents with functional neurological disorder. *Epilepsy Behav Rep* 2021; 16: 100486.
9. Roelofs K, Spinhoven P. Trauma and medically unexplained symptoms: towards an integration of cognitive and neurobiological accounts. *Clin Psychol Rev* 2007; 27: 798–820.
10. Janet P. *The major symptoms of hysteria*. New York: Macmillan; 1907.
11. American Psychiatric Association. *Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-5*. *Focus* 2013; 11: 525–30.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed., text rev. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013.
14. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
15. World Health Organization. *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics*. 11th revision. Geneva: World Health Organization; 2019.
16. Creed F. Progress in understanding functional somatic symptoms and syndromes in light of the ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry* 2023; 22: 474–5.
17. Molton IR, Keatley E, Jaywant A. Ethical issues in the treatment of functional neurological disorder. *PM R* 2022; 14: 112–9.
18. Pick S, Goldstein LH, Perez DL, Nicholson TR. Emotional processing in functional neurological disorder: a review, biopsychosocial model and research agenda. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 704–11.
19. Blakemore RL, Sinanaj I, Galli S, Aybek S, Vuilleumier P. Aversive stimuli exacerbate defensive motor behaviour in motor conversion disorder. *Neuropsychologia* 2016; 93: 229–41.
20. Sun X, Pan X, Ni K, Ji C, Wu J, Yan C et al. Aberrant thalamic-centered functional connectivity in patients with persistent somatoform pain disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 273–81.
21. Edwards MJ, Adams RA, Brown H, Pareés I, Friston KJ. A Bayesian account of “hysteria”. *Brain* 2012; 135: 3495–512.

22. Kleckner IR, Zhang J, Touroutoglou A, Chanes L, Xia C, Simmons WK et al. Evidence for a large-scale brain system supporting allostasis and interoception in humans. *Nat Hum Behav* 2017; 1: 0069.
23. Saunders C, Treufeldt H, Rask MT, Pedersen HF, Rask C, Burton C et al. Explanations for functional somatic symptoms across European treatment settings: a mixed methods study. *J Psychosom Res* 2023; 166: 111155.



## DISFUNKCIONALNO DIHANJE PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

*Jasna Rodman Berlot, Mojca Primc, Sara Vatovec, Dušanka Lepej, Uroš Krivec*

### IZVLEČEK

Disfunkcionalno dihanje je heterogena skupina motenj, za katere je značilno odstopanje od normalnega biomehanskega vzorca dihanja, in vodi v širok spekter respiratornih in nespecifičnih simptomov. Čeprav se pojavlja tako pri odraslih kot pri otrocih, se v pediatrični populaciji pogosto ne prepozna ali napačno diagnosticira, najpogosteje kot astma. Takšna napačna opredelitev lahko vodi v dolgotrajno in neučinkovito zdravljenje ter pomembno obremenjuje bolnika in njegovo okolje. Ocena prevalence v splošni pediatrični populaciji se giblje med 5 % in 10 %, pri športno aktivnih mladostnikih pa lahko preseže 20 %. Najpogostejši simptom je dispneja, ki je za to stanje značilno pogosto prisotna tudi v mirovanju in se navadno izraziteje pokaže ob telesnem naporu. Otroci in mladostniki opisujejo občutek nezadostnega vdiha, tiščanje v prsnem košu ali občutek zapore v grlu. Zaradi teh simptomov lahko pride do omejevanja telesne aktivnosti in izogibanja športu. Motnja pogosto prizadene sicer zdrave in telesno aktivne posameznike, kar dodatno otežuje prepoznavanje. Disfunkcionalno dihanje pomembno vpliva na kakovost življenja, telesno zmogljivost ter vsakdanjik otrok in mladostnikov. Namen prispevka je predstaviti osnovne značilnosti disfunkcionalnega dihanja, njegovo razvrstitev, klinične posebnosti pri športnikih ter sodobni pristop k obravnavi, s poudarkom na vlogi respiratorne fizioterapije in praktičnih napotkih za klinično delo.

### UVOD

Disfunkcionalno dihanje opredeljujemo kot spremembo dihalnega vzorca, ki ni posledica primarne organske bolezni, a kljub temu povzroča izrazite simptome, kot so občutek pomanjkanja zraka, dušenja, nelagodje v prsnem košu, ali občutek nezmožnosti zadostnega vdiha (1). Čeprav se pojavlja tako pri odraslih kot pri otrocih, je še vedno v pediatrični populaciji pogosto neprepoznano ali napačno diagnosticirano stanje, najpogosteje kot astma (1). Takšna napačna opredelitev lahko vodi v dolgotrajno in neučinkovito zdravljenje ter pomembno obremenjuje bolnika in njegovo okolje

ter izrazito negativno vpliva na kakovost življenja, lahko celo bolj kot pri astmi (2, 3). Ocene prevalence v splošni pediatrični populaciji se gibljejo med 5 % in 10 %, pri športno aktivnih mladostnikih pa lahko presežejo 20 % (4, 5). Klinična slika je pogosto nespecifična, kar otežuje pravočasno prepoznavo in ustrezno zdravljenje. Najpogostejši simptom je dispneja, ki je za to stanje značilno pogosto prisotna tudi v mirovanju in se navadno izraziteje pokaže ob telesnem naporu (6).

Sodobno razumevanje disfunkcionalnega dihanja predlaga delitev stanja na dve komponenti – motnjo dihalnega vzorca (angl. *breathing pattern disorder*, BPD) in izzvano zaporo grla (angl. *inducible laryngeal obstruction*, ILO) (6). Pri prvi gre za nepravilnosti v vzorcu dihanja in za izgubo normalnega, sproščenega dihalnega ritma, pri drugi pa za funkcionalno zaporo zgornjih dihalnih poti zaradi nepravilnega gibanja struktur grla. Obe komponenti se pogosto prepletata, kar vodi v kompleksno klinično sliko (6).

V preteklosti se je za opis teh težav pogosto uporabljal izraz psihogena motnja dihanja, ki je v ospredje postavljal predvsem psihološko komponento stanja. Takšno poimenovanje se je sčasoma izkazalo za preveč poenostavljeno in terminološko neustrezno, saj ne odlikava kompleksne narave motnje. Sodobno razumevanje disfunkcionalnega dihanja temelji na biopsihosocialnem modelu, ki vključuje preplet fizioloških, psiholoških in vedenjskih dejavnikov (1, 6). Psihološki dejavniki, kot so stres, anksioznost in čustvena obremenitev, lahko sprožijo ali poslabšajo spremembe v dihalnem vzorcu pri posameznikih z večjo dovzetnostjo, pomembno vlogo pa imajo tudi pridružena somatska stanja, kot so astma, alergijski rinitis, kronični rinosinuzitis in gastroezofagealni refluks (1, 6).

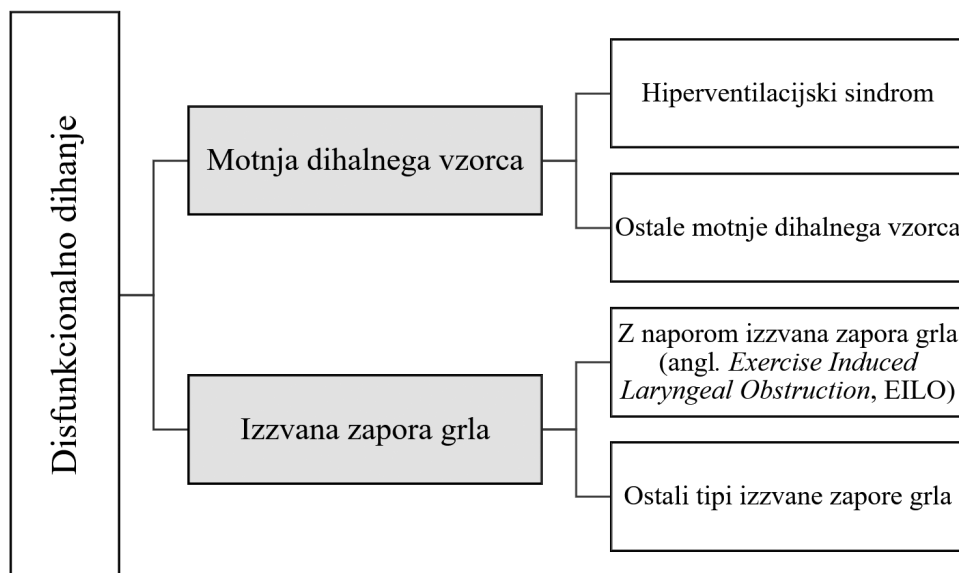
## DELITEV DISFUNKCIONALNEGA DIHANJA

Disfunkcionalno dihanje delimo na motnjo dihalnega vzorca, pri kateri prevladuje sprememba aktivnosti dihalnih mišic prsnega koša in trebuha, in izzvano zaporo grla, pri kateri so vpletene strukture zgornjih dihal (5, 6, Slika 1). Delitev je klinično pomembna, saj sta diagnosticiranje in obravnava obeh podtipov disfunkcionalnega dihanja različna.

### Motnja dihalnega vzorca

Motnje dihalnega vzorca (angl. *breathing pattern disorder*, BPD) so najpogostejša oblika disfunkcionalnega dihanja. Gre za nepravilnosti v načinu dihanja, ki vključujejo spremembe v frekvenci, globini in koordinaciji dihalnih gibov. Čeprav enotna klasifikacija pri otrocih še ni povsem uveljavljena, se v praksi pogosto uporablja delitev na 5 podtipov, ki temelji na patofiziološkem vzorcu motene aktivacije dihalnih mišic (6, 7):

- hiperventilacijski sindrom,
- pretežno torakalno dihanje,
- prisilno trebušno izdihovanje,



Slika 1. Shematski prikaz delitve disfunkcionalnega dihanja

- torako-abdominalna asinhronija,
- in periodično globoko vzdihovanje.

Pri mladih se posamezni tipi dihalnih vzorcev pogosto prekrivajo, poleg tega pa se pojavlja precejšnja variabilnost glede na okoliščine, v katerih se posameznik nahaja (6).

**Hiperventilacijski sindrom** je eden najpogostejših podtipov. Zanj je značilno pospešeno dihanje, ki lahko vodi v znižanje koncentracije ogljikovega dioksida v krvi (hipokapnijo), kar povzroča simptome, kot so omotica, parestezije, palpitacije in občutek tesnobe. Ti simptomi lahko posnemajo resna srčno-žilna stanja (6).

Pri **pretežno torakalnem dihanju** je aktivacija prepone zmanjšana, večji del dihanja pa prevzamejo pomožne dihalne mišice prsnega koša. Tak način dihanja je energetsko manj učinkovit in lahko vodi v hitro utrujenost ter občutek oteženega dihanja. Pojavi se lahko ob čezmerni aerobni telesni aktivnosti ali ob čustvenem stresu (6). Fluoroskopske študije so potrdile, da se pri posamezniku, ki je izpostavljen čustvenemu stresu, prepona splošči in postane napeta ter zato slabše gibljiva, kar vodi v povečano aktivnost medrebrnih in pomožnih dihalnih mišic, ki v večji meri prispevajo k ventilaciji (8). To vodi v blago hiperinflacijo pljuč, nihanje frekvence dihanja in dihalnega volumna ter pogoste vzdihljaje. Pri nekaterih osebah pride do pojava hipokapnije zaradi povečane minutne ventilacije.

**Torako-abdominalna asinhronija** pomeni neusklajeno gibanje prsnega koša in trebušne stene, kar dodatno zmanjšuje učinkovitost ventilacije. Pri nekaterih bolnikih se pojavlja tudi **periodično globoko vzdihovanje**, ki ga spremljajo pogosti globoki vdih in občutek potrebe po »dodatnem zraku« (6).

**Prisilno trebušno izdihovanje** je pri otrocih in mladostnikih redko, verjetno zato, ker je ta vzorec dihanja pogostejši pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (9).

Bolniki z motnjo dihalnega vzorca pogosto navajajo simptome, ki se pojavljajo ali stopnjujejo med telesnim naporom (10). Fiziološki odziv na obremenitev namreč vključuje povečanje frekvence dihanja in dihalnega volumna, zato telesni napor pogosto poudari že v mirovanju prisotne, sicer lahko subtilne nepravilnosti v dihalnem vzorcu (11).

### Izzvana zapora grla

Izzvana zapora grla (angl. *inducible laryngeal obstruction*, ILO) je funkcionalna zapora zgornjih dihalnih poti, ki nastane zaradi nepravilnega gibanja struktur grla (6). Najpogosteje se pojavi med vdihom in vodi v zmanjšan pretok zraka ter značilen inspiratorni stridor. Bolniki opisujejo občutek dušenja in otežen vdih. Pri otrocih in mladostnikih se pogosto pojavlja v povezavi s telesnim naporom in jo v takem primeru imenujemo s telesnim naporom izzvana zapora grla (angl. *exercise-induced laryngeal obstruction*, EILO). Simptomi navadno dosežejo vrh med največjo telesno obremenitvijo in hitro izzvenijo po njenem prenehanju, kar je pomembna razlika v primerjavi z astmo, pri kateri se težave navadno pojavijo po telesni aktivnosti (12).

Določeni pridruženi dejavniki, kot so gastroezofagealni refluks, dihanje skozi usta in astma, lahko delujejo kot t. i. ojačevalci, saj ustvarjajo okolje, v katerem je grlo bolj dovzetno za zapiranje ob izpostavitvi dražljajem, ki pri sicer neprizadetem grlu takšnega odziva ne bi sprožili. Na primer: dihanje skozi usta vodi v izsušitev sluznice zgornjih dihalnih poti, kar poveča občutljivost in razdražljivost struktur grla (6).

## DISFUNKCIONALNO DIHANJE PRI ŠPORTNIKU

Z naporom izzvana dispneja je eden najpogostejših simptomov, zaradi katerega športno aktivni otroci, mladostniki in mladi odrasli prekinajo športno udejstvovanje. V tej skupini zdrave populacije je najpogostejši vzrok z naporom izzvane dispneje ravno disfunkcionalno dihanje (5). Pojavlja se lahko tako pri aktivnih športnikih, kakor tudi pri otrocih, ki se rekreativno ukvarjajo s športom. Sovpada pa lahko tudi s simptomi drugih kroničnih pljučnih bolezni v otroštvu, kot je astma. Posebnost pri športnikih je, da so sicer telesno dobro pripravljene. Zato je neskladje med zmogljivostjo in subjektivnim občutkom dispneje še posebej izrazito.

### **Motnje dihalnega vzorca pri športniku**

Otroci s to obliko disfunkcionalnega dihanja pred, med in tudi po telesni aktivnosti poročajo o zadihanosti ter nezmožnosti globokega vdiha, ob čemer so prisotni spreminjajoči se vzorci hitrega in plitvega dihanja z uporabo pomožnih dihalnih mišic prsnega koša. Pri tistih s pridruženo hiperventilacijo pa se lahko pojavi tudi omotičnost, parestezije v predelu konic prstov in ustnic, palpitacije in bolečine v prsnem košu, ki lahko zelo spominjajo na simptome ob telesnem naporu pri osebah z boleznimi srčno-žilnega sistema. Vpihi kratko-delujočega  $\beta$ 2-agonista pred naporom nimajo učinka na pojav teh simptomov (10).

### **S telesnim naporom izzvana zapora grla**

Disfunkcionalno dihanje z izvorom zunaj prsnega koša najpogosteje povzroča dinamična zapora zgornjih dihal zaradi paradoksnega gibanja grla med vdihom. V primeru, ko zaporo sproži telesni napor, motnjo imenujemo s telesnim naporom izzvana zapora grla (angl. *exercise-induced laryngeal obstruction*, EILO).

V preteklosti je veljalo, da zaporo prvenstveno pogojuje paradokсно gibanje ali disfunkcija glasilk (angl. *vocal cord dysfunction*, VCD). Nova spoznanja pa so potrdila, da zaporo v povezavi s telesnim naporom najpogosteje povzroči nepravilno gibanje supraglotisnih struktur, ki mu lahko sledi tudi zapora na glotisni ravni (12).

Epidemiološke raziskave pogostost EILO med mladostniki ocenjujejo na 5–8 %. Med intenzivno telesno aktivnimi posamezniki, kot so vrhunski športniki, je pojavnost pomembno višja. Ocene omejujejo neenotne metode potrditve bolezenskega stanja. Toda sodobni izsledki raziskav z laringoskopijo med telesno obremenitvijo pojavnost v najbolj izpostavljenih skupinah športnikov ocenjujejo tudi na več kot 20 % (13).

Patofiziološke osnove EILO še niso povsem razjasnjene. Med telesnim naporom se glasilki in aritenoidni hrustanci refleksno široko razprejo in položaj vzdržujejo med vdihom in izdihom. Sočasni primik poklopca k bazi jezika napne ariepiglotisni gubi. Zvečanje svetline in čvrstosti grla omogoči večji pretok zraka. Osebe z EILO imajo v mirovanju praviloma povsem normalno anatomijo in delovanje grla. Toda napor pri njih izzove paradokсно dinamično zaporo na supraglotisni ali glotisni ravni, ločeno, vzporedno ali zaporedno. Supraglotisno zaporo najpogosteje povzročita plapolanje in notranji prolaps aritenoidnih ali ariepiglotisnih gub, glotisno zaporo povzroči primik glasilk. Redko k zapori prispeva tudi paradokсно gibanje poklopca. Anatomske in mehanske razlike le delno pojasnjujejo večjo pojavnost pri mladih ženskah (14).

EILO se najpogosteje pojavi ob maksimalnem aerobnem telesnem naporu. Prizadete osebe občutijo otežen vdih in občutek dušenja v vratu ali zgornjem delu prsnega koša. Dihanje postane glasno, prisoten je lahko inspiratorni stridor. Dispneji je lahko pridružen občutek nezmožnosti požiranja slin (bolus). Simptomi dosežejo vrh hkrati z vrhom telesne obremenitve in se ob počitku v nekaj minutah umirijo. Občutek dušenja pri dovzetnih lahko sproži hiperventilacijski odziv. Dogodek lahko zamenja-

mo z naporom izzvano bronhokonstrikcijo (angl. *exercise induced bronchoconstriction*, EIB). Slednja se največkrat pojavi kmalu po najizrazitejšem naporu. Upoštevati moramo tudi možnost, da se tako EILO kot EIB lahko pojavita pri isti osebi (15).

## KLINIČNA PREPOZNAVA IN DIAGNOZA DISFUNKCIONALNEGA DIHANJA

Prepoznavanje disfunkcionalnega dihanja v klinični praksi zahteva visoko stopnjo pozornosti, saj so simptomi pogosto nespecifični in se prekrivajo z drugimi boleznimi. Na to motnjo moramo pomisliti predvsem pri bolnikih z dispnejo, pri katerih objektivni izvidi ne pojasnijo stopnje težav. Na te težave posumimo tudi pri tistih, pri katerih zdravljenje osnovne bolezni ne prinese pričakovanega izboljšanja in npr. dispneja vztraja kljub optimizaciji zdravljenja organske bolezni. Značilno je nesorazmerje med subjektivnim doživljanjem simptomov in objektivnimi meritvami (6).

Pot do diagnoze se začne s podrobno anamnezo, ki vključuje natančen opis simptomov, možne sprožilce (telesni napor, čustveni dejavniki, dražilne snovi), potek simptomov ter morebitne pridružene bolezni. Bolniki pogosto opisujejo variabilne simptome, ki se lahko poslabšajo ob telesni aktivnosti, anksioznosti ali izpostavljenosti okoljskim dražilcem (1, 6). Pogost je občutek oteženega vdiha ali nezmožnosti zajeti dovolj zraka, lahko pa tudi občutek oteženega izdiha, kar otežuje razlikovanje od astme (3). Spremljajoči simptomi lahko vključujejo inspiratorni stridor (zlasti pri ILO), odhrkavanje ter občutek zapore ali "cmoka" v grlu ali zgornjem delu prsnega koša. Bolniki pogosto navajajo tudi bolečino ali tiščanje v prsih. Pogosto so prisotne pridružene bolezni, kot so astma, gastroezofagealni refluks in bolezni zgornjih dihal v smislu kroničnega rinitisa ali dihanja pretežno skozi usta, ter psihološki dejavniki, zlasti tesnoba, ki se lahko kaže tudi s simptomi panike, kot so palpitanje, omotica in znojenje. Za disfunkcionalno dihanje je značilna tudi slabša odzivnost na bronhodilatatorno zdravljenje (6).

Diagnostični pristopi se izberejo individualno glede na vodilne težave:

- **Nijmegenski vprašalnik** je namenjen predvsem potrditvi hiperventilacijskega sindroma in ima 91-odstotno občutljivost ter 95-odstotno specifičnost (16).
- **Analizo dihalnega vzorca** najučinkoviteje opravi izkušen respiratorni fizioterapevt, ki opredeli podtip disfunkcionalnega dihanja. Pregled je priporočljivo opraviti tako v mirovanju kot med provociranim napadom, npr. ob telesni aktivnosti, saj je dihanje pri oblečenem bolniku v mirovanju navidezno normalno. Sodobne metode vključujejo strukturno svetlobno pletizmografijo (angl. *structured light plethysmography*, SLP), ki omogoča nekontaktno vrednotenje gibalnih vzorcev prsne stene.
- **Spirometrija** navadno pokaže normalno pljučno funkcijo, čeprav lahko občasno opazimo prezgodnjo prekinitvev izdiha pri izvedbi preiskave, pri ILO pa je včasih prisotna tudi sploščena krivulja pretok-volumen v fazi vdiha (6).

- **Kardiopulmonalno obremenilno testiranje (CPET)** je preiskava ključnega pomena pri otrocih in mladostnikih, z dispnejo ob naporu neznane etiologije, saj pomaga prepoznati nereden in nepredvidljiv vzorec dihanja pri osebah z disfunkcionalnim dihanjem, izzvanim s telesnim naporom. Kolikor s CPET potrdimo, da dispneja, sprožena z naporom, ni posledica organske bolezni, nam sama preiskava lahko pomaga pri pomiritvi zaskrbljenega športnika in njegovih staršev. Po drugi strani pa lahko CPET izključi druga bolezenska stanja, kot so srčno-žilne bolezni (npr. srčno popuščanje, pljučna arterijska hipertenzija), ki imajo lahko pridružen periodični vzorec dihanja pri telesnem naporu. Z izvajanjem spirometrije v standardiziranih obdobjih po CPET lahko potrdimo prisotnost EIB, ki je lahko pri športnikih tudi vzrok dispneje, izzvane s telesnim naporom. Običajno se ob telesnem naporu minutna ventilacija (MV) sprva poveča na račun povečanja dihalnega volumna (DV), a z le minimalnim povečanjem frekvence dihanja (FD). Pri stopnjevanju telesnega navora pa je MV v veliki meri odvisna od povečanja FD. Ta fiziološki odgovor zmanjša mrtvi prostor in omogoči linearno povečanje MV glede na povečano nastajanje ogljikovega dioksida. Pri osebah z disfunkcionalnim dihanjem pa je ventilacijski odgovor na telesno obremenitev spremenjen oz. je FD že v mirovanju visoka in nato hitro narašča ob začetku telesne obremenitve, medtem pa DV ostane praktično nespremenjen. Takšno hitro in plitvo dihanje je lahko prisotno le na začetku testa in nato izzveni, pri nekaterih osebah pa se pojavi šele pri večjih obremenitvah ali celo vztraja med celotnim testom (5, 10). Ob CPET je pri osebah z disfunkcionalnim dihanjem metabolni odgovor oz. poraba kisika ob maksimalnem naporu ( $VO_2$  max) lahko normalna ali znižana, preiskovanec lahko tudi ne doseže anaerobnega praga zaradi predčasne prekinitve telesne obremenitve. Po drugi strani je kardiovaskularni odgovor na telesno obremenitev normalen, kar se kaže v normalnem porastu srčne frekvence in kisikovega pulza (5).
- **Kontinuirana fleksibilna laringoskopija med obremenilnim testiranjem (angl. *continuous laryngoscopy during exercise, CLE*)** je standard za potrditev diagnoze EILO. Preiskava omogoča neprekinjen pregled grla med nadzorovanim telesnim naporom. Upogljivi endoskop namestimo preko nosu v ustno žrelo. Posnetek omogoča neposredni odziv preiskovanca med obremenitvijo ("biofeedback"), kasnejšo poglobljeno analizo in posredovanje sodelujočim strokovnjakom za opredelitev optimalne poti obravnave. Izsledke objektivno vrednotimo s pomočjo standardiziranih točkovnikov. Najpogosteje uporabljan točkovnik Maat upošteva stopnjo prizadetosti pri submaksimalni in maksimalni obremenitvi, tako na supraglotisni kot glotisni ravni. Skupne vrednosti  $\geq 2$  točk potrjujejo diagnozo (17).

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diferencialno diagnosticiranje je široko in zahteva sistematičen pristop. Najpogosteje je treba izključiti astmo, ki je lahko prisotna samostojno ali v kombina-

ciji z disfunkcionalnim dihanjem (3). Pri težavah, vezanih na šport, je treba najprej izključiti organske vzroke dispneje, predvsem EIB. Pri EIB se oteženo dihanje običajno pojavi po koncu telesnega navora in se kaže predvsem z oteženim izdihom; upoštevati je treba tudi možnost, da EILO in EIB pogosto soobstajata pri istem bolniku (7). Pogost vzrok dispneje pri telesnem naporu je tudi slaba telesna pripravljenost. Pri oceni je treba pomisliti tudi na srčno-žilne bolezni, ki lahko povzročajo dispnejo ob naporu, ter na bolezni zgornjih dihalnih poti, kot so laringomalacija ali druge anatomske nepravilnosti. Mišično-skeletne spremembe, kot so deformacije prsnega koša ali skolioza, lahko dodatno vplivajo na dihalno funkcijo (6).

### **Pridružene bolezni in koncept enotne dihalne poti**

Razumevanje disfunkcionalnega dihanja zahteva upoštevanje koncepta enotne dihalne poti, ki poudarja, da so zgornje in spodnje dihalne poti enotna funkcionalna in patofiziološka celota, pri čemer se vnetni procesi pogosto pojavljajo hkrati in vplivajo med seboj, zato lahko disfunkcija v enem delu dihalnega sistema vpliva na delovanje celotne dihalne poti (18). Nezdravljen alergijski rinitis ali gastroezofagealni refluks lahko, denimo, prispevata k povečani občutljivosti grla in zato k večjemu tveganju za ILO. Klinično to pomeni, da mora biti obravnava celostna; uspešna terapija ne vključuje le popraviti dihalni vzorec, temveč tudi prepoznavo in ustrezno zdravljenje pridruženih bolezni. Astma, gastroezofagealni refluks, rinitis in alergija morajo biti ustrezno nadzorovani, preden se začne ciljana obravnava disfunkcionalnega dihanja (6).

## **ZDRAVLJENJE**

Zdravljenje disfunkcionalnega dihanja poteka v okviru multidisciplinarnega tima, v katerem imajo osrednjo vlogo pulmologi in respiratorni fizioterapevti, po potrebi pa se glede na individualne težave posameznika vključijo v obravnavo tudi psihologi in foniatri. Foniater npr. opredeli morebitne strukturne in funkcijske spremembe grla in je pomemben del zdravljenja zlasti pri bolnikih z laringealno komponento. Zgodnje prepoznavanje disfunkcionalnega dihanja in pravočasna uvedba ustrezne obravnave pomembno vplivata na napoved izida; ob ustreznem zdravljenju so dolgoročni izidi praviloma dobri, ponovitve težav pa redke (6).

### **Zdravljenje motenj dihalnega vzorca**

Respiratorna fizioterapija predstavlja temelj zdravljenja motenj dihalnega vzorca. Osrednji cilj terapije je ponovna vzpostavitev učinkovitega, sproščene in glede na prepono vodene dihalnega vzorca. Obravnava je individualno prilagojena in temelji na celostni oceni bolnika ter vključuje tako edukacijo kot aktivno učenje dihalnih tehnik. Pomemben del obravnave je izobraževanje, prilagojeno starosti in razvojni stopnji otroka. Bolniku, staršem in po potrebi tudi trenerjem se razloži narava motnje ter osnovna

anatomija in fiziologija dihanja, kar omogoča boljše razumevanje težav in aktivno sodelovanje v procesu zdravljenja (6, 19).

Ključno terapevtsko izhodišče je ponovna vzpostavitev ustreznega dihalnega vzorca. Pri zdravih posameznikih večino ventilacije zagotavlja gibanje prepone, medtem ko je gibanje zgornjega dela prsnega koša minimalno. Pri bolnikih z disfunkcionalnim dihanjem pogosto prevladuje torakalni vzorec z zmanjšano aktivacijo prepone, neenakomernim dihanjem in povišano frekvenco dihanja (1, 6). Učenje preponskega dihanja poteka postopno, od enostavnejših položajev, kot je ležeči položaj, do zahtevnejših in funkcionalnih aktivnosti. Poučevanje temelji na kombinaciji ustnih navodil, demonstracije in ritmičnega vodenja, pri čemer ima posebno vlogo učenje z zgledom, zlasti pri mlajših otrocih. Pomemben del učenja je razvijanje zavedanja gibanja trebušne stene, ki ga lahko podpiramo z vizualnimi predstavami ali taktilnimi dražljaji (20). Terapija se osredotoča na normalizacijo frekvence in globine dihanja, izboljšanje koordinacije med vdihom in izdihom ter zmanjšanje uporabe pomožnih dihalnih mišic.

Pomemben del obravnave sta tudi izboljšanje telesne drže in sprostitvene tehnike, saj slaba drža pogosto spremlja disfunkcionalno dihanje in dodatno zmanjšuje učinkovitost ventilacije (6, 21).

Čeprav so dokazi o učinkovitosti fizioterapevtske obravnave pri otrocih še omejeni, raziskave kažejo statistično pomembno izboljšanje simptomov in kakovosti življenja po strukturiranih programih ponovnega učenja dihanja (6, 21). Programi so individualizirani in lahko vključujejo tudi vaje za gibljivost prsnega koša, trening nosnega dihanja, t. i. »sniff« tehniko ter vokalne frikative pri bolnikih z laringealno komponento. Poseben poudarek je na prenosu pravilnega dihalnega vzorca v običajne in športne aktivnosti ter na razvoju strategij za obvladovanje dispneje (22). Terapija se prilagodi tudi konkretnim ciljem bolnika – npr. glasbeniku, ki med igranjem flavte ostane brez sape, ali tekaču, ki se duši med telesnim naporom.

Psihološka podpora je pomembna predvsem pri bolnikih, pri katerih imajo stres, anksioznost ali čustveni dejavniki pomembno vlogo pri nastanku ali vzdrževanju simptomov. Psiholog pomaga pri razumevanju povezave med telesnim in duševnim doživljanjem ter pri razvoju učinkovitih strategij soočanja (6).

Mladostniki z disfunkcionalnim dihanjem pogosto poročajo tudi o zamaknjeni fazi spanja, ki se običajno odpravi z izboljšanjem dihalnega vzorca, dodatno pa lahko pomagata izboljšana higiena spanja ali druge podporne metode (6).

### **Zdravljenje s telesnim naporom izzvane zapore grla**

Dosedanje raziskave ne potrjujejo učinkovitosti farmakološkega zdravljenja EILO. Uporaba nosnih glukokortikoidov, zaviralcev protonske črpalke, vdihovanih antiholinergikov, tricikličnih antidepresivov ali botulinskega toksina ni pokazala prepri-

čljivega učinka. Nefarmakološko zdravljenje je usmerjeno v osveščanje nadzora grla med naporom. Prilagoditve tehnike dihanja med velikim telesnim naporom, logoped-ska obravnava in trening inspiratornih mišic lahko omogočijo učinkovit nadzor. V red-kih primerih je smotno kirurško zdravljenje (23).

Védenje o dolgoročnem izidu EILO pri mladostnikih in mladih odraslih je sko-po. Osebe z neuspešno obravnavo bolezenskega stanja pogosto zmanjšajo telesno ak-tivnost ali celo opustijo aktivno športno udejstvovanje. Ugodnejši izid je prisoten pri športnikih, ki zgodaj poiščejo pomoč in so deležni multidisciplinarne diagnostične in terapevtske obravnave (17).

## **Izvajanje fizioterapevtskih vaj – praktični napotki**

### *1. Začetna faza - ležeči položaj*

V začetni fazi se vaje za izboljšanje dihalnega vzorca izvajajo v ležečem položaju na hrbtu s pokrčenimi koleno, s poudarkom na zavedanju lastnega dihanja. Za boljše zaznavanje gibanja trebušne stene si lahko bolnik na trebuh položi knjigo: med vdihom se trebušna stena pomakne navzven in navzgor, med izdihom pa navzdol in navznot-er, pri čemer ramena, prsni koš in obrazne mišice ostajajo sproščeni. Ko posameznik osvoji osnovni vzorec, knjigo nadomesti z roko, kar dodatno okrepi kinestetično za-vedanje aktivnega gibanja trebušne stene med vdihom in njenega pasivnega vračanja med izdihom.

### *2. Tehnika dihanja*

Vdih poteka skozi nos, izdih pa nežno skozi priprte ustnice. Pri učenju so v po-moč preproste vizualne predstave, kot sta »vohanje rože« ob vdihu in »ugašanje sveče« ob izdihu. Priporočajo se globlji vdih in podaljšani ter umirjeni izdih; izdih je mogoče dodatno trenirati z izgovorjavo soglasnikov »s«, »š« ali »f«, ki spodbujajo nadzorovani in podaljšani iztok zraka. V nadaljevanju se lahko spreminjata dolžina izdiha ter hitrost vdihov in izdihov ob ohranjanju nadzora nad gibanjem trebuha. Vaje lahko vključuje-jo tudi krajša obdobja hitrejšega dihanja skozi nos, med katerim bolnik opazuje hitro gibanje trebušne stene, nato pa sledi ponoven počasen in globok vdih s podaljšanim izdihom.

### *3. Napredovanje k funkcionalnim položajem*

Po osvojitvi osnovnega vzorca se vaje prenesejo v stoječi položaj, pri čemer si bolnik pomaga z roko na trebuhu ali obema rokama na spodnjih rebrih. Sledi vklju-čevanje dihalnih vzorcev v funkcionalna gibanja, kot so sklanjanje, počep in čepenje, ob nenehnem zavedanju delovanja dihalnih mišic. Raven aktivnosti se nato postopno zvišuje – od hoje in hoje po stopnicah do teka ter po potrebi intenzivnejših oblik, kot je sprint.

Pri učenju je koristno izvajanje vaj pred ogledalom, saj omogoča dodatno vizualno povratno informacijo o dihanju in morebitnem vključevanju pomožnih dihalnih mišic. Zgornji del telesa mora ves čas ostati sproščen. Ob prvih znakih stridorja se je smiselno takoj vrniti k vdihu skozi nos in podaljšanemu izdihu skozi priprte ustnice, pri občutku napetosti ali draženja v grlu pa lahko k sprostitvi prispevajo majhni požirki vode ali suho požiranje.

#### *4. Pogostost in spremljanje napredka*

Vaje se običajno izvajajo 3- do 5-krat dnevno. Za spremljanje napredka je priporočljivo beleženje aktivnosti oz. izvedenih vaj, števila ponovitev, trajanja poslabšanja simptomov ter časa okrevanja po epizodi dihalne stiske. Smiselno je pripraviti tudi seznam aktivnosti, ki povzročajo dihalno stisko, in jih razvrstiti od najbolj do najmanj obremenjujočih, kar omogoča oblikovanje postopnega načrta za obvladovanje ali prekinitev težav (6, 21, 22).

## ZAKLJUČEK

Disfunkcionalno dihanje je pri otrocih in mladostnikih pogosto, a še vedno premalo prepoznano stanje, ki lahko pomembno vpliva na kakovost življenja, telesno zmogljivost in udejstvovanje v športu. Klinična slika je nespecifična in se pogosto prekriva z astmo ter drugimi boleznimi dihal, kar nemalokrat vodi v dolgotrajno in neučinkovito zdravljenje. Na disfunkcionalno dihanje moramo pomisliti pri vsakem otroku z dispnejo, pri katerem objektivni izvidi ne pojasnijo stopnje težav ali pri katerem zdravljenje osnovne bolezni ne prinese pričakovanega izboljšanja. Razlikovanje med motnjo dihalnega vzorca in izzvano zaporo grla je ključnega pomena, saj usmerja nadaljnjo diagnostično in terapevtsko obravnavo.

Sodobni biopsihosocialni model razumevanja motnje narekuje multidisciplinarno obravnavo, v kateri ima respiratorna fizioterapija s ponovnim učenjem preponskega dihanja osrednjo vlogo. Pomembno je tudi prepoznavanje in zdravljenje pridruženih bolezni, kot so astma, alergijski rinitis in gastroezofagealni refluks, saj brez tega ciljana terapija ne more biti uspešna. Pri športno aktivnih mladostnikih je zgodnja prepoznavanje posebej pomembna, saj preprečuje opuščanje športne aktivnosti in omogoča dobro dolgoročno napoved izida. Z večjo ozaveščenostjo pediatrov, šolskih zdravnikov in trenerjev ter z dostopnostjo specializirane respiratorne fizioterapije bomo otrokom in mladostnikom z disfunkcionalnim dihanjem lahko zagotovili pravočasno diagnozo in učinkovito obravnavo.

**LITERATURA**

1. Barker N, Everard ML. Getting to grips with 'dysfunctional breathing'. *Paediatr Respir Rev* 2015; 16: 53–61.
2. Chenivesse C, Similowski T, Bautin N, Fournier C, Robin S, Wallaert B et al. Severely impaired health-related quality of life in chronic hyperventilation patients: exploratory data. *Respir Med* 2014; 108: 517–23.
3. Hagman C, Janson C, Emtner M. A comparison between patients with dysfunctional breathing and patients with asthma. *Clin Respir J* 2008; 2: 86–91.
4. Johansson H, Norlander K, Berglund L, Janson C, Malinovschi A, Nordvall L et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax* 2015; 70: 57–63.
5. Ionescu MF, Mani-Babu S, Degani-Costa LH, Johnson M, Paramasivan C, Sylvester K et al. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of dysfunctional breathing. *Front Physiol* 2021; 11: 620955.
6. Barker N, Thevasagayam R, Ugonna K, Kirkby J. Pediatric dysfunctional breathing: proposed components, mechanisms, diagnosis, and management. *Front Pediatr* 2020; 8: 379.
7. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 287–94.
8. Courtney R. The functions of breathing and its dysfunctions and their relationship to breathing therapy. *Int J Osteopathic Med* 2009; 12: 78–85.
9. Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lamini B, Castellani C, Grazzinin M et al. Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 459–65.
10. Depiazzi J, Everard ML. Dysfunctional breathing and reaching one's physiological limit as a cause of exercise-induced dyspnoea. *Breath* 2016; 12: 120–9.
11. de Groot EP. Breathing abnormalities in children with breathlessness. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 83–7.
12. Christensen PM, Heimdal JH, Christopher KL, Bucca C, Cantarella G, Friedrich G et al. ERS/ELS/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstructions. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 445–50.
13. Irewall T, Bäcklund C, Nordang L, Ryding M, Stenfors N. High prevalence of exercise-induced laryngeal obstruction in a cohort of elite cross-country skiers. *Med Sci Sports Exerc* 2021; 53: 1134–41.
14. Bartlett D. Respiratory functions of the larynx. *Physiol Rev* 1989; 69: 33–57.
15. Halvorsen T, Clemm HSH, Vollsæter M, Røksund OD. Conundrums of exercise-related breathing problems. Epiglottic, laryngeal, or bronchial obstruction? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e142–3.

16. Van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985; 29: 199–206.
17. Clemm HH, Olin JT, McIntosh C, Schweltnus M, Sewry N et al. Exercise-induced laryngeal obstruction (EILO) in athletes: a narrative review by a subgroup of the IOC Consensus on ‘acute respiratory illness in the athlete’. *Br J Sports Med* 2022; 56: 622–29.
18. Alexandru V, Manole A, Groza LS, Manole F. United airway disease: an evolving concept? A scoping review of the modern literature on integrated treatment approaches. *Life* 2026; 16: 220.
19. Niggemann B. Functional symptoms confused with allergic disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 312–8.
20. Kajander RL, Peper E. Teaching diaphragmatic breathing to children. *Biofeedback* 1998; 26: 14–7.
21. Barker NJ, Elphick H, Everard ML. The impact of a dedicated physiotherapist clinic for children with dysfunctional breathing. *ERJ Open Res* 2016; 2: 00103–2015.
22. Newsham KR, Klagen BK, Miller VJ, Saunders JE. Paradoxical vocal-cord dysfunction: management in athletes. *J Athl Train* 2002; 37: 325–8.
23. Kolnes LJ, Stensrud T, Andersen OK. A multidimensional strategy to managing dysfunctional breathing and exercise-induced laryngeal obstruction in adolescent athletes. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2024; 16: 13.



## FUNKCIJSKE MOTNJE PREBAVIL

*Jernej Breclj, Rok Orel*

### IZVLEČEK

Os črevo-možgani predstavlja kompleksno dvosmerno komunikacijsko mrežo med prebavili in osrednjim živčnim sistemom, ki vključuje živčni, imunski, endokrini sistem ter črevesno mikrobioto. Prebavila imajo lastni enterični živčni sistem, ki omogoča lokalno procesiranje senzoričnih in motoričnih dražljajev. Hkrati pa preko vagusa, simpatičnih poti in hrbtenjače tesno komunicira z možganskimi strukturami, povezanimi z zaznavanjem bolečine, s čustvi in stresnim odzivom. Pomembno vlogo igrajo tudi imunski mehanizmi in enteroendokrine celice ter bioaktivni presnovki črevesne mikrobiote. Zato se danes uveljavlja pojem osi mikrobiota–črevo–možgani. Motnje osi črevo-možgani (prej funkcijske motnje prebavil) so pri otrocih zelo pogoste in prizadejejo približno tretjino pediatrične populacije. Diagnoza temelji na t.i. Rimskih merilih, ki so širok pregled trenutnega znanja na področju teh motenj. Trenutno je v pripravi 5. izdaja (angl. *Rome V criteria*), ki odslíkava napredek v razumevanju patofiziologije teh motenj in uvaja novo terminologijo ter bolj smiselno razvrstitev na motnje zgornjih in spodnjih prebavil ter žolčnega sistema. Mednje sodijo funkcijske motnje požiralnika, prehranjevanja, gastro-duodenalne motnje, sindrom razdražljivega črevesa, funkcijske bolečinske motnje spodnjih prebavil ter motnje odvajanja blata. To poglavje razlaga patogenetski mehanizem funkcijskih motenj prebavil, nato pa so navedene opredelitive posameznih motenj osi črevo-možgani, ki bodo v pomoč pri kliničnem delu. Na kratko so omenjena tudi načela zdravljenja.

### OS ČREVO MOŽGANI

Osrednji živčni sistem (OŽS) je povezan s prebavili z več živčnimi povezavami kot s katerim koli drugim organskim sistemom v telesu (1). Po teh poteh tečejo živčni impulzi v obe smeri: iz prebavil v možgane in iz možganov v prebavila. Prebavila imajo lasten avtonomni živčni sistem z aferentnimi senzoričnimi nevroni, internevroni in

eferentnimi motoričnimi nevroni, s kompleksnimi povezavami in vozlišči v ganglijih v steni prebavil, ki sam procesira kompleksne refleksne povezave neodvisno od impulzov z OŽS. Aferentni signali iz prebavil po senzoričnih nevronih v vagusu in simpatičnih živcih in po hrbtenjači potujejo v možgane, ki tako dobivajo obvestila o bolečinskih, mehanskih in kemijskih dražljajih v prebavilih in prek jeder v možganskem deblu, prefrontalne skorje in limbičnega sistema vplivajo na občutke bolečine, lakote pa tudi zadovoljstva (2). Signali iz možganov, tudi tisti iz t.i. centrov za procesiranje stresa, pa po eferentnih živčnih poteh vagusa in simpatičnega sistema potujejo v prebavila in vplivajo na motiliteto, sekrecijo in celo na imunska dogajanja v prebavilih.

Ker so prebavila največja površina, kjer se organizem srečuje z okoljem (hrana, mikroorganizmi), se v njih nahaja okoli 80 % vseh celic imunskega sistema. Tuji antigeni tu vstopajo v stik z antigen predstavitevni celicami, le-te pa jih predstavijo celicam pridobljenega imunskega sistema. Različni dejavniki, ki sovplivajo na te procese, določajo, kakšen imunski odziv se bo razvil. Tudi celice imunskega sistema predvsem preko citokinov, ki jih izločajo, vplivajo neposredno na živčne celice v črevesu. Ker pa citokini lahko potujejo po krvi tudi do OŽS, pomembno vplivajo na spremembe v prepustnosti hemato-encefalne pregrade in sprememb v mikrogliji, ki lahko privedejo do vnetnih in degenerativnih dogajanj v OŽS (3).

Tretjo povezavo med OŽS in prebavili predstavljajo endokrine žleze, t.i. hipotalamično-pituitarno-talamična pot v eni smeri in enteroendokrine celice, ki so specializirane epitelne celice črevesne povrhnice s svojimi produkti, ki obsegajo vse od hormonov do neurotransmiterjev v drugi smeri.

Četrty pomembni igralec v osi črevo-možgani pa je črevesna mikrobiota (2-4). Številni produkti mikrobne presnove so bioaktivne snovi, ki vplivajo na lokalne nevrone črevesnega živčevja ali potujejo v OŽS (nevrotransmiterji, njihovi prekursorsorji ali signalne molekule, ki prek vezave na različne receptorje sprožajo sekrecijo hormonov, citokinov itd.). Med najpomembnejše produkte presnove, ki vplivajo na delovanje osi črevo-možgani, sodijo metaboliti triptofana in kratkoverižne maščobne kisline. Črevesni mikroorganizmi preko vezav na receptorje za prepoznavo molekularnih vzorcev (angl. *pattern recognition receptors*), ki se nahajajo na črevesnih epitelnih celicah, enteroendokrinih celicah, celicah imunskega sistema in živčnih celicah, sprožijo signalne poti, ki pomembno uravnavajo delovanje vseh treh prej omenjenih sistemov: živčnega, imunskega in endokrinega. Zato danes raje kot o osi črevo-možgani govorimo o osi mikrobiota-črevo-možgani.

Do nedavnega so se z delovanjem osi mikrobiota-črevo-možgani ukvarjali predvsem v okviru preučevanja nastanka funkcijskih gastrointestinalnih motenj. V zadnjih dveh desetletjih pa postaja vedno bolj zanimiva tudi njena vloga pri nastanku nevrodegenerativnih in drugih boleznih osrednjega živčevja (2-4).

## FUNKCIJSKE MOTNJE PREBAVIL PRI OTROCIH

Funkcijske motnje prebavil so pogoste pri otrocih vseh starostnih obdobjih in vključujejo širok spekter motenj, ki so povezane s prebavili, vendar jih ni mogoče pojasniti s strukturnimi ali biokemičnimi nepravilnostmi. Simptomi, povezani s funkcijskimi motnjami prebavil, pomembno vplivajo na družine, kakovost življenja bolnikov ter na uporabo zdravstvenih storitev in s tem povezane stroške (5).

Pri otrocih diagnosticiramo funkcijske motnje na podlagi simptomov v skladu z Rimskimi merili, ki so jih razvili delovni odbori Rimske fundacije na podlagi pregleda literature in konsenznega postopka, ki temelji metodi Delphi. Rimska merila za funkcijske motnje prebavil pri otrocih so bila prvič oblikovana leta 1999. Najnovejša Rimska merila, ki bodo izšla v letošnjem letu, so že 5. po vrsti (angl. *Rome V criteria*) (5, 6).

Prva novost 5. izdaje Rimskih meril je novo poimenovanje, ki namesto funkcijske motnje uvaja izraz motnje osi črevo-možgani, kar se nanaša na patogenetski mehanizem njihovega nastanka in sledi znanstvenemu napredku na tem področju (7). Namesto po starosti je pediatrični del bolj smiselno razdeljen na motnje zgornjih prebavil (6) in motnje spodnjih prebavil in žolčnega sistema (8).

Funkcijske motnje prebavil so pogostejša stanja, s katerimi se srečujejo pediatri in družinski zdravniki na primarni ravni, in najpogostejša stanja, s katerimi se ukvarjamo gastroenterologi. Prevalenca pri otrocih je pribl. 30 % (7). Zato je zelo pomembno, da postavimo diagnozo glede na klinično sliko in s čimbolj omejenim izborom diagnostičnih preiskav, kadar so izpolnjeni določeni pogoji in osebe nimajo alarmnih znakov (9). Se pa v zadnji izdaji pozna napredek v patofiziološki razlagi. Zato je pri nekaterih od njih vseeno potrebno opraviti nekoliko več preiskav kot pri prejšnjih izdajah (6, 8).

V nadaljevanju navajam osnovne opredelitve in nekaj podatkov o funkcijskih motnjah prebavil pri otrocih (motnje osi črevo-možgani) v skladu z Rimskimi merili V (6, 8). Zaradi preglednosti so motnje našteje tudi v Tabelah 1 in 2 (glej v nadaljevanju pri ustreznem podpoglavju), skupaj z izvirnim angleškim poimenovanjem, saj vsa poimenovanja še nimajo uveljavljenih slovenskih prevodov. Če v besedilu ni navedeno drugače, se morajo motnje za postavitev diagnoze ponavljati vsaj na dva meseca. Za vse opredelitve funkcijskih motenj v nadaljevanju tudi velja, da jih lahko diagnosticiramo le, če po ustrezni diagnostični obravnavi simptomov in znakov ni mogoče v celoti pojasniti z drugimi medicinskimi stanji.

## FUNKCIJSKE MOTNJE ZGORNJIH PREBAVIL PRI OTROCIH

### Funkcijske motnje požiralnika

Boljše poznavanje patogenetskih mehanizmov bolezni požiralnika in širša dostopnost preiskav že pri dojenčkih je omogočila natančnejše razlikovanje med posameznimi funkcijskimi motnjami požiralnika. Za postavitev prave diagnoze funkcijske

motnje in izključitev bolezni je potrebno opraviti endoskopsko preiskavo in praviloma tudi ezofagealno pH-metrijo z impedanco (6).

### *Refluksna hipersenzitivnost požiralnika*

Opredelimo jo s simptomi in znaki, povezanimi z gastroezofagealnim refluksom, čeprav niso izpolnjena diagnostična merila za gastroezofagealno refluksno bolezen. Gastroskopija je normalna brez vidnih strukturnih sprememb. Normalna je tudi ezofagealna pH-metrija z impedanco, so pa simptomi ali znaki časovno povezani s kislimi ali nekislimi refluksnimi dogodki (6).

### *Ezofagealna bolečina brez refluksa*

Pri tej funkcijski motnji simptomi najverjetneje izvirajo iz požiralnika, vendar bolnik ne izpolnjuje diagnostičnih meril za gastroezofagealno refluksno bolezen. Gastroskopija in ezofagealna pH-metrija z impedanco sta normalni. Simptomi in znaki niso časovno povezani z morebitnimi refluksnimi dogodki (6).

### *Motnje prehajanja zraka skozi požiralnik*

Simptomi in znaki so posledica vračanja zraka skozi požiralnik. Motnjo delimo na sindrom aerofagije in sindrom supragastričnega spahovanja. Za opredelitev in razlikovanje med obema oblikama se uporablja predvsem ezofagealna pH-metrija z impedanco, kot dodatna diagnostična metoda pri večjih sodelujočih otrocih tudi manometrija požiralnika (6).

## **Funkcijske motnje prehranjevanja**

Funkcijske motnje prehranjevanja (vnosa hrane) so novo poglavje v zadnjih Rimskih merilih motenj osi črevo-možgani. Prevalenca funkcijskih motenj prehranjevanja pri otrocih je visoka, saj naj bi eno od njih imelo 5-20 % otrok (10).

Merila za postavitev diagnoze določajo, da se težave pri prehranjevanju pojavljajo vsaj 3-krat tedensko in jih ne moremo pojasniti z drugo diagnozo po izvedeni usmerjeni diagnostiki. Dodatno mora biti prisotno še npr. prehransko pomanjkanje (mikro- ali makronutrientov), potreba po enteralnem ali parenteralnem hranjenju, uporaba različnih restriktivnih ali zelo selektivnih diet in še nekateri drugi (6).

Za razliko od številnih drugih funkcijskih motenj prebavil je za postavitev diagnoze funkcijske pediatrične motnje prehranjevanja (vnosa hrane) pogosto potrebno opraviti več diagnostičnih preiskav za izključitev bolezni, saj se klinične slike med funkcijskimi motnjami in boleznimi pogosto prekrivajo (11). Pri pediatričnih motnjah prehranjevanja se ezofagogastroskopija skoraj vedno priporoča, saj ima npr. 25-50 %

bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom disfagijo in težave s hranjenjem, hkrati pa ima okoli 15 % otrok s težavami pri prehranjevanju diagnosticiran eozinofilni ezofagitis (12, 13). Potrebne so tudi laboratorijske preiskave, kot so krvna slika, elektroliti, jetrni testi, krvni testi za celiakijo in bolezni ščitnice. Glede na (hetero)anamnezo je smiselno razširiti laboratorijske preiskave še na določanje zalog železa, vitaminov A, D, E, B12, folata in cinka (14).

### *Hipersenzitivna disfagija*

Osebe s to motnjo navajajo občutek oteženega ali bolečega prehajanja hrane skozi grlo in požiralnik. Nimajo endoskopskih in histoloških znakov bolezni požiralnika. Normalna je tudi peristaltika požiralnika, vključno z normalnim časom prehoda požirka skozi požiralnik (6).

### *Anticipatorno restriktivno hranjenje*

Definira se z neprijetnimi občutki med hranjenjem, ki morajo biti tako hudi, da povzročijo nepridobivanje tel. teže in zato upočasnjeno rast. Ta motnja tudi pomembno vpliva na splošno psihosocialno delovanje otroka (6).

### *Motnje uravnavanja lakote*

Motnji uravnavanja lakote sta dve. Prva se kaže z zmanjšanim občutkom lakote kljub zadostnemu časovnemu intervalu od prejšnjega obroka. Otrok potrebuje spodbudo in načrtovanje obrokov. Druga je pretiran občutek lakote, ko se ta pojavi kljub dovoljšnjemu polnovrednemu obroku prehitro oz. kmalu po njem (6).

### *Medicinsko sprožena funkcijska motnja prehranjevanja*

Pojavi se kot posledica bolezenskega zdravstvenega stanja, a vztraja tudi po tem, ko zdravstveno stanje, ki je motnjo povzročilo, ni več prisotno. Druga podoblika je regresija vzorcev in veščin hranjenja, ki jih ne moremo pripisati osnovnemu bolezenskemu stanju (6).

## **GASTRODUODENALNE FUNKCIJSKE MOTNJE**

### *Sindrom ruminacije*

Je pridobljena vedenjska motnja, za katero so značilne ponavljajoče se hotene, čeprav podzavestne, epizode regurgitacije želodčne vsebine. Ne odzivajo se na standardno zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni. Med spanjem se ne pojavljajo.

### *Sindrom cikličnega bruhanja*

Je dobro znana funkcijska motnja, ki se kaže z akutnimi stereotipnimi napadi bruhanja, ki trajajo od 2 uri do 7 dni in se ponovijo vsaj 4-krat v enem letu. Med napadi je oseba brez težav. Pogosteje se pojavljajo pri tistih z družinsko anamnezo migrene. Podskupina je *kanabinoidni sindrom bruhanja*, ki se pojavi ob dolgotrajnejši (npr. 1- do 2-letni) in pogosti (npr. vsakodnevni) uporabi kanabisa in izzveni po 6 mesecih neuživanja.

### *Sindrom kronične slabosti*

Ta se pojavlja pri 15-23 % otrok. Za postavitev diagnoze se mora slabost (lat. *nausea*) pojavljati vsaj dvakrat tedensko. Bruhanje se v tem primeru ne pojavlja. Praviloma pomembno vpliva na vsakdanje aktivnosti, vključno z učenjem in s šolskim uspehom.

### *Funkcijska dipsepsija*

Se kaže s hitrim občutkom sitosti, tiščanjem in epigastrično bolečino. Zaradi različnih opredelitev v raziskavah se epidemiološki podatki razlikujejo. Pojavlja se pri 2,8-30 % otrok. Simptomi se pogosto prekrivajo z drugimi funkcijskimi motnjami (15).

Funkcijsko dispepsijo delimo v dve podskupini: *sindrom postprandialnega distresa*, pri katerem je v ospredju zgodnja sitost po obroku in nezmožnost pojediti v celoti po količini primeren obrok. Druga podskupina je *sindrom epigastrične bolečine*, za katerega je značilna bolečina v žlički po obroku in se pojavlja vsaj enkrat tedensko (6).

*Tabela 1. Razvrstitev funkcijskih motenj (motenj osi črevo-možgani) zgornjih prebavil pri otrocih po Rimskih merilih V (angl. Rome V criteria) s slovenskimi in originalnimi angleškimi poimenovanji (6).*

Oznaka po Rimskih merilih V	Funkcijska motnja - motnja osi črevo-možgani	Podskupine pri nekaterih motnjah
<b>G1 FUNKCIJSKE MOTNJE POŽIRALNIKA</b> angl. <i>Functional esophageal disorders</i>		
<b>G1a</b>	<b>Refluksna hipersenzitivnost požiralnika</b> angl. <i>Reflux hypersensitivity</i>	
<b>G1b</b>	<b>Ezofagealna bolečina brez refluksa</b> angl. <i>Reflux-negative esophageal pain disorder</i>	

<b>G1c</b>	<b>Motnje prehajanja zraka skozi požiralnik</b> angl. <i>Disorders of esophageal air-transit</i>	<b>G1c.i Sindrom aerofagije</b> angl. <i>Aerophagia syndrome</i>  <b>G1c.ii Sindrom supragastričnega spahovanja</b> angl. <i>Supragastric belching syndrome</i>
------------	---	---

**G2 FUNKCIJSKE MOTNJE PREHRANJEVANJA**angl. *Functional pediatric feeding disorders*

<b>G2a</b>	<b>Hipersenzitivna disfagija</b> angl. <i>Hypersensitive dysphagia</i>	
<b>G2b</b>	<b>Anticipatorno restriktivno hranjenje</b> angl. <i>Anticipatory restrictive feeding</i>	
<b>G2c</b>	<b>Motnje uravnavanja lakote</b> angl. <i>Hunger dysregulation disorders</i>	
<b>G2d</b>	<b>Medicinsko sprožena funkcijska motnja prehranjevanja</b> angl. <i>Medically-triggered functional feeding disorder</i>	

**G3 GASTRODUODENALNE FUNKCIJSKE MOTNJE**angl. *Gastroduodenal disorders*

<b>G3a</b>	<b>Sindrom ruminacije</b> angl. <i>Rumination syndrome</i>	
<b>G3b</b>	<b>Sindrom cikličnega bruhanja</b> angl. <i>Cyclic vomiting syndrome</i>	<b>G3b.i Kanabinoidni sindrom bruhanja</b> angl. <i>Cannabinoid hyperemesis syndrome</i>
<b>G3c</b>	<b>Sindrom kronične slabosti</b> angl. <i>Chronic nausea syndrome</i>	

<b>G3d</b>	<b>Funkcijska dipsepsija</b> angl. <i>Functional dyspepsia</i>	<b>G3d.i Sindrom</b> <b>postprandialnega distresa</b> angl. <i>Post prandial distress syndrome</i>  <b>G3d.ii Sindrom</b> <b>epigastrične bolečine</b> angl. <i>Epigastric pain syndrome</i>
------------	---	--

## FUNKCIJSKE MOTNJE SPODNJIH PREBAVIL IN ŽOLČNEGA SISTEMA PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Tudi funkcijske motnje spodnjih prebavil so temeljito pregledane in spremenjene glede na prejšnje izdaje Rimskih meril (8).

### Funkcijske motnje spodnjih prebavil

#### *Sindrom razdražljivega črevesa*

Sindrom razdražljivega črevesa se pojavlja pri starejših od 6 let, ima ga 3 % otrok in je opredeljen z bolečinami v trebuhu, ki so povezane z odvajanjem blata, spremenjeno frekvenco odvajanja ali spremenjeno konsistenco oz. izgledom blata in se pojavljajo vsaj 4-krat mesečno. Na podlagi izgleda in konsistence blata ga razdelimo v (1) tistega z zaprtjem (IBS-C), (2) drisko (IBS-D), (3) s spremenljivim odvajanjem blata (IBS-M) in (4) na nerazvrščeno obliko (IBS-U).

Diagnozo postavimo na podlagi izpolnjevanja zgornjih meril in izključitvijo organskih boleznih prebavil predvsem pri obliki z drisko, ko s preiskavami krvi, blata in drugimi usmerjenimi diagnostičnimi postopki glede na anamnezo izključimo celiakijo, infestacijo s paraziti, kronično vnetno črevesno bolezen in malabsorpcijo ogljikovih hidratov. Endoskopske preiskave niso potrebne za postavitve diagnoze (8).

#### *Sindrom nespecifične bolečine v trebuhu*

Pri otrocih in mladostnikih je prevalenca te funkcijske motnje 1,2 %. Bolečina se pojavlja vsaj 4-krat mesečno in ni povezana z obroki, odvajanjem blata ali menstruacijo ter ne izpolnjuje meril za drugo funkcijsko motnjo prebavil.

Klinični pregled mora biti temeljit z namenom izključitve organskih vzrokov. Obsežno testiranje običajno ni potrebno, priporoča pa se izključitev kronične vnetne boleznih prebavil in celiakije z laboratorijskimi preiskavami krvi in blata. Endoskopske preiskave niso potrebne za postavitve diagnoze (8).

### *Abdominalna migrena*

Vodilni simptom je stereotipna huda bolečina največkrat v sredini trebuha, ki traja vsaj eno uro in sta ji med napadom pridružena vsaj dva od navedenih simptomov ali znakov: inapetenca, slabost, bruhanje, glavobol, fotofobija ali bledica. Med posameznimi napadi bolečin mora miniti vsaj 1 teden, ponoviti pa se morajo vsaj 2-krat v šestih mesecih.

Pri diagnostiranju je potrebno izključiti različne vzroke akutnega abdomna, kot so npr. pankreatitis, torzija ovarija, zapora črevesja ali izvodil sečil. Izključiti je treba tudi redkejša bolezn, kot sta hereditarni angioedem in akutna intermitentna porfirija (16).

Za preprečevanje napadov lahko predpišemo propranolol ali ciproheptadin. Pri prekinjanju napadov so lahko učinkovita zdravila proti migreni, kot je npr. sumatriptan (17).

### *Sindrom abdominalne bolečine centralnega izvora*

Pri tej obliki gre za dolgotrajno bolečino v trebuhu, ki ovira vsakodnevne dejavnosti in je pogosto spremljajo psihosocialne težave.

Priporočajo le laboratorijske preiskave za izključitev kronične vnetne črevesne bolezni in celiakije kot pri sindromu nespecifične bolečine v trebuhu. Normalen izvid endoskopskih preiskav ni pogoj za postavitev diagnoze. V diagnostični in terapevtski proces je treba že zgodaj vključiti psihologa, občasno tudi pedopsihiatra.

### *Funkcijsko zaprtje*

Gre za eno pogostejših funkcijskih motenj s prevalenco med 12 % in 14 %. Najpogosteje se začne pri malčkih med odvajanjem od plenic. Za postavitev diagnoze morata biti v zadnjem mesecu izpolnjena vsaj 2 od naslednjih meril: dvakrat tedensko ali manj pogosto odvajanje blata, vsaj enkrat tedensko uhajanje blata, zadrževanje blata, odvajanje trdega blata, večja količina trdega blata v rektumu, širok premer blata (8).

Sprožilec funkcijskega zaprtja je najpogosteje bolečina ob odvajanju trdega blata in kasnejše izogibanje odvajanja ob ponovnem pozivu na blato. Sprožilci so lahko tudi psihosocialni. Zaradi zadrževanja blata sluznica debelega črevesa vsrka več vode iz blata, to postaja trše, defekacija je boleča in otežena. To vodi v začarani krog zadrževanja blata, pri katerem se danka vse bolj razteza, kar lahko vodi v enkoprezo in izgubo občutenja pozivov za odvajanje blata (8).

Pri večini zadostuje za postavitev diagnoze natančna heteroanamneza in telesni pregled, vključno z rektalnim. Dodatne preiskave so potrebne le ob sumu na organsko zaprtje (8).

### *Neretencijska fekalna inkontinenca*

Pri tej funkcijski motnji uhaja blato brez zaprtja in je redkejša kot uhajanje blata ob zaprtju (enkopreza). Ocenjujemo jo lahko šele, ko otrok ne potrebuje več plenice in mu nehoteno uhaja blato ob neprimernih priložnostih brez znakov zaprtja in zadrževanja blata. Težava mora biti prisotna v zadnjem mesecu. Vzrok je najverjetneje zmanjšana občutljivost danke zaradi motnje osi možgani črevo. Mehčalci blata pri tej funkcijski motnji niso učinkoviti. Zdravljenje obsega redne poskuse odvajanja blata, ko naj otrok vsaj trikrat dnevno sedi na stranišni školjki po 5-10 min, pri trdovratnejših zaprtjih je učinkovita elektrostimulacija (18).

### *Dishezija pri dojenčku*

Dishezija se pojavlja pri 4 % dojenčkov, mlajših od 9 mesecev, in se kaže z neučinkovitim napenjanjem, jokanjem in rdečico obraza ob poskusu odvajanja blata ob hkratnem stiskanju zunanega črevesnega sfinktra. Diagnozo postavimo na podlagi heteroanamneze in rektalnega pregleda. Zdravljenje z rektalno stimulacijo in mehčalci blata odsvetujejo. Motnja praviloma mine sama od sebe (8).

### *Proctalgia fugax*

V prevodu bi jo lahko poimenovali prehodna bolečina zadnjika in so jo doslej opisovali predvsem pri odraslih. Za postavitev diagnoze morajo biti izpolnjena vsa naštetata merila: občasna hujša krčevita bolečina v področju danke, ki ni odvisna od odvajanja blata, traja od nekaj sekund do nekaj minut; med napadi ni bolečine; z ustreznimi preiskavami izključimo kronično vnetno črevesno bolezen. Zaradi kratkotrajnosti napadov zdravljenje večinoma ni potrebno (8).

### *Funkcijska driska*

Je pogostejša pri odraslih kot pri otrocih, pri katerih jo opisujejo v pribl. 2 %. Merila za postavitev diagnoze so: odvajanje blata vsaj 4-krat dnevno pri otrocih mlajših od 4 let in vsaj 2-krat dnevno pri starejših, a s tem, da je vsaj pri četrtini odvajanje blata tekoče ali kašasto. Težave se običajno začnejo po 6. mesecu starosti. Diagnozo lahko postavimo pri tistih otrocih, ki ne izpolnjujejo meril za sindrom razdražljivega črevesa z drisko, neretencijsko fetalno inkontinenco in za zaprtje z enkoprezo (8).

S preiskavami krvi, blata in drugimi preiskavami je potrebno izključiti celiakijo, kronično vnetno črevesno bolezen, malabsorpcijo ogljikovih hidratov (npr. laktozno intoleranco) ter infekcijske vzroke. Za postavitev diagnoze endoskopske preiskave niso potrebne, jih pa opravimo v primeru suma na organsko bolezen (8).

Od zdravljenj pride v poštev izogibanje živilom, ki povzročajo težave, predvsem sadnemu sladkorju (fruktozi) pri malčkih, pri starejših otrocih pride v poštev medikamentno zdravljenje z antiperistaltikom loperamid (8).

### *Funkcijska abdominalna napihnjjenost*

Lahko se pojavlja samostojno ali skupaj z drugimi funkcijskimi motnjami prebavil, kot je npr. sindrom nespecifične bolečine v trebuhu. Občutek napihnjjenosti se mora ponavljati vsaj 4-krat tedensko (8).

Vzroki so zelo različni. Zrak se v črevesju lahko nabira zaradi motene peristaltike v sklopu funkcijske motnje. Lahko so vzroki tudi disbioza, razrast bakterij ali drugo (8).

Z usmerjenimi preiskavami izključimo nekatere možne vzroke (npr. celiakijo). Zdravljenje je usmerjeno v odpravljanje vzroka, kadar je to mogoče, npr. z jemanjem probiotikov pri disbiozi ipd. (19).

### *Sindrom distresa pri dojenčku*

Dojenčkove kolike so preimenovali v sindrom distresa pri dojenčku, saj ni nobenih dokazov, da bi težave dejansko izvirale iz prebavil. Merila so izpolnjena, če se težave, kot so pretiran jok, rdečica kože, krčenje nog, začnejo pri dojenčkih mlajših od 5 mesecev starosti in traja jok pri mlajših od 6 mesecev starosti vsaj 3 h, pri starejših pa vsaj 2,5 uri dnevno vsaj 3 dni v tednu.

Možnih vzrokov je veliko, ugotovili so npr. povezave z manj pestro črevesno mikrobioto s prevlado proteobakterij. V povezavi s tem sta zato dejavnika tveganja porod s carskim rezom ali antibiotično zdravljenje v prvem tednu po rojstvu (20, 21).

Od preiskav priporočajo predvsem pregled urina. Dodatne preiskave a le ob drugih ali alarmnih znakih bolezni (22).

Ker zdravljenje pri mnogih ni učinkovito, je ključnega pomena razlaga narave funkcijske motnje staršem in ustrezna pomiritev. Zdravljenje s probiotikom *Lactobacillus reuteri* je bilo v manjših raziskavah učinkovito, v večji raziskavi pa ne (23). Če težave vztrajajo, pride v poštev tudi terapevtski poskus z dieto brez kravjega mleka, čeprav tudi za učinkovitost tega ukrepa ni dovolj znanstvenih dokazov (24).

## **Funkcijska motnja žolčnega sistema**

### *Sindrom bolečine žolčnega izvora*

V prejšnji izdaji Rimskih meril so ga poimenovali *biliarna diskinezija*. Opredeljen je s hudo nenadno bolečino v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, ki se pojavljajo vsaj 4-krat mesečno in trajajo pol ure do nekaj ur. Bolečina se lahko pojavi po obroku. Bolečine bi lahko bile posledica nekoordinirane kontrakcije žolčnika in Oddijevega sfinktra. Med ali v nekaj dneh po napadu bolečin opravljene jetrni testi in testi pankreatičnih encimov so normalni. Za izključitev druge patologije žolčnika, predvsem žolčnih kamnov, je treba opraviti še ultrazvočni pregled (UZ) žolčnika in jeter na tešče. Tudi ob odsotnosti jasne bolezni žolčnika je eno od možnih zdravljenj holecistektomija, ki pa pri dolgoročnem spremljanju ni ugodnejša od konzervativnega zdravljenja (25).

Tabela 2. Razvrstitev funkcijskih motenj (motenj osi črevo-možgani) spodnjih prebavil in žolčnega sistema pri otrocih po Rimskih merilih V (angl. Rome V criteria) s slovenskimi in originalnimi angleškimi poimenovanji (6).

Oznaka po Rimskih merilih V	Funkcijska motnja – motnja osi črevo-možgani
<b>H1 BOLEČINSKI FUNKCIJSKI SINDROMI SPODNJIH PREBAVIL IN ŽOLČNEGA SISTEMA</b>	
H1a	<b>Sindrom razdražljivega črevesa</b> angl. <i>Irritable bowel syndrome</i>
H1b	<b>Sindrom nespecifične bolečine v trebuhu</b> angl. <i>Abdominal pain syndrome - not otherwise specified disorder</i>
H1c	<b>Sindrom bolečine žolčnega izvora</b> angl. <i>Biliary pain syndrome</i>
H1d	<b>Abdominalna migrena</b> angl. <i>Abdominal migraine</i>
H1e	<b>Sindrom abdominalne bolečine centralnega izvora</b> angl. <i>Centrally mediated abdominal pain syndrome</i>
<b>H2 FUNKCIJSKE MOTNJE ODVAJANJA BLATA</b>	
H2a	<b>Funkcijsko zaprtje</b> angl. <i>Functional constipation</i>
H2b	<b>Neretencijska fekalna inkontinenca</b> angl. <i>Nonretentive fecal incontinence</i>
H2c	<b>Dishezija pri dojenčku</b> angl. <i>Infant dyschezia</i>
H2d	<b>Proctalgia fugax</b> angl. <i>Proctalgia fugax</i>
H2e	<b>Funkcijska driska</b> angl. <i>Functional diarrhea</i>
<b>H3 OSTALE FUNKCIJSKE MOTNJE SPODNJIH PREBAVIL</b>	
H3a	<b>Funkcijska abdominalna napihnjenost</b> angl. <i>Functional abdominal bloating</i>
H3b	<b>Sindrom distresa pri dojenčku</b> angl. <i>Infant distress syndrome</i>

## ZDRAVLJENJE

Za vsako od navedenih motenj osi črevo-možgani obstaja večinoma več oblik zdravljenja, ki so različno učinkovite. Pri nekaterih motnjah je tudi navedeno. Podrobnejši opis zdravljenj presega obseg tega prispevka. V nadaljevanju je nekaj osnovnih načel zdravljenja.

Psihološke tehnike, usmerjene v os črevesje-možgani, je temelj zdravljenja večine funkcijskih motenj prebavil. Največ dokazov ima medicinska hipnoza. Učinkovita možnost zdravljenja je tudi kognitivno-vedenjska terapija (26).

Pri zdravljenju nekaterih funkcijskih motenj prebavil pridejo v poštev probiotiki in sinbiotiki, čeprav so dokazi za učinkovitost omejeni (8). Pri sindromu razdražljivega črevesa se je izkazal kot najbolj učinkovit *Lactobacillus rhamnosus* GG (26).

Od farmakološkega zdravljenja imata nekaj dokazov za učinkovitost predvsem za bolečinske sindrome amitriptilin in ciproheptadin (26). Pri sindromu razdražljivega črevesa pride v poštev tudi zdravljenje s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (npr. citalopram) in antidepresivi (npr. mirtazapin) (27). Selektivni agonist receptorja 4 za serotonin prukaloprid je pokazal učinkovitost predvsem pri zdravljenju funkcijskih motenj zgornjih prebavil, kot so disfagija, motnje požiranja, slabost, bruhanje in gastroezofagealni refluks. Učinkovit je tudi pri zdravljenju zaprtja (7).

Novejša metoda zdravljenja je perkutana električna stimulacija živcev, ki zmanjšuje bolečino z modulacijo osrednjih živčnih poti prek možganskih jeder, ki povezujejo avtonomni živčni sistem in centralne mehanizme zaznavanja bolečine (26).

## ZAKLJUČEK

Motnje osi črevo-možgani, prej imenovane funkcijske motnje prebavil, predstavljajo velik del težav, s katerimi se soočamo pri naših bolnikih. Patofiziološki mehanizmi, ki privedejo do njih, so vse bolj natančno raziskani. To omogoča boljše razumevanje in razlikovanje med posameznimi motnjami in usmerja diagnostiko, da je učinkovita in brez odvečnih, pogosto invazivnih preiskav. Zdravljenja so pogosto premalo raziskana in podprta s podatki.

Boljše poznavanje vzrokov in jasnejše opredelitve bodo podlaga za dobro načrtovane raziskave, kar nam daje upanje, da bodo v prihodnosti napredovali tudi načini zdravljenj in zmanjšali težave pri približno tretjini otrok, ki se soočajo s temi težavami.

**LITERATURA**

1. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterol* 2016; 126:2–79.
2. Chen C, Wang GQ, Li DD, Zhang F. Microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Mol Biomed* 2025; 6(1): 64.
3. O’Riordan KJ, Moloney GM, Keane L, Clarke G, Cryan JF. The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Rep Med* 2025; 6(3): 101982.
4. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2024; 9(1): 37.
5. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what’s new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(3): 193–201.
6. Rosen R, Borelli O, Faure C, Karrento K, Krishnan U, Nurko S et al. Rome V pediatric upper gastrointestinal disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterol* 2026; 170(6): 1347–66.
7. Blanding D, Belkind-Gerson J, Kilgore AL. Disorders of gut-brain interaction in children: what is new. *Curr Opin Pediatr* 2025; 37(5): 452–6.
8. Di Lorenzo C, Saps M, Chumpitazi BP, Rajindrajith S, Staiano A, Thapar N et al. Lower and biliary disorders of gut-brain interaction: child/adolescent. *Gastroenterol* 2026; 170(6): 1367–87.
9. Vandenplas Y, Darma A, Indrio F, Aw M, Vieira MC, Vivatvakin B et al. Understanding functional abdominal pain disorders among children: a multidisciplinary expert consensus statement. *Front Pediatr* 2025; 13: 1576698.
10. Kovacic K, Rein LE, Szabo A, Kommareddy S, Bhagavatula P, Goday PS. Pediatric feeding disorder: a nationwide prevalence study. *J Pediatr* 2021; 228: 126–31.
11. Rommel N, De Meyer AM, Feenstra L, Veereman-Wauters G. The complexity of feeding problems in 700 infants and young children presenting to a tertiary care institution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(1): 75–84.
12. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics* 2010; 126(3): e672–7.
13. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(1): 30–6.
14. Yule S, Wanik J, Holm EM, Bruder MB, Shanley E, Sherman CQ et al. Nutritional deficiency disease secondary to ARFID symptoms associated with autism and the broad autism phenotype: a qualitative systematic review of case reports and case series. *J Acad Nutr Diet* 2021; 121(3): 467–92.

15. Vermeijden NK, de Silva L, Manathunga S, Spoolder D, Kortering J, Vlieger A et al. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *Pediatrics* 2025; 155(2).
16. Cao Y, Liu S, Zhi Y. Recurrent and acute abdominal pain as the main clinical manifestation in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2021; 42(2): 131–5.
17. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021; 61(7): 1021–39.
18. Sharifi-Rad L, Ladi-Seyedian SS, Alimadadi H, Yousefi A. Non-retentive faecal incontinence in children: conventional therapy alone or combined electrical stimulation. *J Paediatr Child Health* 2022; 58(12): 2225–9.
19. Collins BS, Lin HC. Chronic abdominal pain in children is associated with high prevalence of abnormal microbial fermentation. *Dig Dis Sci* 2010; 55(1): 124–30.
20. Dubois NE, Gregory KE. Characterizing the intestinal microbiome in infantile colic: findings based on an integrative review of the literature. *Biol Res Nurs* 2016; 18(3): 307–15.
21. Oosterloo BC, van Elburg RM, Rutten NB, Bunkers CM, Crijns CE, Meijssen CB et al. Wheezing and infantile colic are associated with neonatal antibiotic treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29(2): 151–8.
22. Freedman SB, Al-Harthy N, Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics* 2009; 123(3): 841–8.
23. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *Brit Med J* 2014; 348: g2107.
24. Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, Lingua C, Moja L, Banks SS et al. Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10(10): Cd011029.
25. Scott Nelson R, Kolts R, Park R, Heikenen J. A comparison of cholecystectomy and observation in children with biliary dyskinesia. *J Pediatr Surg* 2006; 41(11): 1894–8.
26. Groen J, Gordon M, Chogle A, Benninga M, Borlack R, Borrelli O et al. ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for treatment of irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified in children aged 4-18 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2025; 81(2): 442–71.
27. Rexwinkel R, de Bruijn CMA, Gordon M, Benninga MA, Tabbers MM. Pharmacologic treatment in functional abdominal pain disorders in children: a systematic review. *Pediatrics* 2021; 147(6).



## **PALPITACIJE IN NEKARDIOGENA BOLEČINA V PRSIH PRI OTROCIH**

*Tatiana Miriam Marušič, Gorazd Mlakar*

### **IZVLEČEK**

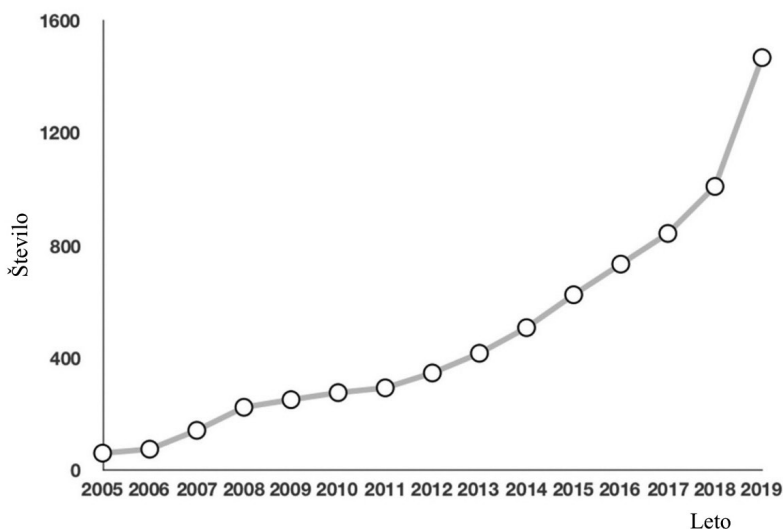
Palpitacije in bolečina v prsnem košu sta pogosta simptoma v pediatriji. Velikokrat se pojavita skupaj ali izmenjuje se, in predstavljata vir zaskrbljenosti pri starših in otrocih, saj le-ti te simptome povezujejo z boleznijo srca. Glavna naloga pediatra je razlikovati, kaj je lahko nevarno, umiriti starše in/ali usmeriti otroka k ustreznemu subspecialistu, včasih pa tudi timsko vključiti ekipo za obravnavo duševnega zdravja. Pri tem sta nam najbolj v pomoč temeljita anamneza in dober klinični pregled, s katerima lahko v večini primerov dobro ločimo med benignimi in resnimi stanji. Vzroki bolečine v prsni pri otrocih so najpogosteje mišično-skeletni in idiopatski; ti imajo večkrat biopsihosocialno ozadje. Palpitacije pri otrocih so najpogosteje povezane z občutkom sinusne tahikardije in prezgodnjih utripov, kjer je tudi lahko prisoten čustveni vpliv. V zadnjih letih beležimo naraščanje števila prvih pregledov pri pediatru in pediatričnem kardiologu zaradi bolečine v prsnem košu in palpitacij; zato se pojavlja tudi vedno večja potreba po pravilnemu diferenciranju funkcijskih in organskih motenj, kar bi lahko vodilo v zmanjšanje večinoma nepotrebne stresa pri otrocih in starših, zmanjšanje finančnega bremena ZZZS ter v zmanjšanje obremenitve pediatrične kardiološke ambulante na terciarni ravni.

### **UVOD**

Palpitacije in bolečina v prsnem košu (BPK) sta pogosta simptoma v pediatriji, ki se večkrat pojavita skupaj ali izmenjuje se, in predstavljata vir zaskrbljenosti pri starših in otrocih, saj le-ti te simptome povezujejo z boleznijo srca. Veliko primerov palpitacije in BPK je funkcijskih, vendar se diagnoza vedno postavi na podlagi izključitve. Naloga pediatra je razlikovati med benignimi in resnimi stanji, umiriti starše in/ali jih usmeriti k ustreznemu subspecialistu. Pri tem sta najmočnejše orodje temeljita anamneza in klinični pregled, ki pogosto zadostujeta za izključitev kardiogenega vzroka in pojasnita specifično etiologijo bolečine in palpitacij. V veliki večini primerov dodatne preiskave sploh niso potrebne.

## BOLEČINA V PRSNEM KOŠU

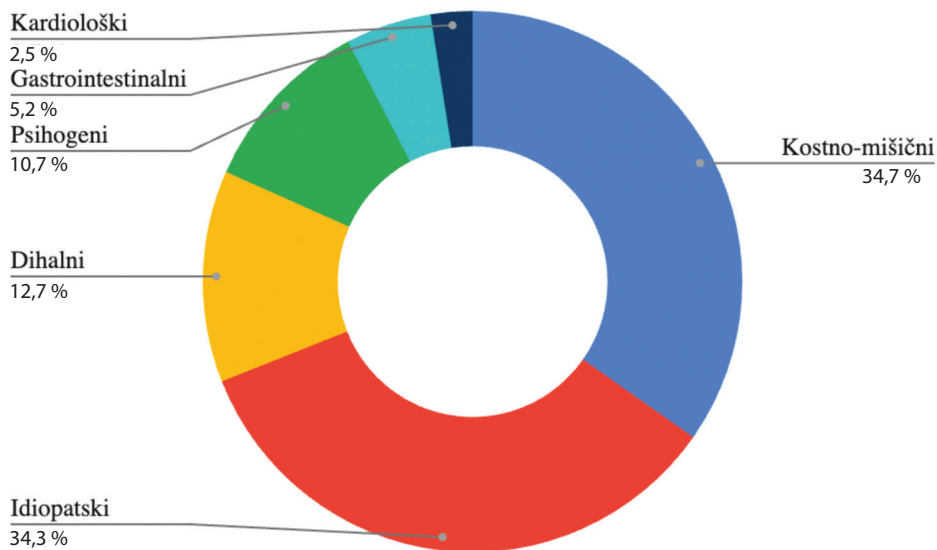
Pogostost obiskov zaradi BPK v tem stoletju narašča. Leta 2011 je Saleeb s sod. analiziral klinične podatke o otrocih, ki so med letoma 2000 in 2009 obiskali Boston Children's Hospital zaradi bolečin v prsih, in ugotovili naraščanje števila obiskov otrok vsako leto (1). Druga študija, izvedena med letoma 2005 in 2019 v bolnišnici v Pekingju na Kitajskem, je ugotovila podoben trend (Slika 1) (2). Lubrano s sod. pa so ugotovili, da se je število obiskov zaradi BPK v času pandemije covid-19 statistično pomembno povečalo; vzroki za te bolečine med obema obdobjema pa so bili povsem enaki (3).



Slika 1. Število prvih pregledov zaradi bolečine v prsnem košu pri otrocih na leto (2).

### Vzroki

BPK pri otrocih in mladostnikih lahko razdelimo na naslednje etiološke skupine: mišično-skeletne, idiopatske, pljučne, psihogene, gastrointestinalne, srčne in druge vzroke (Tabela 1). Zaradi različnih klasifikacij vzrokov bolečine v prsih v različnih člankih in pomanjkanja enotnosti v diagnostičnih opredelitvah med temi članki se natančen delež bolečine v prsih pri otrocih in mladostnikih razlikuje od študije do študije (4). Toda v metaanalizi leta 2024, ki je vključila 11 študij, je pokazala, da so vzroki v 97,5 % primerov BPK nekardiogeni (Slika 2) (5).



Slika 2. Glavni vzroki za bolečino v prsnem košu (BPK) (5).

Tabela 1. Vzroki za bolečino v prsnem košu (BPK) pri otrocih.

<b>Kostno-mišični</b>	Kostohondritis Poškodba prsne stene Mišični nategi ali preobremenitev mišic Nenormalnosti prsnega koša ali prsne hrbtenice Prekordialni vbod (Texidorjeva bolečina) Tietzejev sindrom Sindrom zdrsa reber
<b>Psihogeni</b>	Tesnoba - sindrom anksioznosti Življenjski stresor Konverzijski simptomi Somatizacijska motnja Depresija Bulimija nervoza

<b>Dihalni</b>	<p>Astma  Pljučnica  Plevralno draženje (plevritis ali plevralni izliv)  Pnevmotoraks  Pnevmomediastinum  Pljučna embolija  Tujki v dihalnih poteh</p>
<b>Gastrointestinalni</b>	<p>Gastroezofagealni refluks  Peptična razjeda  Eosinofilni ezofagitis  Raztrganina požiralnika  Krč požiralnika  Gastritis  Ezofagealni divertikel  Hiatalna hernija  Tujki  Referirana bolečina v trebuhu (holecistitis, pankreatitis)  Zaprtje</p>
<b>Kardiogeni</b>	<p>Miokarditis  Perikarditis  Postperikardiotomski sindrom  Tahiaritmije  Kardiomiopatija  Stenoza aortne zaklopke  Anomalije v izhodišču (npr. ALCAPA) ali v poteku koronarnih arterij  Kawasakijeva bolezen  Disekcija aorte</p>
<b>Drugi</b>	<p>Srpastocelična bolezen (vazookluzivna kriza)  Mastalgija  Herpes zoster  Masa v prsnem košu  Avtonomna disfunkcija in srčna nevropatija</p>

Najpogostejši vzrok za BPK je **mišično-skeletni**, in sicer v 34,7% (5), po drugih študijih pa med 38,7 % in 86,3 % (4). Tega je pogosto mogoče diagnosticirati zgolj na podlagi anamneze (npr. zgodovina poškodbe ali težke vadbe) in fizikalnega pregleda in redko še s sorazmerno majhnim številom dodatnih diagnostičnih preiskav. Pogosti simptomi vključujejo občutljivost prsnega koša in bolečino ob mišični kontrakciji ali gibanju. Te bolečine sčasoma spontano izginejo brez posebnega zdravljenja ali pa z analgetiki. Texidorjeva bolečina je ostra, zbadajoča in lokalizirana bolečina, a večinoma kratkotrajna; povezana je z draženjem živcev v prsnem košu, zlasti zaradi rasti (6). Sindrom zdrsa reber, ki ga povzroča draženje medrebrnih živcev, ko rebro zdrsne pod sosednje rebro, lahko povzroči bolečine v prsih ali zgornjem delu trebuha. Diagnozo potrdimo s t.i. »hooking« manevrom (prste zapeljati pod spodnji rob prizadetega rebra in ga potegniti navzven ter navzgor), kar sproži značilno bolečino in občutek „klikanja“ ali drsenja rebra.

Kostohondritis povzroča ostro bolečino v sprednjem delu prsnega koša na več kostokondralnih ali kostosternalnih sklepih, medtem ko Tietzejev sindrom vključuje lokalizirano oteklino in bolečino, običajno na enem samem kostosternalnem ali kostokondralnem sklepu (6). Nenazadnje lahko BPK nastane pri stanju *pectus excavatum*, skoliozi ali motnjah drže (6).

Če ni mogoče ugotoviti nobenega jasnega organskega ali psihogenega vzroka, se bolečine v prsih lahko opredelijo kot **idiopatske**. V psihološki literaturi pa se za te bolečine v prsih brez organske etiologije uporablja izraz »nekardiogena bolečina v prsih« (NKB) ali funkcijska bolečina, kjer se tudi večkrat vključi psihogena etiologija (7). V metaanalizi je predstavljen kot drugi najpogostejši vzrok s 37,3 % (5); v drugih študijih pa idiopatski vzrok predstavlja več kot 50 % primerov.

O povezavi med možgani in srcem se govori že dolgo (8). Predlagani so bili tudi nekateri možgansko-srčni mehanizmi, kot so interakcije med centralnim živčnim sistemom in notranjimi organi, nizki prag za bolečino, aktivacija simpatičnega živčnega sistema in notranja usmerjenost pozornosti (pogosto imenovana interoceptivna občutljivost) (7, 9). Nekateri avtorji navajajo, da lahko imajo primeri idiopatskih bolečin v prsih psihopatološko ozadje, ki neredko ostane neprepoznano (6); predlagajo, da je lahko posledica kombinacije osnovnih ranljivosti in sprožilnega incidenta bolečine v prsih (10).

Večinoma pa je ta bolečina pogosto ponavljajoča se in huda. Lahko traja od manj kot 1 minuto do nekaj ur, večina 1-5 minut. Pri polovici primerov lahko traja več kot 1 mesec (od teh pa 50 % več kot 6 mesecev) in tudi lahko vztrajajo po zdravniškem pregledu. Tisti, ki ne dobijo medicinske razlage za svojo bolečino, se pogosteje vračajo na urgenco ali na kontrolne preglede. Pogostost bolečine je povprečno 10 epizod mesečno (1-52 epizod mesečno). Bolniki poročajo o blagi do hudi intenzivnosti. Spremljajoči simptomi vključujejo težko dihanje, omotico, bolečine v trebuhu, slabost in mišično napetost, a je večkrat bolečina edini simptom (10).

Bolečine v prsih, povezane z **dihali**, predstavljajo 12,7 % (5), po drugih člankih pa od 1,82–12,78 % (4). Med najpogostejši vzroki pa so pnevmotoraks, pljučnica in astma. Vzrok BPK pri prvih dveh je draženje plevre zaradi nenadnega kopičenja zraka v pleuralni votlini ali vnetja (plevritis). Tipična plevritična bolečina (plevrodinia) je ostra, zbadajoča, ki se poslabša pri vdihu, kašlju ali gibanju. Bolečina pri astmi je stiskajoča in nastane zaradi hiperinflacije pljuč med bronhokonstrikcijo; pogosta je tudi ob naporu. Večinoma je boleznih dihal mogoče prepoznati s fizikalnim pregledom: oslabljeni dihalni zvoki pri pnevmotoraksu, piskanje in podaljšan izdih pri astmi, prisotni so lahko simptomi in znaki okužbe dihal, npr. nenormalni dihalni zvoki pri pljučnici.

Manj pogosta vzroka BPK sta pnevmomediastinum in pljučna embolija. Spontani pnevmomediastinum nastane zaradi pretrganja alveolov ali požiralnika ob povečanem pritisku v prsnem košu pri kašlju, bruhanju ali ob intenzivni telesni aktivnosti (6). Pljučna embolija je zelo redka v pediatriji, nanjo pa moramo vedno pomisliti, ko gre za hudo bolnega otroka z BPK, dispnejo in palpitacijami, in ob bolnikih z dejavniki tveganja za pljučno embolijo, kot so večje operacije ali zmanjšana gibljivost v zadnjem mesecu, zdravila, ki vsebujejo estrogen, znana trombofilija, zgodovina globoke venske tromboze ali ob hudi dehidraciji (11). V takih primerih napravimo računalniškotomografsko (CT) angiografijo, ki je zlati standard za diagnosticiranje pljučne embolije (12).

Čeprav si pri diagnosticiranju teh stanj lahko pomagamo z rentgensko sliko prsnega koša, sta za začetno izključitev zadostna temeljita anamneza in fizični pregled (4).

**Psihogene bolečine** v prsih so prav tako pogoste pri otrocih in mladostnikih in predstavljajo 10,7 % primerov (5), čeprav druge študije tudi opazijo večjo pogostost (do 83,6 %) (4). V študijah so bili ugotovljeni naslednji glavni dejavniki tveganja: ženski spol (v 82 % bolnikov z bolečino v prsih so bila dekleta), starost otrok nad 12 let, duševna bolezen v preteklosti, pretekli dogodki z visoko stopnjo stresa in normalni klinični pregled (13–15). V anamnezi je večkrat prisotna smrt v družini, nesoglasja v družini, ločitev, neuspeh v šoli, nesprijemanje s strani vrstnikov in spolno nadlegovanje. Bolniki z anksioznimi in depresivnimi motnjami poročajo o večji pozornosti za kardio-respiracijske simptome in interoceptivnem strahu v primerjavi z osebami brez teh motenj (7). Možno je, da tudi obstaja določeno prekrivanje z bolečino v prsih, ki je fizični simptom paničnega napada (10).

Bozatli s sod. je leta 2025 objavil študijo za ugotovitev prisotnosti anksioznih motenj in druge psihopatologije pri otrocih in mladostnikih z NKB. V študijo je bilo vključenih skupaj 115 bolnikov (starih 8–12 let), od tega 61 primerov NKB, napotenih v ambulanto za pediatrično kardiologijo, in 54 zdravih prostovoljcev. Bolečina je bila pretežno v levi polovici prsnega koša (73,8 %), pojavljala se je tako ob naporu kot v mirovanju (59 %), ni se širila (80,3 %), trajala je 1–5 minut (37,7 %) in je bila prisotna več kot eno leto. Generalizirana anksiozna motnja je bila najpogostejša diagnoza (19,7 % pri skupini z BPK vs. 3,7 % pri kontrolni skupini), sledila pa ji je motnja pomanjkanja pozornosti oz. motnja hiperaktivnosti (8,2 %) (15).

Kognitivno-vedenjska terapija (KVT) in pomirjujoče informacije od zdravstvenih delavcev imajo ključno vlogo pri obvladovanju bolečin v prsih, povezanih z anksioznostjo, kar zmanjšuje potrebo po u z zdravili (6).

BPK **gastrointestinalnega** vzroka so pri otrocih in mladostnikih prav tako razmeroma redke in predstavljajo približno 5,2 % (5) (0,2–9,3 %) (4). Lahko jo povzročajo gastroezofagealni refluks, eozinofilni esofagitis, želodčne razjede ali bolezni žolčnika (6). Pri anamnezi gre za značilno bolečinom, ki je povezana z obroki, pekoči občutkom v prsih, težavami pri požiranju ali ob bruhanju.

Navsezadnje pa je možna tudi **kardiogena** bolečina, ki se jo bolniki, starši in tudi zdravstveni delavci zelo bojijo, čeprav je redka in jo dokažemo pri približnov 2,5% (5) (0,3–8,0 %) (4). V 67 % je izražena kot stiskajoča (2); predvsem je prisotna ob naporu, je povezana s palpitacijami in/ali s presinkopo oz. sinkopo. Najpogostejši vzrok so vnetne bolezni srca, kot sta perikarditis in miokarditis (1). Drugi vzroki so: aritmije, prirojene strukturno-srčne bolezni, dilatativna in hipertrofična kardiomiopatija, Kawasakijska bolezen, anomalija koronarnih arterij, disekcija aorte (predvsem pri bolnikih z boleznijo vezivnega tkiva, kot sta Marfanov in Loeys-Dietzov sindrom).

## Anamneza

Sedanja, predhodna in družinska anamneza se mora usmeriti v ugotavljanju narave bolečine. Pri majhnih otrocih je neposredna anamneza težje, saj ne znajo natančno opisati ali opredeliti mesta bolečine. Vsekakor je potrebno natančno in jasno opredeliti (6):

1. Nastanek bolečine (nenadno/postopno).
2. Sprožilce bolečine (globoko dihanje, vadba, prehranjevanje, čustveni stres).
3. Olajševanje bolečine (nagib navzpred, protivnetna zdravila).
4. Tip oz. kakovost bolečine (ostra, stiskajoča, zbadajoča, tiščoča, pekoča).
5. Mesto bolečine (difuzna, lokalizirana, »naj sam pokaže s prstom ali roko«).
6. Jakost oz. intenzivnost bolečine (lestvica VAS 1–10).
7. Morebitno sevanje (propagacija) bolečine (v vrat, roko, čeljust).
8. Trajanje bolečine (stalna, občasna, trajanje posameznih epizod).
9. Pridružene težave (vročina, kašelj, presinkopa, sinkopa, potenje, slabost, palpitacije, cianoza, dispneja, otekanje, zmanjšana telesna zmogljivost).
10. Nedavne dogodke (poškodba, kakršno koli nova ali nenavadna telesna obremenitev, vročina ali prehlad v zadnjih tednih, stresni dogodek).
11. Dosedanje anamnezo (prirojena ali pridobljena srčna bolezen, operacija na srcu, astma, znan refluks, aortopatija).
12. Zdravila (tudi kontracepcijske tablete).
13. Kajenje ali morda zloraba drog (kokain ali metamfetamin).

14. Družinsko anamnezo (pozitivna družinska anamneza za kardiomiopatije: prirojene srčne napake, zgodnji srčni infarkt - pred 50. letom, nenadna srčna smrt ali smrt v nepojasnjenih okoliščinah, vključno utopitve in prometne nesreče, pojav motenj srčnega ritma ali vstavev srčnega spodbujevalnika/defibrilatorja, pozitivna družinska anamneza o disekciji aorte).

### Klinični pregled

Preden se usmerimo na prsni koš, je treba opraviti natančen splošni telesni pregled. Zdravnik mora ugotoviti, ali je otrok akutno prizadet zaradi bolečin, čustvenega stresa ali hiperventilira. Začeti je treba s pregledom kože (rožnata, cianotična, s poškodbami ali modricami), oceniti dihanje (frekvenca, dihalna obremenitev) in opredeliti nevrološki status. Natančno je treba pregledati prsni koš in ugotoviti, ali gre za poškodbo in ali je prisotna asimetrija. Pomembno je pretipati kostno-mišične sklepe in druge predele prsnega koša ter skušati izzvati lokalizirano občutljivost ali morebitne krepitacije. Pri avskultaciji pljuč je treba opredeliti morebitno piskanje, prasketanje ali tihe dihalne zvoke. Avskultacija srca lahko odkrije aritmijo, srčni šum, galopni ritem, perikardno trenje ali tihe srčne tone. Pri pregledu trebuha se odkrije, da je lahko tu vir bolečine, ki se prenaša v prsni koš. Izključiti je treba organomegalijo. Nenazadnje pa je treba oceniti tudi otrokovo duševno stanje (16).

### Druge preiskave

**Elektrokardiografija (EKG)** je hitra in neinvazivna preiskava, s katerim je mogoče odkriti resne srčne težave. Zato je temelj pri oceni bolečine v prsih pri otrocih (6). EKG je smiselno posneti tudi pri tistih bolnikih, pri katerih z anamnezo ali kliničnim pregledom nismo uspeli izključiti srčnega vzroka BPK (17). Pri pregledu posnetka 12-odvodnega EKG se je treba osrediniti na rednost srčnega ritma, znake hipertrofije prekatov, prevodne motnje (vključno s preekscitacijo - npr. pri sindromu Wolff-Parkinson-White), nenormalne valove T in Q. Pomembno je tudi izračunati trajanje korigiranega intervala QT (QTc).

**Rentgenogram (RTG) prsnega koša** ni obvezna rutinska preiskava. Smiselna je predvsem v primerih, ko ob telesnem pregledu najdemo vročino, kašelj, težko dihanje, nižje vrednosti SpO<sub>2</sub>, nenormalne ali asimetrične dihalne šume, znake poškodbe prsnega koša, nenormalne srčne tone ali trenje. Na RTG je treba oceniti velikost srčne sence, morebitne perikardialne in plevralne izlive ter razporeditev pljučnega krvnega obtoka ter znake bolezenskih stanj spodnjih dihal (6). Še posebej je koristi pri odkrivanju pnevmotoraksa in pnevmomediastinuma (6, 12).

**Laboratorijske preiskave** niso primerne za splošno presejanje pri bolečini v prsih pri otrocih, kar pa ne pomeni, da niso potrebne, ampak jih je treba uporabiti le pri izbranih bolnikih. Opravimo jih zlasti v primerih, ko z anamnezo, kliničnim pregle-

dom, EKG ali RTG prsnega koša utemeljeno sumimo na določen vzrok za BPK; izvide laboratorijskih preiskav krvi uporabimo za dodatno potrditev diagnoze. Hemogram, sedimentacija eritrocitov in serumska koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) lahko koristi pri opredelitvah infekcijskih ali poinfekcijskih vzrokov bolečine.

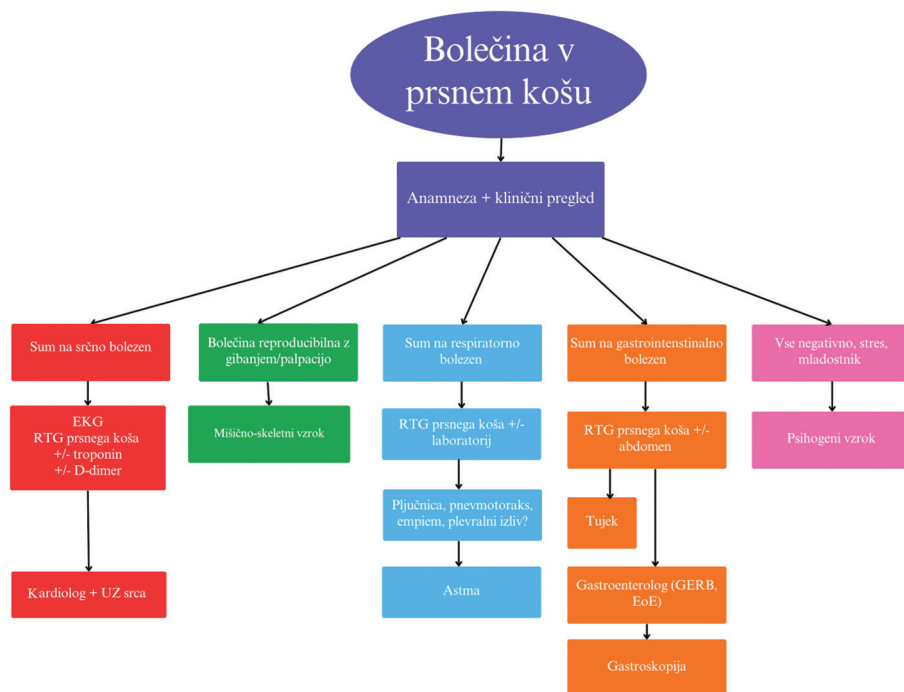
**Srčni troponin** je laboratorijski test, ki se uporablja za odkrivanje poškodb miokarda zaradi vnetja (miokarditis) ali drugih vzrokov miokardne ishemije. Povišane vrednosti troponina pa povzročajo lahko še druga stanja, kot so npr. bronhopnevmonija, astma, sepsa, epileptični napad, zastrupitev z zdravili ali z ogljikovim monoksidom (6). Zato srčni troponin ni idealno orodje za presejanje pediatrične populacije bolnikov z BPK. Koristen pa je pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na srčno bolezen, tj. pri tistih s sumljivo anamnezo, sumljivimi spremembami pri fizičnem pregledu, z nenormalnim EKG ali nenormalnim RTG prsnega koša (2).

Zavedati se je treba dejstva, da noben laboratorijski test ni popoln. Možna odstopanja v koncentraciji troponina v serumu bolnikov so lahko zaradi zelo visoke koncentracije bilirubina, hude hemolize ali lipemije (17). Dve analitični težavi, ki povzročata lažno povišane koncentracije troponina, sta prisotnost makrotroponina in prisotnost heterofilnih protiteles. Markotroponini so imunokompleksi med protitelesi proti troponinu in troponinom. Imunoglobulini (in s tem makrotroponinski kompleksi) imajo razpolovno dobo več tednov, medtem ko ima prosti troponin razpolovno dobo nekaj ur. Ker zdravo srce nenehno izloča nekaj troponina, se lahko krožeči makrotroponinski kompleksi kopičijo in povzročijo lažno višjo vrednost troponina, kar pa seveda nujno ne pomeni poškodbe miokarda. V študiji pri športnikih po preboleli okužbi s covidom-19 jih je skoraj polovica imela a povišane vrednosti troponina-I zaradi prisotnost makrotroponina (18). Heterofilna protitelesa tvorijo križne vezi s protitelesi v testu za določanje koncentracije troponina-I in zato lažno simulirajo povišano koncentracijo troponina (19).

Trenutno razpoložljivi dokazi ne podpirajo rutinske uporabe **D-dimerja** kot presejalnega testa za potrditev ali izključitev pljučne embolije prav zaradi pomanjkljivosti tega testa (89 % občutljivosti in 54 % specifičnosti) (20).

**Ultrazvočno preiskavo (UZ) srca** je treba omejiti na primere, pri katerih obstaja klinični sum na prizadetost srca. Ehokardiografija je sicer v določenih primerih koristna, čeprav jo je treba uporabljati preudarno, da se izognemo nepotrebnim stroškom in posegom (6).

Za uporabo **UZ pljuč** pri pediatričnih bolnikih ni posebnih smernic. Študija, izvedena v otroški bolnišnici Bambino Gesù v Rimu, je pokazala, da je UZ pljuč, ki mu sledi RTG prsnega koša, učinkovito diagnosticiral pnevmotoraks pri otrocih z akutno bolečino v prsih, pri čemer je pokazal visoko občutljivost in specifičnost (21).



Slika 3. Obravnava otrok in mladostnikov z bolečinami v prsih na urgenci (6).

V Sliki 3 je povzetek obravnave otrok in mladostnikov z bolečinami v prsih na urgenci. Lahko pa opazimo, da algoritem ni omenil idiopatske narave bolečine.

## PALPITACIJE

Palpitacije se nanašajo na občutek nenormalnega in večkrat neprijetnega srčnega ritma, običajno opisan kot “hiter” utrip srca, “razbijanje” ali “preskakovanje utripov”, “pospešeno” ali “nemirno” srce, ali občutek “utripanja v vratu”. Pogosto ne znajo otroci, predvsem manjši, opisati palpitacije in namesto tega pojava navajajo bolečino. Občutek palpitacij je lahko posledica močnejšega občutenja srčnega utripa ali hitrega ali nepravilnega srčnega ritma (22). Pomembno je poudariti, da so palpitacije simptom in ne diagnoza.

Večina palpitacij je benigne narave in nekardiogenega vzroka, ki povzročata fiziološko sinusno tahikardijo (23). Tahiaritmijske predstavijo le približno 10 % primerov otrok s palpitacijami (24, 25).

Anamneza in fizikalni pregled sta ključnega pomena pri oceni bolnikov s palpatacijami, uporaba 12-kanalnega EKG-ja pa je ob sprejemu standardna preiskava (22).

## Vzroki

Veliko palpatacij pri otrocih in mladih so t.i. ektopični **prezgodnji utripi**, saj dodatnim utripom sledi pavza in nato močnejši utrip (24). To se zgodi, ko druga področja srca pošiljajo signale, ki aktivirajo električni sistem srca prej kot sinusni vozle; to so lahko prezgodnji utripi preddvora (supraventrikularne ekstrasistole, SVES) ali prekatni prezgodnji utripi (ventrikularne ekstrasistole, VES). Prezgodnji utripi običajno niso nevarni in so pogosto naključne najdbe na EKG. Otroci z normalnim srcem imajo lahko te prezgodnje utripe pogosto, ne da bi se jih zavedali, medtem ko se jih nekateri drugi zelo dobro zavedajo in občutijo vsak dodatni utrip svojega srca. Včasih lahko dejavniki, ki pospešijo srčni utrip, kot so kofein, energetske pijače, aksioznost ali stres, povzročijo pogostejše pojavljanje ekstrasistol.

Delež vseh ekstrasistol je najvišji pri mladostnikih, in sicer ima kar 50 % najstnikov SVES in 29 % VES. Pri mlajših otrocih (<12 let) jih 21 % ima SVES in 15 % VES (26). VES pri otrocih s strukturno normalnim srcem v 2/3 izginejo, ko otrok odraste. Pri bolnikih, pri katerih pa se VES pojavijo kasneje (> 13 let) ali pri ženskah, pa je ta verjetnost izginotja nižja; to je lahko zaradi sprememb v električnih lastnostih miokarda in avtonomni regulaciji, npr. povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema med puberteto (27). VES vztrajajo pri približno tretjini bolnikov, ki jih moramo stalno spremljati, čeprav so VES na splošno benigne. Pri majhnem deležu bolnikov se lahko razvije sistolična disfunkcija levega prekata (LV). V eni od metaanaliz so ugotovili, da je skupna prevalenca z VES povzročene kardiomiopatije nižja od 2 %, je pa bolj verjetna, kadar so VES zelo pogoste z nad 30 % vseh utripov na dan (28). Zgornja meja normalnosti za otroke (novorojenčki so tu izključeni) je 50 SVES na dan in 50 VES na dan. Če so ekstrasistole pogoste (>10 % na 24-urnem holterskem EKG-ju) ali se pojavljajo v parih, je upravičena nadaljnjo klinična obravnava in spremljanje (26, 29).

Zelo pogost vzrok za palpatacije je **sinusna tahikardija**. Ta je lahko fiziološka pri stanjih, kot so vadba, bolečina, jok ali anksioznost. Nekateri otroci, zlasti mlajši, občutijo hitro utripanje srca, ko se začne razvoj proprioceptivne zavedanosti. Možna je tudi prisotnost v osnovi nekardiogenih bolezenskih stanj, kot so: hipovolemija (dehidracija, krvavitev), anemija, vročinsko stanje, okužba, sepsa, hipertiroza, elektrolitske ali metabolične motnje ali zastrupitev z drogami. Tudi srčno popuščanje ali kardiogeni šok, če je prisotna slabša funkcija in slabša polnitev srca, je lahko vzrok za sinusno tahikardijo in s tem za palpatacije (22).

Mnogi otroci in mladostniki s sindromom pomanjkanja pozornosti in hiperaktivnosti (ADHD) se zdravijo s stimulativnimi zdravili. Statistično pomembno povečanje frekvence srčnega utripa pred in po zdravljenju je bilo povezano z zdravljenjem z amfetamini in atomoksetinom pri otrocih in mladostnikih z ADHD (30).

Redkejši (8-13 % primerov palpitacij), a pomembni so kardiogeni patološki vzroki, oz. tahiaritmije (24, 25). Tahiaritmije imajo nenaden nastanek in tudi nenadoma izginejo; ti otroci imajo pogosto značilno anamnezo: sinkopa ali presinkopa, nastanek palpitacij med telesno vadbo, čezmerna utrujenost ali bolečine v prsih, anamneza že prej znane srčne bolezni. Pri otrocih so sicer najpogostejše supraventrikularna tahikardije; glavni dve skupini so *re-entry* supraventrikularna tahikardija, pri kateri je prisotna akcesorna pot (npr. Wolff Parkinson White sindrom), in ektopična supraventrikularna tahikardija. Ventrikularne tahikardije so pri otrocih zelo redke; povezane so s kardiomiopatijo, miokarditisom, prirojeno srčno napako, stanjem po srčni operaciji, pri tumorjih srca, podaljšanem QT-sindromu, sindromu Brugada in kateholaminergični polimorfni ventrikularni tahikardiji (CPVT).

## Diagnoza

Podrobna anamneza, klinični pregled in 12-kanalni EKG pogosto zadoščajo za ugotovitev vzroka palpitacij. Obravnava otrok in mladostnikov s palpitacijami na urgenci je povzeta na Sliki 4. Vprašanja ključnega pomena za opredelitev palpitacije so:

1. Nastanek palpitacije (kdaj se je to začelo, nenadno ali postopno).
2. Spročilci palpitacije (vadba, čustveni stres).
3. Kako palpitacije prenehajo (nenadno ali postopno) in način (z mirovanjem, z manevrom Valsalva).
4. Trajanje posameznih epizod.
5. Pogostost palpitacij (pri pogostih je zelo koristen dnevnik palpitacij).
6. Frekvenca srčnega utripa (zelo pomembno je merjenje perifernega pulza ob epizodah. Če ni uspelo prešteti števila utripov na minuto, naj otrok posnema ritem z udarci po mizi).
7. Pridružene težave (vročina, presinkopa, sinkopa, slabost).
8. Nedavni dogodki (poškodba, vročina ali viroza v zadnjih tednih, stresni dogodek).
9. Dosedanja anamneza (kronične bolezni, anemija, hipertiroza, prirojena ali pridobljena srčna bolezen, srčna operacija).
10. Zdravila (npr. zdravila za ADHD).
11. Morebitno uživanje energijskih pijač, kave, čaja, ali drog.
12. Družinska anamneza: pozitivna družinska anamneza za nenadno srčno smrt ali smrt v nepojasnjenih okoliščinah; podatek o pojavljanju motenj srčnega ritma ali vstavitvi srčnega spodbujevalnika/defibrilatorja.

## Klinični pregled

Začne se s splošnim pregledom in oceno prizadetosti bolnika. Če ima otrok med tem palpitacije, je treba hitro izključiti tahiaritmijo in preveriti srčno frekvenco in ritem

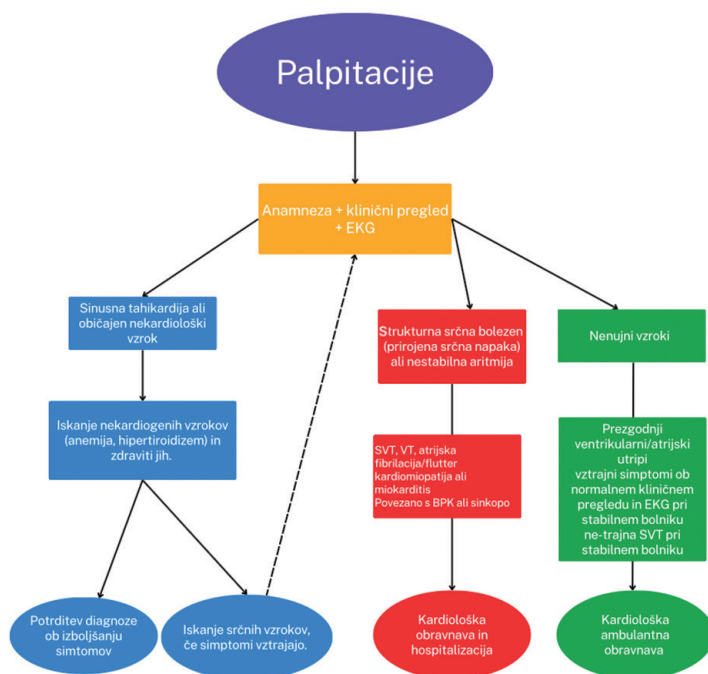
(reden ali nereden), ob tem pa je treba na oksimetru vedno preveriti, ali je signal dober. V primeru tahikardije s frekvenco pod 160–180/min, ki se spreminja postopoma in se zniža, ko se otrok umiri, najverjetneje gre za sinusno tahikardijo. Takrat se je treba osrediniti na nekardiološke vzroke, ki so: prisotnost vročine, bledica kože (anemija), dehidracija, znaki tesnobe ali čustvene stiske in eksoftalmus. Izmeriti je potrebno saturacijo s kisikom, natančneje opredeliti utrip, ritem, tone in šume; potrebno je še opraviti klinični pregled dihal in trebuha za izključitev drugih razlogov.

## Druge preiskave

Uporaba 12-kanalnega EKG monitorja ob sprejemu pa je zlati standard in ga po možnosti napravimo med samo epizodo tahikardije (22, 23). Pri sinusni tahikardiji so vidni P-valovi pred vsakim QRS kompleksom, kin morajo biti pozitivni v odvodih I, II in aVF.

Ob sumu na sepsa, bolezni ščitnice, anemijo ali sistemske bolezni pride v poštev odvzem krvi (22).

Če se palpitanje pojavijo med vadbo, je lahko vadbeni test oz. cikloergometrija koristen pri postavitvi diagnoze in načrtovanju zdravljenja. V nekih primerih je indiciran UZ srca za izključitev strukturnih nepravilnosti (22).



Slika 4. Obravnava otrok in mladostnikov s palpitanji na urgenci (33).

V mnogih primerih ni mogoče takoj postaviti diagnoze, zaradi česar so lahko potrebne dodatne preiskave; to pogosto vključuje nadaljnje ambulantno spremljanje. Ambulantni Holterjev monitor za 24–48 ur je koristen, če se epizode pojavljajo dovolj pogosto, da lahko ujamemo aritmijo. Obstajajo druge tehnologije za ambulantno spremljanje v času med trajanjem simptomov, kot je npr. snemalnik dogodkov (*Reveal®*) (23). Dandanes nam lahko pri diagnozi pomagajo tudi pametne ure; trenutno so na voljo prenosne pametne naprave s tehnologijo za ambulantno spremljanje EKG; ta orodja so pokazala diagnostično natančnost pri odkrivanju aritmij, kar bolnikom omogoča večjo vključenost v lastno zdravstveno oskrbo (32). Za končno oceno in tudi zdravljenje je v specifičnih primerih večkrat potrebna elektrofiziološka študija (EFŠ) (33).

## Zdravljenje

V večini primerov palpitacij ne ugotovimo aritmičnega vzroka in tudi ne neke srčne bolezni. Če ne ugotovimo organskega vzroka, je tedaj potrebno otroka in starše pomiriti (32). Če je potrebno, zdravimo osnovni organski vzrok sinusne tahikardije. Prezgodnji utripi (SVES in VES) običajno ne potrebujejo nobene terapije, razen izogibanja sprožilnim dejavnikom. Če se pojavljajo tako pogosto, da motijo normalno življenje ali so vzrok v poslabšanju črpalne funkcije srca, jih poskusimo nadzorovati z zdravili ali določenimi postopki. Za druge specifične vzroke tahiaritmij obstajajo več načinov zdravljenja ali posegov (ablacija).

## FUNKCIJSKI SIMPTOMI V PRSNEM KOŠU

Izraz »nekaridiogene bolečine v prsih« (NKB) se v medicinski literaturi redno uporablja za označevanje bolečin v prsih zaradi organskih, vendar ne s srcem povezanih vzrokov, kot so mišično-skeletni, pljučni ali gastrointestinalni vzroki. Toda psihološka strokovna literatura ta izraz običajno uporablja za bolečine, kadar ni prisotna organska oz. funkcijska patologija. Tako vključujejo idiopatske in psihogene simptome (7).

Funkcijska bolezen vpliva na otrokovo sposobnost opravljanja tipičnih dejavnosti, kot so hitra hoja ali hoja po stopnicah, nošenje težkega nahrbtnika, zaspanost in vzdrževanje spanja, sodelovanje pri športu in obiskovanje šole (27–50 % jih je poročalo o odsotnosti od pouka zaradi bolečin v prsih). Zaskrbljeni starši, učitelji ali trenerji lahko otrokom omejijo tudi dejavnosti zaradi strahu pred izzivanjem bolečin v prsih (34).

Mcdonnell in sod. uporabljajo model *diateze in stresa*, kjer se obstoječe ranljivosti združujejo s situacijskimi dejavniki (sprožilnimi incidenti, kot so stresna situacija, bolezen ali fizični napor), da sprožijo problematične fiziološke, kognitivne in vedenjske odzive, ki povzročijo cikel bolečin v prsih in tesnobo (10). Dejavniki tveganja (posamično ali v kombinaciji) vplivajo na verjetnost, da bo otrok po začetni izkušnji bolečine v prsih doživel problematičen izid – npr. ponavljajočo se in poslabšajočo nenadno bolečino, postanejo prestrašeni, tesnobni in pozorni na nadaljnje občutke bolečine. Naslednja izkušnja bolečine v prsih pri otroku ali mladostniku lahko povzroči nadaljnjo tesnobo,

zato se vzorec epizodne bolečine, ki jo spremlja skrb in psihična stiska, nadaljuje (začarani krog). Poleg bolečine, povezane z organsko boleznijo, lahko imajo otroci občutek palpitacij, tiščanja ali pritiska kot del fiziološkega kompleksa, ki spremlja močne čustvene izkušnje (34).

### **Dejavniki bio-psiho-socialne ranljivosti**

Pri etiologijo teh bolezni je lahko pomembnih več dejavnikov iz bioloških, psiholoških, socialnih, družinskih in razvojnih področij.

**Psihološki dejavniki.** Stresne situacije v pediatrični populaciji niso redke in otroci lahko doživljajo več stresnih življenjskih dogodkov. Različni posamezniki lahko drugače doživljajo različne stresne reakcije; nekateri otroci dojemajo življenjske dogodke bolj stresno kot drugi sovrstniki (10). Velik del skrbi in stiske je lahko posledica strahu, da je BPK ali palpitacije katastrofalno nevarno. Čeprav je razumno pričakovati, da te simptome pri večini otrok povzroči določena stopnja normalnega strahu, pa lahko otroci, ki so temu nagnjeni, doživljajo še večji strah in čustveno stisko, ki lahko povzroči povečano pogostost, intenzivnost in/ali trajanje epizod. Otroci, ki se bojijo simptomov tesnobe na splošno, zlasti fizičnih simptomov tesnobe, lahko postanejo bolj pozorni na telesne občutke, povezane s tesnobo, kot so simptomi v prsih in normalna nihanja srčnega utripa (10).

**Biološki dejavnik.** Čeprav organske etiologije za NKB niso ugotovljene, lahko biološki procesi, kot so dednost, kemija možganov in nevrofiziologija, nekatere otroke nagnejo k tej težavi in vplivajo na temperamentno reaktivnost, nestabilnost ter vedenjsko inhibicijo. Dednosti NKB niso preučevali, vendar se medicinsko nepojasnjena bolečina pri otrocih običajno pojavlja hkrati s pritožbami zaradi bolečine pri ožjih družinskih članih (10).

**Družbeno okolje.** Pojav bolečin v prsih ali srčnih bolezni med otrokovimi vrstniki ali kot jih prikazujejo mediji, prav tako lahko vpliva na razvoj NKB. Redke, a v javnosti dobro predstavitvene nenadne smrti lokalnih ali znanih mladih športnikov zaradi srčnih bolezni lažno povečajo otrokovo oceno verjetnosti usodnosti srčnih dogodkov v otroštvu in adolescenci. Poleg tega javnozdravstvena vzgoja o srčnih boleznih poveča ozaveščenost o najnevarnejšem možnem vzroku za bolečine v prsih.

**Družina.** Izkušnje otrok so običajno naravno zakoreninjene v družinskem sistemu. Materina somatizacija je povezana z višjo stopnjo otrokove somatizacije pri bolnikih z NKB, kar kaže na vpliv duševnega zdravja staršev za to bolezen. Starševska tesnoba pri pediatričnih bolnikih z NKB povzroči določeno količino uporabe zdravstvene oskrbe in lahko sproži več testiranja, kot je zaradi diagnoze potrebno (10). Starši lahko občasno nagrajujejo epizode simptomov v psnem košu s sekundarnimi koristmi, kot so dodatna pozornost ali sprostitev od neprijetnih akademskih ali zunajšolskih dejavnosti, zlasti dejavnosti, ki zahtevajo telesni napor.

Druge družinske situacije tudi lahko vplivajo na otrokovo ranljivost. Starševsko vedenje v zvezi z bolečinami v prsih vpliva tudi na verjetnost, da bo otrok ali mladostnik poročal o podobni bolečini; v anamnezi pogosto poročajo, da družinski člani tudi čutijo

iste simptome. Po drugi strani pa starši lahko otrokom neposredno sporočajo o nevarnosti teh simptomov. Nazadnje, negativni dejavniki družinskega okolja, kot so nered, čustvena oddaljenost in prepiri igrajo pomembno vlogo. Otrokovi simptomi in z njimi povezano bolezensko vedenje lahko deluje kot sredstvo za preusmerjanje pozornosti družinske stiske ali starševske konflikte (10).

**Razvojni dejavniki.** Popolno prepoznavanje zdravja kot dolgoročno stanje, osredinjeno nase in povečanje samozavedanja o telesnih bolečinskih občutkih in telesnih simptomih se običajno pojavi v zgodnji adolescenci, med 11. in 14. letom starosti (10).

Razkrivanje povezav med bolečino ali palpitacijami in psihopatologijo je zahtevno. Čeprav pediatri pri ocenjevanju BPK in palpitacij pri otrocih redno povprašujejo o individualnih in družinskih stresorjih, so ta vprašanja v kliničnem okolju večkrat sekundarnega pomena. Pregled na urgenci redko vključuje presejalne preglede za duševno zdravje in verjetno je, da je psihopatologija pri nekaterih bolnikih prisotna, vendar neopažena motnja (10). Pomembno je, da pediater ima možnost obravnavati mnenje glede stanja bolnika s svetovalnim psihologom (34). Otroci, ki doživljajo vztrajne, motne funkcijske bolečine ali palpitacije, lahko rabijo psihološko oceno, tudi če psihiatrični simptomi med zdravniškim pregledom niso takoj očitni. Pri napotitvi teh primerov je pomembno, da se tem družinam poudari, da so napoteni posebej zaradi vedenjskih strategij, ki lahko pomagajo pri obvladovanju bolečine, in ne zaradi zaznanih psihiatričnih težav. Zdravljenje se lahko osredinja na spreminjanje kognitivnih, čustvenih/fizioloških in vedenjskih odzivov na bolečino in palpitacije (10).

## ZAKLJUČEK

Ocena etiologij in obravnava palpitacij in bolečin v prsih pri otrocih temelji na natančni anamnezi in fizikalnemu pregledu, s katerima lahko v večini primerov razlikujemo med benignimi in resnimi stanji.

V primeru, da so organske motnje izključene, moramo razmisliti o funkcijski bolezni (psihogena ali idiopatska). Narava teh funkcijskih težav je kompleksna in prepoznavanje še ni precizno. Odsotnost zadovoljive medicinske razlage idiopatskih težav kaže na to, da jih je potrebno obravnavati z integrativnega biopsihosocialnega vidika in integrirati z obstoječimi medicinskimi raziskavami. Pomembno in koristno je tudi skupno sodelovanje zdravnikov, medicinskih sester in psihologov v urgentnih in kardioloških okoljih, ki bi lahko pomembno prispevala k učinkoviti oceni in zdravljenju otrok s temi simptomi ter pomagala olajšati čustveno stisko mnogih otrok in družin.

## LITERATURA

1. Saleeb SF, Li WY, Warren SZ, Lock JE. Effectiveness of screening for life-threatening chest pain in children. *Pediatrics* 2011; 128(5): e1062–8.
2. Chen L, Duan H, Li X, Yang Z, Jiao M, Sun K et al. The causes of chest pain in children and the criteria for targeted myocardial enzyme testing in identifying the causes of chest pain in children. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 582129.
3. Lubrano R, Martucci V, Marcellino A, Sanseviero M, Sinceri A, Testa A et al. Emergency department admissions of children with chest pain before and during COVID-19 pandemic. *Children (Basel)* 2023; 10(2): 246.
4. Huang SW, Liu YK. Pediatric chest pain: a review of diagnostic tools in the pediatric emergency department. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(5): 526.
5. Alsabri M, Elshanbary AA, Nourelden AZ, Fathallah AH, Zazouee MS, Pincay J et al. Chest pain in pediatric patients in the emergency department: presentation, risk factors and outcomes—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2024; 19(4): e0294461.
6. Fogliazza F, Cifaldi M, Antoniol G, Canducci N, Esposito S. Approaches to pediatric chest pain: a narrative review. *J Clin Med* 2024; 13(22): 6659.
7. White KS, Craft JM, Gervino EV. Anxiety and hypervigilance to cardiopulmonary sensations in non-cardiac chest pain patients with and without psychiatric disorders. *Behav Res Ther* 2010; 48(5): 394–401.
8. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007; 116(1): 77–84.
9. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(22): e187–285.
10. McDonnell CJ, White KS, Grady RM. Noncardiac chest pain in children and adolescents: a biopsychosocial conceptualization. *Child Psychiatry Hum Dev* 2012; 43(1): 1–26.
11. Wolf S, Valerio L, Kucher N, Konstantinides SV, Klaassen ILM, van Ommen CH et al. Acute pulmonary embolism in children and adolescents in the USA (2016 and 2019): a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2025; 13(5): 393–402.
12. Expert Panel on Pediatric Imaging, Dorfman SR, Chan SS, Amanullah S, Brown BP, Hokanson JS et al. ACR Appropriateness Criteria® chest pain—child. *J Am Coll Radiol* 2026; online ahead of print.
13. Pissarra R, Pereira M, Amorim R, Neto BP, Lourenço L, Santos LA. Chest pain in a pediatric emergency department: clinical assessment and management reality in a third-level Portuguese hospital. *Porto Biomed J* 2022; 7(3): e150.
14. Aygun E, Aygun ST, Uysal T, Aygun F, Dursun H, Irdem A. Aetiological evaluation of chest pain in childhood and adolescence. *Cardiol Young* 2020; 30(5): 617–23.

15. Bozatlı L, Deveci M, Görker I. Anxiety disorders in children with non-cardiac chest pain: is routine screening needed in pediatric clinics? *Pediatr Int* 2025; 67(1): e70084.
16. Rowe BH, Dulberg CS, Peterson RG, Vlad P, Li MM. Characteristics of children presenting with chest pain to a pediatric emergency department. *CMAJ* 1990; 143(5): 388–94.
17. Mair J, Hammarsten O. Potential analytical interferences in cardiac troponin immunoassays. *J Lab Precis Med* 2023; 8:12.
18. Hammerer-Lercher A, Kissel CK, Wittfooth S, Junes H, Kaplan E, Huré G et al. False-positive cardiac troponin I values due to macrotroponin in healthy athletes after COVID-19. *Clin Chem Lab Med* 2025; 63(10): 2093–103.
19. Hammarsten O, Warner JV, Lam L, Kavsak P, Lindahl B, Aakre KM et al. Antibody-mediated interferences affecting cardiac troponin assays: recommendations from the IFCC committee. *Clin Chem Lab Med* 2023; 61(8): 1411–9.
20. Kanis J, Hall CL, Pike J, Kline JA. Diagnostic accuracy of the D-dimer in children. *Arch Dis Child* 2018; 103(9): 832–4.
21. Scialanga B, Buonsenso D, Scateni S, Valentini P, Schingo PMS, Boccuzzi E et al. Lung ultrasound to detect pneumothorax in children evaluated for acute chest pain in the emergency department. *Front Pediatr* 2022; 10: 812246.
22. Sedaghat-Yazdi F, Koenig PR. The teenager with palpitations. *Pediatr Clin North Am* 2014; 61(1): 63–79.
23. Rajagopalan K, Potts JE, Sanatani S. Minimally invasive approach to the child with palpitations. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4(5): 681–93.
24. Taylor E, Robins O. Management of palpitations in children and young people. Chertsey: Ashford and St Peter's Hospitals NHS Foundation Trust; 2023. Dosegljivo na: [https://ashfordstpeters.net/Guidelines\\_Paediatrics/Palpitation%20Management%20Jan%202023.pdf](https://ashfordstpeters.net/Guidelines_Paediatrics/Palpitation%20Management%20Jan%202023.pdf)
25. Bobbo M, Amoroso S, Tamaro G, Gesuete V, D'agata Mottolese B, Barbi E et al. Palpitations with tachycardia and arrhythmias in a pediatric emergency department. *Acta Paediatr* 2019; 108(2): 328–32.
26. Joyce JJ, Bogarapu S, Odhiambo C, Ferns SJ, Kennedy HL. Holter monitor rhythm parameters in healthy infants, children, and adolescents. *J Am Heart Assoc* 2025; 14(11): e039783.
27. Choi S, Baek JS, Kim MJ, Cha S, Yu JJ. Predicting factors for unresolved premature ventricular complexes in healthy children. *BMC Pediatr* 2025; 25(1): 148.
28. Flore F, Lioncino M, Cicienia M, Garozzo D, Raimondo C, Di Mambro C et al. Premature ventricular contraction-induced ventricular dysfunction in children. *Europace* 2025; 27(8): euaf167.

29. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepehri Shamloo A, Alfie A, Boveda S et al. EHRA/HRS/APHRS/LAHRs expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias. *J Arrhythm* 2020; 36(4): 553–607.
30. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M et al. Cardiovascular effects of ADHD medications: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2017; 31(3): 199–215.
31. Patel S, Sedaghat-Yazdi F, Perez M. Management of pediatric chest pain, palpitations, syncope, and murmur in the emergency department. *Clin Pediatr Emerg Med* 2018; 19(4): 328–39.
32. Gauer RL, Thomas MF, McNutt RA. Palpitations: evaluation, management, and wearable smart devices. *Am Fam Physician* 2024; 110(3): 259–69.
33. Govender I, Nashed KK, Rangiah S, Okeke S, Maphasha OM. Palpitations: evaluation and management by primary care practitioners. *S Afr Fam Pract* 2022; 64(1): e1–8.
34. McDonnell CJ, White KS. Assessment and treatment of psychological factors in pediatric chest pain. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57(6): 1235–60.



## OTROK S FUNKCIJSKIMI SOMATSKIMI SIMPTOMI V AMBULANTI PRIMARNEGA PEDIATRA

*Denis Baš, Helena Mole*

### IZVLEČEK

Funkcijski somatski simptomi (FSS) pri otrocih so pogost razlog za obisk ambulante primarnega pediatra. Najpogosteje se kažejo kot bolečina v trebuhu, glavobol, utrujenost, slabost, omotica, palpitanje in težave z dihanjem. Sodobno razumevanje teh simptomov temelji na biopsihosocialnem modelu, ki poudarja preplet bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov. Ključno vlogo pri zgodnjem prepoznavanju teh težav igra otrokov izbrani pediater. Poglobljena anamneza, natančen klinični pregled in upoštevanje opozorilnih znakov omogočajo racionalnejšo uporabo diagnostičnih preiskav, pravočasno izključitev organske bolezni ter uspešnejše zdravljenje. Prispevek prikaže sodobno razumevanje FSS v pediatriji ter praktičen pristop k obravnavi otroka v ambulanti pediatra na primarni ravni.

### UVOD

Funkcijski somatski simptomi (FSS) so telesne težave, ki jih ni mogoče v celoti pojasniti z organsko patologijo in predstavljajo pogost razlog za obisk pediatra. Pri otrocih se najpogosteje kažejo kot ponavljajoča se bolečina v trebuhu, glavobol, utrujenost, slabost, omotica, palpitanje in druge telesne težave, ki so za otroka stvarne in ga obremenjujejo, čeprav zanje pogosto ne najdemo ustrezne strukturne razlage (1, 2). Sodobno razumevanje teh simptomov temelji na biopsihosocialnem modelu, ki poudarja preplet bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov pri nastanku, doživljanju in vzdrževanju simptomov (1, 3). FSS se zato vse pogosteje razumejo kot motnje regulacije med telesnimi občutki, živčnim sistemom in okoljem, ne pa zgolj kot posledica odsotnosti organske bolezni (1, 3).

Epidemiološki podatki kažejo, da globalna prevalenca funkcijskih abdominalnih bolečinskih motenj pri otrocih in mladostnikih znaša približno 11,7 % (4). FSS v širšem smislu so še pogostejši. Zato se primarni pediater s temi težavami srečuje redno,

pogosto in že zgodaj v poteku bolezni (2, 4). Raziskave kažejo, da so FSS pogostejši pri dekletih ter povezani z večjo pojavnostjo anksioznosti, depresivnih simptomov, stresa in neugodnih življenjskih dogodkov (4). Čeprav večina otrok nima resne organske bolezni, lahko simptomi pomembno vplivajo na kakovost življenja. Povezani so z izostanki od pouka, zmanjšano telesno dejavnostjo, socialnim umikom, ponavljajočimi se diagnostičnimi obravnavami ter povečano uporabo zdravstvenih storitev (5). Zgodnja prepoznavna in ustrezna razlaga simptomov sta zato ključnega pomena za preprečevanje kronificiranja težav ter ohranjanje otrokovega običajnega vsakdanjika. Namen prispevka je predstaviti sodobno razumevanje FSS ter praktičen pristop k obravnavi otroka v ambulanti pediatra na primarni ravni, tako ob prvi predstavitvi težav kot tudi po postavitvi diagnoze na sekundarni ali terciarni ravni.

### TERMINOLOGIJA IN KLASIFIKACIJA

Terminologija na tem področju se je v zadnjih letih pomembno spremenila in je še predmet strokovne razprave. Izraz *medicinsko nepojasneni simptomi* se danes uporablja redkeje, saj poudarja predvsem odsotnost organske razlage in lahko pri bolniku ali družini vzbudi občutek, da simptomov ne jemljemo dovolj resno. V sodobni literaturi se zato pogosteje uporabljajo izrazi FSS, *funkcijske somatske motnje* ter *vztrajni telesni simptomi* (angl. *persistent physical symptoms*), ki poudarjajo disfunkcionalno naravo težav in biopsihosocialni kontekst njihovega nastanka (1, 6, 7).

Po Diagnostičnem in statističnem priročniku duševnih motenj (DSM-5-TR) je *somatska simptomatska motnja* opredeljena z enim ali več somatskimi simptomi, ki povzročajo stisko ali pomembno motijo vsakodnevno življenje, ob prisotnosti pretiranih misli, občutkov ali vedenj, povezanih s simptomi, pri čemer stanje praviloma traja več kot 6 mesecev (8). V Evropi, tudi v Sloveniji, se v klinični praksi še vedno pogosto uporablja Mednarodna klasifikacija bolezni (MKB-10; ICD-10), kjer so podobne težave uvrščene med *somatoformne motnje* (F45) (9). V novejši klasifikaciji MKB-11 (ICD-11) so podobna stanja združena v skupino angl. *bodily distress disorder*, kar kaže na premik k širšemu biopsihosocialnemu razumevanju teh stanj (10). Pri otrocih je klinična slika pogosto manj jasno psihiatrično strukturirana kot pri odraslih, zato je v pediatrični praksi pogosto bolj uporabo širše razumevanje FSS kot telesnih težav, ki nastajajo v okviru motenega uravnavanja med telesnimi občutki, živčnim sistemom in okoljem (2, 3). V klinični praksi je lahko koristna tudi delitev funkcijskih somatskih motenj na multisistemske (simptomi prizadenejo več organskih sistemov), enosistemske (omejene predvsem na en sam organski sistem) in enosimptomatske oblike (v ospredju je en sam prevladujoči simptom) (6). Takšna razvrstitev omogoča preglednejšo klinično opredelitev težav ter olajša komunikacijo z otrokom in družino, saj opisuje vzorec simptomov, ne pa njihovega domnevnega psihološkega izvora, zato je pogosto tudi manj stigmatizirajoča (6, 7).

## PATOGENEZA – BIOPSIHOSOCIALNI MODEL

Sodobno razumevanje FSS temelji na biopsihosocialnem modelu, ki razlikuje med dejavniki tveganja, sprožilnimi in vzdrževalnimi dejavniki (1). Med dejavnike tveganja sodijo ženski spol, motnje spanja, neugodne zgodnje življenjske izkušnje, negativno čustvovanje in anksioznost ter depresija (1, 2). Longitudinalne raziskave kažejo, da so zgodnje regulacijske težave v dojenčkovem obdobju, kot so motnje spanja, težave pri hranjenju in povečana senzorična občutljivost, povezane z večjo verjetnostjo za razvoja FSS v predadolescenci in adolescenci (11). To kaže, da se ranljivost za razvoj teh težav lahko oblikuje že zelo zgodaj v razvoju.

Sprožilni dejavniki so lahko akutne okužbe, poškodbe, medicinski ali kirurški posegi ter stresni življenjski dogodki (1,6). Vzdrževalni dejavniki vključujejo povečano pozornost na telesne občutke, katastrofizirajoče interpretiranje simptomov, izogibanje telesni dejavnosti ter družinske odzive, ki lahko nehotе vzdržujejo simptome (7).

Pomemben del sodobnega razumevanja je tudi spremenjena osrednja predelava telesnih signalov. Pri nekaterih otrocih je prisotna povečana občutljivost na telesne dražljaje ter motena regulacija osi možgani-črevo, kar igra pomembno vlogo predvsem pri funkcijskih abdominalnih bolečinah (12, 13). Nevrobiološke raziskave kažejo, da so v patofiziologijo FSS vključene tudi spremembe v delovanju stresnega sistema, zlasti hipotalamo-hipofizno-suprarenalne osi, avtonomnega živčnega sistema, cirkadianih ritmov ter signalizacije med imunskim sistemom in možgani (1, 3).

## KLINIČNA SLIKA IN NAJPOGOSTEJŠI SIMPTOMI

FSS se pri otrocih pogosto pojavljajo v različnih organskih sistemih, pri čemer se lahko simptomi skozi čas spreminjajo, selijo ali pojavljajo v različnih kombinacijah. Najpogosteje se kažejo kot funkcijske abdominalne bolečine, glavobol, utrujenost, omotica, slabost, palpitacije, bolečine v mišicah in sklepih ter težave z dihanjem (2, 3). Pri številnih otrocih se simptomi pojavljajo v več organskih sistemih hkrati, kar odraža večsistemsko naravo funkcijskih somatskih simptomov. Motnje na osi **črevo-možgani** sodijo med najpogostejše oblike FSS v pediatriji. Funkcijske abdominalne bolečine, sindrom razdražljivega črevesa in druge funkcijske motnje prebavil razumemo kot posledico motene komunikacije med enteričnim in centralnim živčnim sistemom (4, 12, 13). Pri teh otrocih pogosto opažamo povečano visceralno občutljivost, povezavo simptomov s stresom ter pomemben vpliv težav na delovanje v šoli in družinsko življenje (1, 12).

**Glavobol in utrujenost** sta prav tako pogosti funkcijski težavi v otroštvu in adolescenci ter sta pogosto povezani s stresom, motnjami spanja in psihosocialnimi obremenitvami (2, 3).

**Disfunkcionalno dihanje** pri otrocih se pogosto spregleda. Klinično se lahko kaže kot občutek pomanjkanja zraka, nezmožnost globokega vdiha, pogosti vzdih, hiperventilacija, občutek stiskanja v prsnem košu ali vrtoglavica, simptomi pa se pogosto poslabšajo ob stresu, telesnem naporu ali povečani pozornosti na dihanje (14, 15). Motnje dihalnega vzorca so lahko povezane s hiperventilacijo in povečano zaznavo dihalnih občutkov ter lahko pomembno vplivajo na nadzorovanje astme in na kakovost življenja (14). Pri otrocih in mladostnikih z nepojasnenimi respiracijskimi simptomi je zato smiselno pomisliti tudi na disfunkcionalno dihanje kot del funkcijskega spektra (15). Pri obravnavi je pomembno izključiti organske vzroke, kot so astma, anemija ali srčna bolezen.

**Palpitacije**, občutek preskakovanja srca in epizode hitrega bitja srca so prav tako pogost razlog za obisk pediatra. Pri otroku brez objektivnih znakov srčne bolezni ter ob normalnem kliničnem pregledu in osnovnih preiskavah so lahko del funkcijskega somatskega spektra, pogosto v povezavi z anksioznostjo, povečano avtonomno odzivnostjo in telesno hipervigilanco (2, 3). Kljub temu je vedno potrebno najprej izključiti pomembnejšo aritmijo ali drugo srčno patologijo.

## OBRAVNAVA V AMBULANTI PRIMARNEGA PEDIATRA

Obravnavo otroka s sumom na FSS temelji predvsem na skrbni anamnezi in natančnem kliničnem pregledu (2, 6). Diagnostični pristop naj poteka v skladu s priporočili za posamezna klinična področja. Pediatr mora oceniti začetek in potek simptomov, njihovo trajanje, resnost, sprožilce ter vpliv težav na šolo, spanje, telesno dejavnost in socialno funkcioniranje. Pomembna je tudi ocena psihosocialnega ozadja, vključno z obremenitvami doma in v šoli, odnosi z vrstniki ter morebitnimi znaki anksioznosti ali depresije (1, 10). Pri starejših otrocih in mladostnikih je smiselno vprašati tudi o morebitni izpostavljenosti nasilju ali zlorabi ter o uporabi alkohola ali drugih psihoaktivnih snovi. Pri nekaterih otrocih je lahko koristno uvesti dnevnik simptomov, v katerega otrok ali starši zapisujejo pogostost, intenzivnost, trajanje in okoliščine pojavljanja težav. Tak pristop lahko pomaga pri prepoznavanju sprožilcev, oceni funkcionalnih posledic ter bolj realni klinični presoji (16). Intenzivnost simptomov lahko dodatno ocenjujemo tudi z enostavnimi numeričnimi lestvicami (npr. od 1 do 10).

Pomemben del obravnave je empatičen in validacijski pristop, pri katerem pediatr jasno sporoči, da so otrokovi simptomi resnični in pomembni. Pri otroku s somatskimi simptomi mora pediatr najprej prepoznati opozorilne znake, ki lahko kažejo na organsko bolezen in zahtevajo dodatno diagnostiko ali napotitev na sekundarno oz, terciarno raven (Tabela 1).

Tabela 1. Opozorilni znaki, ki kažejo na organsko bolezen glede na vodilni somatski simptom (povzeto po 17–20).

Vodilni simptom	Opozorilni znaki
<b>Bolečine v trebuhu</b>	Nenamerna izguba telesne teže, zastoj v rasti, vztrajna bolečina v desnem spodnjem ali zgornjem kvadrantu, nočna bolečina, vztrajno bruhanje, krvavitev iz prebavil, kronična ali nočna driska, disfagija ali odinofagija, nepojasnjena vročina, artritis, perianalne spremembe, družinska anamneza vnetne črevesne bolezni ali celiakija.
<b>Glavobol</b>	Nenaden zelo hud glavobol, napredujoče slabšanje glavobola, jutranji glavobol z bruhanjem, glavobol, ki otroka zbudi iz spanja, nevrološki izpadi, sprememba zavesti, epileptični napad, papiledem, glavobol po poškodbi glave.
<b>Omotica ali sinkopa</b>	Sinkopa med telesnim naporom, sinkopa brez prodromov, palpitacije pred izgubo zavesti, družinska anamneza nenadne srčne smrti, patološki srčni status, dolgotrajna izguba zavesti, poškodba ob sinkopi.
<b>Palpitacije</b>	Palpitacije med telesnim naporom, sinkopa ali presinkopa, bolečina v prsih, družinska anamneza nenadne srčne smrti ali kardiomiopatije, patološki srčni šum, nepravilnosti na EKG.
<b>Disfunkcionalno dihanje</b>	Napredujoča dispneja, dispneja v mirovanju, cianoza, stridor, hemoptize, bolečina v prsih, patološki avskultacijski izvid, hipoksemija, slabo prenašanje napora.
<b>Utrujenost</b>	Nenamerna izguba telesne teže, dolgotrajna vročina, nočno potenje, limfadenopatija, hepatosplenomegalija, anemija, izrazit padec telesne zmogljivosti, nevrološki simptomi.

Organski vzrok se pri ponavljajočih se bolečinah v trebuhu odkrije le pri manjšem deležu otrok (18). Zato morajo biti diagnostične preiskave usmerjene in racionalne, saj pretirano diagnosticiranje lahko poveča zaskrbljenost družine, utrjuje bolniško vlogo in vodi v dodatne obravnave brez jasne koristi (6, 8). Ob ustrezni klinični presoji je pri kronični bolečini v trebuhu lahko koristna določitev fekalnega kalprotektina, ki ima dobro uporabno vrednost pri presejanju za črevesno vnetje (20). Vrednost testa je največja v okviru širše klinične presoje in ne kot samostojen odgovor na vprašanje, ali gre za funkcijsko ali organsko bolezen.

Pri otrocih s FSS je pogosto koristna tudi interdisciplinarna obravnava, ki lahko vključuje kliničnega psihologa, fizioterapevta, pedopsihiatra ali druge strokovnjake. Pomembno je načrtovanje rednih kontrolnih pregledov ter po potrebi sodelovanje z vrtcem ali s šolo, saj lahko takšen pristop pomembno prispeva k izboljšanju otrokovega vsakodnevnega funkcioniranja (16).

Pri nekaterih otrocih je potrebna napotitev k subspecialistu. Ta je smiselna ob prisotnosti opozorilnih znakov, nejasni klinični sliki, hudih ali večisistemskih simptomih, izraziti funkcijski prizadetosti, dolgotrajni odsotnosti od pouka ali ob pridruženih psihiatričnih motnjah, pa tudi kadar osnovna obravnava na primarni ravni ni uspešna (3, 21).

Pri otroku, pri katerem je bila diagnoza FSS že postavljena, ima primarni pediater pomembno vlogo pri utrjevanju diagnoze, preprečevanju nepotrebnega ponavljanja preiskav ter podpori družini pri postopnem vračanju v običajen življenjski ritem.

### NAČIN KOMUNIKACIJE IN VLOGA STARŠEV

Način, kako pediater otroku in staršem predstavi diagnozo, je pogosto odločilnega pomena za uspešnost nadaljnje obravnave. Ključni elementi komunikacije so priznavanje otrokove stiske s prepoznavanjem in potrditvijo simptomov, razumljiva razlaga njihovega nastanka ter oblikovanje skupnega akcijskega načrta (1). Prvi korak je jasno priznavanje simptomov. Otroku in staršem je treba nedvoumno sporočiti, da so simptomi resnični in dautemeljeno povzročajo dejansko stisko (1–3). Pomembno je ponuditi pozitivno razlago težav v okviru biopsihosocialnega modela. Namesto poudarjanja, da preiskave niso pokazale organske bolezni, je smiselneje razložiti, da gre za motnjo v delovanju in ne v strukturi organa, ter da so takšne težave pri otrocih pogoste in obvladljive (1, 3). Jasno poimenovanje težave, npr. funkcijska bolečina v trebuhu ali disfunkcionalno dihanje, družine praviloma sprejmejo bolje kot nejasno sporočilo, da ni nič narobe.

Starši igrajo pomembno vlogo pri poteku bolezni. Njihovo razumevanje simptomov lahko vpliva na stopnjo otrokove stiske, pogostost zdravstvenih obravnav in hitrost vračanja v običajne dejavnosti (3, 22). Raziskave kažejo, da je sprejemanje diagnoze pri starših povezano z boljšim funkcionalnim okrevanjem otrok (22). Nasprotno pa lahko pretirano prilagajanje družinskega življenja staršev otrokovim simptomom, prispeva k vztrajanju težav. Staršem je zato pomembno razložiti, kako njihov odziv vpliva na otrokovo doživljanje simptomov, ter jih usmerjati k podpori postopnemu vračanju v vsakodnevne dejavnosti (23, 24).

### ZDRAVLJENJE IN NADALJNJA OBRAVNAVA NA PRIMARNI RAVNI

Zdravljenje FSS mora biti v veliki meri zasnovano že na primarni ravni, kjer ima pediater pomembno vlogo pri postavitvi delovne diagnoze, razlagi mehanizmov nastanka simptomov, spremljanju otrokovega funkcioniranja ter preprečevanju kronifikacije težav (1, 3, 25).

Učinkovita obravnava temelji na stopenjskem pristopu (7, 21). Pri blagih težavah brez opozorilnih znakov pogosto zadostujejo validacija simptomov, jasna razlaga diagnoze ter spodbujanje ohranjanja običajnih dejavnosti. Pomembno je poudarjati redno

obiskovanje šole, ohranjanje dnevne rutine, urejen ritem spanja ter postopno telesno aktivacijo (7, 25).

Pri zmernih težavah je potrebna bolj strukturirana obravnava, ki lahko še vedno poteka na primarni ravni. Ta vključuje poglobljeno psihoedukacijo, postopno vračanje v vsakodnevne dejavnosti ter po potrebi sodelovanje z drugimi strokovnjaki, zlasti s kliničnim psihologom ali centri za duševno zdravje otrok in mladostnikov. Pri nekaterih otrocih so koristne tudi strukturirani psihološki ukrepi, predvsem kognitivno-vedenjski pristopi (25, 26).

Pri hudih ali kompleksnih težavah, zlasti z izrazito funkcijsko prizadetostjo ali večsistemskimi simptomi, je pogosto potrebna obravnava na sekundarni ali terciarni ravni, kjer sodelujejo interdisciplinarni pediatrični in pedopsihiatrični timi (21).

Ne glede na stopnjo obravnave pa je primarna raven pomembna stalna kontaktna točka za otroka in družino. Redno načrtovani kontrolni obiski, npr. na 2 do 4 tedne, so pogosto učinkovitejši kot obiski, ki jih sprožijo starši ob poslabšanju simptomov. Tak pristop zmanjšuje zaskrbljenost družine, preprečuje nepotrebne obiske urgentnih služb ter omogoča sistematično spremljanje napredka (7).

Cilj obravnave ni nujno popolna in takojšnja odprava vseh simptomov, temveč predvsem zmanjšanje funkcijske prizadetosti, vračanje v razvojno primerne aktivnosti ter zmanjšanje strahu pred simptomi (25, 26).

## MEDICINSKA HIPNOZA

Med nefarmakološkimi pristopi ima pri abdominalnih motnjah na osi črevo-možgani vse več podpore medicinska hipnoza. Smernice ESPGHAN/NASPGHAN iz leta 2025 jo vključujejo med terapevtske možnosti pri sindromu razdražljivega črevesa in funkcijski abdominalni bolečini (25). Mrežna metaanaliza je pokazala, da imata med terapevtskimi pristopi z najbolj doslednimi dokazi o učinkovitosti hipnoterapija in kognitivno-vedenjski pristop (27, 28). Randomizirani preskus iz leta 2026 je pokazal, da je dodatek hipnoterapije pri otrocih s funkcijsko abdominalno bolečino v primarni oskrbi povezan z zgodnejšim olajšanjem ter zmanjšanjem jakosti in pogostosti bolečine (29). Podobno se je hipnoterapija izkazala za učinkovito tudi pri funkcijski slabosti, kjer je v prvih mesecih preseгла standardno medicinsko zdravljenje (30). Medicinska hipnoza je zato smiselna kot del širšega nefarmakološkega pristopa pri otrocih s funkcijskimi abdominalnimi težavami.

## ZAKLJUČEK

FSS so pogosti v ambulantni primarnega pediatra in zahtevajo celosten biopsihosocialni pristop. Uspešna obravnava temelji na temeljiti klinični oceni, prepoznavanju opozorilnih znakov, racionalni diagnostiki, validaciji simptomov in oblikovanju skupnega razlagalnega modela z družino.

Ključna vloga primarnega pediatra ni le v zgodnjem prepoznavanju teh motenj, temveč tudi pri spremljanju otroka po postavitvi diagnoze, podpori staršem in preprečevanju kronifikacije težav. Za otroka in družino pogosto ni najpomembnejše zgolj izključevanje organske bolezni, temveč predvsem razumljiva razlaga težav, občutek varnosti ter jasen načrt okrevanja. Sodobna obravnava zato zahteva ne le dobro klinično presojo, temveč tudi kontinuirano, varno in usklajeno sodelovanje med primarno, sekundarno in terciarno ravni ter drugimi udeleženci, ki pomembno vplivajo na otrokovo vsakdanje delovanje.

## LITERATURA

1. Löwe B, Toussaint A, Rosmalen JGM, Huang WL, Burton C, Henningsen P et al. Persistent physical symptoms: definition, genesis, and management. *Lancet* 2024; 403: 2649–62.
2. Campo JV. Annual research review: functional somatic symptoms and associated anxiety and depression—developmental psychopathology in pediatric practice. *J Child Psychol Psychiatry* 2012; 53: 575–92.
3. Førde S, Herner LB, Helland IB, Diseth TH. The biopsychosocial model in paediatric clinical practice—an interdisciplinary approach to somatic symptom disorders. *Acta Paediatr* 2022; 111: 2115–24.
4. Vermeijden NK, De Silva L, Manathunga S, Rajindrajith S, Devanarayana NM, Benninga MA. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *Pediatrics* 2025; 155: e2024067677.
5. Saunders NR, Gandhi S, Chen S, Vigod S, Fung K, De Oliveira C et al. Health care use and costs of children, adolescents, and young adults with somatic symptom and related disorders. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2011295.
6. Burton C, Fink P, Henningsen P, Löwe B, Rief W; EURONET-SOMA Group. Functional somatic disorders: discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC Med* 2020; 18: 34.
7. Henningsen P, Zipfel S, Sattel H, Creed F. Management of functional somatic syndromes and bodily distress. *Psychother Psychosom* 2018; 87: 12–31.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed., text revision. Washington: American Psychiatric Association; 2022.
9. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 2016.
10. World Health Organization. *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics* (11th revision, ICD-11). Geneva: World Health Organization; 2019.

11. Münker L, Rimvall MK, Frosthalm L, Rask CU, Ørnbøl E, Skovgaard AM. Infancy predictors of functional somatic symptoms in pre- and late adolescence: a longitudinal cohort study. *Eur J Pediatr* 2024; 184: 57.
12. Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, Di Lorenzo C, Mack I, Nurko S et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 89.
13. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology* 2016; 150: 1456–68.
14. Vahlkvist S, Jürgensen L, Hell TD, Petersen TH, Kofoed PE. Dysfunctional breathing and its impact on asthma control in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34: e13909.
15. Newson TP, Elias A. Breathing pattern disorders (dysfunctional breathing) characteristics and outcomes of children and young people attending a secondary care respiratory clinic. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 1736–44.
16. Kunaver V, Gobec K, Lipužič A, Žavbi Kunaver N. Funkcionalne motnje pri otrocih v ambulantni pediatri na primarni ravni. V: Battelino T (ur). *Novosti v primarni pediatriji. Izbrana poglavja iz pediatrije*. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2024
17. Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, ur. *Nelson textbook of pediatrics*. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.
18. Reust CE, Williams A. Recurrent abdominal pain in children. *Am Fam Physician* 2018; 97: 785–93.
19. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Day AS, Fagerberg UL, Henderson P, Leach ST et al. Use of laboratory markers in addition to symptoms for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 984–91.
20. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert I, Gottrand F, Kolho KL et al. The use of fecal calprotectin testing in paediatric disorders: a position paper of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72: 617–40.
21. Rask CU, Kallesøe KH. A short report: the Danish model for organization of healthcare for functional somatic disorders in children and adolescents. *J Psychosom Res* 2026; 182: 112606.
22. Wiggins A, Raniti M, Gaafar D, Court A, Sawyer SM. Pediatric somatic symptom and related disorders: parent acceptance influences recovery. *J Pediatr* 2022; 241: 109–14.
23. Gershfeld-Litvin A, Hertz-Palmor N, Shtilerman A, Pessach IM, Gothelf D. The development of somatic symptom disorder in children: psychological characteristics and psychiatric comorbidity. *J Acad Consult Liaison Psychiatry* 2022; 63: 324–33.

24. Etkin RG, Winograd SM, Calhoun AJ, Bujoreanu S, Ibeziako P. Pilot study of a parent-based intervention for functional somatic symptoms in children. *J Pediatr Psychol* 2024; 49: 900–10.
25. Groen J, Gordon M, Chogle A, Saps M, Schurman JV, Sood M et al. ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for treatment of irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified in children aged 4-18 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2025; 81: 442–71.
26. Gordon M, Groen J, Sinopoulou V, Chogle A, di Lorenzo C, Saps M et al. European and North American guidelines for treating irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified in children: a guide for health-care professionals. *Lancet Child Adolesc Health* 2025; 9: 808–16.
27. Sinopoulou V, Groen J, Gordon M, Mougey E, Franciosi JP, de Meij TGJ et al. Efficacy of interventions for the treatment of irritable bowel syndrome, functional abdominal pain-not otherwise specified, and abdominal migraine in children: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2025; 9: 315–24.
28. Gordon M, Sinopoulou V, Tabbers M, Akobeng AK. Psychosocial interventions for the treatment of functional abdominal pain disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022; 176: 560–8.
29. Ganzevoort IN, Berger M, de Boer MR, Benninga MA, Vlieger AM, Holtman GA. Effectiveness of hypnotherapy for paediatric abdominal pain in primary care: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2026; Epub ahead of print.
30. Browne PD, Bongers MEJ, van Wijk MP, Benninga MA, Vlieger AM. Skills or pills: randomized trial comparing hypnotherapy to medical treatment in children with functional nausea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(8): 1847–56.

**FUNKCIJSKE NEVROLOŠKE  
MOTNJE**



## V PREPLETU TELESNEGA IN DUŠEVNEGA – FUNKCIJSKA NEVROLOŠKA MOTNJA PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

*Borče Micev, Tita Butenko*

### IZVLEČEK

Funkcijska nevrološka motnja (FNM) je posledica motnje delovanja živčevja in se pojavlja brez zaznavne strukturne ali biokemične nepravilnosti živčevja ter ni združljiva s prepoznanimi nevrološki stanji. Je pogosto spregledana nevropsihiatrična motnja, ki prizadane lahko praktično vse nevrološke funkcije ter resno ogrozi razvoj ter običajno funkcioniranje otrok ter mladostnikov. Je eden najpogostejših vzrokov za napotitev k pediatričnemu nevrologu. V preteklosti je FNM zavzemala negotov in stigmatizirani položaj v medicini, saj je bila razpeta med specialnostmi, slabo prepoznana in pogosto neustrezno zdravljena. Novejša nevroznanstvena spoznanja so njeno razumevanje bistveno preoblikovala; tako danes govorimo o biopsihosocialnem modelu, pri katerem se tesno prepletajo psihološki, nevrološki in socialni dejavniki. Ob nevroloških simptomih je za FNM značilna visoka sopojavnost psihiatričnih motenj, zlasti anksioznih in depresivnih. Psihiatrična soobolevnost je pogosto del klinične slike in lahko prispeva k ranljivosti za razvoj FNM ali pa se z njo prepleta preko mehanizmov nastanka in vpliva na intenzivnost klinične slike. Ob pravočasnem prepoznavanju in ustreznem interdisciplinarnem zdravljenju, ki zahteva integriran nevrološki in psihiatrični pristop ter vključuje tudi strokovnjake s področij klinične psihologije, fizioterapije ter delovne terapije, je napoved izida pri otrocih in mladostnikih praviloma dobra. Prispevek prikazuje sodobno razumevanje, mehanizme nastanka, klinično sliko, diagnosticiranje ter na dokazih temelječe zdravljenje FNM pri otrocih in mladostnikih. V besedilu se moška slovnična oblika nanaša na oba spola, saj slovnični moški spol praviloma vključuje oba biološka spola.

### UVOD

Funkcijska nevrološka motnja (FNM) je posledica motnje živčevja oz. se pojavlja brez zaznavne strukturne ali biokemične nepravilnosti živčevja, zato ni združljiva s prepoznanimi nevrološki stanji (1–3). Nanaša se na simptome spremenjene motorične (npr. gibanje, govor) ali senzorične (npr. vid, sluh) ter kognitivne funkcije (npr.

funkcijski napad). Za opis teh simptomov se ponekod še vedno uporablja več izrazov, npr. „konverzivno“, „disociativno“ in „psihogeno“. Razumevanje FNM je v preteklosti namreč, zaznamoval dualizem uma in telesa, ki izhaja iz Descartesovega ločevanja telesnega in duševnega (4). Znotraj tega je vsako obdobje medicine motnjo razumevalo skozi prizmo svojega časa: od nadnaravnih razlag, prek Charcotovega prepoznavanja vloge živčevja, Freudove konverzijske teorije in Janetove disociacije, vse do dolgo prevladujočega biomedicinskega modela, ki je FNM obravnaval kot izključitveno diagnozo in jo tako puščal na robju medicinske obravnave (4, 5). Novejša nevroznanstvena spoznanja so ta okvir temeljito presešla ter privedla nesporezum do premika k biosihosocialnemu modelu, ki priznava medsebojno delovanje psiholoških, nevroloških in socialnih dejavnikov (3, 6, 7). Odpravljanje napačnih predstav o FNM je ključnega pomena. Bolniki s FNM si svojih simptomov ne izmišljajo in tudi ne pretiravajo z njimi; simptomi jim povzročajo znatno stisko in pomemben upad pri vsakodnevem delovanju, ki se zrcali na vseh področjih njihovega življenja. FNM je eden najpogostejših razlogov za napotitev k pediatričnemu nevrologu (2, 8). Pravočasna prepoznavna, ustrezno diagnostično sporočanje in zgodnja interdisciplinarna obravnava so odločilnega pomena pri zdravljenju FNM. Zamuda pri diagnosticiranju je lahko vzrok za prehod v kronično stanje simptomov ter nadaljevanje FNM v odrasli dobi, hkrati pa predstavlja tudi tveganje za razvoj psihiatričnih simptomov v obdobju razvoja ali v odrasli dobi (2, 8, 9). Celostno razumevanje FNM zahteva integriranje vseh relevantnih dejavnikov, kar je mogoče le z interdisciplinarno obravnavo (8, 10, 11).

## EPIDEMIOLOGIJA

FNM se v pediatričnih ambulantah pogosto pojavlja – po podatkih iz literature pri kar do 10 % otrok v pediatričnih nevroloških ambulantah ter pri do 20 % otrok, napotenih v subspecialistične klinike za epilepsijo (12). Študija, objavljena v JAMA Neurology leta 2021, je preučevala razširjenost in stroške FNM od leta 2008 do 2017 ter pokazala, da so bili pri približno 1 % bolnikov, ki so bili pregledani v pediatrični urgentni službi zaradi nevroloških simptomov, le- ti povezani s FNM (3.800 od 328.609 bolnikov) (13). Otroci, mladostniki s FNM imajo celo statistično značilno več obiskov v urgentnih ambulantah kot tisti zaradi drugih nevroloških stanj (14).

Incidenca FNM pri otrocih je ocenjena na 1,3 do 6,0 na 100.000 otrok, čeprav se bo ta številka z boljšim diagnosticiranjem verjetno še poveševala. Incidenca in prevalenca sta višji pri deklicah, pri katerih se prevalenca giblje od 1 do 17 primerov na 100.000 otrok; po študijah se FNM pojavlja 2–4-krat pogosteje pri deklicah kot pri dečkih (1, 2, 15).

Yong in sod. so v študiji ugotavljali, da je letna incidenca FNM 18,3 na 100.000 otrok, od teh je 70 % deklic z mediano starostjo 13 let (2). FNM je pogosta predvsem med adolescenco, z vrhom začetka značilno med 10 in 18 letom starosti. Ta starostna skupina je namreč posebej ranljiva zaradi kompleksnega medsebojnega delovanja razvojnih, psiholoških in socialnih dejavnikov v tem obdobju (16).

FNM je lahko a veliko breme za bolnike, njihove družine kot tudi za zdravstveni sistem. Otroci in mladostniki s FNM več izostajajo od pouka, imajo več težav v odnosih s sovrstniki in se manj vključujejo v družabne aktivnosti. V primerjavi s kontrolno skupino mladostniki s FNM občutijo nižjo z zdravjem povezano kakovost življenja na vseh področjih. Družine bolnikov poročajo o občutkih strahu in nemoči v času težav bolnikov s FNM, o spremenjenem dnevnem ritmu družine, brezposelnosti staršev ter tudi o pretirani vpletenosti staršev (npr. spremljanje bolnikov) (14).

## ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Etiologija FNM je zelo kompleksna. Razumevanje mehanizmov nastanka FNM se je v zadnjih 2 desetletjih temeljito spremenilo. V preteklosti se je za fizične simptome bolnikov s FNM predvidevalo, da so rezultat psihološkega stresa. Toda nedavne študije so pokazale, da vsi bolniki niso doživeli travmatične izkušnje (1, 17). Danes se etiologijo FNM obravnava kot kompleksno kombinacijo številnih dejavnikov oz. dejavnikov tveganja, ki variirajo od enega do drugega bolnika in ki skupaj vplivajo na delovanje možganov ter lahko sprožijo odstopanja pri nevroloških funkcijah (8, 11).

FNM prizadene odrasle in otroke, vendar se tako patofiziologija kot tudi klinična slika med starostnimi skupinami razlikujeta. Te razlike so posledica nevrorazvojnih dejavnikov, neustreznega delovanja možganskega mrežja, psiholoških vplivov ter vplivov okolja. Pri otrocih se FNM izraža v kontekstu še trajajočega razvoja možganov (angl. *ongoing brain development*), ko razvijajoče se nevronske mreže in nezreli regulacijski mehanizmi prispevajo k izražanju simptomov (18).

### Dejavniki tveganja za razvoj FNM

Ključnega pomena za razumevanje nastanka FNM in načrtovanje obravnave je poznavanje dejavnikov tveganja za razvoj motnje pri otrocih in mladostnikih. To omogoča vpogled v mehanizme nastanka ter odpira možnosti za obravnavo relevantnih dejavnikov in za individualizirano obravnavo. Pomembno je poudariti, da noben posamezen dejavnik sam po sebi ne zadostuje za razvoj FNM, zato težko govorimo o enoznačnem vzroku motnje. Dejavniki se med seboj prepletajo, lahko znižujejo prag za njen nastanek, jo sprožijo ali pa tudi vzdržujejo. Lahko izhajajo iz samega otroka ali mladostnika ali pa so vezani na okolje in sisteme, v katere je otrok vpet v obdobju razvoja. Zaradi lažjega pregleda jih lahko razdelimo na biološke, psihološke in socialne oz. na predispozicijske, sprožilne in vzdrževalne, in sicer glede na vpliv, ki ga imajo na simptome (8, 11).

Med dejavniki na ravni posameznika izstopa spol ter nevrorazvojne motnje. FNM je bistveno pogostejša pri deklicah, zlasti v najstništvu. Nevrorazvojne motnje pa lahko znižujejo prag za njen nastanek. K povečani ranljivosti prispevajo tudi travmatične izkušnje med razvojem, povečana občutljivost, nagnjenost h katastrofiziranjem in perfekcionizmu. Med sprožilnimi dejavniki so lahko psihološki stres, telesna poškodba

ali bolezen. Pridruženi psihiatrični simptomi so lahko vzdrževalni dejavnik, ki otežuje zdravljenje (8, 10, 11).

Družinsko okolje lahko prinaša več dejavnikov tveganja. Negotov stil navezani, manj funkcionalni vzorci komunikacije ali čezmerna osredotočenost na simptome, ki vzdržujejo motnjo. Šolski pritiski, vrstniško nasilje ter neskladje med pričakovanji in zmožnostmi so pogosti dejavniki, ki lahko povzročijo ranljivost (11, 19).

**Sopojavnost psihiatričnih simptomov** FNM se pogosto pojavlja hkrati s psihiatričnimi motnjami, kot so anksioznost in depresije. Sopojavnost psihiatričnih motenj pri otrocih in mladostnikih s FNM je zelo visoka in se glede na metodologijo ocenjevanja in klinično okolje giblje med 22 % in 80 % (8, 12). Višja je pri tistih otrocih, ki zaradi intenzivnosti FNM potrebujejo bolnišnično obravnavo (20).

Anksiozne motnje so daleč najpogostejša sopojavna motnja pri otrocih in mladostnikih s FNM (21, 22). Simptomi se močno prepletajo s simptomi o FNM in lahko otežuje potek bolezni ali zdravljenja. Povišana tesnoba, čezmerna občutljivost ter osredinjenost na simptome in kognitivna odstopanja, ki jih opazimo pri anksioznih motnjah, lahko poglobijo FNM. Visoka sopojavnost anksioznosti lahko kaže tudi na možne skupne poti razvoja motenj, ki so povezane z aktivacijo in zmožnostjo uravnavanja stresnega sistema (8, 11). Depresivna motnja razpoloženja je tesno prepletena s tem kliničnim kontekstom; prisotna je lahko že pred razvojem FNM ali pa se razvije kasneje kot posledica bremena, ki ga FNM prinaša otroku in njegovi družini. Tudi motnje spanja so pogoste spremljajoče težave, ki se pojavijo bodisi v sklopu anksioznih ali depresivnih motenj bodisi kot ločena entiteta in neposredno vplivajo na zmožnost uravnavanja čustev ter vzdrževanja simptomov (20).

Posebna kategorija so nevrorazvojne motnje, in sicer: motnja aktivnosti in pozornosti s hiperaktivnostjo, motnja avtističnega spektra ter specifične na področju kognitivnega funkcioniranja, ki lahko pomembno znižujejo prag za nastanek FNM. Lahko so prisotne že pred razvojem FNM in se pogosto spregledajo. Podatki kažejo na sopojavnost teh motenj pri 8–10 % otrok s FNM, pri čemer so diagnoze pogosto postavljene šele po postavljeni diagnozi FNM (2, 23).

Neprepoznane in nezdravljene psihiatrične motnje so neodvisen napovedni dejavnik slabšega izida FNM. Skupaj, s trajanjem simptomov sta oba dejavnika negativno povezana z verjetnostjo remisije (8, 24).

Družinska anamneza psihiatričnih ali nevroloških bolezni prav tako lahko poveča tveganje za razvoj FNM. To je lahko posledica genetske predispozicije, priučenega vedenja ali skupnih dejavnikov okolja (1, 15, 25).

### **Patofiziološki mehanizmi nastanka**

Natančna patofiziologija FNM še ni znana, vendar nedavne študije nakazujejo, da je FNM posledica kombinacije neustreznega delovanja možganskega mrežja, spremenjene aktivnosti nevrottransmitterjev, nenormalnosti kortikostriatalno-talamo-kortikalnega (KSTK) kroga ter nevroinflamacijskih procesov. Nevroslikovne preiskave so pokazale nenormalne povezave v prefrontalnem korteksu, limbičnem sistemu in parietalnih režnjih, kar moti procesiranje senzoričnih in motoričnih signalov. Navedena motnja delovanja je povezana z dolgotrajnimi simptomi (6, 15, 26). Na podlagi vsega omenjenega si lažje predstavljamo, kako stres in čustvena obremenitev pri otroku ali mladostniku, ki presejata njegove razvojne zmožnosti uravnavanja, vplivata na razvoj senzoričnih, motoričnih ali drugih nevroloških simptomov (27).

Neravnovesje nevrottransmitterjev, predvsem tistih, pri katerih so vpleteni serotonin, dopamin in gama-aminobutirirčna kislina (GABA), igra ključno vlogo v čustvenih in kognitivnih simptomih FNM. Motnje v dopaminergičnih poteh vplivajo na motorično kontrolo, medtem ko spremembe v serotoninergičnih in GABA-ergičnih sistemih prispevajo k motnjam razpoloženja in stresnim odgovorom. Krog KSTK, ki uravnava motorično funkcijo, kognicijo in čustva, prav tako sodeluje pri FNM. Nenormalnosti v bazalnih ganglijah, talamusu in prefrontalnem korteksu lahko motijo motorično načrtovanje in izvedbo (eksekucijo), kar vodi v neprosto voljne gibe in neepileptične napade (15). Zmanjšano aktiviranje omrežij, ki uravnavajo občutek lastne volje in nadzora nad lastnimi dejanji, je opisano in je tudi v skladu z izkušnjo otrok s FNM, ki simptome doživljajo kot resnične, a brez občutka nadzora nad njimi (4, 27).

Poleg vsega navedenega se kot mehanizma, ki prav tako vplivata na FNM, navajata tudi nevroinflamacija ter oksidativni stres. Aktiviranje mikroglije in povišani provnetni citokini zmotijo nevrnalno mrežje, medtem ko oksidativni stres lahko vodi v poškodbo nevronov in moteno nevrottransmisijo (15).

Eden zanimivih teoretičnih okvirov, ki vse bolj vpliva na razumevanje FNM, je model prediktivne obdelave. Možgani nenehno spremljajo stanje telesa in hkrati ustvarjajo napovedi o njem ter jih primerjajo z dejanskimi signali, ki prihajajo tako iz zunanjega okolja kot iz notranjosti telesa – t.i. introcepcija. V primeru okrnjene primerjave možgani napačne napovedi ne zmorejo popraviti z novimi povratnimi informacijami. To lahko privede do izpada funkcije, pri katerem funkcijski simptom vztraja kot del napačnega pričakovanja, kar ni v skladu z dejansko strukturno intaktnimi živčnimi potmi (8, 27, 28).

### **KLINIČNA SLIKA**

FNM se lahko pokaže s številnimi simptomi, ki posnemajo nevrolška stanja, vendar se jih patofiziološko ne da razložiti. Klinična slika FNM pri otrocih in mladostnikih je zelo raznolika. Najpogostejši simptomi FNM so funkcijski napadi – epileptičnim napadom podobne epizode, motorični simptomi, senzorični simptomi in motnje

govora (12, 15, 17, 29). Študija iz leta 2023 je pokazala, da se v pediatrični populaciji funkcijski motorični in senzorični simptomi med vsemi oblikami FNM najpogosteje pojavljajo (oboje v 41 %), sledijo drugi bolečinski simptomi, kot npr. glavobol (v 31 %) in somatska bolečina (v 27 %) (2).

### **Funkcijski napadi (FN)/Psihogeni neepileptični napadi (PNES)/disociativni napadi**

PNES so ena najpogostejših in najbolj dramatičnih oblik pediatričnih FNM. So podobni epileptičnim napadom, vendar niso povezani z nenormalno možgansko električno aktivnostjo. So paroksizmalni in samo omejujoči ter sestavljeni iz sprememb v fizičnem ter kognitivnem funkcioniranju, vedenju, parestezijah in zavedanju. Lahko jih spremljajo izguba zavesti, sunkoviti gibi, generalizirano tresenje udov, zavijanje z očmi ali pretirano mežikanje, godrnjanje/stokanje.

V primerjavi z bolniki z epileptičnimi napadi, imajo bolniki s FN daljše napade oz. daljši ictični status, nihajoči (stopnjujoči in pojenjajoči) potek, hkrati pa potrebujejo manj časa, da lahko sledijo navodilom po dogodku. Ko se odzovejo, je večja verjetnost, da imajo spremenjen glas in da začetno navodilo napačno izvedejo. FN večinoma nimajo stereotipičnih lastnosti epileptičnih napadov, kot so ugriznenje v jezik, inkontinenca za vodo in blato ali postiktična zmedenost. Pomembno pa je omeniti, da pa se lahko pojavijo. Zato prisotnost teh značilnosti ne izključuje možnosti FN. Zlati standard za diagnozo FN je, da se ujame dogodek na video elektroencefalogram (EEG) (15, 26, 30).

### **Motorični simptomi – Funkcijske motnje gibanja (FMG)**

Za funkcijske motnje gibanja so značilni nenormalni, nehoteni, hipo- ali hiperkinetični gibi, ki so neskladni z znanimi nevrološkimi boleznimi. Gibi so lahko: tremor, tiki, mioklonus, distonija (blefarospazem, žariščna distonija uda), šibkost ali nenormalnost hoje. Najdbe pri kliničnem pregledu so neskladne in variabilne, npr. gibi se ojačajo ob pozornosti in omilijo ob preusmeritvi pozornosti (17, 26).

### **Specifični podtipi FMG so:**

*Funkcijska šibkost.* Pogosto uporabljena izraza sta funkcijska pareza ali funkcijska paraliza. Za razliko od organske šibkosti, funkcijska šibkost lahko variira v intenzivnosti in je lahko nedosledna, npr. otrok lahko pokaže izrazito/poudarjeno šibkost v udu, vendar ob tem lahko ohrani moč med manj natančno proučeno ali spontano aktivnostjo. Ta tip šibkosti lahko prizadene enega ali več udov, lahko vodi v težave s hojo (funkcijske motnje hoje) ali v težave pri dnevnih aktivnostih. V primeru *paralize* je tipično prizadet en ud ali ena stran telesa in ne sledi nobenemu specifičnemu anatomskemu vzorcu. V primeru *paraplegije* so ponavadi miotatični refleksi normalni in znak Babinskega refleksa ni prisoten. Ključna lastnost funkcijske šibkosti je njena nedosle-

dnost. Lahko si pomagamo z več testi pri samem pregledu, npr. Hooverjevim znakom, sternokleidomastoidnim testom, testom padanja roke (pri tem testu preiskovalec drži bolnikovo iztegnjeno roko pred seboj in jo nato spusti; sunkovito ali počasno spuščanje roke v bolnikovo naročje je značilno za funkcionalno šibkost) (15).

*Funkcijski tremorji.* Ti tremorji se ponavadi začnejo nenadoma, lahko v mirovanju ali med gibanjem, kot ritmično tresenje uda, glave ali celotnega telesa; zanje je pogosto značilno, da so spremenljivi po frekvenci in amplitudi. Za razliko od tremorjev, ki jih povzročajo organske nevrološke bolezni, se lahko funkcijski tremorji s preusmeritvijo pozornosti ali med določenimi nalogami zmanjšajo ali izginejo; povečajo pa se, ko se prizadeti ud obremeni s težo ali pa se v primeru, da preiskovalec zatre tremor v enem delu telesa, tremor takoj „preseli“ v drug del telesa (15, 26).

*Funkcijska distonija.* Razlikovanje med funkcijsko in organsko distonijo je lahko težko (17). Udi s fiksirano držo v mirovanju močno govorijo v prid funkcijske distonije, saj se večina organskih distonij poslabša z gibanjem. Drže, kot npr. enostranski odklon čeljusti ali ustnice, laterokolis z istostranskim dvigom rame in kontralateralno spuščeno ramo, fiksno plantarno fleksijo gležnja z inverzijo ter fiksno fleksijo prstov in zapestja z ohranitvijo prvega in drugega prsta, so zelo pogoste pri funkcijskih distonijah. S funkcijsko distonijo so pogosto povezani nedosledni gibi in številne somatske težave. Omeniti velja, da lahko simptomi pri teh bolnikih popolnoma izginejo po dajanju placebo, sugestiji ali splošni anesteziji (15, 17, 26).

*Funkcijski mioklonus.* V nasprotju z organskim mioklonusom pri funkcijskem mioklonusu gibanje ni enostavno in je tudi daljšega trajanja. Nedoslednost z nenehno spreminjajočimi se anatomske in časovnimi vzorci je pogosta. V primeru klinične negotovosti funkcijski mioklonus relativno enostavno ločimo od organskega z elektrofiziološkimi podatki. Hitrost miokloničnega sunka (običajno manj kot 50 milisekund) je prostovoljno praktično nemogoče reproducirati (17).

*Funkcijski tiki (FT).* So enaki tikom pri bolnikih s sindromom Tourette. Lahko se jih loči po tem, da je pri FT začetek pogosto nenaden, poleg tega sta pri FT močno poudarjena dovzetnost in preusmeritev. Bolniki s FT večinoma poročajo, da le-teh ne morejo zatreti, tudi prehodno ne, vendar pa se tiki, ob preusmeritvi oz. distrakciji, lahko v celoti ustavijo. Pri FT ponavadi tudi ni odgovora na zdravljenje z zdravili, ki se jih sicer uporablja za supresijo tikov (31).

*Funkcijska hoja.* Predstavlja vzorec hoje, ki ne ustreza tipičnim nevrološkim ali organskim boleznim.

*Funkcijski parkinsonizem.* Značilnosti, ki kažejo na funkcijski parkinsonizem, vključujejo upočasnitev gibanja brez dekrementacijske lastnosti organske bradikinezije, okorelost brez fenomena zobatega kolesa ter nadaljevanje tremorja v različnih okoliščinah (17).

*Funkcijske motnje požiranja.* Bolniki pogosto poročajo o občutku bule ali tiščanja v področju žrela – t.i. občutek globusa ali t.i. *globus pharyngeus*.

## Senzorični simptomi

Otroci s FNM imajo lahko senzorične simptome, npr. odrevenelost ali spremenjeni občutek v različnih delih telesa. Ponavadi se odrevenelost ne pojavlja v skladu z znanimi nevrološkimi vzorci in se običajno pojavlja v neanatomski distribuciji, kot npr. v celem udu ali v vzorcu nogavice ali rokavice. Intenziteta in lokacija senzorne izgube se lahko v času spreminjata. Funkcijska izguba občutka ne sledi dermatomom. Bolniki lahko poročajo tudi o ostro omejenem področju izgube občutka, pogosto v področju sklepa ali na koncu uda, npr. ramenski obroč ali dimlje (15).

*Funkcijske motnje vida.* Pojavlja se lahko zmanjšanje vidne ostrine ali vidnega polja brez anatomske ali fiziološke osnove. Lahko se kažejo kot centralna ali periferna izguba vida, ki prizadene eno ali obe očesi, kot diplopija, pareza pogleda, tunnelski vid, popačenje vidne slike ali akomodacijski spazem (15, 26).

*Funkcijske motnje sluha.* Pojavlja se slabši sluh, a brez korelacije s standardnim avdiološkim testiranjem. Izguba sluha je nenadnega začetka, obojestranska in v enaki meri vpliva na vse frekvence (32).

*Drugi funkcijski senzorični simptomi.* Nenormalni občutki (mravljinčenje ali pekoč občutek) ter funkcijski bolečinski sindromi se redkeje pojavljajo kot funkcijske motnje vida. Te težave lahko vodijo v številne preglede in preiskave, ki imajo normalne izvide ter lahko okrepijo funkcijsko naravo simptomov.

## Funkcijske motnje govora

Med funkcijskimi motnjami govora se opisujejo:

*Funkcijski mutizem (selektivni mutizem).* To je stanje, ko otrok, ki sicer lahko normalno govori, nenadoma v specifičnih okoljih ali situacijah ne more več govoriti; pogosto ga sprožijo psihološki dejavniki, npr. anksioznost, stres, poškodba. Otrok lahko komunicira na drugačne načine, npr. s pisanjem ali z gestami.

*Funkcijska afonija.* Izguba glasu oz. nezmožnost oblikovanja normalnega govora; občasno lahko otrok tvori šepet ali govori z nizkim tonom. Afonija se prav tako lahko pojavi nenadoma in je, tako kot mutizem, pogosto povezana s čustvenim stresom ali drugimi psihološkimi dejavniki.

Kot funkcijske motnje govora se lahko pojavljajo tudi funkcijska dizartrija, jecljanje ali neobičajen vzorec govora (15).

FNM pri otrocih se lahko začne in napreduje v raznolikih vzorcih; na slednje vplivajo psihološki stresi, sprožilci iz okolja in individualna ranljivost. Tako se lahko FNM začne z *nenadnim začetkom* (pogosto se simptomi pojavijo po močnem, pomembnem stresu, kot je npr. družinski spor, nadlegovanje, t. i. akademski pritisk). Otroci lahko razvijejo nenadno šibkost uda, funkcijske napade, pogosto pa se zaradi nenadnega izrazitega začetka težav opravijo pregledi in preiskave za prisotnost strukturnih odstopanj,

kot npr. kap ali epilepsija. Pri nekaterih se FNM *začne počasi*, zahrbtno, z blagimi simptomi, kot npr. tremor, glavobol, utrujenost, ki napredujejo v nekaj tednih ali mesecih in se razvijejo v motorično šibkost, senzorično izgubo ali FN. Pogosto, ob navedenem začetku, simptome pripišejo normalnim otroškim težavam, s čimer se zakasni ukrepanje in tako obstaja večje tveganje za kronično FNM. Nekateri otroci imajo nihajoče simptome z obdobji poslabšanja (npr. ob stresorjih, kot so socialni konflikti, testi) ter obdobji remisije – govorimo o *recidivno remitentni obliki* FNM. Tudi tukaj epizodična narava lahko zakasni postavitev diagnoze, saj se simptomi lahko umaknejo za tedne ali celo mesece, preden se ponovno pojavijo v različnih jakostih. V določenih primerih pa simptomi FNM postanejo *kronični* in tako vodijo v trajno funkcijsko okvaro (npr. tremor, kronična bolečina, kontinuirana šibkost uda) (6, 15, 26).

## DIAGNOZA

Diagnoza FNM zahteva prisotnost pozitivnih znakov/najdb in ni diagnoza izključitve. Razločevanje FNM od patoloških nevroloških stanj zahteva, poleg celostnega nevrološkega pregleda, tudi natančno opazovanje bolnika zunaj le-tega. Za prepoznavo ne-anatomskih in nepatoloških pozitivnih znakov pri pregledu, ki se pojavljajo nedosledno in neskladno, kot tudi za potrditev negativnih ugotovitev pregleda je potrebno razumevanje nevrološke patologije. Nedoslednosti so variacije pri kliničnem pregledu, ki niso skladne s patološko spremembo. Neskladnost pa je kombinacija simptomov in znakov, ki se ne pojavijo pri strukturni ali fiziološki spremembi in zato zdravnika pripeljejo do diagnoze FNM.

Z izboljšanjem razumevanja etiologije in patofiziologije FNM so se spreminjala tudi diagnostična merila. Medtem ko je Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj (DSM) 4. različica (DSM-IV) zahteval izključitev drugih bolezni in prisotnost psihološkega psihosocialnega dejavnika, se DSM-V, objavljen leta 2013, osredinja na pozitivno diagnozo (1, 33).

V skladu z DSM-V morajo biti za diagnozo izpolnjeni naslednji 4 kriteriji:

1. Merilo A: prisotnost enega ali več simptomov spremenjene hotne motorične ali senzorične funkcije.
2. Merilo B: klinične ugotovitve potrdijo neskladnost med simptomom ter prepoznanimi nevrološkimi ali zdravstvenimi stanji; neskladnost morajo podpreti najdbe oz. ugotovitve pri kliničnem pregledu.
3. Merilo C: Simptoma ali primanjkljaja ni mogoče bolje pojasniti z drugo zdravstveno ali duševno motnjo.
4. Merilo D: Simptom ali primanjkljaj povzroča klinično pomembno stisko oziroma oviranost v socialnem, poklicnem ali drugih pomembnih področjih delovanja ali pa zahteva medicinsko obravnavo (26).

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Le nekaj organskih motenj gibanja v otroštvu lahko posnema FMG, saj imajo lahko eno ali več prej navedenih lastnosti, ki lahko vodijo v napačno diagnozo FMG, kot npr.: paroksizmalna diskinezija, epizodična ataksija, distonija – parkinsonizem s hitrim začetkom; akutna, z zdravili sprožena distonija; s specifičnimi opravi sprožena distonija (npr. pisateljski krč), dopa-odzivna distonija in sindrom Tourette. Določene organske bolezni pa se lahko začnejo s psihiatričnimi znaki in šele kasneje z motnjami gibanja, kot. npr Huntingtonova bolezen, Wilsonova bolezen ali dentatorubropalidoluzianska atrofija (29).

## ZDRAVLJENJE

### Zgodnja obravnava in stopenjski model

Zdravljenje otrok in mladostnikov s FNM se začne pri pediatru ali otroškem nevrologu, in sicer praviloma z nevrološkim pregledom. Začetek obravnave otroka ali mladostnika in njegove družine ima 4 poglavitne cilje: postavitve diagnoze na podlagi kliničnega pregleda in preiskav, vzpostavitev zaupljivega odnosa z otrokom in družino, ustrezna komunikacija in psihoedukacija o motnji ter spretna koordinacija in izvajanje terapevtske obravnave (12). Otroci in mladostniki s FNM se praviloma zdravijo interdisciplinarno (34), zato sta dobra komunikacija in usklajevanje med vključenimi strokovnjaki nujni (4).

Pri tem je individualizirani stopenjski pristop k zdravljenju ključnega pomena (12, 35). Ta omogoča strokovno obravnavo, ki izhaja iz potreb otroka, mladostnika in njegove družine. Zato se zdravljenje lahko začne že v primarni pediatrični ambulanti (12). Prepoznava in diagnosticiranje FNM v ambulanti odpirata možnosti za uspešno zdravljenje, saj raziskave kažejo, da zgodnja prepoznava in postavitve diagnoze pomembno vplivata na uspešnost zdravljenja ter preprečujeta poglobitev simptomov (12, 36).

Pediater ima na voljo vrsto dokazanih učinkovitih ukrepov. Med njimi je najpomembnejši pristop, ki temelji na pozitivni postavitvi diagnoze, ustrezni in prilagojeni edukaciji o bolezni in zdravljenju ter vzpostavitvi zaupljivega odnosa (19). Otroci s FNM in njihove družine so zaradi narave bolezni pogosto izrazito zaskrbljeni. Zato potrebujejo pomiritev in ponovljeno razlago (37). Pozitivna postavitve diagnoze in opustitev redukcionističnega modela izključevanja sta ključna za uspešno vzpostavitev terapevtskega odnosa (19). Praktično vodilo je, da otroku, mladostniku in njegovi družini povemo, kaj smo ugotovili in ne česa nismo, saj slednje bolnike pogosto dodatno vznemiri in prestraši ter lahko poslabša simptome FNM. Pri tem je pomembno izogibanje zastarelim poimenovanjem, kot so na npr. "nevrotična", "psihogena" ali "histerična" motnja ter uporaba uveljavljene nomenklature - "funkcijska nevrološka simptomatika," za katero se je izkazalo, da zmanjšuje stigo in krepi motivacijo za nadaljnje sodelovanje pri zdravljenju (4).

V blagih primerih FNM lahko dobra razlaga, pomiritev in usmerjanje v obravnavo stresnih dejavnikov zadostujejo za umiritev simptomov (5, 12). Osredinjenost na pridružene dejavnike omogoča pravočasno usmeritev k učinkovitim oblikam obravnave (2). Eden pomembnejših terapevtskih ukrepov je smiselno načrtovanje diagnostičnih preiskav, ki temelji na klinični oceni. Čezmerno ponavljanje in širjenje diagnostičnih preiskav, brez jasne klinične utemeljenosti, lahko vodi v poglobljanje simptomov, saj krepi negotovost in vzdržuje pozornost na simptome, hkrati pa lahko povzroči tudi dodatno škodo. Možnost tesnega sodelovanja z otrokovim najožjim okoljem, predvsem družino in šolo, omogoča obravnavo pogosto ključnih dejavnikov zdravljenja. Pojasnitev o naravi motnje ter priprava šole na vrnitev otroka in ustrezne prilagoditve povečujejo verjetnost uspešne reintegracije v vsakdanje življenje ter napredka na področju samostojnosti (34).

Pri otrocih in mladostnikih, pri katerih se FNM ne izboljša ob obravnavi v primarni ambulanti, ali pri kompleksnejših primerih z izrazitim upadom funkcionalnosti oz. s pridruženo intenzivno psihiatrično soobolevnostjo, je naslednji korak napotitev, praviloma k otroškemu nevrologu, pogosto pa tudi k drugim strokovnjakom – psihiatru za otroke ali mladostnike, kliničnemu psihologu, fizioterapevtu, delovnemu terapevtu ali specializiranemu timu za FNM, če je le-ta na voljo (12). Zdravljenje FNM pri otrocih in mladostnikih se pomembno razlikuje od zdravljenja odraslih, saj je v obravnavo praviloma vključena otrokova družina, katere vloga je pogosto ključnega pomena za uspeh zdravljenja (34, 37). Pomembno je, da je zdravljenje individualizirano in prilagojeno otrokovim težavam ter značilnostim njegove družine. Na podlagi omenjenega se lahko vključujejo različni strokovnjaki; stopnja vključenosti posameznih terapevtov se spreminja v odvisnosti od klinične slike in otrokovih potreb. Ključnega pomena je, da pediater ali lečeči nevrolog ali pedopsihiater deluje kot koordinator obravnave med različnimi strokovnjaki (26).

Obravnava v otroški in mladostniški psihiatriji se začne z biopsihosocialno formulacijo (37, 38). Skupno oblikovana formulacija omogoča razumevanje funkcijskih nevroloških simptomov prek poskusa integracije znanih nevrobioloških mehanizmov FNM s psihosocialnimi dejavniki otrokovega življenja (37). Dobro izvedena formulacija je sama po sebi že terapevtski poseg: otroku in družini omogoča razumevanje simptomov brez občutka krivde in stigme, odpira pot za sodelovanje pri zdravljenju ter predstavlja osnovo za nadaljnje terapevtske ukrepe. Formulacija ni omejena zgolj na pedopsihiatrično obravnavo, temveč je priporočljiva tudi pri delu v pediatrični ali nevrološki ambulanti.

Psihološka obravnava FNM večinoma temelji na kognitivno-vedenjskih modelih. V ospredju so pristopi »od zgoraj navzdol« (angl. *top-down*), pri katerih prevladujejo kognitivne tehnike, usmerjene v preoblikovanje manj funkcionalnih kognitivnih vzorcev in zmanjševanje čezmerne osredotočenosti na simptome, ter pristopi »od spodaj navzgor« (angl. *bottom-up*), ki delujejo neposredno na uravnavanje telesne vzburjenosti in stresnega odziva, večinoma z vedenjskimi tehnikami (10, 12).

Obstajajo dokazi o učinkovitosti metode ponovnega učenja in nadzora (angl. *retraining and control therapy*), ki krepí prepoznavanje in preprečevanje funkcijskih napadov (39, 40). Učinkovita je lahko tudi fizioterapevtska obravnava, ki je pri določenih oblikah FNM ključen element zdravljenja. Pomembno je, da jo izvajajo fizioterapevti, ki poznajo značilnosti FNM in sodoben pristop k zdravljenju. Obravnava je usmerjena v krepitev funkcionalnosti otroka, temelji na postopni funkcionalni aktivaciji in se lahko razlikuje od standardnih fizioterapevtskih pristopov (25, 34, 40). Delovna terapija pa podpira integracije in krepitev vsakodnevnega delovanja.

Zdravljenje pridruženih psihiatričnih motenj je pomemben, vendar nikoli izolirani del celostne obravnave FNM. Pravočasno zdravljenje pridruženih motenj zmanjšuje intenzivnost simptomov in pomembno povečuje uspešnost zdravljenja (2). Zdravljenje lahko vključuje posamezne psihoterapevtske pristope, ki so dokazano učinkoviti in se priporočajo za določeno psihiatrično motnjo, pogosto pa tudi v kombinaciji s farmakoterapijo. Zdravila za neposredno zdravljenje FNM ne obstajajo, so pa učinkovita pri zmanjševanju intenzivnosti psihiatrične simptomatike (20, 34). Za zdravljenje pridružene anksioznosti se uporabljajo antidepresivi, predvsem iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega prevzema serotonina (SSRI). Atipični antipsihotiki v nizkih odmerkih se lahko uporabljajo za zmanjševanje izrazite vznemirjenosti ali kot pomoč pri uravnavanju čustev, za uravnavanje ritma spanja in budnosti pa melatoninski pripravki (20).

Najučinkovitejše zdravljenje FNM se ne začne z napotitvijo otroka ali mladostnika, temveč v trenutku, ko pediater otroku in družini sporoči diagnozo na način, ki je razumljiv, neobtožujoč in spoštljiv; ki simptome potrdi kot resnične ter hkrati odpre možnosti za razumevanje njihovega nastanka in okrevanja (19). Način diagnostičnega sporočanja, obseg opravljenih preiskav ter kakovost odnosa z bolnikom in družino so aktivni terapevtski dejavniki (41). Zdravnik, ki razume značilnosti FNM, oblikuje obravnavo, jo koordinira in spremlja. Izid pri otrocih in mladostnikih s FNM je ob pravočasni prepoznavi in ustrezni interdisciplinarni obravnavi praviloma ugoden. Pri večini otrok (85–95 %) pride do popolne ali skoraj popolne remisije simptomov (12).

## ZAKLJUČEK

Funkcijska nevrološka motnja pri otrocih in mladostnikih je ena pogostejših in hkrati napačno razumljenih motenj. Sodobno razumevanje jo opredeljuje kot večplastno nevropsihiatrično motnjo, ki se kaže z zelo raznolikimi ter spremenljivimi simptomi. FNM je odraz kompleksnosti možganov in možganskih omrežij, pri katerih se nevrobiološki, psihološki in socialni dejavniki neločljivo prepletajo, kar zahteva temeljit premik v načinu razmišljanja in obravnave.

FNM ni več diagnoza izključitve temveč pozitivna diagnoza; hkrati je nujno potrebna tudi prepoznavna in obravnava dejavnikov tveganja, vključno s psihiatrično soobolevnostjo; slednja je pogosta, klinično pomembna in večkrat spregledana ter po-

membno vpliva na potek in izid zdravljenja. Pravočasna prepoznavna, ustrezno diagnosticiranje ob uporabi posodobljenih diagnostičnih meril in multidisciplinarni terapevtski pristop k zdravljenju FNM so bistveni za optimalno obravnavo in ugoden izid.

## LITERATURA

1. Perjoc RS, Roza E, Vladacenco OA, Teleanu DM, Neacsu R, Teleanu RI. Functional neurological disorder—old problem new perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(2): 1099.
2. Yong K, Chin RFM, Shetty J, Hogg K, Burgess K, Lindsay M et al. Functional neurological disorder in children and young people: incidence, clinical features, and prognosis. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65(9): 1238–46.
3. Berlot R, Nicholson TR, Asan L, Stanton B, Pollak TA, Edwards MJ. Adverse life events and psychosocial stressors in functional neurological disorder: a retrospective cohort and case–control study using a large international electronic health record database. *e Clin Med* 2025; 90: 103687.
4. Stone J, Hoeritzauer I, McWhirter L, Carson A. Functional neurological disorder: defying dualism. *World Psychiatry* 2024; 23(1): 53–4.
5. Perez DL, Aybek S, Popkirov S, Kozłowska K, Stephen CD, Anderson J et al. A review and expert opinion on the neuropsychiatric assessment of motor functional neurological disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2021; 33(1): 14–26.
6. Perez DL, Nicholson TR, Asadi-Pooya AA, Bègue I, Butler M, Carson AJ et al. Neuroimaging in functional neurological disorder: state of the field and research agenda. *Neuroimage Clin* 2021; 30: 102623.
7. Tolchin B, Baslet G, Carson A, Dworetzky BA, Goldstein LH, LaFrance WC et al. The role of evidence-based guidelines in the diagnosis and treatment of functional neurological disorder. *Epilepsy Behav Rep* 2021; 16: 100494.
8. Kozłowska K, Scher S. Recent advances in understanding the neurobiology of pediatric functional neurological disorder. *Expert Rev Neurother* 2024; 24(5): 497–516.
9. Hansen AS, Rask CU, Christensen AE, Rodrigo-Domingo M, Christensen J, Nielsen RE. Psychiatric disorders in children and adolescents with psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2021; 97(5): e464–75.
10. Kozłowska K, Chudleigh C, Savage B, Hawkes C, Scher S, Nunn KP. Evidence-based mind-body interventions for children and adolescents with functional neurological disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2023; 31(2): 60–82.
11. Kozłowska K, Schollar-Root O, Savage B, Hawkes C, Chudleigh C, Raghunandan J et al. Illness-promoting psychological processes in children and adolescents with functional neurological disorder. *Children* 2023; 10(11): 1724.

12. Vassilopoulos A, Mohammad S, Dure L, Kozłowska K, Fobian AD. Treatment approaches for functional neurological disorders in children. *Curr Treat Options Neurol* 2022; 24(2): 77–97.
13. Stephen CD, Fung V, Lungu CI, Espay AJ. Assessment of emergency department and inpatient use and costs in adult and pediatric functional neurological disorders. *JAMA Neurol* 2021; 78(1): 88–101.
14. Elliott L, Carberry C. Treatment of pediatric functional neurological symptom disorder: a review of the state of the literature. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 41: 100952.
15. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Bediwy EA, Elbeltagi R. Unraveling functional neurological disorder in pediatric populations: a systematic review of diagnosis, treatment, and outcomes. *World J Clin Pediatr* 2025; 14(3): 105290.
16. Sharma S, Arain B, Mathur, Rais C, Nel D, Sandhu H et al. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 44: 39776.
17. Larsh T, Wilson J, Mackenzie KM, O'Malley JA. Diagnosis and initial treatment of functional movement disorders in children. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 41: 100953.
18. Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J Acad Can Psychiatr Infant Adolesc* 2011; 20(4): 265–76.
19. Kozłowska K, Sawchuk T, Waugh JL, Helgeland H, Baker J, Scher S et al. Changing the culture of care for children and adolescents with functional neurological disorder. *Epilepsy Behav Rep* 2021; 16: 100486.
20. Cummins R, Hawkes C, Longworth J, Scher S, Kozłowska K. The adjunct role of pharmacotherapy in multimodal treatment of paediatric functional neurological disorder. *Front Psychiatry* 2025; 16: 1560873.
21. Patron VG, Rustomji Y, Yip C, Jenkins LM. Psychiatric comorbidities in functional neurologic symptom disorder. *Pract Neurol* 2022; 21(3): 71–5.
22. Rai S, Foster S, Griffiths KR, Breukelaar IA, Kozłowska K, Korgaonkar MS. Altered resting-state neural networks in children and adolescents with functional neurological disorder. *NeuroImage Clin* 2022; 35: 103110.
23. Vickers ML, Menhinnitt RS, Choi YK, Malacova E, Eriksson L, Churchill AW et al. Comorbidity rates of autism spectrum disorder and functional neurological disorders: A systematic review, meta-analysis of proportions and qualitative synthesis. *Autism Int J Res Pract* 2025; 29(2): 344–54.
24. Wang A, Yang X, Tian Y, Yang H, Luo R. Analysis of clinical characteristics and prognosis of childhood functional neurological disorder: identifying key factors of prognosis and optimizing clinical management. *J Psychosom Res* 2025; 192: 112120.
25. Kim YN, Gray N, Jones A, Scher S, Kozłowska K. The role of physiotherapy in the management of functional neurological disorder in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 41: 100947.
26. Garcia A. Pediatric functional neurological disorders. *Pediatr Clin North Am* 2023; 70(3): 589–601.

27. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, McWhirter L, Staab JP, Stone J. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. *Lancet Neurol* 2022; 21(6): 537–50.
28. Kleckner IR, Zhang J, Touroutoglou A, Chanes L, Xia C, Simmons WK et al. Evidence for a large-scale brain system supporting allostasis and interoception in humans. *Nat Hum Behav* 2017; 1: 0069.
29. Chouksey A, Pandey S. Functional movement disorders in children. *Front Neurol* 2020; 11: 570151.
30. Albert DV. Psychogenic nonepileptic seizures in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 41: 100949.
31. Baizabal-Carvallo JF, Fekete R. Recognizing uncommon presentations of psychogenic (functional) movement disorders. *Tremor Hyperkinet Mov* 2015; 5: 279.
32. Weisleder P DHW. Functional hearing disorder in children. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 16: 50670.
33. West E, Shah U. Diagnosis of functional weakness and functional gait disorders in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 41: 100955.
34. Mavroudis I, Petrides F, Franekova K, Ionescu C, Ciobica A, Kazis D. Treatment of functional neurological disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Neurol* 2025; 272(11): 710.
35. Senger-Carpenter T, Barber Garcia B, Sieplinga K, Cunningham N. Moving integrated care for pediatric somatic symptoms into primary care: an innovative approach. *J Clin Psychol Med Settings* 2026; 33(1): 27–38.
36. Kozłowska K, Chudleigh C, Cruz C, Lim M, McClure G, Savage B et al. Psychogenic non-epileptic seizures in children and adolescents: Part II - explanations to families, treatment, and group outcomes. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2018; 23(1): 160–76.
37. Kozłowska K, Scher S, Helgeland H. Functional somatic symptoms in children and adolescents: a stress-system approach to assessment and treatment. *Dosegljivo na: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-46184-3>*
38. Winters NC, Hanson G, Stoyanova V. The case formulation in child and adolescent psychiatry. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2007; 16(1): 111–32.
39. Fobian AD, Long DM, Szaflarski JP. Retraining and control therapy for pediatric psychogenic non-epileptic seizures. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7(8): 1410–9.
40. Gray N, Savage B, Scher S, Kozłowska K. Psychologically informed physical therapy for children and adolescents with functional neurological symptoms: the wellness approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2020; 32(4): 389–95.
41. Carson A, Lehn A, Ludwig L, Stone J. Explaining functional disorders in the neurology clinic: a photo story. *Pract Neurol* 2016; 16(1): 56–61.



## FUNKCIJSKA MOTNJA GIBANJA

*Luka Kopač, Vesna Žličar*

### IZVLEČEK

Funkcijska motnja gibanja (FMG) je podtip funkcijske nevrološke motnje (FNM), pri kateri otroci razvijejo nehotena gibanja (tremor, distonijo, oslabeledost uda, motnje hoje, tike ali mioklonizme), ki pa jih ne moremo pojasniti z nevrološko boleznijo. Novejši podatki kažejo, da je FNM pri otrocih pogostejša, kot se je dolgo domnevalo, a je še vedno ne dovolj prepoznana. Pandemija covid-19 je prispevala k opaznemu porastu funkcijskih tikov pri otrocih, povezanih z izpostavljenostjo vsebinam o tikih na družbenih omrežjih. V zadnjem desetletju se je razumevanje motnje bistveno spremenilo. Od postavitve diagnoze z izključevanjem je prešlo k potrditvenemu diagnosticiranju na podlagi pozitivnih znakov in od psihogenega modela k biopsihosocialnemu razumevanju ter od pesimistične napovedi izida k dokazom o visoki stopnji okrevanja ob ustreznem zdravljenju. Pozitivni znaki, specifični in ponovljivi testi pri nevrološkem pregledu, omogočajo zanesljivo potrditev diagnoze. Ker pri otrocih pozitivnih znakov ni mogoče vedno izzvati, je potrebno natančno klinično opazovanje motoričnega vzorca. Sporočanje diagnoze je terapevtski poseg že sam po sebi in vključuje razlago mehanizma motnje, demonstracijo pozitivnih znakov ter validacijo otrokove motnje. Zdravljenje temelji na multidisciplinarnem pristopu, ki vključuje otroškega nevrologa kot vodjo tima, psihološko obravnavo (zlasti kognitivno-vedenjsko terapijo s treningom preusmerjanja pozornosti), fizioterapijo, ki upošteva psihološke vidike motnje, ter postopno vrnitev v šolo, ki je primarni terapevtski cilj. V specializiranih multidisciplinarnih programih je stopnja popolne remisije visoka. Zgodnja postavitve diagnoze, sprejetje diagnoze pri otroku in družini ter takojšnje vključevanje v ustrezno zdravljenje so najpomembnejši napovedni dejavniki za ugodni izid. Pretirano preiskovanje, diagnostični dvom in zapoznela napotitev pa so še vedno najpomembnejše ovire za okrevanje. Prispevek povzema sodoben pristop k diagnosticiranju in zdravljenju FMG pri otrocih za potrebe slovenske pediatrične in pediatričnonevrološke stroke.

## UVOD

Funkcijska motnja gibanja (FMG) je podtip funkcijske nevrološke motnje (FNM), pri kateri otroci razvijejo nehotena gibanja – tremor, distonijo, oslabelost uda, motnje hoje, tike in mioklonizme – ki jih ne moremo pojasniti z nevrološko boleznijo. Za razliko od organskih motenj gibanja (npr. esencialni tremor, hemipareza ob možganski kapi ali epileptični mioklonus) so za FMG značilni variabilnost v času, bizarni vzorci gibanja, spremembe gibalnega vzorca ob preusmeritvi pozornosti ter klinični znaki, ki so nezdružljivi z nevrološko boleznijo. Večina obstoječe literature o FMG se nanaša na odrasle. Zato v strokovni literaturi primanjkuje podatkov, ki bi opisovali epidemiologijo, fenomenologijo, dejavnike tveganja, obravnavo in napoved izida FMG pri otrocih. FMG pri otrocih in odraslih si deli nekatere skupne značilnosti, vendar se med seboj tudi razlikuje npr. v dejavnikih tveganja, vzorcih gibov in odzivu na različne načine zdravljenja (1). Podobno kot pri odraslih se je v zadnjem desetletju tudi pri otrocih spremenilo razumevanje motnje: od diagnosticiranja z izključevanjem nevrološke bolezni k postavitvi diagnoze na podlagi pozitivnih kliničnih znakov, od psihogenega modela k biopsihosocialnemu razumevanju ter od pesimistične napovedi izida k dokazom o visoki stopnji okrevanja ob ustreznem zdravljenju (2).

## EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

FMG je pri otrocih dolgo veljala za redkost, a novejši podatki kažejo, da je prevalenca verjetno podcenjena, in sicer delno zaradi metodološke heterogenosti študij, delno zaradi nezadostnega prepoznavanja motnje (1, 3).

V eni redkih študij, posvečenih specifično FMG pri otrocih, so Schwingenschuh in sodelavci (2008) opisali 15 primerov otrok z Oddelka za pediatrične motnje gibanja bolnišnice Great Ormond Street v Londonu. Povprečna starost ob nastopu je bila 12,3 leta, izrazito pa so prevladovale deklice (razmerje 4 : 1). Najpogostejše gibalne motnje so bile distonija (47 %), tremor (40 %) in motnje hoje (13 %). Značilnost pediatrične FMG je bila prevladujoča prizadetost dominantnega uda. Nenaden nastop ter sprožitev z manjšo telesno poškodbo ali stresnim dogodkom sta bila pogosta. Čas od nastopa težav do postavitve diagnoze je bil zelo raznolik (od 2 tednov do 5 let) (4).

Na epidemiološke podatke FMG pri otrocih lahko sklepamo tudi posredno iz študij FNM. Najpomembnejša prospektivna študija Yonga in sodelavcev (2023) je med januarjem 2018 in decembrom 2020 v celotni škotski populaciji prepoznala 97 otrok z FNM, starih 5–15 let. Motorični znaki so bili prisotni pri 41 % otrok. Med znaki je prevladovala paraliza uda ali celotnega telesa, sledile so motnje ravnotežja, tiki, tremor in motnje govora (3).

Pandemija covid-19 je imela izrazit vpliv na incidenco FMG pri otrocih. Hull, Parnes in Jankovic (2021) so poročali o izrazitem porastu diagnoz FMG v pediatrični skupini v obdobju od marca 2020 do oktobra 2020 v primerjavi z letom 2019. Porast je bil posebej izrazit pri funkcijskim tikom podobnih motnjah gibanja, povezanih z

izpostavljenostjo vsebinam o tikih na družbenih omrežjih, zlasti na spletni platformi TikTok (5).

## ZNAČILNOSTI POSAMEZNIH GIBALNIH VZORCEV IN UPORABNI POZITIVNI ZNAKI

Funkcijska motnja gibanja se pri otrocih kaže z raznolikimi gibalnimi vzorci, ki lahko posnemajo tremor, distonijo, mioklonus, tike, motnje hoje ali pareze; pri istem bolniku se pogosto pojavlja več vzorcev hkrati. V večini primerov se začnejo nenadno in z izrazito prizadetostjo že ob nastopu, čeprav je pri delu otrok potek postopnejši. Sprožilci so lahko telesna poškodba, okužba ali druga bolezen, pogosto pa tudi psihosocialne obremenitve, kot so stresni življenjski dogodek, šolski pritisk ali konflikt v družini; sprožilca ni vedno mogoče prepoznati. Za vse vzorce je značilna variabilnost – spreminjajo se po frekvenci, amplitudi, porazdelitvi in trajanju – ter selektivnost, ko so prisotni le v določenih okoliščinah (npr. izrazito med formalnim pregledom in odsotni med neformalnim opazovanjem v čakalnici ali obratno) (6). Video posnetki med preiskavo in v čakalnici so posebej koristni za dokumentacijo teh neskladnosti.

Dokončna diagnoza FMG temelji na pozitivnih znakih, pridobljenih s specifičnimi in ponovljivimi testi pri kliničnem nevrološkem pregledu, ki kažejo na motnjo v delovanju živčevja, ne pa na njegovo strukturno okvaro. Pozitivni znaki omogočajo potrditev diagnoze in njeno razlikovanje od organskih bolezni. V preteklosti je postavitev diagnoze temeljila na izključevanju drugih bolezni; premik k potrditvenemu diagnosticiranju je eden najpomembnejših konceptualnih napredkov na področju FMG. Prisotnost enega ali kombinacija več pozitivnih znakov bistveno poveča diagnostično zanesljivost. V sistematičnih pregledih pri odraslih je delež napačnih diagnoz pri uporabi sodobnih meril znašal le približno 4 %, kar je primerljivo z deležem napačnih diagnoz pri nevroloških boleznih, kot sta epilepsija in multipla skleroza (7); enakovredno kakovostnih podatkov pri otrocih zaenkrat nimamo.

Temeljni način ugotavljanja pozitivnih znakov ob postelji je preizkus s preusmeritvijo pozornosti. Pri funkcijskih motnjah gibanja se ob preusmeritvi pozornosti, npr. na primer med računanjem na pamet, ritmičnim trkanjem ali drugimi kompleksnimi kognitivnimi nalogami, gibalni vzorec začasno omili ali izgine (npr. tremor rok preneha med računanjem). Test je uporaben v vseh kliničnih okoliščinah, tudi kadar preiskovalec ni več drugih specifičnih testov, saj zadošča sočasna interakcija z bolnikom in opazovanje gibalnega vzorca. Drugi pomemben fenomen je sugestibilnost: med pogovorom o sami motnji gibanja lahko vzorec izzovemo ali opazujemo njegovo izrazito spremembo, npr. poslabšanje tremorja (6).

Pri otrocih je treba upoštevati, da pozitivnih znakov ni vedno mogoče izzvati, bodisi zaradi razvojne stopnje, omejenega sodelovanja pri pregledu ali kratkega trajanja teh epizod. V tem primeru se opremo na neskladnost klinične slike z znanimi gibalnimi vzorci strukturnih in genetskih nevroloških bolezni ter na celostno klinično

presojo, ki vključuje anamnezo, potek motnje in spremljajoče simptome. Tudi tedaj nam preusmerjanje pozornosti, prilagojeno otrokovi starosti, na primer z igro, glasbo ali pogovorom, pogosto pomaga razkriti ohranjeno funkcijo, ki naj bi bila izgubljena, ali umiriti navidezno patološki gibalni vzorec.

### **Funkcijski tremor**

Za razliko od organskih tremorjev, pri katerih je frekvenca razmeroma stalna, je za funkcijski tremor značilna variabilnost. Frekvenca in amplituda se med preiskavo spreminjata, tremor pa lahko spontano preneha in se znova pojavi. Medtem ko je organski tremor običajno bolj izražen v enem stanju (v mirovanju, med stojo ali med hojo), je funkcijski tremor praviloma enako prisoten v mirovanju, pri vzdrževanju drže in med gibanjem. Poleg tega je za funkcijski tremor značilno, da je v različnih udih praviloma tremor povsem enake frekvence in v isti fazi, kar se pri organskih tremorjih praktično ne pojavlja. Funkcijski tremor je od začetka pojavljanja izrazit in se progresivno ne slabša (8). Ob preusmeritvi pozornosti pogosto oslabi ali preneha. Pri otrocih je funkcijski tremor pogosteje generaliziran kot pri odraslih, pogosteje vključuje trup in glavo ter je bolj variabilen pri umeščenosti (9).

Najpomembnejši pozitivni znak je, ko med testom tremor prevzame frekvenco kontralateralnih gibov (angl. *tremor entrainment test*): bolnik ritmično trka z neprizadetim udom pri postavljeni frekvenci; pri funkcijskem tremorju se frekvenca tremorja prilagodi frekvenci trkanja ali pa bolnik ne more vzdrževati preusmeritvene naloge (9). Drugi pozitivni znak je test koaktivacije (angl. *coactivation sign*), ko gre za sočasno kontrakcijo agonistov in antagonistov pred nastopom tremorja, ki je zatipljiva s palpacijo in vodi v neenakomerne, trzajoče ali nekonsistentne gibe (10).

### **Funkcijska distonija**

Funkcijska distonija se kaže s fiksiranimi položaji udov, tipično z inverzijo in plantarno fleksijo stopala, z upognitvijo zapestja ali s fiksiranim stiskom pesti; pogosteje je prizadet en sam ud. Razlikovanje od organske disotonije je zahtevnejše kot pri drugih gibalnih vzorcih. Značilnosti, ki jo ločijo od organske distonije, so: nenaden začetek in fiksirani položaj že ob nastopu vzorca (organska distonija je sprva lahko dinamična in se šele sčasoma fiksira), nehotno širjenje mišične aktivacije na sosednje ali oddaljene mišične skupine, ki niso neposredno vključene v načrtovano gibanje (angl. *overflow*), pogosto prisotna bolečina ter nenavadna porazdelitev, ki ne ustreza znanim vzorcem primarnih distonij. Dodatna razlikovalna merila, ki jih opazujemo med gibanjem, so, da se položaj ne poslabša ob hotenih gibih (11). V primeru funkcijske distonije obraza je značilno enostransko vlečenje spodnje ustnice navzdol z ipsilateralno deviacijo čeljusti, kar je vzorec, ki ga pri primarnih distonijah ne vidimo (12).

### Funkcijska oslabeledost uda

Funkcijska oslabeledost uda se kaže z izgubo ali zmanjšanjem moči v enem ali več udih in ta ni v skladu z znanimi nevroanatomskimi vzorci. Značilnost takšne oslabeledosti je tudi, da se ud sprva upira odporu, nato nenadoma popusti, hkrati pa je prisotno neskladje med formalno preiskavo mišične moči in avtomatičnimi gibi (otrok, ki ne more dvigniti noge na postelji, normalno hodi po hodniku). Nastop oslabeledosti je pogosto nenaden, po manjši telesni poškodbi, okužbi ali medicinskem posegu. Funkcijska oslabeledost tipično ne vključuje obraznih mišic, pogosto pa jo spremljajo motnje senzacije in bolečina v prizadetem udu. Funkcijska oslabeledost uda pri otrocih je pogosteje enostranska in vključuje spodnje ude, neredko pa se razširi na celotno telo ali preide v funkcijsko motnjo hoje (2).

Pri hoji osebe s funkcijsko oslabeledostjo uda so značilni vzorci: vlečenje noge za seboj kot palice (brez tipičnega kroženja kot npr. pri možganski kapi), pretirana počasnost gibov v nesorazmerju z dejansko stopnjo šibkosti, drža, ki ne sledi fiziološkim kompenzacijskim vzorcem, pričakovanim pri organski mišični šibkosti ter znak »sopihanja in pihanja« (angl. *huffing and puffing sign*): bolnik izraža izrazit napor in težave ob začetku giba, ki se z nadaljevanjem gibanja zmanjšujejo (13).

**Hooverjev test** temelji na principu sinergistične aktivacije kontralateralnih ekstenzorjev in fleksorjev kolka. Pri zdravem človeku ob fleksiji enega kolka proti uporju samodejno pride do nehotne ekstenzije nasprotnega kolka. Test izvedemo v dveh korakih. Najprej prosimo bolnika, da aktivno dvigne prizadeti ud (fleksija kolka) – pri funkcijski oslabeledosti bo gib šibak ali odsoten. Nato prosimo bolnika, da dvigne zdravi ud proti uporju, medtem ko preiskovalec drži roko pod peto prizadetega uda. Če je oslabeledost funkcijska, bo preiskovalec pod peto prizadetega uda začutil pritisk navzdol (nehotna ekstenzija), kar dokazuje, da motorična pot deluje, a se ne aktivira pri hoteni uporabi. Pri organski oslabeledosti te nehotne ekstenzije ne zaznamo (14).

### Funkcijske motnje hoje

Funkcijske motnje hoje so klinično raznolike. Tipični vzorci vključujejo: nezmožnost stoje ali hoje kljub normalnemu nevrološkemu pregledu v ležečem položaju, nenavadna guganja trupa med hojo, pretirano upočasnjeno hojo, upogibanje kolen ter dramatične, a nenevarne padce. Ključna značilnost je neskladnost – hoja se med formalno preiskavo in neformalnimi aktivnostmi (npr. med pogovorom, ko se bolnik ne zaveda, da ga opazujejo) bistveno razlikuje (15).

Specifičen pozitivni znak je **preizkus z vrtljivim stolom** (angl. *swivel chair test*), pri katerem bolnik s funkcijsko motnjo hoje normalno z nogami vozi stol sede, kar dokazuje neskladnost med formalno hojo in samodejnim gibanjem (16).

### Funkcijski tiki

Funkcijski tiki so eden pomembnejših novih izzivov v pediatrični nevrologiji motenj gibanja in imajo več ključnih značilnosti: nenaden eksplozivni nastop z maksimalno izrazitostjo od začetka (ne pa postopno naraščajoči potek), poznejši nastop (tipično najstniška leta, namesto v starosti 3–8 let), prevladovanje dekliv (namesto dečkov), odsotnost družinske anamneze tikov ter pogosta sočasna anksioznost, depresivnost in samopoškodovalno vedenje. Funkcijski tiki, podobni Tourettovemu sindromu, so pogosto kompleksni (besede, stavki, obsceni gibi) že od začetka, medtem ko se pri Tourettovemu sindromu kompleksnost razvija postopno (17).

Funkcijski tiki so med pandemijo covida-19 izrazito narasli. Posebej pomembna je povezava s socialnimi omrežji. Mnogi otroci s funkcijskimi tiki namreč poročajo o predhodnem gledanju vsebin o tikih na TikToku ali YouTubu. To je privedlo do koncepta funkcijskega tika, ki se širi prek družbenih omrežij (angl. *mass social media-induced illness*), čeprav je mehanizem bolj zapleten od enostavnega posnemanja in vključuje predispozicijo (anksioznost, stres) in socialno ojačanje (5).

### Funkcijski mioklonus

Za funkcijski mioklonus so značilni nehotni, neenakomerni trzljaji s spremenljivo amplitudo, frekvenco in porazdelitvijo. V nasprotju z organskim mioklonusom pa funkcijski mioklonizem pogosto ni enostaven gib in traja opazno dlje. Funkcijski mioklonizem se pogosteje pojavlja ob mirovanju in ko kdo bolnika opazuje, zmanjša pa se ob preusmeritvi pozornosti (18).

Specifičen pozitiven znak je dokazljiv z EMG-EEG povratnim povprečenjem (angl. *back-averaging*): pripravljalni potencial (nem. *Bereitschaftspotential*) je počasen kortikalni potencial, ki nastopi ~1–2 sekundi pred trzljajem in govori v prid funkcijski motnji, saj pri organskem mioklonizmu takšen premotorični potencial ni prisoten. Ta izvid nakazuje, da funkcijski mioklonizem nastane v okviru voljne motorične kontrole (19).

## DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Začetna obravnava otroka s FMG vključuje 3 stebre: (A) postavitev klinične diagnoze na podlagi značilnosti gibalnih vzorcev in pozitivnih znakov, (B) ciljane diagnostične preiskave in (C) sporočanje diagnoze otroku in družini.

### Klinični pregled

Diagnoza FMG je danes praviloma (angl. *rule-in*) diagnoza v skladu z DSM-5, ki zahteva pozitivne klinične znake nezdržljivosti z znano nevrološko boleznijo, ne pa psihološkega sprožilca kot pogoja (2). Preiskovalec pri nevrološkem pregledu najprej opazuje, nato pa išče pozitivne znake. Preiskava je prilagojena starosti. Pri mlajših pre-

usmeritev pozornosti dosežemo z igro, glasbo ali pogovorom. Pri starejših otrocih in mladostnikih se preusmeritev pozornosti doseže z računanjem, ritmičnim trkanjem ali kompleksnimi kognitivnimi nalogami. Video posnetek med preiskavo je izjemno koristen: dokumentira variabilnost gibalnih vzorcev, služi kot objektivni dokaz pri nejasnih primerih ter omogoča kasnejšo demonstracijo pozitivnih znakov otroku in staršem, kar je pomemben del sporočanja diagnoze.

### Ciljane diagnostične preiskave

Ob sumu na FMG z multidisciplinarnim zdravljenjem ne odlašamo; začnemo ga shrati z morebitno diagnostično obdelavo. Čeprav dodatne preiskave za postavitev diagnoze FMG niso potrebne, so v posameznih primerih lahko na mestu, zato naj se izpeljejo čim prej.

Klinične značilnosti, ki kljub pozitivnim znakom narekujejo izključitev organske nevrološke bolezni, so npr.: napredujoče poslabševanje, žariščni nevrološki izpadi, znaki povišanega IKT, epileptični napadi z jasno iktalno EEG korelacijo. MRI glave je na mestu pri sumu na sočasno strukturno nevrološko bolezen ali pri atipičnih značilnostih, ki vzbujajo sum na organsko motnjo. EMG-EEG povratno povprečenje je koristno pri sumljivem monofaznem mioklonizmu za dokazovanje pripravljalnega potenciala (nem. *Bereitschaftspotential*) (19). Laboratorijske preiskave (raven bakra in ceruloplazmina, železo, feritin, ščitnični hormoni, metabolno presejanje, ...) so smiselne za izključitev metabolnih vzrokov specifičnih organskih motenj gibanja. Najpogostejše diferencial-nodiagnostične organske motnje gibanja so: paroksizmalne diskinezije, Sydenhamova horea, Wilsonova bolezen, encefalitis NMDAR, akutna cerebelarna ataksija, z zdravili povzročene distonije in strukturne spremembe.

Normalni izvidi dodatnih preiskav imajo poleg diagnostičnega tudi terapevtski pomen. Potrebno pa je poudariti, da je **pretirano preiskovanje škodljivo**, saj krepi prepričanje o neodkriti organski bolezni, odlaga ustrezno zdravljenje in je dejavnik slabe napovedi izida (20).

### Sporočanje diagnoze

Sporočanje diagnoze FMG je terapevtski poseg sam po sebi, saj lahko že po takšnem ukrepanju FMG izzveni (21). Strukturirani pristop vključuje jasne razlage:

(A) postavitev diagnoze (npr. „Imaš funkcijsko motnjo gibanja; to je pogost vzrok motenj gibanja ...“);

(B) za razlago mehanizma uporabimo metaforo programske in strojne opreme, npr. „Možgani (=strojna oprema) so nepoškodovani, a gibalni programi (=programska oprema) ne delujejo pravilno...“);

(C) demonstracijo dokazov s prikazom najdenih pozitivnih znakov otroku in staršem, idealno z uporabo video posnetkov (npr. „Poglej, ko si trkal z desno roko,

je tremor leve roke prenehal; to dokazuje, da gibalni sistem deluje, a je moten njegov nadzor ...“);

(Č) poudarjanje reverzibilnosti, (npr. “Stanje se lahko popravi, saj ni prisotne trajne poškodbe”); (D) potrditev doživljanja za starše, (npr. “otrokove težave so resnične, otrok ne simulira” (2, 6, 22).

Pri otrocih je nujno vključiti oba od staršev, uporabiti starosti primeren jezik, neposredno poudariti vpliv na šolo ter načrtovati postopno vrnitev v redne dnevne dejavnosti. Sporočilo mora biti enotno - vsi člani zdravstvenega tima morajo uporabljati enako terminologijo in razlago, saj nasprotujoča si sporočila povzročijo zmedo in spodkopavajo zaupanje (23).

## MULTIDISCIPLINARNO ZDRAVLJENJE

Zdravljenje FMG pri otrocih temelji na multidisciplinarnem biopsihosocialnem pristopu. Pri FMG je ta model posebej ustrezen, ker motnja ne nastane iz enega samega vzroka, temveč iz prepletanja vseh 3 ravni. Npr. otrok z genetsko predispozicijo za anksioznost (biološko), ki doživlja šolski stres (socialno) in razvije katastrofična prepričanja o telesu (psihološko), po manjši poškodbi razvije funkcijsko oslabeledost noge. Zdravstveni tim vključuje otroškega nevrologa, psihologa, fizioterapevta, medicinsko sestro in učitelja; v izbranih primerih tudi psihiatra, delovnega terapevta in socialnega delavca. Cilj zdravljenja ni odpravljanje gibalnih vzorcev, temveč vzpostavljanje funkcije, ki je otroku pomembna. Otrok, ki šepa, a želi plavati, bo rehabilitacijo začel v bazenu; tisti, ki rad pleše, bo prizadeti ud vključeval v plesaje. Motnja se obravnava posredno, in sicer skozi smiselno, otroku ljubo gibanje.

### Otroški nevrolog – vodja tima

Otroški nevrolog je vodja tima in ima 4 ključne naloge:

- (A) medicinsko (postavitev diagnoze FMG),
- (B) glede odnosov (vzpostavljanje zaupanja z otrokom in družino),
- (C) komunikacijsko (razlaga diagnoze in načrta zdravljenja) in
- (D) organizacijsko (koordinacija napotitev in spremljanje poteka).

Ključnega pomena je izogibanje 3 oblikam iatrogene škode: zapoznili postavitvi diagnozi, ki je dejavnik slabe napovedi izida, pretiranim izvajanjem preiskav, kar utrujuje napačna prepričanja o bolezni ter odklonilnemu odnosu zdravnika do otrokovih znakov. Zdravnik mora izraziti optimizem glede okrevanja in aktivno spremljati otroka tudi po napotitvi na psihološko in fizioterapevtsko obravnavo. Specifičnega farmakološkega zdravljenja FMG pri otrocih ni; zdravila pridejo v poštev le za obravnavo soobolevnih stanj (anksioznost, depresivnost, motnje spanja) (24, 25).

## **Psihološki pristop – jedro zdravljenja**

Z namenom nudenja najustreznejšega načina kliničnopsihološke obravnave je pri otrocih s FMG ključnega pomena drobna anamneza. Le-ta mora nujno vsebovati zgodovino razvoja motnje gibanja, družinsko anamnezo bolezni, otrokovo razvojno anamnezo, možne težave v prilagajanju, podatke o šolski učinkovitosti, medvrstniških interakcijah ter možne razvojnonevrološke ali čustveno-vedenjske posebnosti. Ključnega pomena je, da v anamnezo vključimo tudi otrokova močna področja (Kje je uspešen?), ki ne smejo biti usmerjena samo na storitveno področje (šola, tekmovanja, treningi ipd.), ampak tudi na vsakodnevne, praktične veščine. Ker so otroci so zelo občutljivi na stres v družinskem okolju, je pomembno, da anamnezo razširimo tudi na možne stresne dogodke, ki vključujejo sorojence in starše, pa čeprav se na prvi pogled morda ne dotikajo našega bolnika. Dobra psihosocialna anamneza je ključnega pomena pri obravnavi funkcionalnih motenj (26).

Po postavitvi diagnoze FMG v prvem koraku podamo razumljivo razlago (psihoedukacijo) staršem in otroku. V večini primerovh je potreben tudi timski sestanek s strokovnimi delavci šole, ki jo otrok obiskuje. Starše naprosimo, da vsebino psihoedukacije prenesejo tudi na pomembne druge osebe v otrokovem življenju (ostali družinski člani, člani širše družine, trenerji ...), v primeru večjih težav pa opravimo svetovalni razgovor z njimi tudi zdravstveni delavci. Pri obravnavi FMG je namreč ključnega pomena, da se zmanjšajo vzdrževalni dejavniki težav, ki so pogosto pogojeni z odzivi širšega socialnega kroga.

Kliničnopsihološka obravnava, ki je osrednji del zdravljenja FMG, ne cilja le na diagnostično in terapevtsko obravnavo možnih spremljajočih motenj (najpogosteje anksioznost, depresivnost, neprepoznane razvojnonevrološke motnje ali intelektualna manjzmožnost (27), temveč na same mehanizme vzdrževanja motnje: pretirano usmerjanje pozornosti na telo, katastrofična prepričanja o simptomih, izogibalno vedenje, bolezensko vedenje ter vzorce v družini in šoli, ki nehote utrjujejo motnjo. V praksi je izhodišče strukturirana biopsihosocialna formulacija, ki poveže predispozicijske, sprožilne, vzdrževalne in zaščitne dejavnike. Terapevt jo namreč poveže z otrokom in staršem sproti dopolnjuje. Le-ti vključujejo stresne življenjske dogodke (spremembe, konflikti, obremenitve, drugi dejavniki okolja), družinske dejavnike (psihiatrične motnje v družini, kronične bolezni staršev, konflikti v družini, rigiden starševski slog, hiperprotektivnost, telesna ali spolna zloraba, zloraba alkohola pri starših, nesreče, finančne težave v družini), osebne značilnosti otroka (občutljivost, negativni afekt, aleksitimija, negotovost, čustvena labilnost, nagnjenost k visokim dosežkom, perfekcionizem, težave s samopodobo, občutljivost na kritiko in zavrtnitve, zunanji lokus kontrole) ter slabe strategije spoprijemanja (katastrofiziranje, nemoč, pretirana reaktivnost na čustvene in fizične dražljaje) (27).

Že sama razlaga diagnoze in soustvarjanje razumljivega modela bolezni sta lahko terapevtska: zmanjšata vznurjenost, povečata občutek nadzora in olajšata vključitev v

aktivno rehabilitacijo. Z dokazi podprt terapevtski pristop in prva terapija izbire pri FMG je kognitivno-vedenjska terapija (KVT). Najpogosteje uporabljene tehnike so:

- vedenjske tehnike (strategije, s katerimi izboljšamo otrokovo osebno izkušnjo telesnih simptomov, učenje zdravih navad (gibanje, spanje, pitje, prehranjevanje), beleženje simptomov in ugotavljanje sprožilcev ter identificiranje nefunkcionalnih vzorcev, načrtovanje dnevnega urnika, iskanje prijetnih načinov preusmerjanja pozornosti (distrakcij), učenje tehnik sproščanja – tehnike dihanja, progresivna mišična relaksacija, imaginacija, čuječnost);
- tehnike, vezane na čustva (učenje prepoznave čustev);
- kognitivne tehnike, kot je učenje prepoznavanja (negativnih) avtomatskih misli, prepoznavanje napačnih miselnih prepričanj (distorzij), učenje preoblikovanja (restrukturacije) misli, učenje postavljanja ciljev in reševanja problemov) (28).

Otroku in staršem predstavimo tudi strategije samopomiritve, ki jih delimo na 2 skupini: vezane na telo – od spodaj navzgor (angl. *bottom-up*) in vezane na kognicijo – od zgoraj navzdol (angl. *top-bottom*). Strategije regulacije od spodaj navzgor so ukrepi počasnega dihanja, mrmranje (npr. najljubše melodije), tehnike prizemljitve (angl. *grounding*) (npr. osredotočanje na občutek stika telesa s stolom ali s tlemi), čuječnost (npr. osredotočanje na miren del telesa), na dihanje (če je počasno in pomirjujoče) ali na občutek v povezavi s ponavljajočim se pomirjujočim gibanjem (npr. napanjanje in sproščanje mišic, podajanje žoge iz roke v roko, nežno zibanje), progresivna mišična relaksacija, senzorne strategije (npr. obtežene odeje ali igrače, sluz, senzorne igrače in pripomočki), ponavljajoče se aktivnosti (npr. zibanje na gugalnici, skakanje na trampolinu, odbijanje žoge). Strategije regulacije od zgoraj navzdol pa so preusmerjanje fokusa pozornosti s simptomov na nekaj drugega (distrakcija), vaje vizualizacije (npr. vizualizacija samega sebe na varnem, pomirjujočem mestu), pozitivne potrditve (npr. zmorem, to bo minilo), medicinska hipnoza, čuječnost, vezana na misli (npr. opazovanje misli, ki prihajajo in odhajajo kot listi po potoku ali oblaki na nebu; vadba opazovanja misli brez sodbe) (29).

Pomemben del psihološke obravnave je delo z družino. Staršem je treba pomagati razumeti, da je motnja resnična in nehotena, hkrati pa jih naučiti odzivov, ki zmanjšujejo utrjevanje motnje: manj preverjanja otrokovih težav in drugačno odzivanje na njegovo motnjo gibanja, manj zaščitniškega umikanja od obveznosti in več spodbujanja k postopni vrnitvi v običajne dejavnosti. Skrajno visok ali skrajno nizek odziv staršev na otrokovo motnjo gibanja poveča njihovo izražanje (27). Starše učimo podpore otroka pri rabi tehnik spoprijemanja s telesnimi simptomi, podpiramo starše pri strukturiranju domačega okolja, po potrebi spodbujamo pozitivno soočanje z lastnimi telesnimi simptomi (zaradi modelnega učenja) in prilagodljivost pri odzivanju na njih. Kozłowska (2020) poudarja, da je pri otrocih nujno prepoznati tudi širši način, kako otrokovo telo izraža stres in obremenitev ter obravnavati družinske, šolske in razvojne stresorje. Ko so prisotne pridružene duševne motnje, kronična bolečina ali travmatske izkušnje, vključuje zdravljenje tudi ciljne psihoterapevtske module, npr. KVT za anksioznost ali

depresivnost, terapija sprejemanja in predanosti pri kroničnih simptomih ter travmi usmerjene pristope, kadar so indicirani (26).

Robinson in sodelavci (2020) so raziskovali učinkovitost psiholoških pristopov na izraženost FMG. V študijo so vključili 18 otrok s FMG. Po individualno prilagojeni psihološki obravnavi se je po 9 srečanjih pri 14 otrocih pojavilo izboljšanje globalnega funkcioniranja, večina otrok je dosegla popolno remisijo motnje gibanja. Obravnava je vključevala psihoedukacijo in uporabo KVT tehnik, kot so vedenjski eksperimenti (ob njih otrok prepozna vpliv usmerjene pozornosti na simptome), tehnike prizemljitve, stopnjevano izpostavljanje, vedenjska aktivacija ter strategije za samostojno obvladovanje sprožilcev, zlasti v situacijah, v katerih simptome ojača tesnoba, socialni stres ali pričakovanje neuspeha (30).

Psihološki pristopi so jedro zdravljenja ne zato, ker bi bila FMG »zgolj psihična« ali »zgolj v glavi«, temveč zato, ker omogočijo ponastavitev motenih vzorcev pozornosti, pričakovanj, čustvene in telesne regulacije ter vedenjskih odzivov v vsakdanjem okolju. Psihološki pristopi so najuspešnejši, kadar se uporabljajo zgodaj ob razvoju motnje gibanja, so razvojno prilagojeni, tesno povezani s fizioterapijo in šolo ter podprti z enotnim sporočilom celotnega tima, da je motnja resnična, prepoznavna in možno odpravljiva.

### **Fizioterapija – specifični pristopi k motnji gibanja**

Temeljna strokovna priporočila za fizioterapijo pri FMG so objavili Nielsen in sodelavci (2015). Pristop temelji na 4 komponentah:

- izobraževanju bolnika o naravi motnje in mehanizmi nastanka motnje;
- demonstraciji, da je normalno gibanje možno - z izkazovanjem pozitivnih znakov pri pregledu, ki dokazujejo reverzibilnost motnje;
- ponovnem učenju gibanja s preusmeritvijo pozornosti stran od prizadetega uda, z izkoriščanjem avtomatskih in k nalogam usmerjenih gibalnih vzorcev ter
- spreminjanju neprilagodljivih vedenj, povezanih z motnjo, vključno z izogibanjem gibanju, čezmerni uporabo invalidskih pripomočkov in napačnim prepričanju o nevarnosti gibanja (31).

Za pediatrično FMG so Gray, Savage, Scher in Kozłowska (2020) opisali t. i. „pristop dobrega počutja“ (angl. *wellness approach*) - fizioterapijo, ki upošteva psihološke vidike motnje in poudarja: terapevtski odnos, varno okolje, pristope, ki preusmerijo pozornost stran od motnje gibanja (npr. igre z žogo namesto formalne vaje hoje), izvajanje nalog, ki posredno vključijo prizadeti del telesa, ter integracijo igre, glasbe in plesa kot terapevtskih orodij (32).

Specifične fizioterapevtske tehnike za FMG pri otrocih vključujejo: gibanje na podlagi, preusmerjanje pozornosti (vključevanje prizadetega uda, medtem ko je pozornost usmerjena drugam), avtomatsko generiranje gibanja (spodbujanje naravnih gibov - npr. loviti žogo z distonično roko, plesati z „okorno“ nogo), preoblikovanje

gibanja (postopno odpravljanje utrjenih nepravilnih gibalnih vzorcev), stopnjevana vadba (postopno povečevanje telesne zmogljivosti ob hkratnem zmanjševanju gibalnih pripomočkov), drsenje ob opori (otroci se opirajo na bližnje predmete namesto uporabe invalidskega vozička ali bergel) ter t.i. biofeedback z uporabo ogledala ali video posnetka za vizualizacijo normalnega gibanja (31–33).

Optimalno okolje za rehabilitacijo otroka z FMG ni klasična pediatrična rehabilitacijska enota. Fizioterapevti brez poznavanja FMG lahko z osredinjanjem na znake in uvajanjem pripomočkov stanje nehotno poslabšajo (32). Ključnega pomena je, da vsi člani tima delijo biopsihosocialni model motnje. Optimalni izidi za bolnike s FMG izhajajo iz namenskih multidisciplinarnih programov, v katerih je vloga vsakega člana tima jasno opredeljena (23, 33).

### **Vloga šole – vrnitev v vsakdanje življenje**

Obiskovanje pouka je primarni terapevtski cilj pri otrocih s FMG, saj je šolsko izogibanje eden najpomembnejših vzdržujočih dejavnikov. Ključne informacije za šolsko osebje vključujejo:

- razlago FMG (motnja gibanja je resnična in nehotena, a ni posledica strukturne poškodbe možganov);
- nepotrebnost medicinske oskrbe ob pojavljanju epizodičnih motenj gibanja;
- razlago vloge stresa pri poslabšanju motnje in
- poudarek, da je otrokova motnja varna za vključevanje v šolske dejavnosti (34).

Strategija postopne vrnitve v šolo je individualizirana: za anksiozne otroke se začne z obiskom priljubljenega učitelja ali socialnega delavca šole, za manj anksiozne pa z 1 učno uro, nato 2, s pol dneva in celim šolskim dnevom. Načrt se izvaja ne glede na prisotnost gibalnih težav, pri čemer se pričakuje poslabšanja ob prehodu v šolo. Prilagoditve obsegajo: akademske (zmanjšanje obremenitve s testi, podaljšani roki), telesne (izogibanje nošenju težke šolske torbe, prilagojene športne aktivnosti) in prilagoditvene strategije spoprijemanja (kratki odmori z relaksacijskimi strategijami, označena varna oseba/prostor). Stigmatizacija s strani sošolcev in učiteljev je še vedno pomemben izziv, ki lahko vzdržuje motnjo in otežuje vrnitev v šolo. Priporočljiva so srečanja – osebna ali spletna – med zdravstvenim timom in šolskim osebjem, na katerih tim pojasni naravo motnje, poudari resničnost in nehotnost znakov ter skupaj z učitelji oblikuje strategije podpore v razredu, ki se jih lahko zapiše v obliki zapisnika.

### **Delovna terapija – most med rehabilitacijo in vsakdanjo rutino**

Delovnoterapevtska obravnava FMG pri otrocih temelji na strokovno usklajenih priporočilih Nicholsona in sodelavcev (2020) za starejše od 15 let. Obravnava vključuje oceno funkcijskega vpliva motnje na vsakodnevne dejavnosti (skrb zase, šola, prosti čas), soustvarjanje stvarnih ciljev, prilagajanje izvajanja nalog (z uporabo pripomočkov

le kot prehodnim ukrepom), upravljanje utrujenosti z edukacijo o tempiranju dejavnosti ter postopno vnovično vzpostavljanje šolskih in občolskih aktivnosti (35).

### **Spletni viri informacij – podpora otroku in družini med zdravljenjem**

Dostop do zanesljivih spletnih informacij je pomemben del celostne obravnave FMG, saj pomaga otroku in družini razumeti naravo motnje, zmanjšuje negotovost ter krepí zmožnost aktivnega sodelovanja pri zdravljenju. V slovenskem prostoru je na voljo spletna stran *kotelogovori.si*, ki nudi informacije o psihosomatskih motnjah pri otrocih, vključno s FNM. Mednarodno najpomembnejši vir je spletna stran *neurosymptoms.org*, dostopna v angleškem jeziku, ki ponuja izčrpne, strokovno preverjene informacije o vseh oblikah FNM, vključno s podrobnimi opisi posameznih gibalnih vzorcev, izobraževalnih videoposnetkov in praktičnimi nasveti za otroke in starše. Usmerjanje družin k preverjenim spletnim virom je priporočljivo že ob sporočanju diagnoze, saj zmanjšuje tveganje, da bi družine iskale informacije na nezanesljivih spletnih straneh, ki lahko utrjujejo napačna prepričanja o bolezni ali spodbujajo nepotrebno diagnostično preiskovanje.

## **NAPOVED IZIDA**

Podatki o izidu FMG pri otrocih izhajajo iz majhnih, pretežno retrospektivnih študij. Pediatrična FNM ima verjetno na splošno ugodnejši izid kot FNM pri odraslih, zlasti ob zgodnji postavitvi diagnoze in ustreznem zdravljenju. Na voljo je zelo malo dokazov glede najbolj primerne načina zdravljenja FNM pri odraslih in otrocih (36).

Schwingenschuh in sodelavci so v retrospektivni seriji 15 otrok z FMG, obravnavanih v specializirani ambulanti za motnje gibanja, ugotovili, da jih je 47 % doseglo popolno izboljšanje, 33 % bistveno izboljšanje, 20 % pa je ostalo kronično in hudo prizadetih. Otroci z akutnim nastopom FMG so imeli krajše trajanje simptomov in ugodnejši izid, enako velja za otroke s tremorjem kot prevladujočo motnjo gibanja (4).

Kozłowska in sodelavci (2021) so v kohortni študiji pri 3 skupinah otrok ( $n = 57, 60$  in  $25$ ) s FNM, zdravljenih v multidisciplinarnem programu, poročali o izzvenitvi simptomov FNM (vključno z FMG) pri 95 %, 85 % in 88 % po 4 letih, 12 mesecih in 18 mesecih spremljanja (37). Kim in sodelavci (2022) so v preglednem članku ugotovili, da so v multidisciplinarnih programih s fizioterapijo motnje gibanja izzvenele pri 85–95 % otrok (33).

Dejavniki, povezani z boljšo napovedjo izida pri FMG so verjetno podobni kot pri FNM in vključujejo: zgodnjo postavitve diagnoze in takojšnje zdravljenje, nižjo starost, kratko trajanje motnje gibanja pred diagnozo, nenaden nastop motnje, prisotnost prepoznanega sprožilnega dejavnika (npr. poškodba, okužba), dobro funkcioniranje pred nastopom motnje (vključno s šolskim), sprejetje diagnoze na strani otroka in družine ter močna družinska podpora. Dejavniki, povezani s slabšim izidom, pa so: hkratne psihiatrične motnje (anksioznost, depresivnost), zapoznena postavitve diagnoze,

kronična motnja gibanja ob postavitvi diagnoze, nerazrešene sočasne duševne motnje kljub zdravljenju, družinska disfunkcionalnost, sočasna kronična bolečina in nedostopnost fizioterapije, ki upošteva psihološke vidike motnje (3, 38, 39).

## ZAKLJUČEK

Funkcijska motnja gibanja pri otrocih ni več redkost na obrobju otroške nevrologije, temveč prepoznavna in pogosto ozdravljiva motnja, ki si zasluži mesto pri diferencialni diagnozi vsakega otroka z nepojasnjeno motnjo gibanja. Zadnje desetletje je prineslo trojni konceptualni premik: in sicer od diagnosticiranjaA izključevanjem k potrditveni diagnozi na podlagi pozitivnih znakov, od psihogenega k biopsihosocialnemu modelu ter od pesimistične k realistično optimistični napovedi izida. Ti premiki niso le teoretični, ampak neposredno spreminjajo postopek, kako otroka pregledamo, kako sporočamo diagnozo in kako načrtujemo zdravljenje.

Pozitivni znaki nas vodijo k hitri in zanesljivi diagnozi, a jih pri otrocih ne moremo vedno izzvati. Zato si pomagamo z natančnim opazovanjem. Sporočanje diagnoze je že prvi terapevtski poseg. Razlaga mehanizma, prikaz pozitivnih znakov in potrditev otrokovega doživljanja postavijo temelj za multidisciplinarno zdravljenje, v katerem otroški nevrolog vodi tim in skrbi za kontinuiteto, klinični psiholog obravnava vzdrževalne mehanizme motnje, psihološko ozaveščena fizioterapija obnavlja zaupanje v telo, šola pa postane terapevtski prostor in ne ovira. Vrnitev v vsakdanje življenje – najprej v razred, nato k vrstnikom in dejavnostim, je hkrati cilj in sredstvo zdravljenja. Pri takšnih programih obravnave pa se pričakuje popolna remisija celo pri večini otrok.

Najpomembnejše sporočilo za klinično prakso ostaja preprosto: prognoza otroka s FMG se odloči zgodaj. Pravočasna diagnoza, občutljivo in samozavestno sporočena, ter takojšnja vključitev v ustrezno obravnavo so najmočnejši napovedni dejavniki ugodnega izida. Pretirano preiskovanje, diagnostični dvom, zapoznela napotitev in razdrobljena obravnava ostajajo največje ovire – in so, za razliko od same motnje, povsem v naših rokah.

## LITERATURA

1. Chouksey A, Pandey S. Functional movement disorders in children. *Front Neurol* 2020; 11: 570151.
2. Espay AJ, Aybek S, Carson A. Current concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders. *JAMA Neurol* 2018; 75(9): 1132–41.
3. Yong K, Chin RFM, Shetty J. Functional neurological disorder in children and young people: Incidence, clinical features, and prognosis. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65(9): 1238–46.

4. Schwingenschuh P, Pont-Sunyer C, Surtees R. Psychogenic movement disorders in children: a report of 15 cases and a review of the literature. *Mov Disord* 2008; 23(13): 1882–8.
5. Hull M, Parnes M, Jankovic J. Increased incidence of functional (psychogenic) movement disorders in children and adults amid the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Neurol Clin Pract* 2021; 11(5): e686–90.
6. Park JE. Functional movement disorders: updates and clinical overview. *J Mov Disord* 2024; 17(3): 251–61.
7. Stone J, Smyth R, Carson A. Systematic review of misdiagnosis of conversion symptoms and ‘hysteria’. *BMJ* 2005; 331(7523): 989.
8. Jankovic J, Hallett M, Okun MS. Principles and practice of movement disorders E-book. 3 ed. Elsevier, 2021.
9. Larsh T, Wilson J, Mackenzie KM. Diagnosis and initial treatment of functional movement disorders in children. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 41: 100953.
10. Deuschl G, Köster B, Lücking CH. Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Mov Disord* 1998; 13(2): 294–302.
11. Fernández-Alvarez E, Nardocci N. Update on pediatric dystonias: etiology, epidemiology, and management. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2012; 2: 29–41.
12. Fasano A, Valadas A, Bhatia KP. Psychogenic facial movement disorders: clinical features and associated conditions. *Mov Disord* 2012; 27(12): 1544–51.
13. Laub HN, Dwivedi AK, Revilla FJ. Diagnostic performance of the ‘Huffing and Puffing’ sign in psychogenic (functional) movement disorders. *Mov Disord Clin Pract* 2015; 2(1): 29–32.
14. McWhirter L, Stone J, Sandercock P. Hoover’s sign for the diagnosis of functional weakness: a prospective unblinded cohort study in patients with suspected stroke. *J Psychosom Res* 2011; 71(6): 384–6.
15. Baik JS, Lang AE. Gait abnormalities in psychogenic movement disorders. *Mov Disord* 2007; 22(3): 395–9.
16. Okun MS, Rodriguez RL, Foote KD. The ‘chair test’ to aid in the diagnosis of psychogenic gait disorders. *Neurologist* 2007; 13(2): 87–91.
17. Ganos C, Martino D, Espay AJ. Tics and functional tic-like movements: can we tell them apart? *Neurology* 2019; 93(17): 750–8.
18. Monday K, Jankovic J. Psychogenic myoclonus. *Neurology* 1993; 43(2): 349–52.
19. Hallett M. Physiology of psychogenic movement disorders. *J Clin Neurosci* 2010; 17(8): 959–65.
20. Gelauff J, Stone J, Edwards M. The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(2): 220–6.
21. Stone J, Carson A, Hallett M. Explanation as treatment for functional neurologic disorders. *Handb Clin Neurol* 2016; 139: 543–53.

22. Hall-Patch L, Brown R, House A . Acceptability and effectiveness of a strategy for the communication of the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2010; 51(1): 70–8.
23. Vassilopoulos A, Mohammad S, Dure L. Treatment approaches for functional neurological disorders in children. *Curr Treat Options Neurol* 2022; 24(2): 77–97.
24. Stone J. Functional neurological disorders: the neurological assessment as treatment. *Pract Neurol* 2016; 16(1): 7–17.
25. Carson A, Lehn A, Ludwig L. Explaining functional disorders in the neurology clinic: a photo story. *Pract Neurol* 2016; 16(1): 56–61.
26. Kozłowska K, Scher S, Helgeland H. Functional somatic symptoms in children and adolescents: a stress-system approach to assessment and treatment. Springer Nature, 2020.
27. Carr A. The handbook of child and adolescent clinical psychology. London, Routledge, 2025.
28. Paul HA, Williams SE, Zahka NE. Treating somatic symptoms in children and adolescents. *Child Fam Behav Ther* 2018; 40(1): 106–14.
29. Kozłowska K, Chudleigh C, Savage B. Evidence-based mind-body interventions for children and adolescents with functional neurological disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2023; 31(2): 60–82.
30. Robinson S, Bhatia RS, Owen T. Functional neurological movements in children: management with a psychological approach. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 28: 101–9.
31. Nielsen G, Stone J, Matthews A. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(10): 1113–9.
32. Gray N, Savage B, Scher S. Psychologically informed physical therapy for children and adolescents with functional neurological symptoms: the wellness approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2020; 32(4): 389–95.
33. Kim Y-N, Gray N, Jones A. The role of physiotherapy in the management of functional neurological disorder in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 41: 100947.
34. Borner K, Laptok R. Supporting children and adolescents with functional neurological disorder in the school setting. *R I Med J* 2024; 107(11): 29–33.
35. Nicholson C, Edwards MJ, Carson AJ. Occupational therapy consensus recommendations for functional neurological disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(10): 1037–45.
36. Williams DT, Ford B, Fahn S. Treatment issues in psychogenic-neuropsychiatric movement disorders. *Adv Neurol*. 2005; 96 : 350–63.

37. Kasia K, Nicola G, Stephen S. Psychologically informed physiotherapy as part of a multidisciplinary rehabilitation program for children and adolescents with functional neurological disorder: Physical and mental health outcomes. *J Paediatr Child Health* 2021; 57(1): 73–9.
38. Pehlivan Türk B, Unal F. Conversion disorder in children and adolescents: a 4-year follow-up study. *J Psychosom Res* 2002; 52(4): 187–91.
39. Raper J, Currigan V, Fothergill S. Long-term outcomes of functional neurological disorder in children. *Arch Dis Child* 2019; 104(12): 1155–60.



## FUNKCIJSKI/DISOCIATIVNI NAPADI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

*David Gosar, Mirjana Perković Benedik*

### IZVLEČEK

Funkcijski/disociativni napadi so oblika funkcionalne nevrološke motnje, s katero se pediatri pogosto srečujejo, še posebej v zdravstvenih ustanovah, namenjenih obravnavi pediatričnih nevroloških in nevrorazvojnih motenj. To so paroksizmalni dogodki, ki so na videz podobni epileptičnim, vendar pa se ne povezujejo s spremembami, kot jih lahko v primeru epileptičnega napada zaznamo na elektroencefalografskih preiskavah in se ne skladajo z običajno pojavno obliko (semilogijo) epileptičnih napadov ali s klinično sliko sinkope. Za uspešen diagnostičen proces je poleg dobrega znanja s področja epileptologije zato pomembno poznati pojavne oblike disociativnih napadov in z njimi povezanih simptomov funkcionalne nevrološke motnje. Hitro in pravilno postavljena diagnoza lahko prepreči morebitne iatrogene učinke invazivnih diagnostičnih metod, neželene učinke nepotrebnih zdravil, nevarne zaplete ob urgentnem zdravljenju funkcijskih napadov in omogoči trdne temelje za nadaljnja terapevtska prizadevanja. Diagnostični in terapevtski pristopi so v zadnjih letih pod vplivom sodobnih nevroznanstvenih spoznanj o funkcionalnih nevroloških motnjah doživeli korenite spremembe. Z uvedbo novega klasifikacijskega sistema MKB-11 prisotnost psiholoških stresorjev ni več ključno diagnostično merilo za postavitve diagnoze funkcijskih/disociativnih napadov, diagnostično ocenjevanje pa se pomika od izključevanja drugih bolezenskih stanj k prepoznavanju pozitivnih simptomov, ki so za funkcionalno nevrološko motnjo in funkcijske/disociativne napade značilni (nezdružljivost simptomov z delovanjem živčevja, nedoslednost simptomov v času, zmanjšanje simptomov ob distrakciji). Na podlagi raziskav o spremenjeni funkcijski nevroanatomiji pri bolnikih se spreminjajo tudi terapevtski pristopi. Od obravnave pogosto sopojavne psihopatologije pri funkcijskih/disociativnih napadih (npr. anksioznih in depresivnih motenj ter posttraumatske stresne motnje) se vse bolj usmerjajo v ukrepanje, ki krepi sposobnost interoceptije, zmanjšujejo katastrofična pričakovanja glede napadov in krepijo občutek nadzora nad lastnim telesom. Ob sodelovanju s starši in šolo je namen tovrstnih ukrepov celovita rehabilitacija ter čimprejšnja ponovna vključitev otrok in mladostnikov v šolsko in domače okolje.

Opomba: V prispevku uporabljamo moški slovnični spol kot nevtralno obliko, ki se nanaša na vse spole.

## UVOD

Funkcijski/disociativni napadi (FDN) so paroksizmalni dogodki, ki so po obliki podobni epileptičnim napadom, vendar niso povezani z epileptoformno možgansko dejavnostjo, kakršno pri epileptičnem napadu lahko zaznamo z elektroencefalografijo (EEG). Prav tako niso v skladu z običajno semiologijo epileptičnih napadov ali s klinično sliko sinkope. Pojmujemo jih kot eno od oblik funkcionalne nevrološke motnje, kot jo opredeljuje Svetovna zdravstvena organizacija (1). So posledica motenega skupnega delovanja možganskih omrežij, odgovornih za nadzor gibalnih funkcij, pozornosti, čustvovanja in za zavedanje lastnega telesa (2). V klinični praksi jih je pomembno prepoznati zaradi njihove sorazmerne pogostosti, nevarnosti postavitve napačne diagnoze, s tem povezanih iatrogenih zapletov in vpliva, ki ga imajo FDN na kakovost življenja otrok, mladostnikov in njihove družine.

Pred pravilno postavitvijo diagnoze FDN se pogosto postavi napačna diagnoza epilepsije, zaradi česar številni bolniki večkrat daljše obdobje prejemajo zdravljenja za preprečevanje epileptičnih napadov. To lahko vodi do nepotrebnih in neželenih učinkov teh zdravil, neugodno vpliva na psihološko funkcioniranje bolnikov, prispeva k pogostim izostankom iz šole in jih izpostavlja nevarnosti iatrogenih zapletov, kadar so sprejeti v urgentno zdravstveno obravnavo (3, 4). Zato je pomembno, da so pediatri dobro seznanjeni s to diagnozo. Raziskave kažejo, da njihovo pojmovanje te funkcionalne nevrološke motnje pomembno vpliva na sodelovanje z bolniki in njihovimi družinami ter napoveduje dolgoročni izid zdravljenja (5).

## **SPREMEMBE V RAZUMEVANJU IN TERMINOLOGIJI – OD KONVERZIVNE MOTNJE DO FUNKCIJSKIH/DISOCIATIVNIH NAPADOV**

Razumevanje FDN se je v zadnjih desetletjih izrazito spremenilo. Prva psihoanalitska pojmovanja so FDN umeščala med t. i. »konverzivne motnje«, v sklopu katerih se je predpostavljalo, da bolniki preoblikujejo (»konvertirajo«) svoje duševne stiske v telesne simptome. Za razumevanje in zdravljenje FDN so pristopi, temelječi na klasični psihoanalizi v ospredje postavljali pomen notranjega psihičnega konflikta in nezavednih procesov, povezanih s preteklimi travmatičnimi dogodki (6). Kasnejše teorije in terminologija (npr. »psihogeni neepileptični napadi«) so poskušali FDN jasno razmejiti od epilepsije, še naprej pa je tudi v strokovnem pojmovanju in klasifikacijskih sistemih, kot je npr. mednarodna klasifikacija bolezni MKB-10 (7), vztrajala predpostavka o psihološki etiologiji te motnje.

Sodobni klasifikacijski sistemi, kot sta diagnostična klasifikacija ameriškega psihiatričnega združenja DSM-5-TR in zadnji klasifikacijski sistem Svetovne zdravstvene organizacije MKB-11 (1), uvajajo novo terminologijo in pojmovanje te motnje. FDN umeščata med funkcionalne nevrološke motnje (FNM) in poudarjata, da naj diagnostična opredelitev temelji na potrditvi zanjo značilnih simptomov in ne na izključevanju drugih motenj ali bolezenskih stanj. Psihološki stresorji v novih klasifikacijskih sistemih niso predpogoj za postavitev diagnoze, v skladu z empiričnimi raziskavami, ki kažejo, da njihova prisotnost ni niti nujen niti zadosten pogoj za razvoj FDN (2, 9, 10).

V letu 2025 sta Mednarodna liga proti epilepsiji (ILAE) in Združenje za funkcionalno nevrološko motnjo (FNDS) skupaj ustanovili komisijo, ki je predlagala preimenovanje te oblike napadov v »funkcionalne/disociativne napade (11). Spremenjena terminologija naj bi zmanjšala stigio in izboljšala način sporazumevanja v klinični praksi ter se izognila poimenovanju, ki bi utrjevalo zmotno prepričanje, da so FDN zgolj psihološkega izvora. Nova terminologija naj bi spodbudila tudi pravočasnejše in bolj ustrezno psioh edukacijo bolnikov s FDN in njihovih družinskih članov.

## EPIDEMIOLOGIJA PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

V obdobjih otroštva in mladostništva se FDN na več načinov razlikujejo od tistih v obdobju odraslosti. Čeprav podatki kažejo, da so FDN manj razširjeni pri otrocih in mladostnikih kot pri odraslih, se z njimi pediatri v času svoje poklicne poti zagotovo večkrat srečajo, še posebej pogosto pa pediatrične bolnike s FND obravnavajo v zdravstvenih ustanovah, kjer obravnavajo otroke in mladostnike z nevrološkimi in nevrozvojnimi motnjami. V ambulantah, ki jih obiskujejo pediatrični bolniki z epilepsijo, se FDN pojavljajo v kar 5–20 % primerov, pri čemer je pojavnost najvišja v terciarnih zdravstvenih ustanovah (12, 13).

Pojavnost FDN se poveča v času mladostništva, razvojnega obdobja, za katerega so značilne velike spremembe v nevrobiološkem, psihološkem in socialnem razvoju. V tem obdobju se zgodijo spremembe v odzivnosti in regulaciji limbičnega sistema, prefrontalni regulaciji le-tega in spremembe v stresnem odzivu (14), kar lahko skupaj prispeva k večji ranljivosti mladostnikov za motnje čustvovanja in telesnega doživljanja. To obdobje zaznamuje tudi povečana dojemljivost za socialno odobravanje, povečana izpostavljenost stresorjem v vrstniških odnosih in proces izoblikovanja identitete (15) – zaznamujejo ga razvojni izzivi, ki pri ranljivih posameznikih lahko prispevajo k razvoju funkcionalnih simptomov.

Še posebej v obdobju srednjega do poznega mladostništva je ženski spol dodaten dejavnik ranljivosti za pojav FDN. Zaenkrat razlogi za medspolne razlike v pojavnosti niso poznani, a med potencialne dejavnike, ki bi lahko bili pomembni, prištevamo razlike v socializaciji, izpostavljenosti medosebnim stresorjem in različne biološke dejavnike, kot je npr. vpliv hormonskih nihanj na odzivnost hipotalamično-pituitarne-adrenalne osi (13, 16).

Pomembno se je zavedati, da pri posameznem bolniku različni dejavniki tveganja pogosto v medsebojni interakciji prispevajo k izraženosti in poteku FDN. Na individualni ravni se prepletajo dejavniki tveganja, kot so temperament, zmožnost samouravnavanja čustev in nagnjenost k aleksitimiji (poljudno: t.i. čustvena slepota), medtem ko na ravni družine pojav in vzdrževanje FDN sooblikujejo pogosti konflikti med staršem in otrokom, težave pri spoprijemanju staršev s stresom in diagnozo ter različne oblike družinskega stresa, kot so npr. kronični konflikti s sorojenci ali ločitev staršev (17). Na ravni skupnosti lahko nastop simptomov in njihov potek krojijo tudi težave pri spoprijemanju z učnimi zahtevami šole, težavni medvrstniški odnosi in medvrstniško nasilje ter kulturno pogojene predstave o boleznih in pričakovanja o njihovem zdravljenju (17, 18).

## DIAGNOSTICIRANJE – OD SIMPTOMOV DO SEZNANITVE Z DIAGNOZO

### Klinična slika in diferencialna diagnostika

Zaradi heterogene klinične slike in simptomatike, ki je lahko podobna kot pri epileptičnih napadih, je diagnosticiranje FDN večkrat velik diagnostični izziv. Med paroksizmalnimi dogodki, ki jih FDN vključujejo, so lahko stanja zmanjšane odzivnosti, motorični fenomeni, kot so tresenje telesa in povečan mišični tonus, začasna ohromelost in subjektivno doživljanje, značilno za disociativna stanja. Noben posamezen simptom ni patognomičen za FDN, vendar pojavnost nekaterih pomembno povečuje verjetnost, da gre pri otroku ali mladostniku za tako obliko napadov. Med njimi so daljše trajanje napada (> 5 min), asinhrono in spremenljivo krčenje telesa, zaprtje vek med napadi in hitro okrevanje po napadu brez obdobja zmedenosti po napadu, kar je sicer bolj značilno za epileptične napade (4) (glej Tabelo 1).

Pri postavljanju diagnoze FDN je pomembno, da se ne zanašamo zgolj na odsotnost epileptoformne aktivnosti pri EEG preiskavah, temveč upoštevamo tudi prisotnost t. i. pozitivnih kliničnih simptomov in znakov, ki so značilni za FDN in jih je mogoče prepoznati na podlagi podrobne klinične anamneze. Zlati standard za diagnosticiranje FDN je dolgotrajno video-EEG snemanje napadov, še posebej pomemben pa je tak pristop, kadar sumimo na sopojavno epilepsijo. Verjetnost le te ni zanemarljiva, saj raziskave kažejo, da se FDN in epilepsija sočasno pojavljajo pri do 30 % primerov v terciarnih centrih za zdravljenje epilepsije (19).

### Od diagnoze izključevanja k pozitivni opredelitvi

Sodobno pojmovanje funkcionalnih nevroloških motenj je korenito spremenilo pristop k diagnosticiranju FDN. Medtem ko je diagnoza FDN v preteklosti temeljila na izključitvi drugih bolezenskih stanj, pa sodobni diagnostični algoritmi temeljijo na prepoznavanju pozitivnih simptomov, značilnih za FDN oziroma funkcionalne nevrološke motnje (npr. spreminjanje simptomov skozi čas, neskladnost simptomov s poznanim delovanjem živčevja, zmanjšanje simptoma ob preusmerjanju pozornosti) (2). V

skladu s tem letos izdane smernice Ameriškega nevrološkega združenja poudarjajo, da je za postavitev diagnoze ključna podrobna anamneza, dobro klinično opazovanje ter upoštevanje konteksta pojavljanja FDN in z njimi povezanih pozitivnih funkcionalnih simptomov. Poleg tega njihovi avtorji opozarjajo, da se pri postavljanju diagnoze nika-  
kor ne moremo zanesti zgolj na odsotnost epileptoformnih sprememb pri elektroencefalografskih preiskavah (4).

Diagnostični proces naj vključuje natančno anamnezo poteka epizod, za katere sumimo, da so FDN, pridobljeno neposredno od bolnika in, če je mogoče, tudi od njegovih svojcev in drugih oseb, ki so epizodam teh simptomov prisostvovali. Pri natančni opredelitvi poteka napadov so nam lahko v veliko pomoč tudi videoposnetki, posneti z mobilnimi telefoni, saj omogočajo, da podrobneje opredelimo semiologijo napadov, kadar to v času bolnišnične obravnave ni mogoče (4). Posebno pozornost velja posvetiti časovni evoluciji posameznih znakov in simptomov med napadi, morebitni nestanovitnosti vzorca motoričnih simptomov in potencialnim sprožilnim dejavnikom iz okolja. Za razliko od epileptičnih napadov, za katere je praviloma značilna stereotipna evolucija napada, je za FDN značilno nihanje v obliki in intenziteti kliničnih znakov in simptomov znotraj enega samega napada, k čemur lahko prispevajo tudi čustveni dejavniki in preusmerjanje pozornosti (20). Poznavanje teh značilnosti FDN je pomembno, saj raziskava Revajevje idr. (21) kaže, da lahko že kratko izobraževanje o nekaterih pogostih semioloških značilnostih FDN prispeva k boljšemu prepoznavanju le-teh (Tabela 1) in izboljša uspešnost prepoznavanja le-teh iz 77 % na 89 %.

Tabela 1. Deset specifičnih in pogostih semioloških značilnosti FDN (20).

Klinični znaki/simptomi	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
1. Zaprte oči v času največje intenzitete napada	96	98–100
2. Asinhroni gibi udov	4–96	82–100
3. Motorična semiologija v trajanju več kot 2 min	65	93
4. Anteroposteriorni (naprej–nazaj) gibi medenice	8–60	88–100
5. Nihanje poteka napada	36–90	96–100
6. Majanje glave iz levo v desno (tudi z vokalizacijo “ <i>ne-ne</i> ”)	25–70	92–100
7. Hitra budnost in povrnitev zavestnega stanja po generaliziranem tonično-kloničnem napadu	15–73	38–85
8. Normalen vzorec dihanja po generaliziranem tonično-kloničnem napadu (odsotnost inspiracijskega stridorja)	3	98

9. Upogib hrbta v lok (fr. <i>l'arc de cercle</i> )	6–33	9–100
10. Dovzetnost semiologije za preusmerjanje pozornosti	0–83	77–100

---

Pri diagnosticiranju FDN pri otrocih in mladostnikih je pomembno zavedati se nekaterih posebnosti. Nekateri mlajši otroci ali otroci z intelektualno manjzmožnostjo včasih težje prepoznajo in/ali introspektivno poročajo o pojavljanju tesnobe, disociacije ali telesnih simptomih, ki so povezani s FDN, zaradi česar se moramo v večji meri opreti na anamnestične navedbe drugih in na lastno klinično opazovanje. Pomembno je tudi, da smo pozorni na morebitne okoljske dejavnike, ki se lahko pojavljajo neposredno pred FDN. Napadi, ki se pojavljajo v določenih socialnih situacijah ali specifičnih okoliščinah, lahko nakazujejo na situacijsko pogojene sprožilne dejavnike, ki jih otrok ali mladostnik sam težko ubesedi. Na pojavnost FDN lahko poleg tega vplivajo tudi nevrorazvojne značilnosti otrok, kot so težave z uravnavanjem pozornosti (22), slabše uravnavanje čustev (23) ali pa senzorna preobčutljivost (24).

Postavljanje diagnoze FDN pogosto otežuje dejstvo, da se ob FDN hkrati pojavljajo tudi epileptični napadi v 5–44 % primerov (25, 26). Naš terapevtski cilj mora v takem primeru biti ustrezno zdraviti tako prve kot druge. Diagnostične zmete pri bolnikih, ki imajo tako FDN kot epilepsijo, lahko privedejo bodisi do nepotrebnega zdravljenja z dodatnimi zdravili za preprečevanje napadov, bodisi do zanemarjanja ustrezne obravnave FDN (4). Neprimerno postavljena diagnoza izpostavlja bolnika tudi nevarnostim iatrogenih zapletov ob dodatnih in nepotrebnih diagnostičnih preiskavah in/ali urgentnih ukrepanjih, ki lahko celo vodijo do smrti (27, 28). Zamuda pri postavitvi diagnoze lahko po naših kliničnih izkušnjah tudi utrjuje pasiven način spoprijemanja z motnjo, vodi k pogostim odsotnostim od pouka in umiku iz vsakodnevnih dejavnosti in pomembnih odnosov, kar dodatno zmanjšuje kakovost življenja.

Zavedati se velja, da daljši čas do postavitve ustrezne diagnoze skupaj s sopojava-nimi duševnimi motnjami napovedujejo slabši izid (10). Pravočasna, dobro utemeljena in jasno sporočena diagnoza pa bolniku izboljša možnosti ozdravitve. Pri pediatričnih bolnikih pride v primeru pravočasne diagnoze in ustreznih terapevtskih ukrepanj do remisije v 1–2 letih v približno 75 % primerov (10).

### **Sporočanje diagnoze kot začetek terapevtskih ukrepanj**

Posredovanje diagnoze FDN je eden ključnih trenutkov pri obravnavi, saj bistveno vpliva na potek nadaljnjega zdravljenja. Pri tem ne gre zgolj za posredovanje informacij, temveč za enega temeljnih kamnov sledečih si terapevtskih ukrepanj. Način, kako se diagnoza preda in pojasni, določa, kako bolniki in njihovi družinski člani razumejo FDN in se vključujejo v sledečo si strokovno obravnavo. Napoveduje pa tudi dolgoročni izid te funkcionalne nevrološke motnje (27, 29).

Učinkovito posredovanje diagnoze FDN vključuje 3 ključne korake – ovrednotenje bolnikove izkušnje, razlago FDN in napotke za nadaljnjo obravnavo. Kadar otroke, mladostnike in njihove družinske člane soočimo z diagnozo FDN, je pomembno, da jim vzbudimo zaupanje, da jim verjamemo in razumemo njihove simptome kot resnične in verodostojne. Pri tem je pomembno, da smo tudi sami dobro seznanjeni s FDN, da bo naš način predajanja informacij odražal naše resnično razumevanje sodobnega pojmovanja funkcijskih nevroloških motenj ter ne zmotnih prepričanj in možnosti stigme, s katero se bolniki s FDN in drugimi funkcionalnimi motnjami še vedno prepogosto srečujejo (30). Kadar pristopimo na ta način, okrepimo sodelovanje z bolnikom in njegovo družino in si zagotovimo dobro izhodišče za nadaljnje terapevtsko ukrepanje.

V drugem koraku je pomembno podati jasno razlago, kako se FDN razlikujejo od epilepsije, ne da bi obenem zapadli v poenostavljanje in dualistično ločevanje duha in telesa. Pri tem so lahko v veliko pomoč mehanicistične razlage, ki izhajajo iz sodobne nevroznanosti. Metaanalize raziskav, ki so za preučevanja FDN uporabile funkcionalno magnetnoresonančno tomografijo, so pokazale, da je pri tej skupini bolnikov spremenjeno delovanje možganskih omrežij, ki so povezana z doživljanjem z občutkov, da smo posamezniki avtorji lastnega vedenja in ravnanja (občutek agensa) ter omrežij, povezanih s pozornostjo in interoceptijo (31). S funkcionalno-nevroanatomskega vidika lahko to spremenjeno delovanje zaznamo na stiku med temenskim in senčnim režnjem (moten občutek agensa), anteriornem delu cingulate možganske skorje (moteni procesi pozornosti) ter inzule (spremenjena oz. oslABLJena interoceptija) (32, 33). To so izhodišča za sodobne teorije, ki pojav FDN pojasnjujejo kot posledico motenih procesov v možganih, ki služijo napovedovanju bodočega stanja telesa in morebitnih nevarnosti v okolju (34). FDN razumejo kot samodejen motoričen oz. zaščitni odziv na napačne interpretacije interoceptivnih zaznav, ki se dogodijo zunaj obsega zavesti oz. brez zavestnega nadzora (glej tudi *Patofiziologija funkcijskih napadov*).

Kadar predstavimo diagnozo FDN pediatričnim bolnikom jo je seveda pomembno prilagoditi razvojni ravni otroka oz. mladostnika. Nekateri avtorji npr. predlagajo, da lahko otrokom pojasnimo, da imajo možgani alarmni sistem, ki se občasno tudi pomotoma samodejno sproži v obliki FDN, tudi kadar prava nevarnost ni prisotna. Na tak način se izognemo pripisovanju odgovornosti za FDN otroku samemu. Obenem pa je pomembno usmerjati tudi starše, da v svojih odzivih na FDN niso pretirano zaščitniški in pri otroku oz. mladostniku in da napadom ne posvečajo pretirane pozornosti. Pomembno je, da spodbujajo ohranjanje normalnih vsakodnevnih dejavnosti bolnika in spodbujajo čim bolj samostojno, starosti primerno spoprijemanje z motnjo.

Pri pojasnjevanju diagnoze FDN je večkrat potrebno obravnavati pogosta napačna prepričanja in predpostavke, kot je npr. prepričanje, da so simptomi »samo psihološki« ali pa da so namerni. To najlažje storimo, če FDN umestimo v kontekst funkcijskih nevroloških motenj in motenega delovanja osrednjega živčevja, ki pa ga je moč ponovno rehabilitirati. V skladu s tem je v zadnjem koraku sporočanja diagnoze bistveno, da lečeči multidisciplinarni tim ponudi bolniku in staršem spodbudno dolgoročno perspektivo, utemeljeno na razmeroma ugodni dolgoročni napovedi izida (10). Skupaj z

bolnikom in njegovimi starši/skrbniki je pomembno, da začrta naslednje korake obravnave in terapevtsko ukrepanje v neposredni prihodnosti, zariše ključne etape na poti do ponovne vključitve v vsakodnevne dejavnosti in šolsko okolje ter opredeli člane tima in druge udeležene, ki bodo vključeni v proces rehabilitacije.

## PATOFIZIOLOGIJA – NEVROZNANOST ZAVESTNEGA DOŽIVLJANJA LASTNE VOLJE IN ČUSTEV

Trenutno najboljšo razlago patofiziologije nudijo nevroznanstveni modeli, ki spremenjeno delovanje možganskih omrežij pri FDN umeščajo v biopsihosocialni kontekst, psihološke procese in okoljske dejavnike, povezane s FDN, pa povezujejo s specifičnimi nevrobiološkimi mehanizmi. Sodobni teoretični modeli pojava FDN ne povezujejo s strukturnimi, temveč s funkcijskimi spremembami v delovanju osrednjega živčevja, ki se pri bolnikih v primerjavi z zdravo populacijo odražajo v disfunkcionalnih in spremenjenih vzorcih aktivacije in povezljivosti možganskih omrežij (32).

Med osnovne teoretične konstrukte take teorije umeščajo subjektivno doživljanje, da smo avtorji svojih lastnih dejanj in misli – občutek agensa. Nevroslikovne in nevrofiziološke raziskave občutek agensa pojasnjujejo kot posledico vzajemnega delovanja dveh področij možganske skorje – prvega v bližini stika med senčnim in temenskim režnjem na desni strani možganske skorje (angl. *right temporoparietal junction*, rTPJ) in drugega, ki vključuje predele premotorične možganske skorje. Njuna ustrezna medsebojna povezljivost zagotavlja subjektivno doživljanje povezanosti med občutkom namere in izvedbo gibanja. Motena povezljivost teh področij pri bolnikih s FDN pa prispeva k subjektivnemu doživljanju, da njihovi gibi ne odrslikavajo njihove lastne volje (33).

Pri razumevanju patofiziologije FDN nam je lahko v pomoč tudi razumevanje delovanja možganskih omrežij, ki zajemajo anteriorni cingulatni del možganske skorje in inzulo. Ena od njihovih ključnih nalog je usmerjanje pozornosti k dražljajem, ki so v danem trenutku pomembni za naše preživetje. Za bolnike s FDN je pogosto značilna čezmerna osredotočenost na telo in oprezanje za različnimi potencialno »nevarnimi« notranjimi in zunanji dražljaji. Pristrana zaznava telesa in zunanosti, ki iz tega izhaja, lahko privede v začarani krog, ko pretirana osredotočenost na lastno telo privede do povečanega doživljanja telesnih simptomov, ti pa nato še povečajo tesnobo in osredotočenost na telo, kar še krepi doživljanje neprijetnih telesnih simptomov in občutek, da bolnik telesa nima pod nadzorom (34). Nekateri avtorji take subjektivne pojave opisujejo tudi kot »paniko brez panike« (35). V luči teh raziskav lahko FDN razumemo kot sklop simptomov, ki se pojavijo zaradi patološko vzajemnega učinkovanja čezmerne pozornosti na telo, katastrofičnih predhodnih pričakovanj in izgube občutka nadzora nad lastnim gibanjem.

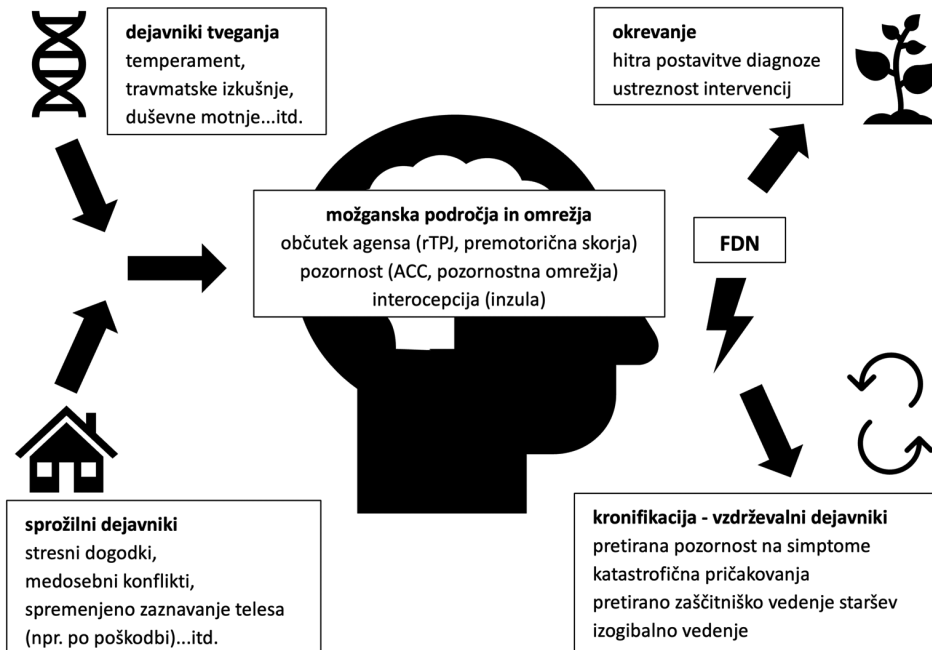
Na podoben način nam patofiziologijo FDN pojasnjujejo tudi raziskave interoceptije – zaznavanja in interpretacije lastnega telesnega stanja. Pokazale so, da je na-

tančnost interoceptivne zaznave bolnikov s FDN slabša kot pri zdravih osebah, zaradi česar se pri njih aktualno fiziološko stanje in njegova subjektivna zaznava razhajata (36). Ta pojav sodobne nevroznanstvene teorije prediktivnega kodiranja razlagajo kot posledico dejstva, da osrednje živčevje v primeru FDN in drugih funkcionalnih nevroloških motenj oblikuje močna predhodna pričakovanja glede telesnega stanja in s tem vodi do pristranske notranje zaznave telesnega dogajanja. Zato prihaja do napak v predvidevanju bodočega gibanja in bodočih telesnih stanj, kar privede do patološkega zaznavanja telesa in motenega uravnavanja gibanja (34).

Zaznavanje lastnega telesa in subjektivno doživljanje oseb s FDN lahko odstopa še na en pomemben način, ki nam nudi vpogled v patofiziologijo te nevrološke motnje. Osebe s FDN pogosto doživljajo epizode spremenjenega stanja zavesti in odzivnosti – pogosteje doživljajo disociativna stanja. Disociativna stanja, gledana preko prizme nevrobioloških teorij, pomenijo motnjo v vzajemnem delovanju možganskih omrežij, ki so pomembna za zavestno doživljanje, spomin in reprezentacijo lastnega telesnega in duševnega »jaza« oz. sebstva, ki je še posebej pogosto pri osebah s travmatskimi izkušnjami (37). Pojavljanje disociacij pri bolniku lahko razumemo kot poskus spoprijemanja z notranjimi in/ali zunanjimi dražljaji, ki ga preplavljajo in mu ne omogočajo, da bi se z njimi učinkovito spopadel ali se pred njimi umaknil. Pod določenimi pogoji se lahko taki odzivi utirijo, postanejo avtomatizirani s pomočjo klasičnega ali instrumentalnega pogojevanja in se nato pojavljajo v v okoliščinah, ko nimajo več svoje prilagoditvene funkcije (38).

Morda najbolj celovit pogled na vzajemno delovanje večine od naštetih patofizioloških mehanizmov FDN pa nudijo sodobne teorije emocij. Barrettova (39) v svoji teoriji emocij opozarja, da je naše čustveno doživljanje trenutna napoved bodočega telesnega stanja, ki temelji na integraciji interoceptivnih dražljajev, predhodnih izkušenj in konteksta, v katerem se v določenem trenutku nahajamo. Motnje v interoceptiji in/ali zaznavi lastnih čustev, (kot jih npr. poznamo pri osebah z aleksitimijo), lahko vodijo do napačne interpretacije čustvenih odzivov kot somatskih simptomov ali pa celo prispevajo k pojavu funkcionalnih nevroloških simptomov (40). V skladu s tem kažejo tudi nekatere raziskave pri bolnikih s FDN na slabšo sposobnost prepoznavanja lastnih čustev (41), kar pa je moč obravnavati tudi v okviru terapevtskih ukrepov.

Pregled patofiziologije FDN nam razkrije, da jih ni moč pripisati zgolj enemu etiološkemu dejavniku ali pojasniti z enim patofiziološkim mehanizmom. Bolj verjetno je, da so posledica vzajemnega delovanja različnih mehanizmov, ki privedejo do motenj v povezljivosti in aktivaciji možganskih omrežij, ki so pomembna za občutek agensa, za pozornostne sisteme, interoceptijo in za zavestno doživljanje lastnega gibanja in lastnih psiholoških procesov. Raznolikost in kompleksnost patofizioloških mehanizmov, ki so lahko pomembni pri FDN, nas svari, da je pri klinični obravnavi pomembno vsakemu bolniku obravnavo do določene mere prikrojiti.



Slika 1. Shematski prikaz etiologije in poteka funkcionalnih/disociativnih napadov. Legenda: ACC – anteriorni cinguladni korteks (angl. Anterior Cingulate Cortex); FDN – funkcionalni/disociativni napadi; rTPJ – stik med senčnim in temenskim režnjem na desni strani možganske skorje (angl. right Temporo-Parietal Junction).

### SOPOJAVNE MOTNJE – PRAVILO, NE IZJEMA

Večina otrok in mladostnikov s FDN ima vsaj eno pridruženo duševno, nevrološko ali drugo somatsko motnjo, pri čemer se ocene sopojavnosti gibljejo med 30 % in 90 % (42, 43). Sopojavnost z drugimi motnjami je zato pri populaciji otrok in mladostnikov s FDN prejavilo kot izjema.

Najpogostejše pridružene duševne motnje so motnje, ki jih umeščamo v krog motenj ponotranjenja, kot so npr. različne oblike anksioznih motenj ali pa velika depresivna motnja (42). Pomembno se je zavedati, da te duševne motnje same po sebi niso vzročni dejavnik za FDN. Njihova pogosta sopojavnost s FDN najverjetneje zgolj odslilkava dejstvo, da so za to skupino otrok in mladostnikov bolj značilne težave v uravnavanju lastnih čustev in povečana odzivnost na stres, kar jih dela ranljive tako za FDN kot tudi motnje ponotranjenja (2). Izkušnje kažejo, da z obravnavo zgolj teh pridruženih motenj pogosto ne zmoremo odpraviti FDN, toda zdravljenja teh motenj nikakor ne gre zanemariti, saj bistveno vplivajo na kakovost življenja te skupine bolnikov (44).

K disfunkciji v stresnem odzivu, ki je prav tako dejavnik ranljivosti za razvoj FDN, pomembno prispevajo tudi travmatske izkušnje in negativne življenjske izkušnje v otroštvu, kot sta npr. vzgojno zanemarjenje ali spolna zloraba. To se odslilkava tudi v

povečani sopojavnosti diagnoze posttravmatske stresne motnje in osebnostnih motenj v tej populaciji bolnikov (42). Kljub izsledkom metaanaliz, da so travmatske izkušnje bolj pogoste pri bolnikih s funkcionalnimi nevrološkimi motnjami, pa le-te niso prisotne pri vseh bolnikih s FDN (45). Pri otrocih in mladostnikih se pogosteje neugodne izkušnje pojavljajo v manj skrajnih oblikah (npr. zapostavljanje od vrstnikov, pretirane zahteve staršev, neurejene družinske razmere, neprepoznane specifične učne težave), a zaradi vzajemnega vpliva več stresorjev hkrati prav tako bistveno vplivajo na njihov stresni odziv in zmanjšujejo njihove zmožnosti za učinkovito spoprijemanje s stresom, kar jih dela bolj ranljive za razvoj FDN (17).

V poglavju o patofiziologiji FDN smo že posebej poudarili vlogo različnih oblik motenj pozornosti pri razvoju FDN. Zato dejstvo, da se motnje pozornosti s pridruženno hiperaktivnostjo (angl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) pojavljajo pri 30–35 % teh bolnikov, ni presenečenje (22). ADHD k večji ranljivosti za razvoj FDN prispeva, saj zmanjšuje zmožnost učinkovitega usmerjanja pozornosti, povečuje impulzivnost pri interpretaciji notranjih in zunanjih dražljajev ter vpliva na zmožnost zaznavanja lastnih telesnih signalov. Na podoben način lahko k nastanku ali vzdrževanju FDN prispevajo tudi motnje avtističnega spektra (MAS), ki se pojavljajo pri 4–13 % bolnikov s FDN (24) in vplivajo na interoceptijo in odzivnost na stres. Sopojavnost z nevrorazvojnimi motnjami pri FNM tako dodatno prispeva k raznolikosti FDN in narekuje njihovo individualizirano obravnavo.

Med sopojavnimi motnjami, ki pomembno sooblikujejo obravnavo bolnikov s FDN, so tudi sopojavne telesne bolezni, med katerimi so najpogostejše kronične bolečine, glavoboli, težave prebavil in fibromialgija (42). Koreki idr. (36) menijo, da te sopojavne motnje pri bolnikih s FDN pogosto zrcalijo širšo disfunkcijo v zaznavanju in uravnavanju telesnih signalov, v skladu s sodobnimi etiološkimi modeli funkcijskih somatskih motenj (glej tudi poglavje *Spremembe pri razumevanju funkcijskih somatskih simptomov*).

Sopojavne motnje pomembno vplivajo tudi na družinski sistem. Starši otrok s funkcionalnimi napadi pogosto poročajo o povečani stopnji stresa, negotovosti glede prihodnosti in občutkih nemoči (46). V nekaterih družinah se lahko poleg tega razvijejo vzorci vedenja, zaradi katerih se nevede vzdržujejo funkcionalni simptomi (npr. v obliki pretirano zaščitniške vzgoje ali zmanjševanja zahtev). Zato je pomembno, da smo pri diagnostičnem ocenjevanju FDN pozorni ne le na sopojavno psihopatologijo pri bolniku, ampak tudi na to, kako sopojavne motnje vplivajo na družinsko dinamiko in vzorce interakcij.

FDN poleg tega vplivajo na vključevanje otrok in mladostnikov v šolski sistem. Prispevajo k daljšim odsotnostim od pouka, pomenijo organizacijski izziv za šole (npr. klicanje reševalnega vozila v primeru napada) in lahko prispevajo k pojavu stigme s strani učiteljev in otrok. Obenem imajo mladi s FDN lahko več težav na področju učenja zaradi težav na področju spoznavnih sposobnosti, ki se s FDN povezujejo (47).

Van Patten idr. (48) med najbolj izstopajoče umeščajo znižane splošne intelektualne sposobnosti in težave na področju pozornosti, izvršilnih funkcij, učenja in spomina ter zmanjšano hitrost obdelave podatkov. Njihove ugotovitve nas opominjajo, da je tudi pri tej pediatrični populaciji pomembno biti pozoren na morebitne neprepoznane splošne in specifične učne težave.

Sodobni teoretični modeli predpostavljajo, da FDN nastanejo zaradi vzajemnega vpliva predispozicijskih dejavnikov, življenjskih stresorjev in vzdrževalnih mehanizmov, pri čemer sopojavne motnje pogosto umeščajo med ojačevalce ali modulatorje teh procesov. Zato je pomembno, da prisotnost sopojavnih motenj upoštevamo pri izboru terapevtskih intervencij (npr. vključitev specifičnih psiholoških intervencij pri anksioznosti ali ADHD). Kljub temu pa se je treba zavedati, da zdravljenje le-teh in z njimi povezane družinske dinamike pogosto ni dovolj – potrebni so tudi terapevtski ukrepi, ki se posvečajo neposredno FDN.

## TERAPEVTSKI PRISTOPI

Za učinkovito obravnavo FDN pri otrocih in mladostnikih je značilen večtirni pristop. Z vplivanjem na različne etiološke mehanizme, dejavnike tveganja in sopojavne motnje poskušamo s takim pristopom vplivati tako na procese, ki prispevajo k nastanku simptomov, in tudi na tiste, ki simptome vzdržujejo. Namen take obravnave ni le odprava aktualnih simptomov, temveč v prvi vrsti rehabilitacija bolnika, da se lahko ponovno vključi v svoje šolsko in domače okolje. Aktualne strokovne smernice so v skladu s takim pojmovanjem terapevtskega pristopa pri FDN in poudarjajo, da so ustrezni psihološki ukrepi neposredno po postavitvi diagnoze eden od ključnih zagotovil za ugoden izid (4).

### Osnove terapevtskega pristopa

Terapevtski pristopi k obravnavi FDN imajo nekaj skupnih izhodišč ključnega pomena:

- za uspešno obravnavo je odločilno, da se čimprej uvede psihološko ukrepaje, saj sta v nasprotnem primeru kronični potek motnje in neugoden izida bolj verjetna;
- terapevtski ukrepi morajo biti skladni z biopsihosocialno formulacijo, ki predstavlja celostno razumevanje medsebojne povezanosti specifičnih bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov pri posameznem bolniku s FDN;
- aktivno vključevanje staršev otrok in mladostnikov s FDN je bistvenega pomena, saj lahko odzivi staršev pomembno krojijo potek motnje;

Ključni cilj obravnave ni le odprava funkcionalnih simptomov, ampak v prvi vrsti rehabilitacija bolnika na način, da se lahko ponovno vključi v domače, šolsko in širše okolje ter uspešno izpolnjuje razvojne naloge, značilne za njegovo starostno obdobje.

## Kognitivno-vedenjska terapija

Psihološke intervencije, ki temeljijo na kognitivno-vedenjski terapiji (KVT) so najbolj raziskan pristop pri obravnavi FDN. Izhaja iz predpostavke, da k pojavu simptomov FDN pomembno prispevajo prej utrjena negativna prepričanja, pristrano usmerjanje pozornosti ter instrumentalno in klasično pogojevanje. Ukrepanje, ki na KVT temelji, poskuša s pomočjo psihoedukacije, preoblikovanja avtomatskih misli in predhodnih prepričanj ter vedenjske aktivacije pri bolnikih s FDN spremeniti te vzorce mišljenja. Prizadevajo si bolnike opolnomočiti, da se z aktualnimi stresorji in čustvenim doživljanjem spoprijemajo bolj učinkovito. Pregled raziskav učinkovitosti takih intervencij v zadnjih smernicah ameriškega nevrološkega združenja kaže, da so učinkovite tako pri zmanjševanju pogostnosti FDN kot tudi pri krepitvi psihosocialnega funkcioniranja in duševnega zdravja bolnikov (4).

## ReACT – vzpostavljanje nadzora in oblikovanje pričakovanj

Naše razumevanje terapevtskih ukrepanj za FDN je v zadnjih letih pomembno obogatila raziskovalka Aaron Fobian, ki je skupaj s svojimi sodelavci razvila t. i. *Retraining and Control Therapy* (ReACT) (49). ReACT je na KVT osnovana psihološka intervencija, ki izhaja iz sodobnih nevroznanstvenih modelov FDN in poskuša obravnavati nekatere ključne patofiziološke mehanizme. Izhaja iz predpostavke, da k vzdrževanju motnje prispevajo katastrofična pričakovanja glede simptomov in okrnjeni občutek nadzora nad lastnim telesom.

ReACT izhaja iz teorij prediktivnega kodiranja in temelji na predpostavki, da predhodna katastrofična pričakovanja vplivajo na zaznavo lastnega telesa in na posledične odzive. Otroci in mladostniki s FDN pogosto doživljajo nekatere telesne občutke kot ogrožajoče ali neobvladljive, zaradi česar pri njih prihaja do s pogojevanjem predhodno utrjenih avtomatičnih odzivov v obliki FDN. Ukrepi v sklopu ReACT so usmerjeni k prekinitvi te verige zaznav in reakcij s spreminjanjem pričakovanj bolnika (npr. „napad me ne bo preplaval, ampak se mu lahko z naučenimi tehnikami zoperstavim“) ter krepitve občutka zavedanja nadzora nad lastnim gibanjem (npr. z intenzivnim izvajanjem gibov, ki v trenutku neposredno pred napadom povrnejo občutek nadzora nad telesom). ReACT s svojim naborom psiholoških ukrepov vključuje tudi učenje nadomestnega odziva in izpostavljanje s preprečevanjem odziva - dve dobro uveljavljeni tehniki, ki se pogosto in uspešno uporabljata pri obravnavi tikov (50). V procesu izvajanja teh tehnik se bolnikom izostri prepoznavanje opozorilnih dražljajev iz lastnega telesa, ki jih opozarjajo na skorajšnji prihod napada. To jim omogoči, da se odzovejo z motoričnimi odzivi, ki so s FDN nezdružljivi.

Dosedanje randomizirane raziskave učinkovitosti ReACT so obetavne, saj kažejo izrazit upad števila napadov že po nekaj tednih obravnave (49). Po 5 srečanjih so v prvi randomizirani raziskavi te terapevtske metode vsi bolniki ostali brez FDN, od teh pa jih je 82 % ostalo brez napadov tudi 2 meseca kasneje. V prid predpostavljenim mehanizmom učinkovanja, ki naj bi jih ReACT imel na FDN, govori tudi dejstvo, da upad

števila napadov v dosedanjih raziskavah ni bil povezan z upadom simptomov motenj ponotranjenja (51), temveč s povečano zmožnostjo kognitivnega zaviranja odzivov in z izboljšanjem selektivne pozornosti (52). Prve vzdolžne raziskave tudi kažejo, da so učinki tega psihološkega ukrepanja dolgotrajni in vztrajajo vsaj leto dni (53).

### **Ukrepanje, ki se usmerja na interoceptijo in čustvovanje**

Tako ReACT kot tudi drugi sodobni ukrepi vse pogosteje vključujejo tudi tehnike, usmerjene v izboljšanje interoceptije in izboljšanje zavedanja lastnih čustev. Bolniki s FDN imajo v primerjavi z njihovimi zdravimi vrstniki pogosto več težav na teh področjih in so zaradi tega bolj dovzetni za napačne interpretacije lastnih telesnih odzivov in dražljajev. Psihološki ukrepi, ki izhajajo iz meditacije, usmerjene na čuječnost (54, 55) so lahko koristne, saj omogočajo krepitev ustreznega zavedanja lastnega telesa in njegovih odzivov. Taki pristopi, ki so pri obravnavi FDN še v povojih, nudijo pot do krepitev čustvenega zavedanja bolnikov s FDN in zmanjšanja sopojavnih simptomov aleksitimije (56).

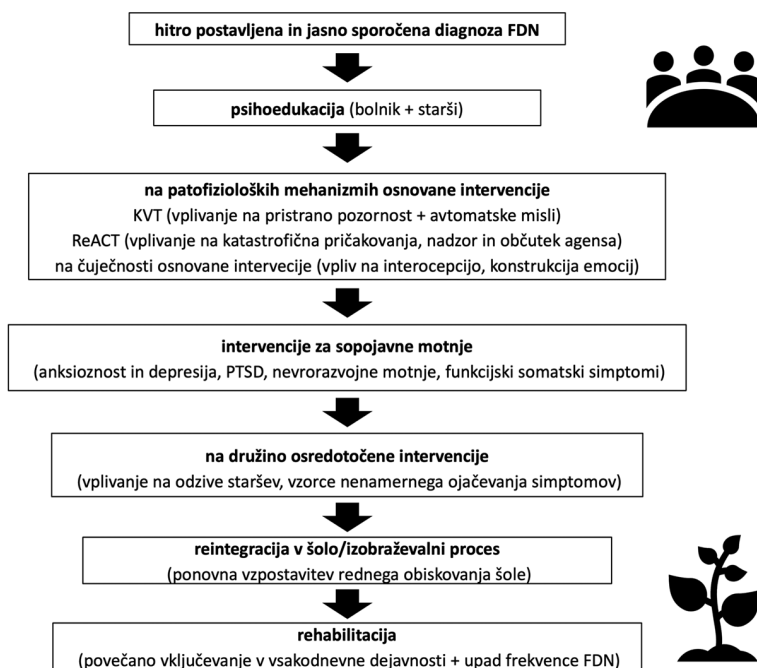
### **Družinski in sistemski ukrepi**

Pri obravnavi pediatričnih FDN je delo z družino ključnega pomena za uspeh obravnave. Starši in skrbniki lahko s svojimi odzivi, podporo in pričakovanji pomembno vplivajo na pojavljanje in potek FDN. Zaradi tega je starše pomembno usmerjati v njihovih odzivih na FDN, saj lahko nehote krepijo FDN in pridružene funkcionalne simptome. V izogib temu je smiselno staršem pojasniti, kako ukrepati, ko se pojavijo FDN in jih spodbuditi, da ne posvečajo pretirane pozornosti napadom ter da otroka oz. mladostnika spodbujajo k aktivnemu in čim bolj samostojnemu spoprijemanju z napadi. Poleg tega je pomembno, da otroka oz. mladostnika s FDN spodbujajo k ponovnemu in postopnemu vključevanju v dejavnosti, ki se jim je morda do tedaj zaradi FDN izogibal. Občasno potrebujejo družine otrok in mladostnikov s FDN tudi dodatno pomoč za pridobivanje veščin pri obvladovanju aktualnih stresorjev, ki vplivajo na funkcioniranje družine (npr. družinska terapija v primeru disfunkcionalne družinske dinamike). Vključiti pa je pomembno tudi šole (npr. z napotki, kako ukrepati v primeru napadov) ter druge deležnike (npr. lečečega pediatra na primarni ravni), ki lahko otroku in mladostniku pomagajo pri ponovnem vključevanju v njegovo vsakodnevno okolje (57).

### **Pomen farmakološkega zdravljenja**

Zdravila pri obravnavi FDN praviloma nimajo ključne vloge. Klinične smernice jasno odsvetujejo uporabo zdravil za preprečevanje epileptičnih napadov (angl. *anti-seizure medications*) ali pa uporabo benzodiazepinov pri bolnikih s FDN brez sopojavne epilepsije (4). Dobro je namreč dokazano, da uporaba zdravil ni učinkovita pri zmanjševanju pogostnosti FDN, hkrati pa bolnike izpostavlja neželenim učinkom zdravil.

Farmakoterapija pa ima lahko v posameznih primerih tudi pomembno vlogo. Pri otrocih in mladostnikih s FDN in sopojavnimi duševnimi motnjami, npr. iz kroga razpoloženskih ali anksioznih motenj, je lahko terapevtsko učinkovita, a le kot del celostnega biopsihosocialnega ukrepanja, ki vključuje tudi psihološke in sistemske ukrepe.



Slika 2. Shematski prikaz poteka obravnave FDN pri pediatričnih bolnikih. Legenda: FDN – funkcionalni/disociativni napadi; KVT – Kognitivno-vedenjska terapija; ReACT – Terapija za učenje ponovne vzpostavitve nadzora (angl. Retraining and Control Therapy), PTSD – posttravmatska stresna motnja (angl. Post-Traumatic Stress Disorder).

## POMEN PRAVOČASNOSTI UKREPOV IN NAPOVED IZIDA

Raziskave dosledno kažejo, da sta pravočasna postavitev diagnoze in zgodnji začetek psiholoških intervencij bistvenega pomena za napoved izida, saj se v nasprotnem primeru povečuje tveganje za kronificiranje FDN in se postopno povečuje upad v vsakodnevem delovanju bolnikov (13). V luči tega je pomembno, da imamo v zdravstvenem sistemu jasno določene klinične poti, ki mladim pomagajo do pravočasne zdravstvene oskrbe. Žal je tak način dela zaenkrat tudi v razvitih zdravstvenih sistemih pre pogosto prej izjema kot pravilo. V svojem pregledu obravnave otrok in mladostnikov s FDN so Sørensen idr. (58) ugotovili, da je le 14 od 334 otrok, ki so bili med letoma 2004 in 2014 diagnosticirani s FDN na Danskem, prejelo ustrezno psihoedukacijo, nadaljevanje obravnave v nevrološki ambulanti in napotitev v psihološko obravnavo.

Poleg ustrezne diagnoze in pravočasne napotitve v obravnavo lahko na potek FDN pomembno vpliva kakovost sodelovanja z družinami bolnikov. Če uspemo krečiti podporno družinsko okolje, za katerega so značilni jasna komunikacija, ustrezna pričakovanja ter spodbude pri postopni rehabilitaciji, so praviloma izidi boljši. Če pa družinsko okolje zaznamujejo medosebni konflikti, pretirano zaščitniški odnos do otroka ali mladostnika s FDN ter krepitev vloge bolnika je izid bolj negotov (18). Tudi zato sta ustrezna psihoedukacija bližnjih ter delo z družinami ključnega pomena.

Prav tako pomembno kot delo z družinami je tudi delo z izobraževalnimi ustanovami, kamor so otroci in mladostniki s FDN vključeni. Izobraževalne ustanove so kraji, ki so pomembni tako za kognitivni kot tudi čustveni in socialni razvoj otrok in mladostnikov. Dolgotrajne odsotnosti iz šole so zato dodaten dejavnik tveganja, ki lahko otrokovo stisko še poglobi. Zato je tudi v primeru vztrajanja FDN po začetku obravnave pomembno bolnike čim prej postopno vključevati v šolo in druge vsakodnevne dejavnosti. To je tudi v skladu z duhom rehabilitacijskega modela obravnave funkcionalnih nevroloških motenj, katerega cilj je ponovna vključitev v vsakodnevne dejavnosti in zvišanje kakovosti življenja pred samo odpravo vseh funkcionalnih simptomov (18).

## ZAKLJUČEK

Napoved izida FDN pri otrocih in mladostnikih ni ne enoznačna in ne statična. Odvisna je od različnih individualnih, družinskih in socialnih dejavnikov in se lahko pod njihovim vplivom in vplivom terapevtskih ukrepov spreminja v času obravnave. Če uspemo na sistemski ravni pri mladih s FDN zagotoviti pravočasno diagnozo in ustrezno seznanitev z njo ter hitro vključitev v terapevtske intervencije, ki izhajajo iz znanih patofizioloških mehanizmov, smo lahko optimistični in se v večini primerov nadejamo dobrih izidov zdravljenja.

## LITERATURA

1. Svetovna zdravstvena organizacija. ICD-11: International classification of diseases (11th revision) 2022. Dosegljivo na: <https://icd.who.int/>
2. Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. *BMJ* 2022; 376: o64.
3. Fox J, Reddy SB, Nobis WP. 30-Day readmission rates in pediatric patients with functional seizures. *Epilepsy Behav* 2022; 137: 108956.
4. Tolchin B, Goldstein LH, Reuber M, Stone J, Perez DL, LaFrance WC Jr. et al. Management of functional seizures practice guideline executive summary: report of the AAN Guidelines Subcommittee. *Neurology* 2026; 106(1): e214466.

5. Nielsen ES, Wichaidit BT, Østergaard JR, Rask CU. Paediatricians' attitudes to and management of functional seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(5): 774–81.
6. Raynor G, Baslet G. A historical review of functional neurological disorder and comparison to contemporary models. *Epilepsy Behav Rep* 2021; 16: 100489.
7. Svetovna zdravstvena organizacija. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed: Svetovna zdravstvena organizacija; 2004. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/handle/10665/42980>
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
9. Harris C, Hevey D, Coey P, Jakovac BZ, Byrne G. Prevalence of stressful life events in young people with functional seizures: A systematic review and narrative synthesis. *Seizure* 2026; 138: 44–52.
10. Wang A, Yang X, Tian Y, Yang H, Luo R. Analysis of clinical characteristics and prognosis of childhood functional neurological disorder: Identifying key factors of prognosis and optimizing clinical management. *J Psychosom Res* 2025; 192: 112120.
11. Hingray C, Popkirov S, Kozłowska K, Pretorius C, Sarudiansky M, El-Hage W et al. Functional/dissociative seizures: proposal for a new diagnostic label and definition by the ILAE task force. *Epilepsia* 2025; 66(11): 4162–82.
12. Watson M, Kreuzman J, Zeribi K, Iskander JM, Hopper A, Simon L et al. The current state of pediatric functional neurological disorder treatment in the United States. *Pediatr Neurol* 2024; 158: 144–55.
13. Yong K, Chin RFM, Shetty J, Hogg K, Burgess K, Lindsay M et al. Functional neurological disorder in children and young people: Incidence, clinical features, and prognosis. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65(9): 1238–46.
14. Konrad K, Firk C, Uhlhaas PJ. Brain development during adolescence: neuroscientific insights into this developmental period. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(25): 425–31.
15. Towner E, Chierchia G, Blakemore SJ. Sensitivity and specificity in affective and social learning in adolescence. *Trends Cogn Sci* 2023; 27(7): 642–55.
16. Weber S, Bühler J, Vanini G, Loukas S, Bruckmaier R, Aybek S. Identification of biopsychological trait markers in functional neurological disorders. *Brain* 2023; 146(6): 2627–41.
17. Hamed SA, ElHadad AF, Fawzy M. Pediatric functional seizures: demographics, clinical and psychological characteristics and risk factors. *Epilepsy Behav* 2026; 177: 110904.
18. Scher S, Kozłowska K. Functional somatic symptoms in children and adolescents: a stress-system approach to assessment and treatment: Palgrave Macmillan; 2020.

19. El-Naggar H, Moloney P, Widdess-Walsh P, Kilbride R, Delanty N, Mullins G. Simultaneous occurrence of nonepileptic and epileptic seizures during a single period of in-patient video-electroencephalographic monitoring. *Epilepsia Open* 2017; 2(4): 467–71.
20. Baslet G, Bajestan SN, Aybek S, Modirrousta M, JP DCP, Cavanna A et al. Evidence-based practice for the clinical assessment of psychogenic nonepileptic seizures: a report from the American Neuropsychiatric Association Committee on research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2021; 33(1): 27–42.
21. Revajová K, Fusek M, Doležalová I, Pail M, Danhofer P, Všianská P et al. Effectiveness of brief semiological training in distinguishing functional/dissociative seizures from epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2026; 177: 110895.
22. Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M, Asadi-Pooya H, Fazelian K. Attention deficit hyperactivity disorder in patients with seizures: Functional seizures vs. epilepsy. *J Clin Neurosci* 2023; 115: 20–3.
23. Krámská L, Hrešková L, Vojtěch Z, Krámský D, Myers L. Maladaptive emotional regulation in patients diagnosed with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) compared with healthy volunteers. *Seizure* 2020; 78: 7–11.
24. Tamilson B, Poole N, Agrawal N. The co-occurrence of functional neurological disorder and autism spectrum disorder: a systematic literature review and meta-analysis. *Cogn Neuropsychiatry* 2024; 29(6): 358–85.
25. Bompaire F, Barthelemy S, Monin J, Quirins M, Marion L, Smith C et al. PNES epidemiology: what is known, what is new? *Eu J Trauma Dissoc* 2021; 5(1): 100136.
26. Kim SH, Kim H, Lim BC, Chae JH, Kim KJ, Hwang YS et al. Paroxysmal nonepileptic events in pediatric patients confirmed by long-term video-EEG monitoring--Single tertiary center review of 143 patients. *Epilepsy Behav* 2012; 24(3): 336–40.
27. Patel H, Malave R, Bitting S, Weir K, Naus T, Shelton L et al. Youth and family perspectives on diagnosis communication about pediatric functional seizures: a qualitative study. *Pediatr Neurol* 2024; 161: 91–8.
28. Reuber M, Baker GA, Gill R, Smith DF, Chadwick DW. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology* 2004; 62(5): 834–5.
29. Britansko psihološko združenje. Communicating the diagnosis of functional neurological disorder to young people: Britansko psihološko združenje; 2023. Dosegljivo na: <https://www.bps.org.uk/blog/communicating-diagnosis-functional-neurological-disorder-young-people>
30. Annandale M, Vilyte G, Pretorius C. Stigma in functional seizures: A scoping review. *Seizure*. 2022;99:131–52.
31. Hassan J, Taib S, Yrondi A. Structural and functional changes associated with functional/dissociative seizures: A review of the literature. *Epilepsy Behav* 2024; 152: 109654.

32. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, McWhirter L, Staab JP, Stone J. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. *Lancet Neurol* 2022; 21(6): 537–50.
33. Perez DL, Dworetzky BA, Dickerson BC, Leung L, Cohn R, Baslet G et al. An integrative neurocircuit perspective on psychogenic nonepileptic seizures and functional movement disorders: neural functional unawareness. *Clin EEG Neurosci* 2015; 46(1): 4–15.
34. Edwards MJ, Adams RA, Brown H, Pareés I, Friston KJ. A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain* 2012; 135: 3495–512.
35. Indranada AM, Mullen SA, Duncan R, Berlowitz DJ, Kanaan RAA. The association of panic and hyperventilation with psychogenic non-epileptic seizures: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2018; 59: 108–15.
36. Koreki A, Garfkinel SN, Mula M, Agrawal N, Cope S, Eilon T et al. Trait and state interoceptive abnormalities are associated with dissociation and seizure frequency in patients with functional seizures. *Epilepsia* 2020; 61(6): 1156–65.
37. Ireton R, Hughes A, Klabunde M. A functional magnetic resonance imaging meta-analysis of childhood trauma. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2024; 9(6): 561–70.
38. Brown RJ, Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clin Psychol Rev* 2016; 47: 55–70.
39. Barrett LF. *How emotions are made : the secret life of the brain*. First Mariner Books edition. ed. Boston: Mariner Books; 2018.
40. Junggilligens J, Paredes-Echeverri S, Popkirov S, Barrett LF, Perez DL. A new science of emotion: implications for functional neurological disorder. *Brain* 2022; 145(8): 2648–63.
41. Kaplan MJ, Dwivedi AK, Privitera MD, Isaacs K, Hughes C, Bowman M. Comparisons of childhood trauma, alexithymia, and defensive styles in patients with psychogenic non-epileptic seizures vs. epilepsy: Implications for the etiology of conversion disorder. *J Psychosom Res* 2013; 75(2): 142–6.
42. Mavroudis I, Franekova K, Petridis F, Ciobica A, Gabriel D, Anton E et al. Comorbidities across functional neurological disorder subtypes: a comprehensive narrative synthesis. *Life (Basel)* 2025; 15(8).
43. Van Patten R, Richards J, Blum AS, LaFrance WC Jr. Evaluation and management of non-epileptic (functional) seizures: Lessons learned. *Epilepsy Behav* 2025; 167: 110398.
44. Gaskell C, Power N, Novakova B, Simmonds-Buckley M, Reuber M, Kellett S et al. A meta-analytic review of the effectiveness of psychological treatment of functional/dissociative seizures on non-seizure outcomes in adults. *Epilepsia* 2023; 64(7): 1722–38.

45. Berlot R, Nicholson TR, Asan L, Stanton B, Pollak TA, Edwards MJ. Adverse life events and psychosocial stressors in functional neurological disorder: a retrospective cohort and case control study using a large international electronic health record database. *eClinicalMedicine* 2025;90.
46. Dunne A, Carolan R, Swords L, Fortune G. Patient and family perspectives of paediatric psychogenic non-epileptic seizures: a systematic review. *Seizure* 2019; 71: 279–85.
47. Pick S, Millman LSM, Gun Gürsoy E, Basamh Y, Uloyok-Job J, Davies J et al. Cognition and metacognition in functional motor symptoms and functional seizures: a case-control study. *Psychol Med* 2026; 56: e61.
48. Van Patten R, Austin TA, Cotton E, Chan L, Bellone JA, Mordecai K et al. Cognitive performance in functional seizures compared with epilepsy and healthy controls: a systematic review and meta analysis. *Lancet Psychiatr* 2024; 11(7): 516–25.
49. Fobian AD, Long DM, Szaflarski JP. Retraining and control therapy for pediatric psychogenic non-epileptic seizures. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7(8): 1410–9.
50. Kodrič J. Kognitivno-vedenjska terapija otrok in madostnikov z motnjami tikov. 2020.
51. Fobian AD, Szaflarski JP. Identifying and evaluating novel treatment targets for the development of evidence-based interventions for functional neurological disorder. *Epilepsy Behav Rep* 2021; 16: 100479.
52. Stager L, Mueller C, Morriss S, Szaflarski JP, Fobian AD. Sense of control, selective attention, cognitive inhibition, and psychosocial outcomes after retraining and control therapy (ReACT) in pediatric functional seizures. *Epilepsy Behav* 2023; 142: 109143.
53. Stager L, Szaflarski JP, Fobian AD. One-year follow-up of treatment outcomes and patient opinions of retraining and control therapy (ReACT) for pediatric functional seizures. *Epilepsy Behav Rep* 2021; 16: 100503.
54. Michaelis R, Meibert J, Alimov N, Kleinschnitz C, Popkirov S. Mindfulness-based stress reduction for functional neurological disorder: A feasibility study. *J Psychosom Res* 2026; 204: 112581.
55. Szaflarski JP, LaFrance WC Jr., Nenert R, Allendorfer JB, Correia S, Gaston TE et al. Neurobehavioral therapy in functional seizures: investigation of mechanism of action with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 2025; 66(8): 2881–93.
56. Norman H, Marzano L, Coulson M, Oskis A. Effects of mindfulness-based interventions on alexithymia: a systematic review. *Evid Based Ment Health* 2019; 22(1): 36–43.

57. Reilly C, Jette N, Johnson EC, Kariuki SM, Meredith F, Wirrell E et al. Scoping review and expert-based consensus recommendations for assessment and management of psychogenic non-epileptic (functional) seizures (PNES) in children: a report from the Pediatric Psychiatric Issues Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2023; 64(12): 3160–95.
58. Sørensen NB, Nielsen RE, Christensen AE, Kjeldsen MK, Rask CU, Christensen J et al. Treatment provided in children and adolescents with functional seizures—a Danish nationwide cohort. *Children (Basel)* 2023; 10(7).



## FUNKCIJSKE NEVROLOŠKE MOTNJE V AMBULANTI PRIMARNEGA PEDIATRA

*Marija Burnik, Aleksandra Aleksandrova Oberstar*

### IZVLEČEK

Funkcijske nevrološke motnje so pogost razlog obiska otrok v pediatričnih ambulantah. Vključujejo širok spekter simptomov in znakov, ki jih je, vsaj na začetku, pogosto težko ločiti od organskih težav. Zato so tudi za izkušenega pediatra pogosto izziv pri pravilni, primerni in pravočasni obravnavi. V članku poleg nekaj splošnih dejstev predstaviva pogled primarnega pediatra na obravnavo otrok z najpogostejšimi funkcijskimi nevrološkimi motnjami.

### UVOD

Funkcijske nevrološke motnje (FNM) so pogost razlog za obisk otrok v pediatričnih ambulantah. Za pediatra predstavljajo velik izziv pri obravnavi, saj ima pred seboj otroka z jasnimi (nevrološkimi) simptomi in znaki, čeprav klinični in nevrološki status ne odstopata od normalnega stanja. Otrokovi simptomi in znaki so lahko na eni strani zelo značilni za neko (nevrološko) bolezen, po drugi strani pa sta kompleksnost pojavljanja in prekrivanje simptomov v neskladju z eno od delovnih diagnoz. Pri funkcijskih motnjah hitro pride do t. i. »sindroma čezmerne diagnostike«, v želji, da ne bi spregledali pomembnih bolezni; lahko pa otrokove težave minimaliziramo ali ga celo ne jemljemo resno. Najti pravo, srednjo pot se zato včasih zdi prava umetnost.

### SPLOŠNO O FUNKCIJSKIH NEVROLOŠKIH MOTNJAH

Pojavljanje funkcijskih nevroloških motenj (FNM) v pediatrični praksi je pogosto. Vidimo jih pri do 10 % otrok (1), ki obišejo pediatrične nevrološke ambulante in do 20 % otrok (2), ki obišejo specializirane epileptološke ambulante. FNM povzročajo znatne psihosocialne, izobraževalne in finančne obremenitve za otrok oz. njihove družine ter veliko breme za zdravstveni sistem.

Otroci s funkcijskimi simptomi običajno najprej poiščejo pomoč pri izbranem zdravniku ali v okviru pediatrične nujne pomoči. Ti bolniki imajo lahko širok spekter (nevroloških) simptomov. Dva najpogostejša vzorca pojavljanja FNM pri otrocih sta motorična FNM in funkcionalni napadi (3).

Funkcionalni napadi vključujejo funkcijsko oslabeledost udov/parezo, funkcijske gibalne motnje (neusklajena ali bizarna hoja, funkcijski tremor, tiki, horeja, mioklonus, distonija in nenormalni gibi, ki prizadenejo oči, obraz in čeljust), funkcijske glasovne motnje, težave s požiranjem, regurgitacijo in kašelj (4). Zanimivo je, da je število pojavov funkcijskih tikov v letih 2020–2021, v času pandemije covid-19, močno naraslo, kar poudarja biopsihosocialno naravo teh motenj ter zapletene interakcije med možgani, umom, telesom in okoljem (5).

Motorične FNM se običajno kažejo kot motnje motoričnih funkcij, senzorične in vidne disfunkcije (izguba vida, diplopija itd.), govorne težave (dizartrija, nemost, sindrom tujega naglasa) in simptomi, ki spominjajo na epileptične napade. Motorični simptomi so ena najpogostejših oblik klinične slike in jih lahko razdelimo v dve širši kategoriji: negativni znaki (šibkost, ohromelost) in pozitivni znaki (distonija, tremor, trzaji itd.). Bolniki s senzoričnimi motnjami imajo lahko negativne (da nekaj ne zmore, kot je šibkost ali ohromelost) ali pozitivne senzorične simptome, ki kažejo na nepravilno ali dodatno aktivacijo živčnega sistema (mravljinčenje, srbenje) (6).

Funkcijska nevrološka motnja je diagnoza, ki lahko pri bolnikih in njihovih družinah povzroči precejšnje stigmo. Poleg tega v današnji družbi še vedno obstaja prepričanje, da si ti bolniki „izmišljujejo“ ali da „niso zares bolni“. Pediatri se soočamo z izzivom, kako bolezen razložiti na način, ki ga bosta razumela in sprejela tako bolnik kot družina. Predstavitve diagnoze je osrednjega pomena za zdravljenje FNM. Študija na 54 bolnikih s funkcionalnimi napadi je pokazala, da je pri 15 od teh bolnikov prišlo do remisije simptomov po prejemu diagnoze (7). Poleg tega je bilo ugotovljeno, da jasno sporočanje diagnoze zmanjša uporabo zdravstvenih storitev. Ti dejavniki kažejo na jasno potrebo, da se zdravniki izobrazijo, kako bolnikom razložiti FNM. Med pogovorom z bolnikom in družino lahko pregled pozitivnih znakov pomaga prepričati bolnika, da je bila postavljena pravilna diagnoza. Opisovanje FNM kot „napačne komunikacije med možgani in telesom“ lahko bolniku prav tako pomaga bolje razumeti motnjo.

## **OBRAVNAVA BOLNIKA S (SUMOM NA) FUNKCIJSKO NEVROLOŠKO MOTNJO**

Pri obravnavi FNM sta najpomembnejša dobra anamneza in dober klinični status. Anamnezo naj podaja otrok oz. mladostnik sam, starše oz. spremljevalce pa nato povprašamo za njihova opažanja. Pri manjšem otroku bodo (hetero)anamnezo podali starši oziroma spremljevalci. Če je potrebno za postavitve delovne diagnoze nato postavimo še usmerjena vprašanja. Za klinične znake je značilno, da so bolj skladni s funkcionalnimi simptomi kot z organskim vzrokom.

Če je primarni zdravnik na podlagi anamneze in pozitivnih znakov prepričan v diagnozo FNM, nevrološki posvet morda sploh ni potreben. Vendar pa pozitivni znaki pri FNM sami zase niso dovolj za postavitev diagnoze, kajti morajo biti skladni s klinično sliko in jih ne smemo uporabljati kot "dokaz, da si bolnik izmišlja". Ravno nasprotno! Gre za objektivne nevrološke znake, ki pomagajo ločiti FNM od drugih bolezni, a brez potrebe po nepotrebnih preiskavah.

Priporočljivo je, da se med prvim posvetom opravi čim boljša ocena duševnega zdravja, da ugotovimo morebitne stresne dejavnike, zgodovino travm ali druge psihiatrične motnje. Pomembno pa si je zapomniti, da diagnoza FNM ne sme temeljiti zgolj na prisotnosti nedavnega stresnega dejavnika ali psiholoških soboleznosti, saj ti niso prisotni pri vseh bolnikih.

Strah pred spregledom organske bolezni lahko vodi do podaljšanega intervala od pojava simptomov do postavitve diagnoze, pa tudi do nepotrebnih odvečnih preiskav in nepotrebnega zdravljenja. A čeprav so lažno pozitivni rezultati pri FNM redki, ne smemo pozabiti, da lahko FNM obstaja tudi hkrati z organsko motnjo in da je povprečna stopnja napačne postavitve diagnoze nevrološke bolezni kot funkcionalne 4 % (8).

Ne glede na to, za katero težavo gre pri otroku, želimo najprej izvedeti, kdaj se je težava pojavila prvič, kako pogosto se pojavlja, ali je vedno enaka ali pa se morda spreminja (intenzivira?), ali otroka omejuje pri dejavnostih, koliko časa traja posamezna epizoda, kaj jo umiri, ali pusti kakšne posledice. Vedno povprašamo tudi po življenjskih navadah (spanje, pitje, telesna aktivnost, uporaba zaslonov ...).

V statusu otroka najprej pogledamo somatsko (vključno s stanjem hidriranosti in znaki okužbe), nato sledi splošni oz. okvirni nevrološki status.

Navodila otroku naj, poleg morebitnih specifičnih navodil, vedno vključujejo tista s področja zdravega življenjskega sloga: primerna raba zaslonov, zadostna hidracija, skrb za časovno primeren počitek, dovolj telesne aktivnosti. Otroku naj vodi dnevnik težav in na morebitni kontrolni pregled dnevnik prinese s seboj. Otroku (staršem) poudarimo, da nam bo dnevnik pomagal pri nadaljnjih odločitvah glede preiskav in ukrepov, in sicer glede na tendenco pojavljanja in potek težav.

Ker ima obravnava vsake težave tudi svoje posebnosti, na katere moramo biti pozorni, bodo v nadaljevanju predstavljene posebnosti pri obravnavi najpogostejših FNM, s katerimi se srečujemo pediatri na primarni ravni; seveda pa je različnih FNM še več, a to presega namen tega prispevka. Navedli bova poudarke pri jemanju anamneze, česa ne smemo izpustiti v (nevrološkem) statusu, morebitne potrebne preiskave in navodila otrokom oz. staršem. Na koncu bo pri vsaki od zajetih FNM zapisano še, kdaj je po našem mnenju potrebno otroka napotiti naprej k subspecialistu; oceno stopnje nujnosti podajava glede na svoje izkušnje iz vsakdanje prakse.

V veliki večini primerov sicer napotitev na sekundarno ali terciarno raven ni potrebna. Otroka naročimo na kontrolni pregled v svojo ambulanto; običajno je kontrolni pregled primeren čez 1–2 meseca. Vedno pa poudarimo, da naj v primeru stopnjevanja težav otroka na kontrolni pregled naročijo prej.

## GLAVOBOL

Poudarki v anamnezi: Kje otrok čuti bolečino? Ali se bolečina pojavi ponoči in otroka zbudi? So poleg prisotne motnje vida? Ali otrok bruha? So prisotne motnje zavesti? Ima težave pri gibanju? Vbod klopa ali stik z nalezljivo boleznijo? Orientiranost? Kako je z uživanjem tekočine? Ali ima otrok dovolj počitka? Čas uporabe zaslonov? Kako je s telesno aktivnostjo?

Posebnosti v statusu: Bolečina pri poklepu po glavi in/ali ob pritisku na izstopišča možganskih živcev? Je prisotna asimetrija, ali je vidna že v mirovanju ali šele pri mimiki? Ostrina vida?

Preiskave in navodila: Ob normalnem somatskem in nevrološkem statusu ter ob odsotnih alarmnih znakih dodatne preiskave niso potrebne. V primeru odstopov v somatskem statusu se zdravnik za morebitne preiskave odloči glede na klinično sliko. V navodilih poudarimo pomen zdravega življenjskega sloga.

Napotitev naprej:

- Kot nujno: pomembnejša odstopanja v nevrološkem statusu (pareza, neorientiranost, izguba ravnotežja, motnje zavesti, slepota enega/obeh očes, otrdelost v tilniku) ali prisotnost alarmnih znakov v anamnezi (nenaden, močan glavobol, motnje govora, ohromelost ali šibkost ene strani telesa, zmedenost, težave z vidom itd.).
- Kot zelo hitro: nočni glavoboli, stopnjevanje težav, a brez ali z blažjimi odstopanji v nevrološkem statusu (npr. izrazitejša slabovidnost).
- Kot hitro ali redno: vztrajanje težav a brez težnje poslabšanja.

## VRTOGLAVICA – OMOTICA

Poudarki v anamnezi: Se vrtoglavica pojavlja leže ali sede/stoje? Ima otrok ob tem težave z ravnotežjem? Ali so prisotne motnje vida?

Posebnosti v statusu: Izmerimo krvni tlak in vitalne znake. Ocenimo hidriranost. Preverimo vid, pozorni smo na morebitno prisotnost nistagmusa.

Preiskave in navodila: Ob normalnem somatskem in nevrološkem statusu dodatne preiskave niso potrebne. V primeru odstopov v somatskem statusu se zdravnik za morebitne preiskave odloči glede na klinično sliko. Navodila vključujejo poudarek na primerni hidriranosti, zlasti če ima otrok nizek krvni tlak. Ob nizkem krvnem tlaku otroka poučimo tudi, da naj ne vstaja prehitro iz ležečega položaja, v zaprtih in zatohlih prostorih (zlasti poleti) naj po možnosti sedi ali stoji naslonjen na steno, pogosto naj zaužije tekočine, ob občutku slabosti pa naj čim prej sede in glavo nasloni na noge ali se uleže s privzdignjenimi nogami.

Napotitev naprej:

- Kot nujno: pomembnejša odstopanja v nevrološkem statusu (npr. motnje zavesti), daljša izguba zavesti ali poškodba po morebitnem kolapsu, izrazito nizek krvni tlak, dehidriranost.
- Kot zelo hitro: stopnjevanje težav, a brez ali z blažjimi odstopanji v nevrološkem statusu.
- Kot hitro ali redno: vztrajanje težav brez tendence poslabšanja.

**IZGUBA ZAVESTI**

Poudarki v anamnezi: Prisotnost sprožilnega dejavnika? Morebitne poškodbe? Prisotnost konvulzij? Trajanje izgube zavesti? Stanje zavesti po povrnitvi?

Posebnosti v statusu: Celo telo pregledamo na prisotnost morebitnih znakov poškodbe. Izmerimo krvni tlak. Preverimo vitalne znake.

Preiskave in navodila: Naredimo osnovne laboratorijske preiskave (kompletna krvna slika, kazalci vnetja, krvni sladkor, morda osnovna preiskava urina), če je možno, naredimo tudi ionogram in teste ledvične funkcije. Posnamemo EKG. V primeru normalnih izvidov in brez odstopov v statusu otrok dobi navodila o primerni hidriranosti in ukrepnih ob znakih nizkega krvnega tlaka.

Napotitev naprej:

- Kot nujno: pomembnejša odstopanja v nevrološkem statusu (še vedno prisotne motnje zavesti, izguba ravnotežja, motnje vida, ...), znaki dehidracije, pomembna odstopanja v EKG.
- Kot zelo hitro: ponavljajoče se pogoste izgube zavesti brez odstopanj v nevrološkem statusu.
- Kot hitro ali redno: ponavljajoče se občasne izgube zavesti brez odstopanj v nevrološkem statusu

**PARESTEZIJE**

Poudarki v anamnezi: Morebiten sprožilni dejavnik? Občutek mišične (ne)moči? Motnje ravnotežja? Nedavna poškodba?

Posebnosti v statusu: Preverimo mišično moč in sensoriko. Iščemo morebitne znake poškodbe ali vnetnega dogajanja.

Preiskave in navodila: Naredimo osnovne krvne preiskave (kompletna krvna slika, vključno z vnetnimi kazalci) in ionogram. Izmerimo krvni tlak. V primeru normalnega somatskega in nevrološkega statusa otroku podamo navodila glede opazovanja.

Napotitev naprej:

- Kot nujno: pomembnejša odstopanja v nevrološkem statusu (izrazita mišična oslabilost ali pareza, zmanjšana senzibiliteta v skladu z dermatomom), znaki poškodbe ali vnetnega dogajanja, znaki dehidracije, izrazita odstopanja v krvnih preiskavah.
- Kot zelo hitro: vztrajna prisotnost izrazitejših težav, a brez nevroloških izpadov.
- Kot hitro ali redno: vztrajna prisotnost blažjih težav, a brez nevroloških izpadov

**MOTNJE VIDA**

Poudarki v anamnezi: Kakšne so težave (slabši vid, izpad vidnega polja, bliskanje, dvojna slika ...)? Sočasna prisotnost težav (glavobol - migrena, motnje ravnotežja ...)? Morebitna poškodba?

Posebnosti v statusu: Naredimo dober pregled očesnega stanja (vključno s presvetlitvijo oči, kornealnim odsevom, testom cover-uncover, ostrino vida).

Preiskave in navodila: Ob normalnem somatskem in nevrološkem statusu dodatne preiskave niso potrebne. Ob sumu na migreno otroka poučimo o primernem ukrepanju (analgetik čim prej, počitek, zatemnjen prostor, primerna hidracija).

Napotitev naprej:

- Kot nujno: sum na poškodbo.
- Kot zelo hitro: pomembnejša odstopanja v očesnem statusu.
- Kot hitro ali redno: vztrajanje težav ob normalnem očesnem statusu, slabovidnost otroka ali ožjih družinskih članov

**KONVULZIJE**

Poudarki v anamnezi: Morebiten sprožilni dejavnik? Prisotnost sočasnih drugih nevroloških simptomov? Možnost poškodbe (pred ali po pojavu konvulzij)? Prisotnost sladkorne bolezni ali drugi endokrinoloških motenj? Čas zadnjega obroka oz. stradanje?

Posebnosti v statusu: Opravimo natančen pregled nevrološkega stanja, vključno z GCS ... Preverimo vitalne znake. V somatskem statusu smo zlasti pozorni na znake morebitne okužbe in poškodbe.

Preiskave in navodila: Naredimo osnovne laboratorijske preiskave (kompletna krvna slika s kazalci vnetja), vključno z ravnijo krvnega sladkorja in elektrolitov. Izmerimo krvni tlak. V primeru normalnega somatskega in nevrološkega statusa ter ob normalnih izvidih otroku predstavimo navodila glede opazovanja.

Napotitev naprej:

- Kot nujno: pomembnejša odstopanja v nevrološkem statusu, znaki poškodbe ali vnetnega dogajanja, znaki dehidracije.
- Kot zelo hitro: ponavljajoče se konvulzije, brez odstopanj v nevrološkem statusu.
- Kot hitro ali redno: ponavljajoče se občasne konvulzije brez jasnega vzroka, brez nevroloških izpadov, nevrološke bolezni v družini.

### TIKI IN BIZARNI GIBI (HOJA)

Poudarki v anamnezi: Stopnjevanje težav, zlasti v smislu širjenja spektra različnih težav? Prisotnost zvočnih/motoričnih posebnosti? Vpliv na vsakdanje funkcioniranje?

Posebnosti v statusu: Prisotnost morebitnih nevroloških izpadov, mišične pareze ali paralize. Ocena zavesti. Stanje hidriranosti. Znaki okužbe.

Preiskave in navodila: Opravimo osnovne laboratorijske preiskave (kompletna krvna slika) vključno z oceno vnetnih kazalcev in ravnijo elektrolitov. V navodilih pojasnimo naravo tikov in bizarne hoje (ali drugih podobnih simptomov).

Napotitev naprej:

- Kot nujno: velika odstopanja v laboratorijskih izvidih, pomembna, stalna in “logična” odstopanja v nevrološkem statusu.
- Kot zelo hitro: »nelogična« odstopanja v nevrološkem statusu, pomemben vpliv na življenje otroka in/ali družine (napotitev tako k nevrologu kot tudi h kliničnemu psihologu).
- Kot hitro ali redno: vpliv na življenje otroka in/ali družine.

Ko na podlagi anamneze, statusa in izvidov morebitnih preiskav presodimo, da gre za FNM, je pomembno otroka in/ali starše pomiriti in jim obrazložiti naravo funkcijskih motenj ter ugotovitev, da trenutno dodatne preiskav niso potrebne. Kot je bilo že omenjeno, pa pogosto že sama pravilna diagnoza, skupaj z jasno obrazložitvijo narave otrokovih težav, pripelje do remisije simptomov (7).

Poudarimo tudi pomen simptomatskega zdravljenja (analgetik ob bolečinah, primeren vnos tekočin itd.), ustrezne psihološke podpore in zdravega življenjskega sloga.

### ZAKLJUČEK

Najti pravo, srednjo pot pri obravnavi otrok s funkcijskimi motnjami, je pogosto prava umetnost. Ob krmarjenju med možnim, (ne)verjetnim in (ne)mogočim, ob odločanju med potrebnim in nepotrebnim, tj. med t.i. »over-diagnosed« in t.i. »miss-diagnosed«, je pogosto tanka meja. Tako medicinci kot umetniki (pogosto pa smo kar oboje naenkrat) vemo, da nikoli ne znamo vsega in da je potrebno veliko vaje in učenja za dober rezultat; ta pride tudi v obliki pomirjenih staršev, (bolj) zadovoljnih otrok, prave in uspešne pomoči otroku in njegovi družini ter našega (poklicnega) zadovoljstva.

Tudi pri obravnavi otrok s funkcijskimi nevrološkimi motnjami v ambulantni primarnega pediatra!

**LITERATURA**

1. Leary PM. Conversion disorder in childhood-diagnosed too late, investigated too much. *J R Soc Med* 2003; 96: 436–8.
2. Operto FF, Coppola G, Mazza R, Pastorino GMG, Campanozzi S, Margari L et al. Psychogenic nonepileptic seizures in pediatric population: a review. *Brain Behav* 2019; 9(12): e01406.
3. Ani C, Reading R, Lynn R, Forlee S, Garralda E. Incidence and 12-month outcome of non-transient childhood conversion disorder in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 413–8.
4. Vassilopoulos A, Mohammad S, Dure L, Kozłowska K, Fobian AD. Treatment approaches for functional neurological disorders in children. *Curr Treat Options Neurol* 2022; 24(2): 77–97.
5. Han VX, Kozłowska K, Kothur K. Rapid onset functional tic- like behaviours in children and adolescents during COVID-19: clinical features, assessment, and bio-psychosocial treatment approach. *J Paediatr Child Health* 2022; 58(7): 1181–7.
6. Perjoc RS, Roza E, Vladacenco OA, Teleanu DM, Neacsu R, Teleanu RI. Functional neurological disorder-old problem new perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(2): 1099.
7. Duncan R, Horwood J, Razvi S, Mulhern S. Psychogenic nonepileptic seizures that remit when the diagnosis is given: Just good luck? *Epilepsy Behav* 2019; 102: 106667.
8. Stone J, Smyth R, Carson A, Lewis S, Prescott R, Warlow C et al. Systematic review of misdiagnosis of conversion symptoms and “hysteria”. *BMJ* 2005; 331: 989.

**CELOSTNA OBRAVNAVA  
PRIROJENIH IN PRIDOBLJENIH  
OKVAR IMUNOSTI**



## RAZVOJ IMUNSKEGA SISTEMA IN IMUNSKÉ OKVARE PRI OTROCIH

*Tadej Pungertnik, Tadej Avčin*

### IZVLEČEK

Imunski sistem je široka mreža med seboj povezanih mehanizmov, ki zagotavljajo obrambo pred patogeni, nadzor nad delovanjem organizma in vzdrževanje homeostaze. Med odraščanjem ti mehanizmi postopno dozorevajo. V prenatalnem obdobju plod z vzdrževanjem tolerančnega imunskega okolja in zaščitnih pregrad preprečuje odziv materinega imunskega sistema, po rojstvu pa je s prenosom materine zaščite ter razvojem lastnih imunskih odzivov zaščiten pred sebi tujimi antigeni in patogeni. Glede na način delovanja delimo imunski sistem na prirojeni in pridobljeni del, pri čemer njuni odzivi in medsebojno vplivanje oblikujejo celosten odgovor na zunanje in notranje patogene. Ta odziv je lahko pomanjkljiv zaradi prirojelih okvar imunosti, ki so posledica monogenjskih mutacij in jih glede na prizadeti mehanizem razvrščamo v 10 podskupin, ali zaradi vplivov okolja, ki vodijo v pridobljene okvare imunskega sistema kasneje v življenju. Razlike med pojavnostjo teh bolezni v svetu in številom prepoznanih bolnikov v Sloveniji kažejo, da številni primeri še vedno niso prepoznani, zato sta na vseh ravneh zdravstvene obravnave pomembna visoka stopnja klinične pozornosti in ustrezno diagnostično razmišljanje, ki omogočata pravočasno postavitev diagnoze in učinkovito zdravljenje.

### UVOD

Imunski sistem je dinamična mreža organov, tkiv, celic in molekul, ki usklajeno zaznava in se odziva na škodljive zunanje in notranje vplive. V prvi vrsti se je razvil kot obrambni sistem za preprečevanje okužb in odstranjevanje patogenov. Poleg tega pa igra tudi pomembno vlogo pri odkrivanju in odstranjevanju tumorsko spremenjenih celic ter sodeluje pri obnovi poškodovanih tkiv. V grobem ga delimo na prirojeni in pridobljeni imunski sistem, od katerih ima vsak svoje značilnosti. Toda pri odzivih na okužbe delujeta hkrati in medsebojno povezano.

Med otrokovim razvojem in odraščanja se imunski sistem postopno spreminja in razvija v skladu s spreminjanjem njegove poglavitne funkcije v posameznih življenjskih obdobjih. Med nosečnostjo zagotavlja fetomaternalno toleranco, saj je plod v vlogi simbiota z materjo. Po rojstvu mora imunski sistem patogene učinkovito prepoznati in se nanje hitro in ustrezno odzvati, hkrati pa postopno razvijati nove odzive ob rednih cepljenjih. Sposoben mora biti učinkovitega razlikovanja med škodljivimi in neškodljivimi tujki, kot so npr. hranilne snovi, ter natančnega uravnavanja potencialno preveč aktivnih obrambnih mehanizmov. Disregulacija na kateri koli ravni lahko vodi v imunske okvare, ki se lahko kažejo kot pomanjkljivi ali čezmerni odzivi, usmerjeni proti lastnim ali tujim molekulam.

Za učinkovito in natančno opravljanje svojih nalog se imunski sistem prepleta v kompleksno mrežo povratnih zank in homeostatskih mehanizmov, ki se skozi čas spreminjajo in prilagajajo. V tem prispevku predstavljamo vlogo imunskih mehanizmov in možne okvare imunskega sistema s poudarkom na njihovi sistematski razdelitvi in obravnavi.

## DELITEV IMUNSKEGA SISTEMA

Imunski sistem sestavljajo različna tkiva in celice, vsak s svojo posamezno funkcijo. V grobem ga lahko razdelimo glede na funkcijo in način dela na naravni oz. prirojeni in na specifični oz. pridobljeni. Mehanizmi prirojenega imunskega sistema predstavljajo prvo obrambno linijo, ki se vedno odzove enako hitro, enako učinkovito in z enakim vnetnim odzivom, ki ni neposredno odvisen od vrste antigena (nespecifičen odziv). Mehanizmi pridobljenega imunskega sistema pa so drugačni, saj se ob prvem stiku z antigenom odzovejo šibko in počasi. Vendar pa se po prvem stiku oblikuje imunski spomin, ki ob vsakem naslednjem stiku omogoča že hitrejši in učinkovitejši odgovor (specifičen odziv).

### Prirojeni imunski sistem

Kot pove že samo ime, je prirojeni imunski sistem prisoten pri vsakem zdravem posamezniku že od rojstva (ter še pred njim). Kot nespecifičen odziv se na svoj programiran način odzove vedno enako.

#### *Pregrade (bariere)*

Najosnovnejši del prirojenega imunskega sistema so fizikalne in kemične pregrade (bariere), ki jih ima organizem pred zunanjim svetom. Najpomembnejša in najbolj sežnejša izmed njih je koža, ki s svojim debelim epitelom z luščečim se zunanjim poroženelim keratinskim slojem preprečuje trajnejšo naselitev mikrobov in onemogoča njihov vstop. Po drugi strani pa se sluznice pred kolonizacijo ščitijo s sluzjo, ki odplavlja mikroorganizme bodisi zaradi mehaničnih premikov migetalčnih celic v dihalih bodisi zaradi peristaltične dejavnosti v prebavilih in sečilih. Kemične pregrade sestavljajo iz-

ločki različnih celic, npr. maščobnih kislin iz žlez lojnic na koži, ki zavirajo bakterijsko rast, ter baktericidne beljakovine v izločkih Panetovih celic v sluznici prebavil (1).

### *Fagociti*

Imunske celice, ki opravljajo funkcije prirojenega imunskega sistema, so nevtrofilci, eozinofilci, bazofilci, celice naravne ubijalke (NK), monociti, makrofagi ter dendritične celice. Ob prepoznavi tujega antigena sproščajo posrednike vnetja (citokini, interferoni, interleukini, kemokini), ki na mesto vnetja pritegnejo še druge imunske celice. Glavno orodje prirojenega imunskega sistema je sposobnost fagocitoze (nevtrofilci, monociti, makrofagi). Ob vezavi na tuji antigen iztegnejo citoplazemske podaljške, tujek objamejo in endocitirajo ter tako ustvarijo membranski mehurček oz. fagosom. Z njim se nato zlivajo lizosomi in tako tvorijo fagolizosom, v katerem tujek razpade na osnovne gradnike. Najštevilčnejši fagociti so nevtrofilci, ki ob fagocitozi sproščajo velike količine mediatorjev vnetja, ki poškodujejo okolico in na mesto pritegnejo še druge celice imunskega sistema. Drugi fagociti, predvsem dendritične celice in makrofagi, so sposobni razpadne produkte tujka nato prikazati na svoji površini. S tem lahko delujejo kot vezni člen s pridobljenim imunskim sistemom, saj antigene prepoznajo Th1 celice in se s tem aktivirajo. Hkrati pa aktivirane Th celice delujejo tudi na makrofage in povečajo njihovo sposobnost in učinkovitost fagocitoze (2).

### *Receptorji*

Da lahko prej omenjene celice opravljajo svojo vlogo, morajo tujke najprej prepoznati. To jim omogočajo receptorji, ki so stalno prisotni in prepoznajo značilne molekulske vzorce, ki so evolucijsko povezani s potrebo po aktiviranju imunskega sistema (angl. *pattern recognition receptors*, PRR). V grobem jih razdelimo na vzorce, značilne za patogene (angl. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) in vzorce, značilne za poškodbe celic (angl. *damage-associated molecular patterns*, DAMP). V našem genetskem zapisu obstaja približno 100 različnih receptorjev, ki so sposobni prepoznati približno 1.000 različnih vzorcev, a s poudarkom na takšnih vzorcih, ki se evolucijsko le malo spreminjajo. Najbolj znana primera sta receptor TLR4, ki prepozna lipid A, sestavni del lipopolisahardnih molekul (LPS) na površini po Gramu negativnih bakterij, ter TLR3, ki prepozna virusno dvovijačno ribonukleinsko kislino (RNK). Sledi aktiviranje znotrajceličnih kaskadnih reakcij, ki pripeljejo do aktiviranja v citoplazmi prisotnega transkripcijskega nuklearnega faktorja kapa beta (NF- $\kappa$ B), ki sproži transkripcijo genov, povezanih z vnetjem (3).

### *Komplement*

Drug pomemben del prirojenega imunskega sistema so proste molekule in proteini, ki opravljajo specifične obrambne naloge. Najpomembnejši je komplementni sistem, ki ga sestavlja več kot 50 različnih proteinov. Večina izmed teh ima regulacijsko

in ne efektorske vloge. Nastajajo predvsem v jetrih. Evolucijsko so se razvili kot vnetni in citotoksični proteini prirojene imunosti, ki v obliki kaskadne aktivacije odcepljajo različne aktivne fragmente, njihova končna oblika pa zagotavlja uničenje tarčnih celic in se imenuje litični kompleks C5-9 (angl. *membrane attack complex*, MAC) (4).

Sistem se lahko aktivira na 3 načine, izmed katerih se filogenetsko najstarejša imenuje alternativna pot. Osrednja molekula komplementa pri alternativni aktivaciji je C3, ki v plazmi spontano hidrolitično razpade, njen produkt C3b pa se veže na lipidni dvosloj membrane bodisi lastne bodisi tuje celice. Ob tem se aktivira in preko C3- in C5-konvertaze okoli sebe zbere preostale molekule vse do tvorbe MAC. Ker je alternativna pot aktiviranja zaradi spontane hidrolize v organizmu aktivna ves čas, so na površini lastnih celic prisotni inhibitorji komplementa, ki preprečujejo lizo lastnih celic in omogočajo razlikovanje med tujim in lastnim.

Druga pot aktiviranja, imenovana klasična pot, predstavlja vezni člen s pridobljenim imunskim sistemom in je evolucijsko mlajša. Osrednjo vlogo igra imunski kompleks, ki nastane, ko se protitelo veže na tujek. Ob tem pride do spremembe dela, ki ga prepozna šesteroglava molekula C1q, se nanj veže in aktivira. Nato cepi molekuli C2 in C4, ki tvorita C3-konvertazo. Ta cepi C3, ki se nato veže na membranski dvosloj in preko enake kaskade kot pri alternativni poti tvori nastanek MAC, ki povzroči lizo celice.

Evolucijsko najmlajša je tretja pot aktiviranja, imenovana lektinska pot. V tem primeru pride do aktiviranja ob vezavi lektina na manozo na membrani tujka (angl. *mannose-binding lectin*, MBL), ki je sestavni del oligosaharidnega ovoja nekaterih bakterij. Vezava povzroči nastanek lektinske C3-konvertaze, ki preko aktiviranja C3 na površini tujka ponovno povzroči kaskado reakcij vse do nastanka MAC.

Vsem 3 potem je skupna končna točka – sinteza MAC. Sestavljajo ga molekule komplementa C5-9, ki v svoji končni obliki ustvarijo poro v membrani. S tem porušijo homeostazo tarčne celice in povzročijo njeno lizo, sposobne pa so vplivati na katere koli vrste celic z membrano iz lipidnega dvosloja (4).

### **Pridobljeni imunski sistem**

V času življenja je naš organizem večkrat izpostavljen enakim antigenom, zato ob ponovnih izpostavitvah postane ključnega pomena odziv pridobljenega imunskega sistema. Ta za vzpostavitev učinkovitega odgovora potrebuje diferenciacijo svojih specifičnih efektorskih celic – limfocitov, kar se zgodi ob prvem stiku z antigenom. Ob naslednjih stikih tako sledi mnogo bolj potenten odgovor na račun klonske ekspanzije limfocitov in na račun njihovih specializiranih funkcij (5). Kljub temu tudi ob ponovnih izpostavitvah čas do ekspanzije običajno traja nekaj dni. V tem času pa za našo obrambo poskrbi prirojeni imunski sistem (6). Pridobljeni imunski sistem delimo na protitelesnega (oz. humoralnega) in celičnega. Limfociti B omogočajo protitelesni imunski odziv in se po prepoznavi tujka razmnožijo in diferencirajo v plazmatke, ki izločajo imunoglobuline (Ig) različnih razredov – IgG, IgM, IgA, IgE in IgD. Protitelesa se vežejo na tujke in povzročijo njihovo uničenje oziroma odstranitev iz organizma (7).

Limfociti T so glavni nosilci celičnega imunskega odziva in se delijo na citotoksične, celice pomagalke (Th) in regulacijske celice T (Treg). Citotoksični limfociti T z izločanjem citotoksičnih zrn napadajo in uničujejo okužene celice lastnega organizma in tako ustavijo razmnoževanje znotrajceličnih tujkov. Th celice tvorijo citokine, preko katerih aktivirajo in organizirajo imunski odziv glede na vrsto in obseg okužbe, pri tem pa jih vodijo povezave z antigen predstavitvenimi celicami (APC) prirojenega imunskega sistema (8).

Pomembna značilnost pridobljenega imunskega sistema je sposobnost prepoznavanja velike količine različnih antigenov. To omogoča V(D)J rekombinacija genov, ki kodirajo receptor limfocitov B (BCR) in limfocitov (TCR), s čimer se tvori ogromno število potencialnih antigenskih receptorjev. Nato v procesu selekcije celice, ki prepoznajo telesu lastne antigene ter antigene, ki smo jim pogosto izpostavljeni, bodisi odmorejo, bodisi se diferencirajo v protivnetno delujoče celice Treg (5).

Druga pomembna značilnost pridobljenega imunskega sistema je tvorjenje imunskega spomina. To omogoča diferenciacija celic ob okužbi v spominske limfocite, ki v telesu vztrajajo še dolgo po prvem stiku s patogenom. Ob ponovnem stiku pride do klonske ekspanzije v številne efektorske limfocite, čemur sledi hiter ter močan odgovor pridobljenega imunskega sistema na okužbo (9).

### **Imunski odziv na okužbo**

Prirojeni in pridobljeni imunski sistem v našem telesu seveda ne delujeta ločeno, temveč vzporedno in močno povezano drug z drugim. Za oris delovanja prirojenega in pridobljenega imunskega sistema pogledajmo primer odziva na okužbo z respiracijskim virusom. Ko oseba vdihne virus, najprej pride v stik z epitelno pregrado in s sluzjo, ki ga obliva (1). Virus vstopi v epitelne celice in jih okuži, okužene celice pa pričnejo tvoriti interferone (IFN) tipa I, ki delujejo protivirusno, ter virusne delce predstavijo na svoji površini v sklopu kompleksa MHC I. Tkivne imunske celice preko PRR receptorjev te virusne produkte prepoznajo, kar sproži izločanje vnetnih mediatorjev, predvsem citokinov, ki sprožijo vnetje. Ob tem se aktivirajo tkivni makrofagi, ki pričnejo s fagocitozo odstranjevati virusne delce in okužene celice, na mesto vnetja pa pripotujejo nevtrofilci, ki izločajo citotoksične granule (10).

Hkrati z odzivom prirojenega imunskega sistema pa dendritične celice in makrofagi, ki so endocitirali virusne delce, te predstavijo na svoji površini v sklopu kompleksov MHC II. Nato v svoji vlogi APC iz prizadetega tkiva preko limfnih žil migrirajo v periferne bezgavke, kjer virusne peptide predstavijo celicam Th. Te celice se ob tem aktivirajo in se ob virusni okužbi diferencirajo predvsem v obliko Th1 ter s svojimi citokini (IFN  $\gamma$ ) spodbujajo delovanje citotoksičnih limfocitov T in celic NK (10). Citotoksični limfocit T, ki s svojim TCR prepozna virusni peptid, prične klonsko ekspanzijo. Novonastale celice nato migrirajo v okuženo tkivo, kamor jih pritegnejo kemokini, ki jih izločajo vnetnice v prizadetem tkivu. Tam prepoznajo virusne peptide, ki jih okužene celice prikazujejo na svoji površini v sklopu MHC I, in povzročijo ce-

lično smrt okuženih celic, bodisi z direktno indukcijo apoptoze, bodisi preko izločanja citotoksičnih granul (9). Nekateri virusi zavrejo sintezo MHC I kompleksov v okuženih celicah z namenom, da se izognejo detekciji od limfocitov T. V teh primerih se proti okužbi borimo s celicami NK, ki povzročijo smrt vseh celic, ki ne izražajo kompleksa MHC I (10).

Hkrati celice Th aktivirajo tudi limfocite B, ki s svojim BCR prepoznavajo virusni peptid. Pričnejo 3 klonsko ekspanzijo in tvorbo za virus specifičnih protiteles, najprej tipa IgM, med zorenjem pa pride do preklopa v druge razrede, izmed katerih je najpomembnejši IgG (5). Protitelesa lahko s svojo vezavo virus nevtralizirajo, lahko več delcev aglutinirajo v večji imunski kompleks, ali pa ga opsonizirajo in s tem označijo za fagocitozo. Opsonizacijo za fagocitozo lahko povzročijo tudi odlomki komplementa, ki se aktivira preko klasične poti ob stiku z imunskimi kompleksi protiteles in virusnih delcev (10).

## RAZVOJ IMUNSKEGA SISTEMA V POSAMEZNIH STAROSTNIH OBDOBJIH

Pri otroku se oba dela imunskega sistema dinamično spreminjata in razvijata v različnih obdobjih odraščanja. Prirojeni imunski odziv pri novorojenčku je že sorazmerno funkcionalen, vendar zaradi nezrelosti deluje šibkeje kot pri odraslih. Pridobljeni imunski sistem je po drugi strani skoraj popolnoma naiven in njegovo dozorevanje obsega večji del razvoja imunskega sistema v različnih obdobjih razvoja.

### Embriogeneza in feto-maternalna toleranca

Imunski sistem se prične razvijati že v nosečnosti. Hematopoetske celice se pri plodu pojavijo že zelo zgodaj in nastanejo iz mezoderma. Glavno mesto hematopoeze v plodu med embriogenezo preide iz rumenjakove vrečke najprej v jetra, nato v vranico in nazadnje od 4. meseca gestacije dalje v kostni mozeg. Že od 7. tedna dalje se razvija tudi timus (priželjc), dozorele imunske celice iz hematopoetskih organov pa med razvojem migrirajo v periferna tkiva (11).

Osrednja značilnost nosečnosti je feto-maternalna toleranca. Rastoči plod na sebi nosi materi tuje antigene, ki so nastali s kombinacijo genetskega materiala z očetovim. Tako se v telesu plod obnaša kot sorodni alotransplant, ki bi v običajnih pogojih izzval imunski odziv in povzročil zavrnitev ploda. Hkrati bi plod v kasnejših fazah razvoja s svojim imunskim sistemom lahko vplival tudi na mater v obliki reakcije presadka proti prejemniku (angl. *graft-versus-host disease*, GVHD). Zavrnitev preprečuje skupek različnih imunskih procesov, ki aktivno skrbijo za vzdrževanje medsebojne imunske tolerance med plodom in materjo (12).

Glavna fizikalna in kemijska pregrada, ki omogoča toleranco, je anatomsko ločnica na feto-maternalnem stiku. Na materini strani je najbolj zunanji sloj decidua, spreminjena sluznica endometrija, ki se je razvila med nosečnostjo. Vanjo so infiltrirane

materine celice NK, ki pa so anergične in ne napadajo posteljice zaradi inhibicijskih maternalnih tkivnih makrofagov v decidui, ki izločajo TNF-beta (13).

Na plodovi strani so najbolj zunanje celice trofoblasti, ki se že ob implantaciji vrvivajo v steno spiralnih uterinih arterij matere in spodbujajo njihovo remodelacijo. Placentarni trofoblasti se združijo v enoten multinuklearni sloj, imenovan sinciciotrofoblast, ki tvori enotno fizikalno pregrado brez tesnih stikov, kar onemogoča prehod tako materinim imunskim celicam kot tudi morebitnim hematogenim patogenom. Dodatno raven zaščite sinciciotrofoblast doseže s tem, da ne izraža molekul MHC I ali II. Zato ga celice materinega pridobljenega imunskega sistema ne prepoznajo kot tujega. Prav tako ne izraža mnogih drugih receptorjev, običajno značilnih za epitele, kar oteži vstop patogenov (npr. HSV, *L. monocytogenes*). Otrokovi trofoblasti in materine celice NK so v neposrednih celičnih stikih, njihova medsebojna interakcija pa tvori osnovo ravnotežja med imunosupresijo v korist otroka in imunoaktivacijo, ki ščiti mater z omejevanjem preglboke invazije otrokovih trofoblastov (14).

Hkrati na materini strani poteka tudi imunoregulacija odgovora pridobljenega imunskega sistema, ki ga koordinirajo materine celice Treg. Med nosečnostjo je količina Treg v materini krvi povišana, najverjetneje na račun povišanih ravni hormonov HCG in estrogena. Celice Treg so rekrutirajo na mesto fetomaternalnega stika, kjer preko izločanja protivnetnih citokinov (IL-10, TGF-beta) in direktnih inhibicijskih ligandov na celični površini (npr. CTLA4) zavirajo delovanje provnetnih celic. Med potekom nosečnosti se polarizacija imunskega sistema matere nekoliko spreminja (15). Ob pričetku nosečnosti je za uspešno implantacijo pomembno provnetno stanje, ki se nato prevesi v smer protivnetnega odziva Th2/Treg, ki spodbuja mehanizme imunske tolerance. Imunosupresija je tako najbolj izrazita v 2. trimesečju, ko je plod v fazi rasti in razvoja. Ob bližanju termina poroda pa se zopet vzpostavi provnetno stanje, ki je pomembno za pričetek poroda (16).

## Pasivna imunost

Prelomni dogodek fetalne dobe je rojstvo, ki pomeni prehod iz sterilnega, pasivno zaščitenega in Th2 polariziranega okolja v zunanji svet, poln mikrobnih antigenov, ki zahtevajo takojšen in učinkovit odziv. Imunski sistem mora prepoznati in se ustrezno odzvati na kolonizacijo sluznic in kože z bakterijami ter ob stiku z virusi in primerno odgovoriti na eksogene neškodljive antigene, npr. na materino mleko.

Za razliko od pridobljenega imunskega sistema, katerega razvoj v veliki meri poteka po rojstvu, se prirojeni imunski sistem začne razvijati že v maternici, čeprav ob rojstvu še ni polno funkcionalen. Molekule komplementnega sistema se ne prenašajo skozi posteljico, plod pa prične z lastno sintezo komplementnih komponent po 20. tednu gestacije tako, da ob rojstvu dosegajo 50–80 % serumskih ravni vrednosti. S tem je pri dojenčku zmanjšana sposobnosti lize, opsonizacije in kemotakse, kar je še bolj izrazito pri nedonošenih otrocih, kjer so te ravni sorazmerno nižje. Po drugi strani so ravni nevtrofilcev ob rojstvu primerljive z vrednostmi starejših otrok. Toda rezerva

kostnega mozga je bistveno manjša, zato ob okužbi pride do hitrejšega izčrpanja granulocitnih rezerv in pomika v levo v diferencialni krvni sliki. Poleg tega imajo neonatalni nevtrofilci na svoji površini zmanjšano število kemotaktičnih receptorjev, kar vpliva na sposobnost adhezije in migracijo v prizadeta tkiva, ter zmanjšano sposobnost tvorbe reaktivnih kisikov spojin, kar vpliva na sposobnost ubijanja fagocitiranih patogenov (17).

Pridobljeni imunski sistem je zaradi sorazmerno majhnega števila stikov s tujimi antigeni med dozorevanja v maternici precej nezrel. Tako ima ob rojstvu sicer veliko število limfocitov B in T, vendar prevladuje naivni fenotip. Poleg tega imajo limfociti B zmanjšano ekspresijo kostimulacijskih molekul, kar še dodatno zavira učinkovito aktiviranje limfocitov T. Delež regulacijskih Treg je razmeroma visok, citokinski profil pa je usmerjen v protivnetni odziv z oslabljenim citotoksičnim odzivom CD8+ limfocitov T (18).

Zaradi nezrelega imunskega sistema je v tem življenjskem obdobju pomembna zlasti pasivna zaščita, ki jo dosežemo predvsem s transplacentarnim prenosom materinih IgG. Prenos aktivno poteka prek neonatalnega Fc receptorja (FcRn) na sinciciotrofoblastih in je selektiven za protitelesa tipa IgG. Prične se že v maternici, pospešeno pa deluje od 32. tedna gestacije in ob terminu poroda lahko presega matrine vrednosti. Razpolovni čas razpada IgG je 3–4 tedne. Zato pomembne ravni v otrokovi krvi vztrajajo do 6 mesecev po porodu (19). Ker je nabor specifičnih protiteles pri materi odvisen od njenih stikov z antigeni, je še posebej pomembno cepljenje nosečnic proti povzročiteljem, ki so v dojenčkovem obdobju še posebno nevarni (npr. RSV). V vmesnem času se tvorba lastnih IgG v limfocitih B povečuje, prehodno neravnovesje med 3. in 6. mesecem življenja pa imenujemo fiziološka hipogamaglobulinemija dojenčka, ki pa jo je potrebno razlikovati od morebitne prirojene okvare imunosti (POI) (20, 21).

## Oralna toleranca

Poleg učinkovite obrambe je potrebna tudi vzpostavitev oralne tolerance na neškodljive prehranske antigene. Proces se dogaja v prebavilih, in potrebuje okolje, ki deluje protivnetno in spodbuja razvoj tolerance. Spodbuja pa ga materino mleko, ki poleg osnovnih hranil vsebuje tudi snovi z imunomodulacijskimi učinki, ki v prebavilih vzdržujejo tolerančno okolje in pomagajo ščititi otroka pred okužbami. Mleko vsebuje IgA, sekrecijske oblike protiteles, ki vežejo antigene in s tem ščitijo sluznico, vendar pa ob tem ne aktivirajo sistema komplementa, ki bi vodil v vnetni odziv. Poleg tega mleko vsebuje tudi laktoferin, ki ima s svojo sposobnostjo vezave železa baktericidne učinke, deluje protiglivično in hkrati spodbuja protivnetni odziv (22).

Drugi pomembni dejavnik za vzpostavitev oralne tolerance je razvoj ustrezne črevesne mikrobiote. Z njo se otrok kolonizira že ob prehodu skozi vaginalni kanal, nato pa ob stikih z materino kožo in ob obrokih materinega mleka. Nabor mikroorganizmov, ki prebivajo v naših prebavilih in njihove interakcije z imunskim sistemom močno vplivajo na njegov nadaljnji razvoj, čeprav interakcije še niso dobro pojasnjene (23). V raziskavah so pokazali pomemben vpliv na skupno število limfocitov T, njihovo

funkcijo in razvoj populacije Treg, vendar še ni popolnoma jasno, kateri posamezni bakterijski sevi prispevajo h kateremu učinku (23, 24).

Ob stikih s hrano v tolerantnem okolju dendritične celice v sluznici prebavil antigen privzamejo in z njim migrirajo v bezgavke. Tam ob izpostavitvi nizkim odmerkom antigena spodbujajo diferenciacijo naivnih limfocitov T v celice Treg, ki zatem migrirajo nazaj v prebavila in delujejo protivnetno na ostale imunske celice z izločanjem protivnetnih mediatorjev (25). Otroci so najbolj nagnjeni k tvorbi tolerančnega odziva v starosti 4–6 mesecev. Ta časovni interval so kot najbolj uspešen za uvajanje prehranskih alergenov za namen vzpostavljanja tolerance opredelile tudi večje alergološke raziskave (26, 27).

### Dozorevanje imunskega odziva in cepljenje

Z meseci in leti ob naraščajočem repertoarju spominskih celic ob stikih z mnogimi antigeni pa pridobljeni imunski sistem postopoma dozoreva. Do 12. meseca starosti se vzpostavi popoln imunski odziv na proteinske in do 2. leta še na polisaharidne antigene, kar predstavlja osnovo za določanje koledarja cepljenja otrok (28). Hkrati se prične involucija priželjca (timusa), ki se pospeši v pubertetni dobi pod vplivom spolnih hormonov. Za zadostno število limfocitov T v dozorelem imunskem sistemu skrbi predvsem ekspanzija klonov na periferiji in le v manjši meri novonastale variante z rekombinacijo nezrelimi limfocitov T v priželjcu (29). Imunski sistem je tako z vstopom v odraslo dobo preko stikov z različnimi antigeni in razvojem (bolj ali manj) primernega odziva nanje dosegel svojo končno obliko.

## PRIROJENE MOTNJE IMUNSKEGA SISTEMA

POI so heterogena skupina genetskih bolezni, ki jih povzročijo zarodne monogenetske mutacije. Običajno se klinično kažejo z večjo nagnjenostjo k okužbam, alergijo, odpovedjo kostnega mozga, avtoimunskimi, avtoinflamatornimi in malignimi boleznimi (30).

Genetska okvara lahko povzroči bolezen na različne načine, odvisne od posledice posamezne mutacije na njen produkt. Motnja je lahko kvantitativna, pri kateri pride do pomanjkanja ali popolne odsotnosti proteina in s tem do pomanjkanja njegovega učinka, Po drugi strani lahko nastane kvalitativna motnja, pri kateri pride do bodisi zmanjšane funkcije (angl. *loss-of-function*, LOF), bodisi pa se njegova učinkovitost poveča (angl. *gain-of-function*, GOF), oziroma se zaradi spremembe oblike razvije nova sposobnost, s čimer pridobi drugačno funkcijo (angl. *neomorphic*) (30, 31).

Z razvojem genetskih preiskav se hitro pogloblja tudi naše poznavanje imunskih bolezni z odkrivanjem novih vzročnih mutacij. Skupno število poznanih genetskih okvar se je od leta 2022 s 485 povzpelo na 559 v letu 2024, ko je zveza IUIS (International Union of Immunological Societies) bila objavila zadnjo klasifikacija POI (30, 32). Glede

na okvarjeni imunološki mehanizem jih delimo na 10 različnih skupin, ki so navedene v Tabeli 1.

Posamezna POI je sicer običajno izjemno redka bolezen, vendar poznamo veliko skupino različno redkih okvar. Nedavna raziskava v ZDA je ocenila skupno prevalenco POI na 6/10.000 (33). Toda vredno je poudariti, da je število na račun neprepoznanih bolezni verjetno podcenjeno (34). Prevalence posameznih skupin POI sicer niso znane, vendar jih lahko grobo ocenimo iz relativnih deležev skupnega števila oseb, vpisanih v mednarodne registre POI (35).

Skupna prevalenca bi po izračunu za slovensko populacijo pomenila več kot 1.200 oseb, medtem ko jih je bilo v sklopu nacionalnega registra bolnikov s POI vpisanih skupaj 370 ob zadnjem pregledu februarja 2025. Glede na število rojstev bi v Sloveniji vsako leto pričakovali rojstvo približno 10 otrok s težko POI. Imunske bolezni so v Sloveniji še vedno pogosto spregledane, zato sta za njihovo pravočasno prepoznavanje ključnega pomena večja pozornost in ozaveščenost zdravstvenega osebja. Od leta 2024 poteka tudi presejalni program za težke POI z odkrivanjem prisotnosti produktov, ki nastanejo pri razvoju limfocitov T in B (36, 37).

*Tabela 1. Delitev prirojenih okvar imunosti. Legenda: CVID – navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost, Ig – imunoglobulini, SCID – težka kombinirana imunska pomanjkljivost, HSV – virus herpes simplex, IRAK-4 – kinaza 4, povezana z receptorji za interleukin-1, FMF – familiarna mediteranska vročica, POI – prirojene okvare imunosti, TRAPS – periodični vročinski sindrom, povezan z receptorjem za faktor tumorske nekroze, CAPS – periodični vročinski sindromi, povezani s kriopirinom, MBL – angl. mannan-binding lectin. Povzeto po (30).*

OKVARA	PRIMERI BOLEZNI
Kombinirane imunske pomanjkljivosti celic B in T	SCID, sindrom Omenn, sindrom hiper IgM.
Dobro definirani sindromi z imunsko pomanjkljivostjo	Sindrom Wiskott-Aldrich, ataksija teleangiektazija, sindrom DiGeorge, sindrom hiper IgE.
Imunske okvare s prevladujočim pomanjkanjem protiteles	Agamaglobulinemija, CVID, pomanjkanje podrazredov IgG, pomanjkanje specifičnih IgG, selektivno pomanjkanje IgA, prehodna hipogamaglobulinemija dojenčka.
Bolezni imunske regulacije	Avtoimunski limfoproliferativni sindrom, familiarna hemofagocitna limfohistiocitoza, sindrom Chediak-Higashi.
Prirojene okvare števila in funkcije fagocitov	Kronična granulomatozna bolezen, pomanjkljivost adhezije levkocitov, mendelska nagnjenost k okužbam z mikobakterijami.
Okvare naravne imunosti	Kronična mukokutana kandidiaza, encefalitis, povzročen s HSV, pomanjkanje IRAK-4.
Avtoinflamatorne bolezni	FMF, TRAPS, CAPS, sindrom hiper IgD

Pomanjkljivosti komple- mentnega sistema	Pomanjkanje komponent (C1, C4, C2, C3), pomanjkanje C5-C9, pomanjkanje MBL, pomanjkanje properdina, faktorjev H in I, hereditarni angioedem.
Odpoved kostnega mozga	Fanconijeva anemija, dyskeratosis congenita.
Fenokopije POI	Sindrom VEXAS, somatske mutacije genov POI drugih skupin.

### Kombinirane imunske pomanjkljivosti celic T in B

Mutacije, zajete v tej skupini, navadno prizadenejo skupne razvojne poti limfoidne linije in tako vodijo v odsotne ali slabše funkcionalne limfocite T, B ali celice NK. Tovrstne okvare predstavljajo najtežje POI, ki vodijo v zmanjšano ali odsotno delovanje tako celične kot tudi humoralne imunosti (7, 31, 38).

Najtežja POI v tej skupini je težka kombinirana imunska pomanjkljivost (angl. *severe combined immunodeficiency*, SCID) in predstavlja nujno stanje v pediatriji, saj povzroča težje okužbe že v prvih 6 mesecih življenja. Prvi diagnostični test, ki se napravi pri sumu na SCID, je diferencialna krvna slika (DKS), v kateri se pokaže limfopenija. Zaradi odsotnih ali nefunkcionalnih limfocitov B so koncentracije vseh razredov protiteles znižane. S slikovnimi preiskavami pokažemo prisotnost majhen ga priželjca ali celo, da ga ni (17, 19). Pri večini okvar je dokončno zdravljenje presaditev krvotvornih matičnih celic (KMC), ki je, če jo izvedemo pred prvo okužbo, v več kot 95 % uspešna. Brez presaditve KMC smrt navadno nastopi v prvih letih življenja (31, 39).

V mednarodnem registru je delež tovrstnih okvar 6,2 %, kar bi pomenilo skupno teoretično incidenco vseh boleznih v tej skupini 3-4/100.000 (35). Za slovensko populacijo to pomeni, da bi s presejalnim programom za novorojenčke pričakovali odkritje enega otroka na vsaki 1-2 leti. V Sloveniji imamo trenutno v register vpisanih 18 oseb s SCID.

### Dobro definirani sindromi s kombinirano imunsko pomanjkljivostjo

Kombinirane imunske pomanjkljivosti se pogosto pojavijo v sklopu sindromov, ki poleg okvare imunskega sistema združujejo še druge značilnosti. Najpogostejši izmed njih je DiGeorgeov sindrom, ki se pojavlja s pogostostjo 1/4.000 rojstev in ga povzroča napaka v razvoju 3. in 4. škržnega loka, večinoma zaradi mikrodelecije 22q11.2. Zato imajo ti bolniki več anomalij, kot so hipoplazija obščitnic, anomalije velikih žil, prirojena srčna napaka iztočnega trakta, palatoshiza, atrezija požiralnika, mikrocefalija in dizmorfní obraz. Ob tem imajo tudi hipoplazijo priželjca, kar v večini primerov ne povzroča imunskih motenj, razen v primerih popolne aplazije, ko se zaradi odsotnosti limfocitov T razvije podobna klinična slika kot SCID. Druge pomembne POI so še Wiskott-Aldrichov sindrom in ataksija-teleangiiektazija, pri katerih pa je določena okvara imunskega sistema vedno prisotna (31).

Pojavnost okvar POI v tej skupini je težje oceniti, saj je odvisna od fenotipa posameznega sindroma in stopnje prizadetosti imunskega sistema ob njem. V mednarodnem registru je delež tovrstnih okvar 13,2 %, iz česar lahko grobo ocenimo teoretično incidenco vseh bolezni v tej skupini na 8/100.000 (35). V Sloveniji imamo takšnih pacientov v registru skupno 108, izmed katerih ima 30 bolnikov sindrom DiGeorge s pridruženo imunsko pomanjkljivostjo.

### **Imunske okvare s prevladujočim pomanjkanjem protiteles**

V ospredju je pomanjkanje enega ali več razredov protiteles, zaradi česar sta motena predvsem sposobnost prepoznave posameznih antigenov in njihova opsonizacija (6, 18).

Najbolj znana je agamaglobulinemija, pri kateri je večinoma okvarjena Brutonova tirozinska kinaza in se večinoma deduje vezano na kromosom X (angl. *X-linked agammaglobulinemia*, XLA). Ti bolniki imajo okvaro v razvoju limfocitov B, zaradi česar nimajo nobenega od razredov Ig. Prve težave se pri teh bolnikih pojavijo v starosti 6–9 mesecev, ko zaščita s transplacentarnimi IgG izzvani, kažejo pa se s pogostejšimi bakterijskimi okužbami (7). Ob sumu na okvaro protitelesnega odziva je osnovni presejalni test določitev vrednosti posameznih razredov protiteles (IgA, IgG, IgM) v serumu in določitev titra protiteles na posamične cepilne antigene (31, 40). Klinično uporaben nadomestni test za oceno gamaglobulinov v serumu je tudi določitev razlike med vrednostjo celokupnih proteinov in albuminov v serumu.

Ta skupina POI je med vpisanimi v mednarodne registre daleč najpogostejša in predstavlja 45,1 % vseh z ocenjeno incidenco 25–30/100.000 (35), v Sloveniji pa imamo v našem registru vpisanih 77 bolnikov. Ob tem je pri interpretaciji incidence pomembna previdnost, saj v to skupino spada tudi selektivno pomanjkanje IgA, ki je verjetno daleč najpogostejša POI z incidenco 300/100.000. Bolj smiselno se je v tem primeru posvetiti pojavnosti posameznih bolezni, kot je XLA, ki se pojavlja v 1–5/1.000.000, v Sloveniji pa imamo znanih 12 takšnih bolnikov, kar nas postavlja v svetovni vrh po pojavnosti (31).

### **Bolezni imunske regulacije**

Imunska disregulacija vključuje odpoved nadzornih sistemov, ki preprečujejo čezmerno aktiviranje limfocitov B in T ter vzpostavitev imunske tolerance. V to skupino sodijo raznolike okvare, saj so nadzorni mehanizmi prisotni na praktično vseh točkah aktiviranja imunskega sistema. Sem sodi tudi dedna oblika hemfagocitne limfocitocitoze (HLH), ki jo povzroča okvara genov za eksocitozo citotoksičnih granul in s tem nezmožnost uničevanja antigenov. To vodi v čezmerno aktiviranje limfocitov T, citokinsko nevihto in hiperaktiviranje makrofagov, ki zato fagocitirajo krvne celice. Brez zdravljenja je bolezen ob zagonu smrtna, zdravljenje pa vključuje imunosupresive in kemoterapevtike, dokončna terapija pa je presaditev KMC (42).

V Sloveniji imamo takšnih bolnikov v našem registru 40, kar dobro ustreza predvideni incidenci 2/100.000 iz mednarodnih registrov (35).

### **Prirojene okvare števila in funkcije fagocitov**

Na okvaro tega dela imunskega sistema moramo pomisliti, kadar pri bolniku opazamo ponavljajoče se okužbe kože, ustne votline, dihal in spolovila. Težave se lahko pojavijo že v obdobju novorojenčka, pri katerem vidimo omfalitis in pozno celjenje popka (31).

Najpogostejša bolezen v skupini je kronična granulomatozna bolezen (angl. *chronic granulomatous disease*, CGD), pri kateri zaradi okvare oksidaze NADPH pride do pomanjkanje tvorbe reaktivnih kisikovih spojin in s tem ubijanja mikrobov po fagocitozi. V klinični sliki vidimo ponavljajoče se bakterijske okužbe predvsem kože in sluznic, zaradi česar pride do tvorbe granulomov (7, 43).

Ocenjena incidenca v mednarodnih registrih je 3/100.000, v Sloveniji pa poznamo 40 takšnih bolnikov, od katerih ima 13 bolnikov CGD.

### **Okvare naravne imunosti**

Okvare običajno prizadenejo receptorje prirojene imunosti, ki prepoznavajo PAMP in DAMP oz. njihove signalne poti. Glede na okvaro posameznega receptorja se tako močno poveča verjetnost težjih okužb s patogeni, ki jih ta receptor prepozna. Po drugi strani v primeru okvare signalnih poti, ki si jih deli več receptorjev, pride do hujših okvar. Primer takšne bolezni je genetska okvara kinaze 4, povezane z receptorjem za interleukin 1 (angl. *interleukin-1 receptor-associated kinase 4*, IRAK4), ki prenaša signal za aktiviranje transkripcijskega faktorja NF- $\kappa$ B, v primeru aktiviranja več TLR receptorjev, specifičnih za piogene bakterije, ki pri teh bolnikih napredujejo v pogoste invazivne okužbe (31).

Izmed monogenjskih POI so te najredkejše, njihova incidenca glede na mednarodni register pa je 1/100.000 (35). V slovenskem nacionalnem registru POI je samo 7 takšnih bolnikov.

### **Avtoinflamatorne bolezni**

Za razliko od predhodne skupine gre pri avtoinflamatornih boleznih za mutacije, ki povzročijo čezmerno aktiviranje prirojenega imunskega sistema in s tem sterilno vnetje v telesu, medtem ko je funkcija pridobljenega imunskega sistema večinoma neprizadeta. Bolezni, ki sodijo v to skupino, se običajno pokažejo z vročino, kožnim izpuščajem in znaki vnetja, ki se najprej pokaže v mehkih tkivih (sinovija, pedikard, peritonej, plevra) (31). Najbolj poznana je družinska mediteranska vročica (angl. *familiar Mediterranean fever*, FMF), pri kateri mutacija pirina okvari njegovo sposobnost inhibicije IL-1 $\beta$ , kar vodi v vnetje brez sočasne prisotnosti patogenov (44).

Ocenjena incidenca te skupine v mednarodnih registrih je 3/100.000 (35), v Sloveniji pa poznamo le 21 takšnih bolnikov.

### **Pomanjkljivosti komplementnega sistema**

Večinoma se deduje avtosomno recesivno, njihova prevalenca znaša 0,03 % (31). Ločimo okvare aktiviranja, ki so navadno posledica pomanjkanja različnih komponent, in okvare inhibicije, ki so posledica okvare ali pomanjkanja regulacijskih proteinov. Izrazijo se kažejo s povečano aktivnostjo komplementnega sistema (4). Zmanjšana aktivnost se običajno pokaže kot povečana pogostost okužb, medtem ko se povečano aktiviranje pokaže z znaki avtoimunosti. Osebna oblika je pomanjkanje inhibitorja C1, ki vodi v čezmerno aktivnost komponente C1 in je značilno za hereditarni angioedem. Ta povzroči pospešeno razgradnjo komponent C2 in C4, ob čemer se sprošča bradikinin, ki povzroča vazodilatacijo in lokalizirane, neiztisljive edeme. Če pride do otekline v steni prebavil, se pojavijo trebušni krči, bruhanje in driska, medtem ko lahko hitro nastali edem grla povzroči smrt (7, 31).

Pogostost okvar komplementnega sistema je 3/100.000 v mednarodnih registrih, v Sloveniji pa je skupno znanih 83 bolnikov (35).

### **Odpoved kostnega mozga**

Genetske mutacije, ki povzročijo odpoved kostnega mozga, običajno prizadejejo funkcijo hematopoetskih celic. Klinična slika pogosto vključuje pancitopenijo ali aplazijo posameznih celičnih linij in pogosto vodijo v klonsko ekspanzijo posameznih celic ter s seboj nosijo tveganje za nastanek malignih bolezni. V to skupino spadata Fanconijeva anemija, pri kateri je vzrok bolezni mutacija v genih za popravilo DNA, in dyskeratosis congenita, pri kateri je okvarjen mehanizem za popravilo telomer. V obeh primerih pride do citopenije in povečanega tveganja za nastanek malignih bolezni (45).

### **Fenokopije primarnih okvar imunosti**

Ločena skupina fenokopij vključuje skupino pridobljenih bolezni, za katere ni vzrok prirojena zarodna mutacija, vendar s svojo klinično sliko posnemajo POI. Sem sodijo somatske mutacije genov iz vseh predhodnih skupin in pa avtoprotitelesa, ki z vezavo na svojo tarčo povzročijo imunsko pomanjkljivost (30). V to skupino sodi nedavno odkrita bolezen VEXAS, za katero je značilna somatska mutacija *UBA1* v hematopoetskih celicah, ki vodi v klinično sliko avtoinflamacije, ter značilnosti odpovedi kostnega mozga (46). Za to na novo opredeljeno skupino POI, ki se v literaturi pojavlja šele od leta 2022, še ni jasno, kakšna je pojavnost teh bolezni v populaciji.

## PRIDOBLENE OKVARE IMUNOSTI

Prehodne ali trajne okvare v delovanju imunskega sistema lahko nastanejo zaradi različnih dejavnikov okolja kadar koli v življenju in so za razliko od POI mnogo pogostejše s skupno prevalenco do 10 % (47). Pojavijo se lahko ob okužbah s patogeni, ki prizadenejo celice imunskega sistema (npr. HIV in covid-19), zaradi uporabe imunosupresivnih zdravil ali ob malignih ter presnovnih boleznih. Pojavijo se lahko ob obsežnih poškodbah, opeklinah, odstranitvi vranice ali ob izpostavitvi zunanjim dejavnikom, kot je ionizirajoče sevanje, ki prizadenejo hitro deleče se celice (7, 48).

Pomemben vidik pridobljenih motenj so tudi pridobljene okvare, pri katerih pride do čezmernega aktiviranja imunskega sistema. Vanje v širšem pomenu sodijo avtoinflamatorne in alergijske bolezni, ki se pojavijo kasneje v življenju, kot je napačen odziv telesa na obstoječi notranji ali zunanji dejavnik.

## ZAKLJUČEK

Imunski sistem predstavlja kompleksen preplet mehanizmov prirojene in pridobljene imunosti, ki med razvojem otroka dozorevajo in so natančno uravnavani z namenom zagotavljanja učinkovite obrambe in vzdrževanja homeostaze. Prehod od fetomaternalne tolerance in pasivne imunosti pri novorojenčku do učinkovitega imunskega odziva na cepljenje ter razvoja oralne tolerance poudarja pomen razumevanja imunskega sistema v različnih starostnih obdobjih. POI, ki jih funkcionalno razdelimo na 10 skupin, so posledica monogenih okvar v delovanju imunskega sistema, medtem ko pridobljene okvare imunosti odlikavajo vpliv okolja na njegovo delovanje. Primerjava epidemioloških podatkov iz drugih delov sveta in podatkov iz slovenskega registra kažejo, da pomemben delež bolnikov z motnjami imunosti še vedno ni prepoznan, zato je pomembno sistematično klinično razmišljanje ob vsakem sumu na okvaro delovanja imunskega sistema. Nedavni napredek na področju diagnosticiranja in razumevanja delovanja imunskega sistema nam danes omogočajo nove možnosti zgodnje prepoznavne in učinkovitega zdravljenja bolnikov, pri čemer ostajata pravočasno klinično razmišljanje in ustrezno odločanje najpomembnejša dejavnika uspešnosti obravnave.

**LITERATURA**

1. Ihan A. Telesne bariere in protimikrobna odpornost. V: Osnove medicinske imunologije. 2nd ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2022. p. 41–5.
2. Ihan A. Celične vrste in podvrste, ki so pomembne za imunski odziv. V: Osnove medicinske imunologije. 2nd ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2022. p. 18–33.
3. Ihan A. Receptorji naravne imunosti. V: Osnove medicinske imunologije. 2nd ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2022. p. 46–51.
4. Ihan A. Komplementni sistem. V: Osnove medicinske imunologije. 2nd ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2022. p. 61–6.
5. Ihan A. Celice in molekule pridobljenega (adaptivnega) imunskega sistema. V: Osnove medicinske imunologije. 2nd ed. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2022. p. 72–5.
6. Ihan A. Pregled in organiziranost imunskega sistema. V: Osnove medicinske imunologije. 2nd ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo ; 2022. p. 11–7.
7. Pungertnik T, Šinkovec Savšek T, Avčin T. Prirojene in pridobljene okvare imunosti. V: Fister P, ur. Kritično bolan otrok : kritično bolan otrok z okvaro imunosti, opekline in vdihavanje plina pri otroku : XXV. mednarodni simpozij z učnimi delavnicami za zdravnike. 1st ed. Ljubljana: Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center : Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2024.
8. Sullivan KE, Buckley RH. Lymphocyte Development and Function. In: Kliegman R, St. Geme J, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020.
9. Ihan A. Diferenciacija limfocitov T v efektorske celice. V: Osnove medicinske imunologije. 2nd ed. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2022. p. 117–23.
10. Ihan A. Učinki imunskega odziva na okužbe. V: Osnove medicinske imunologije. 2nd ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2022. p. 149–56.

11. Nosan G, Avčin T. Razvoj imunskega sistema in zgodnja prepoznavna okvare imunosti pri dojenčku. V: Fister P, ur. Kritično bolan otrok . Ljubljana : Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center : Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2024. p. 21–8.
12. Kanellopoulos-Langevin C, Caucheteux SM, Verbeke P, Ojcius DM. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the fetomaternal interface. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 121.
13. Rackaityte E, Halkias J. Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front Immunol* 2020; 11: 518221.
14. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat Immunol* 2015; 16(4): 328–34.
15. Huang N, Chi H, Qiao J. Role of Regulatory T Cells in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Healthy Pregnancies and Reproductive Diseases. *Front Immunol* 2020; 11.
16. Shah NM, Herasimtschuk AA, Boasso A, Benlahrech A, Fuchs D, Imami N, et al. Changes in T cell and dendritic cell phenotype from mid to late pregnancy are indicative of a shift from immune tolerance to immune activation. *Front Immunol* 2017; 8(SEP): 1138.
17. McGreal EP, Hearne K, Spiller OB. Off to a slow start: Under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology* 2012; 217(2): 176–86.
18. Semmes EC, Chen JL, Goswami R, Burt TD, Permar SR, Fouda GG. Understanding Early-Life Adaptive Immunity to Guide Interventions for Pediatric Health. *Front Immunol* 2021; 11: 595297.
19. Mimoun A, Delignat S, Peyron I, Daventure V, Lecerf M, Dimitrov JD, et al. Relevance of the Materno-Fetal Interface for the Induction of Antigen-Specific Immune Tolerance. *Front Immunol* 2020; 11: 525905.
20. Wilcox CR, Holder B, Jones CE. Factors Affecting the FcRn-Mediated Transplacental Transfer of Antibodies and Implications for Vaccination in Pregnancy. *Front Immunol* 2017; 8(OCT): 1294.
21. Martínez-Quezada R, Valencia-Ledezma OE, Ramírez-Lozada T, Miguel-Rodríguez CE, Fernández-Hernández JC, Acosta-Altamirano G. Influence of Maternal and Neonatal Factors on Transplacental Passive Immunity after Vaccination against COVID-19. *Vaccines (Basel)* 2024; 12(8): 860.
22. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, Munblit D, Matazel KS, Elolimy AA, et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front Immunol* 2021; 12: 604080.
23. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352 (6285): 539–44.

24. Cebula A, Seweryn M, Rempala GA, Pabla SS, McIndoe RA, Denning TL, et al. Thymus-derived regulatory T cells contribute to tolerance to commensal microbiota. *Nature* 2013 497: 7448. 2013; 497 (7448): 258–62.
25. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of oral tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55(2): 107.
26. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatric Allergy and Immunology* 2021; 32 (5): 843–58.
27. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372(9): 803–13.
28. Goenka A, Kollmann TR. Development of immunity in early life. *Journal of Infection* 2015; 71(S1): S112–20.
29. Elyahu Y, Monsonogo A. Thymus involution sets the clock of the aging T-cell landscape: Implications for declined immunity and tissue repair. *Ageing Res Rev* 2021; 65: 101231.
30. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Human Immunity* 2025; 1(1): e20250003.
31. Avčín T. Primarne imunske pomanjkljivosti. V: Kržišnik C, editor. *Pedijatrija*. Ljubljana: DZS; 2014. p. 239–54.
32. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, 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; 42(7): 1473–507.
33. Rider NL, Truxton A, Ohrt T, Margolin-Katz I, Horan M, Shin H, et al. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2024; 153(6): 1704–10.
34. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S, Lau YL, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. *Front Immunol* 2021; 11: 625753.
35. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res* 2018; 66 (3): 367–80.
36. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res* 2016; 64(3): 736–53.

37. Kovač J, Lampret BR, Remec ŽI, Sever Šraj T, Grošelj U. Presejalno testiranje novorojenčkov za vrojene bolezni v Sloveniji. *Slov Pediatr* 2024; 77–84.
38. Lim MS, Elenitoba-Johnson KSJ. The Molecular Pathology of Primary Immunodeficiencies. *J Mol Diagn* 2004; 6(2): 59.
39. Heimall JR, Leiding JW, Sullivan KE, Buckley RH. Immunodeficiencies Affecting Multiple Cell Types. V: Kliegman RM, St. Geme JW, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020.
40. Butte MJ. Laboratory evaluation of the immune system. V: Notarangelo LD, Feldweg AM, ur. *UpToDate* [Internet]. Wolters Kluwer; 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/laboratory-evaluation-of-the-immune-system/print?search=secondaryimmunodeficiency&source=search/>
41. Sullivan KE, Buckley RH. Primary Defects of Antibody Production. V: Kliegman RM, St. Geme JW, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020.
42. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014; 5: 69.
43. Ihan A. Imunske pomanjkljivosti. V: *Osnove medicinske imunologije*. 2nd ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2022. p. 183–91.
44. Demir S, Günel İE, Özen S. Familial Mediterranean Fever. *Auto-Inflammatory Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* 2023; 111–23.
45. Park M. Overview of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Res* 2022; 57 (Suppl 1): 49.
46. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood* 2021; 137 (26): 3591.
47. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *The Lancet* 2023; 401 (10391): 1878–90.
48. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2021; 127(6): 617–26.



## PREPOZNAVA PRIROJENIH OKVAR IMUNOSTI

*Gašper Markelj*

### IZVLEČEK

Prirojene okvare imunosti (POI) so genetsko pogojene bolezni, ki se pri otrocih ne kažejo le s ponavljajočimi se okužbami, temveč tudi z avtoimunskimi boleznimi, alergijami, limfoproliferacijo in malignimi boleznimi. Klasični nabor »10 opozorilnih znakov« je pomembno orodje za zgodnje prepoznavanje POI, čeprav je usmerjen predvsem v infekcijske fenotipe, zato se lahko spregleda bolnike z motnjami imunske regulacije.

V prispevku predstavljamo sodobne koncepte prepoznavanja POI, ki poudarjajo značilnosti in resnost okužb, hkrati pa v diagnostični pristop vključujejo tudi neinfekcijske znake, kot so avtoimunost, ekcem, limfoproliferacija in kronično vnetje. Sodobno razumevanje POI se tako od modela dovzetnosti za okužbe usmerja k širšemu konceptu imunske disregulacije.

### UVOD

Prirojene okvare imunosti (POI) so heterogena skupina genetsko pogojenih bolezni, pri katerih je moteno delovanje enega ali več delov imunskega sistema.

Sprva so bile POI prepoznane predvsem kot bolezni s povečanim tveganjem za hude okužbe, danes pa vemo, da vključujejo bistveno širši spekter kliničnih pojavov, kot so avtoimunost, avtoinflamacija, alergijske bolezni, limfoproliferacija in povečano tveganje za maligne bolezni. Po zadnji klasifikaciji Mednarodne zveze imunoloških združenj (IUIS) je opisanih že 508 različnih genov, povezanih z več kot 550 različnimi kliničnimi fenotipi POI (1).

Napredek pri diagnosticiranju je v zadnjem desetletju bistveno spremenil razumevanje teh bolezni. Ključno vlogo pri tem ima razvoj molekularne genetike, predvsem uvedba sekvenciranja naslednje generacije (NGS), ki omogoča hitro in natančno identificiranje genetskih okvar. Genetska diagnostika je omogočila prepoznavanje številnih novih bolezni ter razširila razumevanje povezav med imunskimi motnjami in kliničnimi fenotipi.

Pomemben napredek predstavlja tudi uvedba presejalnih programov za novorojenčke, predvsem za hudo kombinirano imunsko pomanjkljivost (angl. *Severe Combined Immunodeficiency*, SCID), pri kateri zgodnje odkrivanje bistveno izboljša preživetje otrok. Hkrati se razvijajo sodobni klinični pristopi za zgodnje prepoznavanje POI, ki poleg okužb vključujejo tudi neinfekcijskimi pojavi bolezni (2).

Kljub napredku ostaja zgodnje prepoznavanje POI pomemben izziv, saj so klinične slike pogosto heterogene in lahko posnemajo številne pogostejše pediatrične bolezni.

## 10 OPOZORILNIH ZNAKOV

»10 opozorilnih znakov« primarnih imunskih pomanjkljivosti (angl. *Primary Immunodeficiency*, PIP) je pripravila Jeffrey Modell Foundation (JMF) v sodelovanju z mednarodnim strokovnim svetom imunologov v 90. letih prejšnjega stoletja. Nastali so z namenom zgodnejšega diagnosticiranja PIP pri otrocih, saj so številne bolnike ustrezno prepoznali šele po hudih okužbah, trajnih poškodbah organov ali celo smrti (3).

»10 opozorilnih znakov« primarnih imunskih pomanjkljivosti (PIP) je eno najbolj prepoznavnih orodij za zgodnje odkrivanje prirojenih okvar imunosti pri otrocih. Opozorilni znaki vključujejo:

1. najmanj 4 okužbe ušes v enem letu,
2. najmanj 2 težji okužbi sinusov v enem letu,
3. dolgotrajno antibiotično zdravljenje brez ustreznega učinka,
4. najmanj 2 pljučnici v enem letu,
5. zastoj rasti in pridobivanja telesne mase pri dojenčku,
6. ponavljajoče se globoke abscese,
7. dolgotrajno glivično okužbo kože ali sluznic,
8. potrebo po intravenskem antibiotičnem zdravljenju,
9. najmanj 2 invazivni okužbi, vključno s septikemijo,
10. družinsko anamnezo primarne imunske pomanjkljivosti.

Seznam je nastal v času, ko so bile prirojene okvare imunosti prepoznane predvsem kot bolezni ponavljajočih se okužb. Njegova največja prednost je enostavnost uporabe. Pediatrom in družinskim zdravnikom omogoča hitro prepoznavanje otrok, ki potrebujejo nadaljnjo obravnavo, ter pomembno prispeva k večji ozaveščenosti o teh redkih boleznih. Prav zaradi opozorilnih znakov so številni bolniki danes diagnosticirani bistveno prej kot pred dvema desetletjema.

Opozorilni znaki so posebej uporabni pri težjih oblikah bolezni, kot so SCID, agamaglobulinemija ali kronična granulomatozna bolezen, pri katerih so okužbe pogosto izrazite, hude in ponavljajoče se. Vendar ima ta pristop tudi več pomembnih omejitev. Ena največjih je nizka občutljivost (4, 5).

Sodobno razumevanje POI kaže, da številne bolezni niso povezane predvsem z okužbami, temveč z motnjami imunske regulacije. Te bolezni se lahko primarno pokažejo kot avtoimunske citopenije, limfoproliferacija, zgodnja vnetna črevesna bolezen ali hudi alergijski pojavi z ekcemom in eozinofilijo (4, 5).

Takšni bolniki pogosto ne izpolnjujejo opozorilnih znakov JMF in zato lahko ostanejo dolgo neprepoznani.

Druga pomembna omejitev opozorilnih znakov je nizka specifičnost. Veliko zdravih otrok, predvsem v predšolskem obdobju, pogosto zboleva zaradi izpostavljenosti okužbam v kolektivih in nezrelosti imunskega sistema, ko obrambni mehanizmi v telesu še niso popolnoma razviti ali sposobni prepoznati, omejiti in odstraniti povzročiteljev bolezni. Zato lahko številni otroci celo izpolnjujejo posamezne opozorilne znake, ne da bi dejansko imeli POI. To lahko vodi v nepotrebne laboratorijske preiskave, obremenitev specialističnih ambulant in povečano tesnobo staršev.

Poleg tega nimajo vsi opozorilni znaki enake diagnostične vrednosti. Za prepoznavo POI so najbolj napovedni naslednji znaki:

- pozitivna družinska anamneza,
- potreba po intravenskem antibiotičnem zdravljenju,
- zastoj rasti,
- hude invazivne okužbe.

Nasprotno pa imajo posamezne pogoste okužbe dihal bistveno nižjo pozitivno napovedno vrednost (5).

### **Avtoimunski pojavi pri otrocih s prirojenimi okvarami imunosti**

Ob napredku diagnostičnih metod in boljšem razumevanju imunskih mehanizmov ugotavljamo, da avtoimunost predstavlja pomemben del klinične slike POI, zlasti pri otrocih. Številne bolezni se danes ne kažejo več predvsem s ponavljajočimi se okužbami, temveč z motnjami imunske regulacije, pri katerih je avtoimunost lahko prvi ali celo prevladujoči znak bolezni.

Najpogostejši avtoimunski pojavi pri otrocih vključujejo avtoimunske citopenije, enteropatije, endokrinopatije, artritise, vaskulitise in zgodnje sistemske avtoimunske bolezni (6).

Posebej pomembne so avtoimunske citopenije, kot so imunska trombocitopenija, avtoimunska hemolitična anemija ali avtoimunska nevtropenija, saj so pogosto prvi znak POI. Pri otrocih z zgodnjim začetkom bolezni, večlinijskimi citopenijami ali s slabim odzivom na standardno zdravljenje je verjetnost za POI zelo visoka (7, 8).

Avtoimunost pri POI je neposredna posledica motene imunske tolerance, disregulacije limfocitov T in B in drugih obrambnih mehanizmov. Danes je znanih že več kot 100 genetskih okvar, povezanih z avtoimunskimi fenotipi.

Zgodnje prepoznavanje avtoimunskih oblik POI je ključnega pomena, saj omogoča ciljno zdravljenje, preprečevanje zapletov in genetsko diagnosticiranje. V raziskavi slovenskih bolnikov s POI smo ugotovili, da se neinfektivne in nemaligne manifestacije pojavljajo pri 29 % bolnikov s POI. Pri kar 81 % teh bolnikov so bile avtoimunske manifestacije prva prezentacija bolezni (6).

### **Maligne pojavi pri otrocih s prirojenimi okvarami imunosti**

Tudi maligne bolezni so pomembne za POI. Lahko so prvi pojav bolezni, zlasti pri POI z motnjami imunske regulacije, na primer pri kombiniranih imunskih pomanjkljivostih, in pri okvarah popravljalnih mehanizmov DNA, kot sta ataksija-telangiektazija in sindrom poimenovan *Nijmegen breakage syndrome* (9).

Ker ti otroci pogosto nimajo izrazitih okužb in ne izpolnjujejo opozorilnih znakov JMF, se na POI pogosto pomisli šele pozno v diagnostičnem postopku. Na POI moramo pomisliti pri zgodnjem pojavu limfoma, nenavadnih ali ponavljajočih se limfoproliferacijah, hematoloških boleznih, povezanih z okužbo z EBV, in mielodisplastičnih sindromih (10).

Zgodnja prepoznavna vpliva na izbiro zdravljenja, napoved izida maligne bolezni in možnost genetskega svetovanja družini (11).

### **Alergijski pojavi pri otrocih s prirojenimi okvarami imunosti**

Vse pogostejše prepoznan del klinične slike POI so različni alergijski pojavi. Pri številnih otrocih so lahko atopijski dermatitis, hude alergije ali eozinofilija prvi znak okvare imunskega sistema, še preden se pojavijo značilne okužbe.

Pomemben diagnostični izziv je razlikovanje med običajno atopijo in prvimi znaki POI. Na POI moramo posebej pomisliti pri otrocih z zelo zgodnjim začetkom ekcema, trdovratnim atopijskim dermatitisom in alergijskimi manifestacijami v več organih (12, 13).

### **Širše razumevanje prirojenih okvar imunosti**

Za boljše prepoznavanje okužb značilnih za POI se v angleško govorečem prostoru uveljavlja akronim SPUR (angl. *Severe, Persistent, Unusual, Recurrent*), ki poudarja značilnosti in resnost zapletov POI. SPUR zdravnika usmerja k prepoznavanju značilnosti okužb pri POI, ki so hude, dolgotrajne, nenavadne ali se ponavljajo. Tak pristop omogoča boljšo klinično presojo in zmanjšuje pomen števila blažjih okužb, ki so v otroštvu pogoste (14).

Širši pogled ponuja akronim GARFIELD, razvit v Nemčiji, ki vključuje tudi ne-infekcijske pojave bolezni:

G – granulomi (angl. *granulomas*);

A – avtoimunost (angl. *autoimmunity*);

RF – ponavljajoča se vročina (angl. *recurrent fever*);

I – kronično črevesno vnetje (angl. *inflammatory bowel disease*);

E – ekcem (angl. *eczema*);

L – limfoproliferacija (angl. *lymphoproliferation*);

D – kožne bolezni (angl. *diseases of the skin*).

GARFIELD zrcali sodobno razumevanje POI kot bolezni imunske disregulacije in pomaga prepoznati otroke, ki ne izpolnjujejo klasičnih infekcijskih meril. Posebej pomemben je pri otrocih z zgodnjimi avtoimunskimi citopenijami, hudimi alergijskimi fenotipi, limfoproliferacijo ali nepojasnjenimi vnetnimi boleznimi (15).

## ZAKLJUČEK

Sodobno razumevanje POI je v zadnjih letih bistveno presega tradicionalni koncept bolezni ponavljajočih se okužb. Danes vemo, da se številne POI pri otrocih kažejo predvsem z motnjami imunske regulacije, kot so avtoimunost, limfoproliferacija, alergijske bolezni, kronično vnetje ali maligne bolezni. Zaradi tega »10 opozorilnih znakov« JFM, ki so usmerjeni predvsem na okužbe, pogosto ne zadostuje za zgodnje prepoznavanje vseh bolnikov.

Kombinacija konceptov SPUR in GARFIELD pomeni pomemben premik v zgodnjem prepoznavanju POI. Prirojene okvare imunosti pri otrocih danes niso več predvsem bolezni okužb, temveč bolezni imunske disregulacije. Zgodnje prepoznavanje ne-infekcijskih pojavov je ključnega pomena za pravočasno diagnosticiranje in zdravljenje.

## LITERATURA

1. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, Morio T, Picard C, Puel A, Rezaei N, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I, Tangye SG. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun* 2025; 1(1): e20250003.
2. Costagliola G, Peroni DG, Consolini R. Beyond Infections: New Warning Signs for Inborn Errors of Immunity in Children. *Front Pediatr* 2022; 10: 855445.
3. Dosegljivo na <https://www.info4pi.org/information-booth/10-warning-signs/>
4. Dąbrowska A, Grzešek E, Urbańczyk A, Mazalon M, Grzešek G, Styczyński J, Kołtan S. Extended List of Warning Signs in Qualification to Diagnosis and Treatment

- of Inborn Errors of Immunity in Children and Young Adults. *J Clin Med* 2023; 12(10): 3401.
5. Aden A, Jemide I, Islam T, Iakovleva E, Andreeva M, Buonsenso D, et al. Clinical Warning Signs in Detecting Inborn Errors of Immunity in Children: A Diagnostic Accuracy Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2026; 14(4): 920–36.
  6. Blazina Š, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanič N, Jazbec J, Kopač P, Debeljak M, Ihan A, Avčin T. Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency—a Report from the Slovenian National Registry. *J Clin Immunol* 2016; 36(8): 764–73.
  7. Padron GT, Hernandez-Trujillo VP. Autoimmunity in Primary Immunodeficiencies (PID). *Clin Rev Allergy Immunol* 2023; 65(1): 1–18.
  8. Pieniawska-Śmiech K, Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Jutel M. Diagnostic Challenges in Patients with Inborn Errors of Immunity with Different Manifestations of Immune Dysregulation. *J Clin Med* 2022; 11(14): 4220.
  9. Fekrvand S, Abolhassani H, Esfahani ZH, Fard NNG, Amiri M, Salehi H, et al. Cancer Trends in Inborn Errors of Immunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Immunol* 2024; 45(1): 34.
  10. Cheng J, Dávila Saldaña BJ, Chandrakasan S, Keller M. Pediatric lymphoproliferative disorders associated with inborn errors of immunity. *Clin Immunol* 2024; 266: 110332.
  11. Bogaert DJA, Wolfsberger CH, Attarbaschi A, Gathmann J, Warnatz K, Mueller G, et al. Epidemiology and management of malignancies in patients with inborn errors of immunity—An ESID registry study of 19,959 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2026; 157(3): 739–53.
  12. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, Ortega-Martell JA, Radwan N, Aldave JC, Al-Herz W, et al. Allergic manifestations of inborn errors of immunity and their impact on the diagnosis: A worldwide study. *World Allergy Organ J* 2022; 15(6): 100657.
  13. Marbet L, Gujer E, Münger MH, Killian MP, Mauracher AA, Soomann M, et al. Allergic manifestations in inborn errors of immunity: a systematic scoping review. *Front Immunol* 2025; 16: 1666600.
  14. Cornelissen HM, Musekwa EM, Glashoff RH, Esser M, Zunza M, Abraham DR, et al. Peripheral-blood cytopenia, an early indicator of inborn errors of immunity. *Br J Haematol* 2022; 198(5): 875–86.
  15. Dosegljivo na <https://www.altmeyers.org/en/internal-medicine/primary-immunodeficiency-155290>

## PRIDOBLENE MOTNJE IMUNOSTI PRI OTROCIH

*Mojca Zajc Avramovič*

### IZVLEČEK

Sekundarne (pridobljene) imunske pomanjkljivosti pri otrocih so raznolika skupina motenj imunskega sistema, ki nastanejo kot posledica zunanjih dejavnikov in so bistveno pogostejše kot primarne imunske pomanjkljivosti. Njihov klinični pomen se v zadnjih desetletjih povečuje, predvsem zaradi napredka pri zdravljenju kroničnih vnetnih, avtoimunskih in malignih bolezni ter vse širše uporabe imunosupresijskih in bioloških zdravil v medicini. Otroci na imunosupresijski terapiji danes predstavljajo največjo in klinično najpomembnejšo skupino bolnikov s sekundarno imunsko pomanjkljivostjo v razvitem svetu.

Vzroki sekundarnih imunskih pomanjkljivosti pri otrocih vključujejo podhranjenost, hematološke maligne bolezni in njihovo zdravljenje, kronične okužbe, stanja z izgubo beljakovin, presnovne bolezni, genetske sindrome, nedonošenost, kirurške posege, avtoimunske bolezni in njihovo zdravljenje. Med temi dejavniki igra imunosupresijska terapija osrednjo vlogo, saj lahko prizadene različne dele imunskega sistema, odvisno od vrste zdravila, odmerka, trajanja zdravljenja in kombinacij terapij. Posebej izrazita in dolgotrajna imunska okvara se pojavlja pri zdravilih, ki so usmerjena proti celicam B, ter pri kombinirani imunosupresiji.

Klinično se sekundarne imunske pomanjkljivosti najpogosteje kažejo s ponavljajočimi se ali neobičajnimi okužbami, oportunističnimi patogeni, slabšim odzivom na cepljenje ali z dolgotrajnim potekom okužb. Vzorec okužb pogosto odsliskava prizadeti del imunskega sistema in je pomembno vodilo pri diagnosticiranju, zlasti pri otrocih na imunosupresijski terapiji.

Diagnostični pristop temelji na natančni anamnezi z usmerjenim podatkom o jemanju zdravil, kliničnem pregledu ter osnovni in razširjenem laboratorijskem imunološkem diagnosticiranju, kjer je ključnega pomena razlikovanje od primarnih imunskih pomanjkljivosti. Objava vključuje zdravljenje osnovnega vzroka, prilagoditve ali optimizacijo imunosupresijske terapije, preventivne ukrepe, ustrezno cepljenje, protimikrobno profilakso in po potrebi nadomestno zdravljenje z imunoglobulini. Zgodnje prepoznavanje in sistematično spremljanje otrok na imunosupresijski terapiji sta ključnega pomena za zmanjšanje tveganja za resne okužbe in dolgoročne zaplete.

## UVOD

Sekundarne imunske pomanjkljivosti so pridobljene motnje imunskega sistema, ki nastanejo zaradi zunanjih dejavnikov, za razliko od genetsko pogojenih primarnih imunskih pomanjkljivosti. Te motnje so lahko prehodne, reverzibilne ali trajne in prizadenejo tako prirojeno kot pridobljeno imunost (1, 2).

Sekundarne imunske pomanjkljivosti so bistveno pogostejše kot primarne in postajajo naraščajoč klinični problem, zlasti zaradi vse širše uporabe imunosupresijskih zdravil v sodobni medicini. Medtem ko so primarne imunske pomanjkljivosti redke (približno 1 : 10.000 živorojenih), so sekundarne vsaj 30-krat pogostejše. Enotna incidenca zaradi raznolikosti vzrokov ni poznana, vzroki so geografsko zelo različno razporejeni. Globalno je 0,5 % svetovne populacije okužene z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV), 8,2 % jih je kronično podhranjenih, imunosupresijsko terapijo pa v razvitih državah prejema približno 2–6 % odrasle populacije (1–3).

Patofiziološki mehanizmi sekundarnih imunskih pomanjkljivosti so raznoliki in vključujejo:

- zmanjšano tvorbo imunskih celic (zavora kostnega mozga, atrofija priželjca);
- povečano izgubo protiteles ali imunskih celic (enteropatija, nefropatija);
- moteno funkcijo imunskih celic (presnovne motnje, imunosupresijska zdravila);
- neravnovesje citokinov in imunske regulacije;
- aktivacijo hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi (podhranjenost, kronični stres).

Mehanizmi se večkrat tudi prepletajo (1).

V prispevku najprej prikažemo različne vzroke sekundarnih imunskih pomanjkljivosti, njihovo prepoznavanje in obravnavo, nato pa natančneje predstavimo imunosupresijska zdravila v otroški revmatologiji in njihove učinke ter spremljanje bolnikov, ki prejemajo ta zdravila.

## VZROKI SEKUNDARNIH IMUNSKIH POMANJKLJIVOSTI PRI OTROCIH

### Podhranjenost

Podhranjenost je najpogostejši vzrok sekundarne imunske pomanjkljivosti na svetu in prizadene do 50 % populacije v nekaterih revnejših skupnostih (1, 3, 4). Beljakovinsko-energijska podhranjenost in pomanjkanje mikrohranil imata raznolike učinke na imunski sistem (5).

Imunološki učinki podhranjenosti vključujejo: atrofijo limfnega tkiva, zlasti priželjca (timusa), kar vodi do zmanjšane proizvodnje T-celic, moteno funkcijo fagocitov in zmanjšano tvorbo beljakovin komplementa, zmanjšano sekrecijo protiteles IgA v črevesju in moteno črevesno pregrado, zmanjšan odziv na cepljenje pri hudi podhranjenosti (pri zmerni podhranjenosti se odziv ohrani) ter premik citokinskega profila proti

Th2 odgovoru. Pomembno je, da sta preiskavi števila levkocitov in limfocitov običajno normalni, ravni imunoglobulinov, zlasti IgA, pa so lahko celo povišane (5, 6).

Pomanjkanje posameznih mikrohranil ima specifične učinke glede na vlogo le-teh:

- cink: kritičen za funkcijo T-celic, priželjca (timusa) in hematopoeze;
- selen: pomemben antioksidant;
- železo: potrebno za proliferacijo limfocitov;
- baker: vpliva na fagocitozo;
- vitamini A, C, E, B6: antioksidanti in kofaktorji pri regulaciji citokinov;
- vitamin D: pomemben za aktiviranje imunskega sistema;
- folna kislina: potrebna za delitev celic (5, 7).

Otroci so tako bolj dovzetni za vse vrste okužb – in sicer bakterijskih, virusnih in parazitskih okužb. Pri tem pogosto pride do kroničnih okužb, ki nadalje slabijo imunski sistem. Motnja je običajno odpravljiva po korekciji prehranskega stanja. Imunska funkcija se običajno popravi po ustreznem prehranskem zdravljenju. Čas do okrevanja je odvisen od resnosti in trajanja podhranjenosti (5–7).

### **Imunosupresijska zdravila**

Imunosupresijska zdravila so vse pomembnejši vzrok sekundarnih imunskih pomanjkljivosti. Uporaba imunosupresijskih zdravil narašča, zlasti zaradi širše uporabe bioloških zdravil v revmatologiji, nevrologiji in onkologiji, povečanega števila presaditev solidnih organov in krvotvornih matičnih celic, daljšega preživetja bolnikov z malignimi boleznimi in kroničnimi vnetnimi stanji. V razvitih državah približno 2,8–6,2 % odrasle populacije prejema imunosupresijsko ali imunomodulacijsko terapijo (8). Pri otrocih imamo podatek za naraščajočo uporabo bioloških zdravil v ZDA; leta 2004 je približno 6 od 1.000 otrok prejelo biološka zdravila, leta 2022 pa že skoraj 20 od 1.000 otrok, kar je več kot trikratno povečanje v tem obdobju (9).

Najpogostejše indikacije za imunosupresijsko terapijo pri otrocih so revmatske bolezni, zlasti juvenilni idiopatski artritis, kronična vnetna črevesna bolezen, nefrotski sindrom, presaditev organov in maligne bolezni. Imunosupresijska zdravila lahko vplivajo na vse dele imunskega sistema, pri čemer je funkcija znana vnaprej. Zaradi pomembnosti se ta vzrok podrobneje obravnava v ločenem prispevku.

### **Hematološke maligne bolezni in njihovo zdravljenje**

Hematološke maligne bolezni so pomemben vzrok sekundarne imunske pomanjkljivosti pri otrocih, saj prizadenejo imunski sistem na več ravneh hkrati, in sicer neposredno (z boleznijo samo) kot posredno (z zdravljenjem). Povzročijo: zavoro kostnega mozga, zmanjšano tvorbo protiteles, moteno funkcijo B-celic in T-celic (1, 2, 10). Dodatno imunosupresijo povzroča kemoterapija, ki povzroči globoko in dolgotrajno

imunosupresijo, ki se razlikuje glede na vrsto in intenzivnost zdravljenja. Okrevanje imunskega sistema po kemoterapiji je počasno in nepopolno. Celo ob koncu zdravljenja imajo lahko bolniki določeno stopnjo imunske disfunkcije, ki vztraja tudi 6 mesecev po zaključenem zdravljenju: levkopenijo, hipogamaglobulinemijo, subterapevtske cepilne titre, abnormalne ravni limfocitnih podskupin, zmanjšano ali odsotno funkcijo NK-celic in spremenjeno proliferacijo limfocitov (11). Okrevanje spominskih B- in T-celic je počasnejše od okrevanja naivnih celic in lahko traja 2-5 let po koncu zdravljenja. Ena četrtina preživelih po ozdravljenem otroškem raku nima več cepilnih titrov za vsaj eno bolezen, ki jo preprečujemo s cepljenjem (12). Tudi to področje je natančneje opisano v ločenem prispevku.

### Kronične okužbe

Kronične okužbe lahko neposredno prizadenejo celice imunskega sistema ali motijo imunske odzive preko kroničnega vnetja in imunomodulacije (2, 4).

### Okužba z virusom HIV

Okužba s HIV je najbolj znana in najbolj proučena sekundarna imunska pomanjkljivost (4, 13). Virus neposredno okuži in uniči CD4+ T-celice, ki so ključni koordinatorji imunskega odziva, kar vodi do napredujočega upada celične in humoralne imunosti. HIV najprej okuži aktivirane CCR5-ekspresirajoče spominske in efektorske CD4+ T-celice, zlasti v črevesni lamini proprijii, kjer prihaja do masivnega uničenja že v akutni fazi okužbe. Nato povzroča kronično imunsko aktivacijo in vnetje, ki dodatno prispevata k izgubi CD4+ T-celic. Slednje postanejo bodisi tarče virusa bodisi so apoptotične. Deplecija CD4+ T-celic v črevesju vodi do oslabitve črevesne pregrade, mikrobne translokacije in sistemskega vnetja, kar ustvari začarani krog nadaljnje imunske disfunkcije. Brez zdravljenja CD4+ T-celice progresivno upadajo in razvija se sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (angl. *acquired immune deficiency syndrome*, AIDS) z oportunističnimi okužbami, malignimi boleznimi in drugimi zapleti (4, 13).

Posebnosti okužbe z virusom HIV pri otrocih:

- CD4 vrednosti pri zdravih dojenčkih so bistveno višje kot pri odraslih in se postopno znižujejo do odraslih vrednosti do 5. leta starosti, kar je treba upoštevati pri interpretiranju rezultatov.
- Zgodnji začetek antiretrovirusne terapije (ART) je ključnega pomena za optimalno imunsko okrevanje: dojenčki, zdravljeni zgodaj, imajo zmanjšano imunsko aktivacijo, večje okrevanje CD4 celic in razširjene naivne CD4 T-celice.
- Otroci z višjim izhodiščnim CD4 odstotkom in nižjo starostjo ob začetku ART bolje imunsko okrevajo. Vertikalno okuženi otroci, ki ostanejo brez ART po 10. letu starosti, verjetno nikoli ne bodo normalizirali števila celic CD4, ne glede na CD4 ob začetku zdravljenja.

- Slab imunski odziv kljub virološki supresiji je redek pri otrocih (12 % po 1 letu, 7 % po 2 letih, 3 % po 3 letih virološke supresije), vendar je povezan s 4-krat povečanim tveganjem za AIDS ali smrt (4, 13).

## Druge kronične virusne okužbe

### *Virus Epstein-Barr*

Virus Epstein-Barr (EBV) je vseprisotni herpesvirus, ki okuži B-celice in vzpostavi doživljenjsko latenco. Čeprav primarna okužba pri otrocih običajno poteka brez simptomov ali kot blaga bolezen, ima EBV pomembne imunomodulacijske učinke. Kronična EBV okužba povzroča vztrajno antigensko stimulacijo, ki vodi do povečane ekspresije zaviralnih receptorjev na T- in NK-celicah (PD-1, LAG-3, TIM-3, CTLA-4), kar zmanjša njihovo proliferacijo, tvorbo citokinov in citotoksičnost, kar so značilnosti imunske izčrpanosti (angl. *immune exhaustion*) (14, 15). EBV tudi modulira citokine, zlasti zavira tvorbo TNF-alfa in stimulira IL-10, kar še dodatno moti imunski nadzor. Oba virusa (EBV in CMV) tvorita virusni homolog človeškega IL-10, ki povzroča splošno supresijo imunskega odziva in povečuje dovzetnost za druge okužbe (14–16).

### *Citomegalovirus*

Citomegalovirus (CMV) je herpesvirus, ki povzroča klinično blago bolezen pri zdravih otrocih, vendar lahko pri imunosuprimiranih otrocih povzroči resno obolevnost in celo smrtnost (16, 17). CMV vzpostavi latenco in se reaktivira, kadar je imunski sistem oslabiljen; to reaktiviranje je odgovorno za večino klinično pomembnih zapletov pri imunosuprimiranih otrocih, vključno z bolniki z rakom in po presaditvi krvotvornih matičnih celic. CMV tudi spreminja sestavo T-celičnega kompartmenta: CMV-seropozitivni posamezniki imajo povečano število pozno diferenciranih efektorskih spominskih T-celic (TemRA), kar je fenotip, ki je sicer značilen za staranje imunskega sistema. Pri mladih in srednje starih odraslih s CMV in EBV okužbo hkrati je bil opisan imunski fenotip, podoben starostnemu (imunosenescenca), kar kaže na sinergistični učinek obeh virusov na staranje imunskega sistema (14, 16, 17).

### *Virus ošpic*

Virus ošpic povzroča tako akutno imunosupresijo kot tudi imunsko amnezijo. Virus ošpic prednostno okuži in uniči CD45RA- spominske limfocite T in folikularne B-limfocite, kar vodi do masivne deplecije teh populacij in pripelje do takojšnje limfopenije, ki se odslikava v nekaj tednov trajajoči imunosupresiji. Limfopenija sama po sebi je sicer v izvidih vidna le kratek čas, saj se hkrati močno razmnožijo za ošpice specifični limfociti, ki jo prikrijejo. Po drugi strani imunska amnezija traja več mesecev do celo let po okužbi. Pride do izgube spominskih B- in T-celic, zaradi katerih otrok izgubi predhodno pridobljeno imunost proti boleznim, ki jih je že prebolel ali proti katerim

je bil cepljen. Klinično imajo tako otroci po ošpicah povečano tveganje za resne sekundarne okužbe, zlasti pljučnico, ošpice pa so povezane s pomembno smrtnostjo. Imunska amnezija po ošpicah je tudi eden od argumentov za vzdrževanje visokih stopenj precep-ljenosti proti ošpicam, saj cepljenje ne ščiti le pred ošpicami samimi, temveč tudi pred izgubo predhodno pridobljene imunosti (18, 19).

### **Stanja z izgubljanjem beljakovin**

Pri stanjih z izgubljanjem beljakovin pride do neselektivne izgube plazemskih proteinov, kar vključuje imunoglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE), komponente komple-menta (C3, C4, faktor B, properdin), albumin in faktorje strjevanja krvi. Pri enteropa-tiji z izgubo beljakovin se izgubljajo tudi limfociti. Poleg plazemskih se izgubljajo tudi druge beljakovine, kot so transferin (prenaša železo), ceruloplazmin (prenaša baker), fibronektin in alfa-1 antitripsin (1, 2).

Najpogostejša takšna stanja so:

- enteropatija z izgubljanjem beljakovin: kronična vnetna črevesna bolezen, celiakija, okužbe prebavil, lokalni vaskulitis črevesja);
- nefrotski sindrom: izguba imunoglobulinov preko ledvic (najbolj se izgubljajo pro-titelesa IgG);
- opekline: izguba beljakovin preko kože (najbolj uhajajo imunoglobulini in beljako-vine komplementa) (1, 2).

### **Presnovne bolezni in genetski sindromi**

Sladkorna bolezen, uremija, jetrna ciroza in različni genetski sindromi (Downov sindrom, DiGeorgeov sindrom) lahko povzročijo sekundarne imunske pomanjkljivosti (1, 2).

### **Nedonošenost**

Nedonošeni novorojenčki imajo nezrel imunski sistem: z zmanjšanimi ravnmi protiteles, nezrelimi fagociti in zmanjšano proizvodnjo citokinov. Donošeni dojenčki imajo prav tako drugačen imunski sistem, ki je prilagojen specifičnim potrebam zgo-dnjega življenjskega obdobja (toleranca do komenzalnih bakterij, zaščita pred pretira-nim vnetnim odzivom). Dovzetnejši so zlasti za bakterijske (inkapsulirane bakterije) in virusne okužbe (2).

### **Kirurški posegi**

Kirurški posegi, ki posegajo v organe imunskega sistema, vplivajo na imunsko funkcijo. Najpomembnejša taka posega sta timektomija in splenektomija. Timektomija se opravi ob operacijah srca pri otrocih in vodi v zmanjšano tvorbo in diferenciacijo

T-celic. Je prehodna okvara, saj funkcijo priželjca sčasoma prevzamejo drugi limfni organi.

Splenektomija se največkrat opravi zaradi poškodb vranice. Vodi v povečano tveganje za okužbe z inkapsuliranimi bakterijami (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) (1, 2, 4).

### KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN VZORCI OKUŽB

Sekundarne imunske pomanjkljivosti se najpogosteje kažejo z okužbami z značilnim vzorcem:

- ponavljajoče se okužbe (sinopulmonalne, gastrointestinalne, kožne);
- okužbe z oportunističnimi patogeni (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, atipične mikobakterije);
- kronične okužbe, ki se ne odzivajo na standardno zdravljenje;
- neobičajne okužbe ali okužbe z neobičajnimi organizmi;
- slab odziv na cepljenje (1, 2, 4, 20).

Vzorec okužb lahko nakaže, katera komponenta imunskega sistema je prizadeta. Bakterijske okužbe (zlasti z inkapsuliranimi bakterijami) lahko opozarjajo na pomanjkljivost protiteles, komplementa ali fagocitov. Virusne in glivične okužbe nas usmerijo v pomanjkljivost T-celic. Okužbe z inkapsuliranimi bakterijami se pojavijo pri aspleniji ali hiposplenizmu. Pri kombinirani imunosupresiji bolniki zbolijo z oportunističnimi okužbami (20).

### DIAGNOSTIČNI IN TERAPEVTSKI PRISTOP

Anamneza in klinični pregled sta ključnega pomena in vključujeta:

- podrobno zdravstveno anamnezo (zdravila, bolezni, kirurški posegi);
- družinsko anamnezo;
- prehransko anamnezo;
- opravljena cepljenja;
- anamnezo potovanja in izpostavljenosti;
- vzorec in pogostost okužb.

Laboratorijska diagnostika:

- kompletna krvna slika z diferencialno belo krvno sliko;
- raven serumskih imunoglobulinov (IgG, IgA, IgM, IgE);
- subpopulacije limfocitov (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56);
- komplementni sistem (aktivacija po klasični in alternativni poti);
- specifična protitelesa proti cepivom (tetanus, difterija, pnevmokoki);

- dodatne preiskave po potrebi: funkcijski testi limfocitov, odziv na cepljenje (proteinska in polisaharidna antigena), genetsko testiranje (za izključitev primarnih imunskih pomanjkljivosti), preiskave za HIV, hepatitis B in C.

Pomembno je tudi razlikovanje od primarnih imunskih pomanjkljivosti, saj lahko primarne imunske pomanjkljivosti prispevajo k avtoimunosti, malignim boleznim in zapletom po zdravljenju (1, 4–10).

### **Obravnavanje sekundarnih imunskih pomanjkljivosti**

Obravnavanje sekundarnih imunskih pomanjkljivosti vključuje zdravljenje osnovne bolezni, preventivne ukrepe, protimikrobno profilakso, nadomestno zdravljenje z imunoglobulini ter zgodnje prepoznavanje in zdravljenje okužb. Preventivni ukrepi vključujejo dopolnitev cepilnega programa v skladu z nacionalnim programom cepljenja (pred začetkom imunosupresije), izogibanje živim oslabiljenim cepivom med imunosupresijo in higienske ukrepe za izogibanje okužbam. Protimikrobna profilaksa je glede na vrsto pričakovanih okužb lahko antibiotična, protiglivična in/ali protivirusna profilaksa. Zanj se odločimo pri dolgotrajnih pomanjkljivostih ali visokem tveganju.

Indikacije za nadomestno zdravljenje z imunoglobulini so vrednosti IgG < 5 g/l z dokumentiranimi okužbami, dokazana neodzivnost na cepljenje, ponavljajoče se resne bakterijske okužbe kljub antibiotični profilaksi in dolgotrajno zmanjšanje protiteles IgG po prenehanju zdravljenja (3).

## **IMUNOSUPRESIJSKA ZDRAVILA V PEDIATRIČNI REVMATOLOGIJI**

Imunosupresijska terapija je ključnega pomena za zdravljenje revmatskih bolezni, posebej velikemu razmahu pa smo priča v zadnjih desetletjih z uvedbo bioloških zdravil. Prvo biološko zdravilo za juvenilni idiopatski artritis (JIA), etanercept, je bilo odobreno leta 1999, od takrat pa se je spekter razpoložljivih zdravil znatno razširil (21, 22). Splošna priporočila za obravnavo otrok na imunosupresijski terapiji so predstavljena v Tabeli 1.

*Tabela 1. Splošna priporočila za preventivo in ukrepanje pri otrocih, ki prejemajo imunosupresijsko terapijo.*

<b>SPLOŠNA PRIPOROČILA ZA PREVENTIVO IN UKREPANJE</b>	
<b>Pred začetkom imunosupresijske terapije:</b>	
1.	Presejanje za okužbe:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tuberkuloza (tuberkulinski test ali IGRA);</li> <li>• hepatitis B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) – po presoji;</li> <li>• hepatitis C – po presoji;</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV – po presoji.</li> </ul>
2. Cepljenje:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pričetka nujnega zdravljenja nikoli ne odložimo zaradi cepljenja.</li> <li>• Nadaljujemo cepljenje glede na nacionalni program cepljenja.</li> <li>• Inaktivirana cepiva: <ul style="list-style-type: none"> <li>• živa oslabljena cepiva: vsaj 4 tedne pred začetkom imunosupresije – OMR in norice, kolikor jih bolnik ni prebolel;</li> <li>• cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (PCV13/15/20 + PPSV23);</li> <li>• vsako leto cepljenje proti gripi;</li> <li>• herpes zoster pri inhibitorjih JAK pri bolnikih, starejših od 18 let.</li> </ul> </li> </ul>
3. Imunološki testi: imunoglobulini, subpopulacije limfocitov (zlasti pred terapijo z rituksimabom in MMF).
<b>Med zdravljenjem:</b>
1. Monitoriranje:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• imunoglobulini (zlasti pri terapiji z rituksimabom, MMF);</li> <li>• krvna slika (nevtropenija, pancitopenija);</li> <li>• klinični znaki okužbe.</li> </ul>
2. Protimikrobna profilaksa:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pneumocystis jirovecii</i>: trimetoprim-sulfametoksazol pri visokih odmerkih kortikosteroidov, ciklofosfamidu, rituksimabu;</li> <li>• protiglivna profilaksa: individualno pri dolgotrajni glukokortikoidni in kombinirani terapiji;</li> <li>• protivirusna profilaksa: po individualni presoji;</li> <li>• hepatitis B: antivirusna profilaksa pri HBsAg-pozitivnih bolnikih.</li> </ul>
3. Cepljenje v času zdravljenja izvajamo v obdobju neaktivne bolezni:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cepljenje z mrtvimi cepivi: dovoljena vsa mrtva cepiva; otrok, ki prejemajo rituksimab, ne cepimo; lahko jih po potrebi pasivno zaščitimo proti tetanusu;</li> <li>• cepljenje z živimi cepivi: se mu izogibamo; če je tveganje okužbe večje od tveganja cepljenja, lahko otroci prejmejo 2. odmerek OMR in cepivo proti noricam med prejetjem nizkega odmerka glukokortikoidov, MTX, zaviralcev TNF, IL-1 in IL-6;</li> <li>• cepljenju proti rumeni mrzlici se izogibamo pri vseh otrocih na imunosupresijski terapiji.</li> </ul>
4. Cepljenje stikov v gospodinjstvu: vsa starostno primerna cepiva, vključno z živimi oslabljenimi cepivi.

<b>Ob okužbi:</b>
1. Prekinitvev imunosupresijskega zdravlila med aktivno okužbo.
2. Aktivno iskanje in zdravljenje možnih povzročiteljev.
3. Upoštevanje možnosti oportunističnih okužb.
4. Pri IL-6 inhibitorjih: upoštevanje, da so lahko vročina in CRP odsotni.
<b>Ob stiku z virusom VZV:</b>
1. Izpostavljenost noricam pri bolnikih, ki noric niso preboleli ali niso bili cepljeni: Varicella-zoster imunoglobulin (VZIG) v 96 urah po izpostavljenosti.
2. Aktivna okužba: zdravljenje z aciklovirjem, prekinitvev imunosupresije.
<b>Ob operaciji:</b>
1. Ocena tveganja za okužbo, optimizacija imunosupresijske terapije.
2. Ob operaciji: razmisliti o začasni prekinitvi nekaterih imunosupresijskih zdravil (individualna odločitev).
<b>Po prenehanju zdravljenja:</b>
1. Živa cepiva se lahko dajejo brez zadržkov: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-3 mesece po zaviralcih TNF-<math>\alpha</math>, IL-1/IL-6, abataceptu, JAK inhibitorjih – smernice dopuščajo cepljenje z 2. odmerkom OMR in cepljenje proti noricam pri določenih bolnikih že med zdravljenjem (glej zgoraj).</li> <li>• 3-6 mesecev po rituksimabu (po B-celični repopulaciji).</li> </ul>
2. Nadaljevanje monitoriranja imunoglobulinov po rituksimabu in MMF.

## Glukokortikosteroidi

Glukokortikosteroidi (GKS) imajo širok spekter imunosupresijskih učinkov, ki prizadenejo tako prirojeno kot pridobljeno imunost. Imunosupresija pri GKS je jasno odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja, pri čemer tveganje za okužbe narašča stopenjsko z višanjem odmerka. Zato se priporoča uporabljati najnižji učinkovit odmerek za najkrajši možni čas ter aktivno spremljati bolnike za znake okužbe (3, 23, 24).

Splošno velja, da odmerki  $\geq 1$  mg/kg/dan (ali  $\geq 30$  mg/m<sup>2</sup>/dan) pomenijo visoko stopnjo imunosupresije, medtem ko pa gre pri odmerkih  $< 0,5$  mg/kg/dan za nižje tveganje, čeprav je potrebna individualna ocena (23–25).

### *Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

GKS zavirajo aktiviranje T-limfocitov z zmanjšanjem proliferacije, tvorbe limfokinov in migracije. Povzročajo CD4+ T-celično limfopenijo, ki je najpogostejša imunska okvara pri kronični uporabi. Zavirajo tudi funkcijo nevtrofilcev (fagocitoza, oksidativni izbruh, kemotaksa), monocitov in makrofagov ter zmanjšujejo tvorbo protivnetnih citokinov (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Povzročajo premik iz Th1 v Th2 citokinski odziv, kar oslabi

obrambo proti znotrajceličnim patogenom in glivam. Tudi krajše obdobje prejetanja GKS lahko povzroči prehodno znižanje IgG, ki lahko traja več tednov po prenehanju zdravljenja. T-celice so prizadete zelo zgodaj v zdravljenju (že v prvem tednu), medtem ko se znižanje B-celic pojavi pozneje, vendar vztraja tudi po prenehanju zdravljenja (23).

#### *Pričakovane okužbe*

Oportunistične okužbe, zlasti s *Pneumocystis jirovecii*, tuberkuloza, invazivne glivične okužbe (aspergiloza, kandidoza), reaktivacija herpesvirusov (HSV, VZV), strongiloidoza. Težak potek ima lahko že prva okužba s herpesvirusi. Posebno opozorilo je potrebno pri prvi okužbi z virusom noric, saj lahko poteka fulminantno in lahko ogroža življenje (23, 25, 26).

#### *Trajanje imunosupresije*

Imunosupresija je odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja. T-celična limfopenija se pojavi že v prvem tednu zdravljenja in se hitro popravi po zmanjšanju odmerka. Učinki na B-celice in imunoglobuline lahko vztrajajo do 3 mesece po prenehanju zdravljenja.

#### *Preventivni ukrepi*

- profilaksa proti *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim-sulfametoksazol) pri visokih odmerkih (> 30 mg prednizona/dan ali  $\geq 2$  mg/kg/dan) za > 4 tedne ali pri zmernih odmerkih ( $\geq 15$  mg/dan) za  $\geq 8$  tednov;
- presejanje za tuberkulozo, hepatitis B, HIV še pred začetkom zdravljenja;
- presejanje za strongiloidozo pri bolnikih iz endemskih območij;
- cepljenje proti pnevmokoku, gripi, noricam (23, 24, 26).

### **Metotreksat**

#### *Mehanizem imunomodulacije*

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki zavira sintezo DNA in celično replikacijo. Pri nizkih odmerkih, ki se uporabljajo v revmatologiji, deluje predvsem imunomodulatorno: zmanjšuje proliferacijo aktiviranih T-celic, vpliva na citokinsko proizvodnjo in zmanjšuje število tranzicijskih B-celic ter ravni imunoglobulinov. Deluje tudi prek inhibicije poti JAK/STAT (27, 28).

### *Pričakovane okužbe*

Resne okužbe so navadno redke. Najpogostejše so virusne okužbe dihal, bakterijske okužbe kože in mehkih tkiv (27, 29, 30).

### *Trajanje imunomodulacije*

Imunomodulacija je reverzibilna po prenehanju zdravljenja. Kostna supresija se običajno pojavi v prvih 4-6 tednih zdravljenja in je reverzibilna.

### *Preventivni ukrepi*

Folna kislina (1 mg/dan ali 6 dni/teden) za zmanjšanje neželenih učinkov. Izogibamo se hkratni uporabi trimetoprim-sulfametoksazola (interakcija s folatnim metabolizmom) (27).

## **Mikofenolat mofetil**

### *Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

Mikofenolat mofetil (MMF) zavira encim inozin-5'-monofosfat dehidrogenazo, ki je izražen predvsem v limfocitih. Ker so limfociti odvisni od sinteze purinov *de novo* in ne morejo uporabljati alternativnih poti, je MMF selektivni zaviralec B-celic, CD4+ in CD8+ T-celic ter dendritičnih celic.

### *Pričakovane okužbe*

Povečano je tveganje za virusne okužbe (CMV, EBV) in bakterijske okužbe, izjemno redko pa je bila opisana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (31).

### *Trajanje imunosupresije*

Pri otrocih z revmatskimi boleznimi je bilo ugotovljeno statistično značilno znižanje IgG, pri čemer je 24 % otrok razvilo protitelesno imunsko okvaro. Ker hipogamaglobulinemija lahko vztraja tudi po prenehanju zdravljenja, je potrebno spremljanje imunoglobulinov tudi po ukinitvi zdravila (31).

### *Preventivni ukrepi*

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti imunološke teste (imunoglobulini, subpopulacije limfocitov), med zdravljenjem pa spremljati raven serumskih imunoglobulinov.

**Azatioprin***Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

Azatioprin je predstopnja merkaptopurina, ki zavira sintezo DNA z inhibicijo purinskega metabolizma. Najbolj prizadene proliferajoče se celice, kot so T-celice in B-celice, saj moti njihovo funkcijo in funkcijo antigen-predstavitvenih celic.

*Pričakovane okužbe*

Virusne okužbe, bakterijske okužbe, PML (izjemno redko).

*Trajanje imunosupresije*

Je reverzibilna po prenehanju zdravljenja, kar je odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja (32).

**Ciklofosamid***Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

Ciklofosamid je alkilirajoče sredstvo, ki poškoduje DNA in povzroča citotoksične učinke na hitro deleče se celice, vključno z limfociti. Povzroča levkopenijo in limfopenijo (32, 33).

*Pričakovane okužbe*

Zaradi nevtropenije je visoko je tveganje za bakterijske okužbe in glivične okužbe, zlasti s *Pneumocystis jirovecii*.

*Trajanje imunosupresije*

Odvisno je od skupnega odmerka. Levkopenija je običajno prehodna.

*Preventivni ukrepi*

Profilaksa proti okužbi z glivo *Pneumocystis jirovecii* je obvezna pri kombinaciji s kortikosteroidi (32).

**Zaviralci kalcinevrina (ciklosporin, takrolimus)***Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

Zavirajo kalcinevrin in s tem signalno transdukcijo, ki jo sproži aktiviranje T-celičnega receptorja. Zavirajo tvorbo IL-2 in aktivacijo T-celic. Ciklosporin zmanjšuje ravni Th2-, Th22- in nekaterih Th17-povezanih molekul (32, 34).

*Pričakovane okužbe*

Virusne okužbe (CMV, EBV), bakterijske okužbe, glivične okužbe (32, 34).

*Trajanje imunosupresije*

Je reverzibilna po prenehanju zdravljenja.

**Zaviralci TNF- $\alpha$  (etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab, certolizumab)***Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

TNF- $\alpha$  je citokin ključnega pomena za obrambo proti znotrajceličnim patogenom, zlasti mikobakterijam in glivam. Zaviralci TNF- $\alpha$  zavirajo tvorbo in vzdrževanje granulomov, ki so ključnega pomena za omejevanje mikobakterijskih okužb (35–37).

*Pričakovane okužbe*

- Mikobakterijske okužbe – tuberkuloza (reaktivacija latentne TB), netuberkulozne mikobakterije;
- glivične okužbe – možne so histoplazmoza, kokcidioidomikoza, aspergiloza;
- virusne okužbe – nevarno je, da se reaktivira hepatitis B in virusa herpes zoster in HSV;
- bakterijske okužbe so pogostejše kot pri splošni populaciji.

Pri otrocih so najpogostejše okužbe blage in virusne etiologije. Hude bakterijske in glivične okužbe so redkejšje in pogosto povezane s sočasno potekajočo imunosupresijsko terapijo.

*Trajanje imunosupresije*

Zaviralci TNF- $\alpha$  imajo različno razpolovno dobo (etanercept ~4 dni, adalimumab ~14 dni, infliksimab ~8–10 dni). Po prenehanju zdravljenja se imunska funkcija povrne v nekaj tednih do mesecih (35–37). Živim cepivom se izogibamo v času zdravljenja in jih načelno apliciramo 1–3 mesece po prenehanju zdravljenja. Novejše raziskave kažejo, da je cepljenje z drugim odmrzkom OMR in cepljenje proti noricam ob biološki terapiji varno in tudi smernice to dopuščajo, upoštevajoč tveganje za okužbo pri posameznem bolniku (38).

*Preventivni ukrepi*

- Presejanje za tuberkulozo z RTG prsnega koša, tuberkulinskim testom ali testom sproščanja interferina gama (angl. *interferon gamma release assay*, IGRA) pred začetkom zdravljenja, zdravljenje latentne tuberkuloze pa pred uvedbo zaviralca TNF- $\alpha$ .
- Presejanje za hepatitis B in antivirusna profilaksa pri HBsAg-pozitivnih bolnikih.
- Cepljenje, kolikor bolezen to dopušča, z inaktiviranimi cepivi vsaj 2 tedna pred začetkom, z živimi cepivi vsaj 4 tedne pred začetkom.
- Letno cepljenje proti gripi.
- Cepljenje proti pnevmokoku (PCV13 + PPSV23).

**Zaviralci IL-1 (anakinra, kanakinumab)***Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

IL-1 je citokin ključnega pomena za vnetni odziv in obrambo proti bakterijskim okužbam. Ta zdravila zavirajo signalizacijo IL-1, kar zmanjšuje vnetni odziv (36, 39).

*Pričakovane okužbe*

Podatki iz nemškega registra BIKER kažejo, da je pri inhibitorjih IL-1 višja stopnja okužbe kot pri zaviralcih TNF- $\alpha$ . Pojavljajo se bakterijske okužbe, zlasti dihal in kože, povzročene z bakterijama *Streptococcus pneumoniae* in *Staphylococcus aureus*. Oportunistične okužbe so redkejše. Pride lahko do reaktiviranja herpesvirusnih okužb, redkeje pa do reaktiviranja tuberkuloze (40).

*Trajanje imunosupresije*

Ker ima anakinra kratko razpolovno dobo (~4–6 ur), se imunska funkcija hitro povrne po prenehanju zdravljenja. Kanakinumab najvišjo serumsko koncentracijo doseže po 7 dneh, razpolovna doba pa znaša 26 dni.

**Zaviralci IL-6 (tocilizumab, sarilumab)***Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

IL-6 je citokin ključnega pomena za odziv akutne faze in diferenciacijo B-celic. Zaviralci IL-6 zavirajo nastanek CRP in drugih proteinov akutne faze, kar lahko zakrije klinične znake okužbe (odsotnost vročine, normalen CRP).

*Pričakovane okužbe*

Podobno kot pri zaviralcih IL-1 je pri zaviralcih IL-6 višja stopnja okužb kot pri zaviralcih TNF- $\alpha$  (IR 16,7 vs. 8,7 na 100 osebo-let za pogoste okužbe). Pojavljajo se bakterijske okužbe zgornjih in spodnjih dihal, lahko tudi okužbe sečil. Pride lahko do reaktiviranja herpesvirusnih okužb, redkeje do reaktiviranja tuberkuloze.

*Trajanje imunosupresije*

Tocilizumab ima razpolovno dobo ~11-13 dni. Imunska funkcija se povrne v nekaj tednih po prenehanju zdravljenja.

*Posebna opozorila*

Zaradi zaviranja akutnega faznega odziva je potrebna povečana pozornost pri oceni okužb – nevarna je tako imenovana “tiha sepsa”, saj sta vročina in povišani CRP lahko odsotna (36, 39, 40).

**Zaviralci kostimulacije T-celic (abatacept)***Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

Abatacept zavira kostimulacijo T-celic z vezavo na CD80/CD86 na antigen-predstavitvenih celicah, kar preprečuje aktiviranje T-celic preko CD28.

*Pričakovane okužbe*

Pri abataceptu je nižje tveganje za okužbe kot pri zaviralcih TNF- $\alpha$  in IL-1/IL-6 inhibitorjih. Poveča se tveganje za okužbe zgornjih in spodnjih dihal z običajnimi povzročitelji, tako virusnimi kot bakterijskimi. Tveganje za resnejše in oportunistične okužbe pa je manjše.

*Trajanje imunosupresije*

Razpolovna doba ~13 dni. Imunska funkcija se povrne v nekaj tednih po prenehanju zdravljenja (40–42).

**Rituksimab (anti-CD20)***Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

Rituksimab se veže na CD20 antigen na površini pre-B-celic, zrelih B-celic in spominskih B-celic ter povzroča njihovo lizo. Plazmociti, ki ne izražajo CD20, niso neposredno prizadeti, vendar se lahko podaljša hipogamaglobulinemija zaradi pomanjkanja prekursorov celic (3, 43, 44).

*Pričakovane okužbe*

- Bakterijske okužbe (zlasti pri hipogamaglobulinemiji);
- virusne okužbe: reaktiviranje hepatitisa B, progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), enterovirus;
- *Pneumocystis jirovecii* (3, 44).

*Trajanje imunosupresije*

- Gre za ključno razliko pri rituksimabu kot pri drugih bioloških zdravilih;
- B-celična deplecija traja 6–9 mesecev v periferni krvi, mediana časa do repopulacije pri otrocih je ~166 dni (5,5 mesecev);
- CD19+/CD20+ celice – normalizacija nastopi povprečno v 9 mesecih; polovica otrok pa ima še vedno nizke vrednosti po 1 letu;
- CD27+ spominske B-celice – repopulacija nastopi v mediani 15,7 mesecev;
- hipogamaglobulinemija – pri otrocih je perzistentna hipogamaglobulinemija (6–12 mesecev po zadnjem odmerku) prisotna pri dobri tretjini otrok z avtoimunskimi boleznimi; 55 % otrok z limfomom ima nizko raven protiteles IgG eno leto po začetku zdravljenja;
- dejavniki tveganja za perzistentno hipogamaglobulinemijo so nižja starost, diagnoza avtoimunske hemolitične anemije ali Evansovega sindroma, nižje ravni IgA in IgM pred zdravljenjem (3, 43–45).

*Preventivni ukrepi*

- Presejanje necepljenih za hepatitis B pred začetkom; antivirusna profilaksa za HBsAg-pozitivne bolnike vsaj 12–18 mesecev po zadnjem odmerku.
- Profilaksa proti glivi *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim-sulfametoksazol).
- Spremljanje imunoglobulinov pred vsakim odmerkom.
- Nadomestno zdravljenje z imunoglobulini (IVIG/SCIG) pri hipogamaglobulinemiji s simptomi ponavljajočih se okužb.
- Cepljenje: inaktivirana cepiva vsaj 2 tedna pred začetkom; živa cepiva 3–6 mesecev po B-celični deplekciji (3, 43–45).

**Inhibitorji JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib)***Mehanizem imunske pomanjkljivosti*

Inhibitorji JAK zavirajo janus kinaze (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), ki so ključnega pomena za signalizacijo številnih citokinov in rastnih faktorjev. Z zaviranjem signalne poti JAK-STAT zmanjšujejo učinke interferonov tipa I in II, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23 in

drugih citokinov. To vodi do zmanjšane aktivacije, proliferacije in funkcije limfocitov T in B (46–48).

### *Pričakovane okužbe*

- Norice in herpes zoster (pasovec) – pasovec je najpogostejša oportunistična okužba pri inhibitorjih JAK; incidenca je višja kot pri zaviralcih TNF- $\alpha$  in drugih bioloških zdravilih; posebej visoka je pri azijskih populacijah; pri otrocih lahko primarna okužba poteka v težji obliki;
- tuberkuloza (reaktivacija);
- izjemno redko druge oportunistične okužbe, v kombinaciji z drugimi zdravili: histoplazmoza, kokcidiodomikoza, kriptokokoza, PML;
- okužbe dihal, sečil, nosu in žrela, kože.

Mehanizem povečanega tveganja za herpes zoster je verjetno povezan z zaviranjem protivirusnih učinkov interferonov tipa I in II (47–49).

### *Trajanje imunosupresije*

Inhibitorji JAK imajo kratke razpolovne dobe (tofacitinib ~3 ure, baricitinib ~12 ur, upadacitinib ~9–14 ur). Imunska funkcija se povrne hitro po prenehanju zdravljenja (v nekaj dneh do tednih).

### *Preventivni ukrepi*

- presejanje za tuberkulozo pred začetkom zdravljenja;
- presejanje za hepatitis B in C;
- cepljenje proti noricam pred uvedbo (pri starejših tudi cepljenje proti herpes zostru);
- redno cepljenje proti pnevmokoku, gripi;
- živa cepiva so kontraindicirana med zdravljenjem (47, 50).

## **ZAKLJUČEK**

Vzroki sekundarnih imunskih motenj so raznoliki, vključujejo podhranjenost, hematološke maligne bolezni in kemoterapevtsko zdravljenje, kronične okužbe, stanja z izgubo beljakovin, avtoimunske, presnovne in genetske bolezni, nedonošenost, kirurške posege. Daleč najpogostejši vzrok v državah razvitega sveta pa je uporaba imunosupresijskih zdravil, ki v sodobni medicini postopno narašča zaradi agresivnejših protokolov zdravljenja. Večina okužb je kljub imunosupresijski terapiji blagih. Resne okužbe in trajne imunske pomanjkljivosti pa se pojavljajo pri manjšem deležu bolnikov, zlasti pri tistih, ki prejemajo kombinirano terapijo ali zdravila, ki so usmerjena proti celicam B.

Uporaba zahteva skrbno spremljanje in preventivne ukrepe za zmanjšanje tveganja za sekundarne imunske pomanjkljivosti in okužbe.

## LITERATURA

1. Herman KE, Tuttle KL. Overview of secondary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc* 2024; 45(5): 347–54.
2. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2021; 127(6): 617–26.
3. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(5): 1525–60.
4. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl 2): S195–203.
5. Ibrahim MK, Zambruni M, Melby CL, Melby PC. Impact of Childhood Malnutrition on Host Defense and Infection. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(4): 919–71.
6. Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition—a systematic review. *PloS One* 2014; 9(8): e105017.
7. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1119–28;
8. Wallace BI, Kenney B, Malani PN, Clauw DJ, Nallamotheu BK, Waljee AK. Prevalence of Immunosuppressive Drug Use Among Commercially Insured US Adults, 2018–2019. *JAMA Netw Open* 2021; 4(5): e214920–e214920.
9. Lyu N, Schneeweiss S, Bourgeois FT, Savage TJ. US Food and Drug Administration Approval of Biologic Drugs for Use in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr* 2026; 180(2): 214–6.
10. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol* 2019; 10: 586.
11. Perkins JL, Harris A, Pozos TC. Immune Dysfunction After Completion of Childhood Leukemia Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39(1): 1–5.
12. Guilcher GMT, Rivard L, Huang JT, Wright NAM, Anderson L, Eissa H, et al. Immune function in childhood cancer survivors: a Children's Oncology Group review. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5(4): 284–94.
13. Le Hingrat Q, Sereti I, Landay AL, Pandrea I, Apetrei C. The Hitchhiker Guide to CD4+ T-Cell Depletion in Lentiviral Infection. A Critical Review of the Dynamics of the CD4+ T Cells in SIV and HIV Infection. *Front Immunol* 2021; 12: 695674.

14. Gosselin J, Flamand L, D'Addario M, Hiscott J, Stefanescu I, Ablashi DV, et al. Modulatory effects of Epstein-Barr, herpes simplex, and human herpes-6 viral infections and coinfections on cytokine synthesis. A comparative study. *J Immunol* 1992; 149(1): 181–7.
15. Hu L, Zhu T, Long J, Luo Q, Lyu X. From infection to immune exhaustion: The Epstein-Barr virus and its contribution to Immunosenescence. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2025; 1880(5): 189421.
16. de Melo Silva J, Pinheiro-Silva R, Dhyani A, Pontes GS. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Infections: Prevalence and Impact on Patients with Hematological Diseases. *BioMed Res Int* 2020; 2020: 1627824.
17. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses* 2021; 13(10): 2001.
18. Do LAH, Mulholland K. Measles 2025. *N Engl J Med* 2025; 393(24): 2447–58.
19. Laksono BM, de Vries RD, Verburch RJ, Visser EG, de Jong A, Fraaij PLA, et al. Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands. *Nat Commun* 2018; 9(1): 4944.
20. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr* 2016; 4(4): 1.
21. Sandborg CI, Schulert GS, Kimura Y. Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2025; 393(2): 162–74.
22. Shishov M, Weiss PF, Levy DM, Chang JC, Angeles-Han ST, Ogbu EA, et al. 25 Years of Biologics for the Treatment of Pediatric Rheumatic Disease: Advances in Prognosis and Ongoing Challenges. *Arthritis Care Res* 2025; 77(5): 573–83.
23. Mustafa SS. Steroid-induced secondary immune deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(6): 713–7.
24. Wahezi DM, Lo MS, Rubinstein TB, Ringold S, Ardoin SP, Downes KJ, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Pediatric Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(8): 1.
25. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(4): 553–69.
26. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362(9398): 1828–38.
27. Braun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(3): 216–23.

28. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(12): 731–42.
29. Zajc Avramovič M, Dolžan V, Toplak N, Accetto M, Lusa L, Avčín T. Relationship between polymorphisms in methotrexate pathway genes and outcome of methotrexate treatment in a cohort of 119 patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2017; 44(8): 1216–23.
30. Benamu E. Infectious Risks Associated with Biologics Targeting Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription Signaling and Complement Pathway for Inflammatory Diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34(2): 271–310.
31. Barbati F, Marrani E, Volpi B, Ferrara G, Lodi L, Mastrolia MV, et al. Mycophenolate mofetil-induced hypogammaglobulinemia and infectious disease susceptibility in pediatric patients with chronic rheumatic disorders: a monocentric retrospective study. *Eur J Pediatr* 2022; 181(9): 3439–48.
32. Malpica L, Moll S. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 319–27.
33. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 1(1): CD011381.
34. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel, Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2024; 132(3): 274–312.
35. Yang Y, Wang P, Li QX. Safety profile of TNF- $\alpha$  inhibitors in pediatric patients: A post-marketing surveillance study based on the FAERS database. *PloS One* 2025; 20(12): e0328465.
36. Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46(5): 584–93.
37. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013; 57(9): 1318–30.

38. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Uziel Y, Toplak N, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 35–47.
39. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Antón J, Belot A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2024; 225851.
40. Thiele F, Klein A, Windschall D, Hospach A, Foeldvari I, Minden K, et al. Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatol Int* 2021; 41(4): 751–62.
41. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2715–29.
42. Randell RL, Becker ML. Safety updates in novel therapeutics for pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33(5): 403–8.
43. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2891–904.
44. McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, Curry K, Msaouel P, Barrow M, et al. Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Netw Open* 2021; 4(2): e2036321.
45. Nassar-Sheikh Rashid A, Bergkamp SC, Kampinga RE, Gouw SC, Bouts AHM, Oosterveld MJS, et al. Pharmacodynamics of rituximab in paediatric immune mediated diseases: B cell depletion and repopulation, effects on immunoglobulin levels and risk for infections. *Clin Exp Rheumatol* 2023; 41(11): 2323–30.
46. Gillard L, Pouchot J, Cohen-Aubart F, Koné-Paut I, Mouterde G, Michaud M, et al. JAK inhibitors in difficult-to-treat adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2023; 62(4): 1594–604.
47. Adas MA, Alveyn E, Cook E, Dey M, Galloway JB, Bechman K. The infection risks of JAK inhibition. *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18(3): 253–61.
48. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(4): 234–43.
49. Benamu E. Infectious Risks Associated with Biologics Targeting Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription Signaling and Complement Pathway for Inflammatory Diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34(2): 271–310.
50. Hill JA, Boonyaratanakornkit J, Mikulska M, Teh BW, Hahn WO, Haidar G, et al. Innovation in active and passive immunisation of people who are immunocompromised: a call to action. *Lancet Infect Dis* 2026; 26(1): e16–29.

## GENETIKA ANAFILAKSIJE

*Tina Vesel Tajnšek, Simona Ivančan*

### IZVLEČEK

V prispevku opisujemo genetska ozadja anafilaksije, in sicer podrobneje dedno alfa triptazemijo ter sistemsko mastocitozo. Dedna alfa triptazemija je genetska značilnost, na katero posumimo ob povišani ravni bazalne serumske triptaze in je posledica dodatnih kopij  $\alpha$ -triptaze na genu *TPSAB1*. Pri odraslih je dedna alfa triptazemija povezana z večjo možnostjo anafilaksije, z resnejšo anafilaksijo pa tudi sistemsko mastocitozo. Druga genetska sprememba, pri odraslih povezana s težjo anafilaksijo, je s sistemsko mastocitozo povezana aktivirajoča somatska mutacija D816V KIT gena, ki povzroči, da valin nadomesti aspartat na mestu 816, kar vodi do kinazne aktivnosti v odsotnosti liganda in nekontrolirane proliferacije mastocitov. Pri otrocih je manj podatkov o pomembnosti obeh genetskih ozadij pri anafilaksiji. Opredelitev morebitnega genetskega ozadja pri otroku z anafilaksijo je smiselna vsaj ob težkih ali ponavljajočih se anafilaksijah, ob anafilaksiji po piku kožekrilca in ob povišani vrednosti bazalne sistemske triptaze. V primeru sistemske mastocitoze ali prisotne D816V mutacije KIT gena se priporoča doživljenjska specifična imunoterapija s strupom kožekrilca.

### UVOD

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana ali sistemska preobčutljivostna reakcija, ki se praviloma razvije v minutah po stiku z alergenom. Simptomi in znaki vključujejo prizadetost dihal (angioedem grla in/ali bronhospazem) in/ali srčno-žilnega sistema (hipotenzija, sinkopa) (1). Število otrok z anafilaksijo narašča na račun alergije na hrano (2). Letno incidenco anafilaksije pri otrocih ocenjujejo v Evropi na 5-3 primerov na 100.000 otrok (3) in tudi v Sloveniji je bilo v skladu s tem številčnim okvirjem ocenjeno leta 2013, da se anafilaksija zgodi na vsake 3-4 dni enemu otroku ali mladostniku (4). Smrtni primeri otrok zaradi anafilaksije so še vedno izjemno redki (2). Za kakovost obravnav otrok in mladostnikov z anafilaksijo v Sloveniji skrbimo pediatri alergologi regionalno (4). Pri slovenskih otrocih so podobno kot drugod v Evropi najpogostejši vzrok anafilaksije prehranski alergeni, in sicer pogosteje kravje mleko, jajce, drevesni oreški (npr. lešniki in indijski oreški), arašidi, pšenica, sezam, redkeje

pa ribe, morski sadeži in drugo (2–7). Težje je pomisliti na vzrok anafilaksije, če se ta pojavi 4–6 ur po zaužitju mesa sesalcev in je vezana na predhoden ugriz kloпов, kot je pri sindromu  $\alpha$ -gal (5). Anafilaksije ob sindromu  $\alpha$ -gal se lahko ponavljajo in so težje (5). Tradicionalno se bojimo anafilaksije po zaužitju arašidov, ne le zaradi pogostosti in hujšega poteka, temveč tudi zato, ker jo lahko sproži že majhna zaužita količina arašidov (2–7). Piki kožekrilcev (pogosteje os kot čebel, redkeje pa sršenov) so še vedno drugi najpogostejši vzrok anafilaksij pri otrocih (8). Zdravila pa so tretji najpogostejši vzrok anafilaksije pri otrocih, in sicer nesteroidni antirevmatiki (npr. ibuprofen, paracetamol, metamizol) ter betalaktami, v okoliščinah ob operacijah pa živčno-mišični relaksanti (9). Pri otrocih se le izjemoma opazi pojavljanje naštetih treh glavnih vzrokov anafilaksije hkrati (4, 6–7).

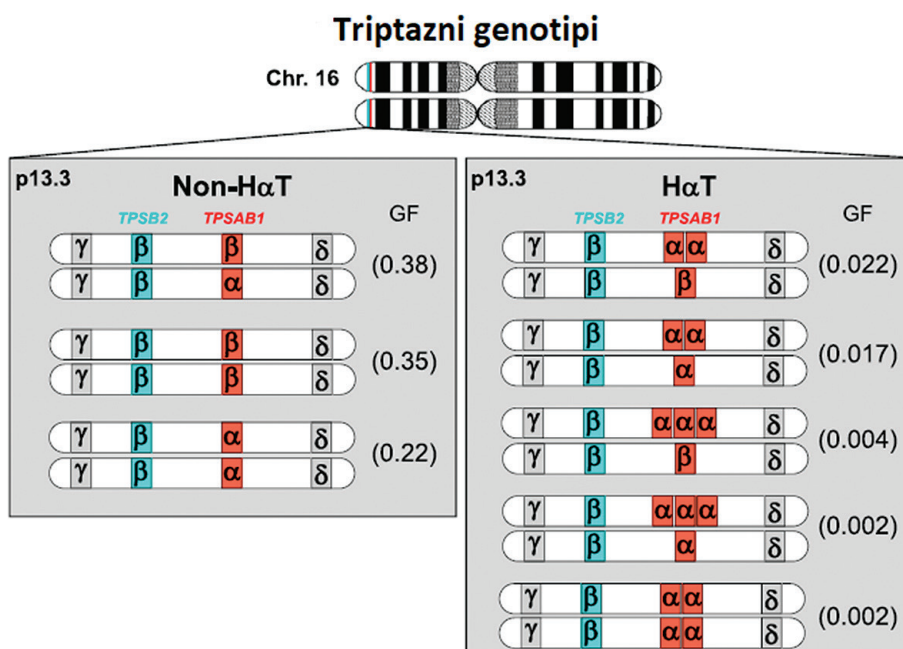
Hujšemu poteku ali ponovitvam anafilaksije botruje veriga več dejavnikov, kot so npr. pri alergiji na hrano: zmožnost/motiviranost izvedbe preventivnih ukrepov na strani otroka/družine/vrtca/šole/gostinskih lokalov/prodajalcev hrane, količina alergena, dostopnost adrenalina in drugi (10). Otrok je bolj ogrožen npr. pri alergiji na arašide, če ima visok rezultat meritve pri kožnih vbodnih testih in višje vrednosti specifičnih IgE za arašide ali pozitivne vrednosti rekombinantnih specifičnih IgE (na primer IgE Ara h 2 in še dodatnih drugih) (11). Pri alergiji na kravje mleko in jajca pa je z anafilaksijo povezana trajnejša alergija ali če otrok ne prenese niti manjše količine termično obdelanega alergena (12).

Izmed znanih genetskih ozadij, povezanih z možnostjo bolj verjetne in/ali težje anafilaksije, lahko rutinsko v imunološkem laboratoriju tudi v Sloveniji določijo 2 ozadji, in sicer dedno alfa triptazemijo (angl. *hereditary  $\alpha$ -tryptasemia*, H $\alpha$ T) ter s sistemsko mastocitozo (SM) povezano D816V mutacijo gena KIT (13). Pri odraslih bolnikih so v začetku 2000. let ugotovili, da so povišane vrednosti ravni bazalne serumske triptaze (BST) (> 11,4 ng/ml) in SM povezani s težjo alergijo na strupe kožekrilcev (angl. *Hymenoptera venom allergy*, HVA) (14). SM so pri otrocih z anafilaksijo sicer redko našli le pri 3 od 1.970 otrok (0,2 %) (7). Dve desetletji pozneje je bilo tveganje za hudo anafilaksijo zaradi HVA pri odraslih povezano tudi z H $\alpha$ T, ki izhaja iz podedovanih replikacij genov, ki kodirajo  $\alpha$ -triptazo (*TPSAB1*) (15). H $\alpha$ T velja danes za najpogostejši vzrok povišane vrednosti BST v splošni populaciji (13, 15).

### DEDNA $\alpha$ -TRIPTAZEMIJA

H $\alpha$ T je genetska značilnost, na katero posumimo ob povišani ravni BST. Je posledica dodatnih kopij  $\alpha$ -triptaz na genu *TPSAB1*. Bolniki z normalnim številom kopij *TPSAB1* imajo lahko 0, 1 ali 2 kopiji  $\alpha$ -triptaze, medtem ko imajo bolniki z H $\alpha$ T vsaj 2 kopiji na istem alelu, pri čemer so poročali tudi o do 10 replikacijah  $\alpha$ -triptaze. Vsi štirje triptazo kodirajoči geni se nahajajo v subtelo-merni regiji 16. kromosoma. Gena *TPSB2* in *TPSAB1* kodirata 4 glavne izomerne oblike ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 in  $\alpha$ ), ki predstavljajo biološko pomembno triptazo, ki jo merimo kot triptazo v serumu (15). Gen *TPSAB1* nosi zapis za izoobliko  $\alpha$  ali za izoobliko  $\beta$ . Najpogostejši genotipi *TPSAB1* so  $\alpha/\alpha$ ,  $\alpha/\beta$  in  $\beta/\beta$ , na

*TPSB2* pa sta prisotni 2 dodatni kopiji  $\beta$  triptaze (Slika 1) (15). Dedovanje je avtosomno dominantno s popolno penetranco. Prevalenca H $\alpha$ T v sicer zdravi populaciji je 6-7 % (13, 15).  $\alpha/\beta$ -triptazni heterotetrameri so opredeljeni kot bolj stabilni in imajo večjo protelitično aktivnost kot npr.  $\beta$ -triptazni homotetrameri ter in vitro aktivirajo signalno pot, ki privede do povečane vaskularne permeabilnosti in povečane bronhoobstrukcije (15). Pri odraslih HVA bolnikih, tudi v Sloveniji, in pri odraslih bolnikih z idiopatsko anafilaksijo je H $\alpha$ T povečala tveganje za hudo anafilaksijo (16). Pri bolnikih s SM je bila prevalenca H $\alpha$ T približno 3-krat višja kot v splošni populaciji, kar pojasnjujejo s povečano mitogeno aktivnostjo mikro okolja kostnega mozga zaradi dodatne kopije triptaznega gena (16). Ena redkih pediatričnih raziskav H $\alpha$ T je več kopij  $\alpha$ -triptaz pri otrocih povezala s pogostejšo anafilaksijo ali resnejšo anafilaksijo po zaužitju hrane (17). Pri slovenskih otrocih z anafilaksijo ali urtikarijo smo opredelili H $\alpha$ T pri 7,8 % (6), kar je podoben delež kot pri odraslih s HVA (13). Pri slovenskih otrocih z anafilaksijo po hrani ali HVA ni bila H $\alpha$ T statistično značilno povezana s težjo, ponavljajočo se ali zgodnejšo anafilaksijo. Noben od otrok s H $\alpha$ T pa ni imel SM (6).



Slika 1. Triptazni genotipi lokusa na kromosomu 16p13.3 in njihove frekvenca (angl. genotype frequency, GF) pri zdravih osebah in pri osebah s H $\alpha$ T (15). Legenda: H $\alpha$ T – dedna  $\alpha$ -triptazemija; GF – frekvenca genotipov.

Osebe s H $\alpha$ T imajo povišano raven BST, običajno nad 8 ng/ml, izjemoma med 6 in 8 ng/ml (6, 13–17). H $\alpha$ T je najpogostejši poznan vzrok povišane ravni BST. Drugi možni vzroki povišane ravni BST so kronična ledvična odpoved, SM (te sicer normalna raven BST ne izključuje), parazitoza, debelost, maligne bolezni, eozinofilne gastrointestinalne bolezni, Gauchejeva bolezen in starost (18). Običajne vrednosti BST pri otrocih so opredeljene med 2,4 do 4,6 ng/ml (19). Dvig ravni triptaze, ki sicer govori v prid aktivacije mastocitov in anafilaksije, je opredeljen kot več od 1,2-krat višja raven BST+2 ng/ml, pri bolnikih s H $\alpha$ T ali SM pa je dvig opredeljen kot 1,68-kratnik BST (20).

Priporoča se, da se po anafilaksiji in BST nad 8 ng/ml preveri število kopij  $\alpha$ -triptaz oz. prisotnost H $\alpha$ T (13, 21, 22). Zaenkrat sicer eksplicitno H $\alpha$ T ni dodatna indikacija za predpis samoinjektorja adrenalina (angl. *adrenaline autoinjector*, AAI) ali za podaljšanje specifične imunoterapije s strupi kožekrilcev (angl. *venom-specific immunotherapy*, VIT), vendar pa je povišana BST možna indikacija za predpis AAI kljub utečeni VIT (22).

Opisani so tudi dodatni simptomi in znaki H $\alpha$ T, ki so raznoliki in dokaj nespecifični, podobnim tistim ob začetnim oblikam SM, npr. indolentne oblike SM (ISM) (Tabela 1) (21, 23). Za lajšanje naštetih simptomov H $\alpha$ T je opisana uporaba antihistaminikov, stabilizatorjev mastocitov, antagonistov levkotrienskih receptorjev, aspirina, glukokortikoidov, za zdravljenje urtikarije in anafilaksije pa tudi monoklonsko anti-IgE protitelo omalizumab in specifična imunoterapija (21).

*Tabela 1. Možni dodatni simptomi in znaki pri dedni alfa triptazemiji (H $\alpha$ T) in različnih oblikah sistemske mastocitoze (SM) (21, 23). Legenda: H $\alpha$ T – dedna  $\alpha$ -triptazemija; SM – sistemska mastocitoza; ISM – indolentna sistemska mastocitoza; SSM – tleča sistemska mastocitoza; ASM – agresivna sistemska mastocitoza.*

Organski sistem	H $\alpha$ T	ISM	SSM	ASM
<b>Koža</b>	Srbež, izpuščaj, urtikarija.	Pigmentna urtikarija, srbež, rdečice, nočno potenje.	Izrazitejši simptomi.	Redko, spremljajoči znaki.
<b>Imunski/srčno žilni sistem</b>	Anafilaksija, obilvanje	Obilvanje, anafilaksija, hipotenzija, tahikardija, sinkopa.	Pogostejši simptomi.	Krvavitve, hipotenzija, redkeje anafilaksija.
<b>Gastrointestinalni</b>	Slabost, bolečine, driska.	Bolečine, driska, bruhanje, razjede.	Izrazitejši simptomi.	Malabsorpcija, hujšanje.
<b>Jetra, vranica, bezgavke</b>	–	Blaga splenomegalija.	Hepato-/splenomegalija, brez disfunkcije.	Organska disfunkcija, limfadenopatija.
<b>Mišično-skeletni/kostni</b>	Artralgijske, mialgijske, hiperlaksnost.	Osteopenija, osteoporoza, bolečine.	Osteoporoza.	Osteoliza, patološki zlomi.

<b>Hematološki</b>	–	Normalno.	Blage spremembe (levkocitoza).	Citopenije, levkocitoza.
<b>Nevrološki/ psihiatrični</b>	Utrujenost, kognitivne motnje, glavobol, depresija, nervoza.	Utrujenost, možganska meglica, glavobol.	Še izrazitejši simptomi, kot sta utrujenost, hujšanje.	Hudi nevrološki znaki.
<b>Dihala</b>	–	Bronhokonstrikcija.	Pogostejši simptomi.	Huda prizadetost.

### SISTEMSKA MASTOCITOZA

Druga raziskana genetska sprememba, prav tako predvsem pri odraslih z anafilaksijo, je s SM povezana aktivirajoča somatska D816V mutacija gena *KIT*, ki povzroči, da valin nadomesti aspartat na mestu 816, kar pa vodi do kinazne aktivnosti od odsotnosti liganda in nenadzorovane proliferacije mastocitov (13, 23, 24). Večina odraslih bolnikov s SM ima ravno to aktivirajočo somatsko D816V mutacijo gena *KIT* (24). Dokazovanje prisotnosti D816V mutacije gena *KIT* je zaradi nizkega deleža celic z mutacijo sicer tehnično zahtevno. V aspiratu kostnega mozga je predvideno delež mutiranih mastocitov najvišji. Z občutljivimi molekularno genetskimi metodami, kot sta kvantitativni PCR (qPCR) ali digitalni kapljični PCR (ddPCR), jo določijo lahko tudi v krvi (13, 15). Za potrditev SM so potrebni 1 glavno in 1 pomožno merilo ali pa le 3 pomožni (Tabela 2). Če opredelimo pri bolniku s sistemski težavami le posamezna od naštetih meril, se bolezen poimenuje sindrom aktivacije mastocitov (angl. *mast cell activation syndrome*, MCAS) (25, 26). V Tabeli 3 so predstavljene različne oblike SM (25, 26). Simptomi in znaki SM so posledica sproščanja različnih mediatorjev iz mastocitov (proteazna triptaza je le ena od njih), histamina, heparina, citokinov, heparina) in/ali infiltracije mastocitov (23).

Tabela 2. Diagnostična merila za sistemsko mastocitozo (SM) (25, 26).

Merilo	Opis
<b>Glavno merilo</b>	<b>Večzariščni gosti infiltrati mastocitov (<math>\geq 15</math> mastocitov) v kostnem mozgu in/ali drugih organih, razen v koži (npr. jetra, vranica, bezgavke).</b>
<b>Pomožno merilo</b>	<b>1. Atipična/spletna morfologija mastocitov:</b> $\geq 25$ % vseh mastocitov ima vretenasto ali atipično obliko na razmazih kostnega mozga ali v infiltratih v biopsijah organov (razen kože).
	<b>2. Aktivirajoča mutacija <i>KIT</i>:</b> prisotna aktivirajoča somatska mutacija gena <i>KIT</i> (npr. D816V ali druge aktivirajoče mutacije) v kostnem mozgu ali drugem prizadetem organu.

	<b>3. Aberantno izražanje površinskih označevalcev:</b> mastociti v kostnem mozgu, periferni krvi ali drugem organu izražajo CD25, CD2 in/ali CD30 (poleg običajnih označevalcev).
	<b>4. Povišana bazalna serumska triptaza (BST):</b> trajno > 20 ng/ml v odsotnosti mieloične bolezni.

Tabela 3. Klasifikacija sistemske mastocitoze (25, 26).

Opombi: B-znaki – označujejo visoko obremenitev z mastociti brez disfunkcije organov, npr.  $\geq 30\%$  infiltracija kostnega mozga in/ali  $BST \geq 200$  ng/mL, blaga dismielopoeza, hepatosplenomegalija brez okvare funkcije; C-znaki – označujejo okvaro organov zaradi infiltracije mastocitov – citopenije zaradi prizadetosti kostnega mozga, okvara jetrne funkcije z ascitesom in/ali portalno hipertenzijo, osteolitične spremembe ali huda osteoporozna s patološkimi zlomi, splenomegalija s hipersplenizmom ter malabsorpcija z izgubo telesne mase.

Vrsta sistemske mastocitoze (SM)	Kratek opis
<b>Mastocitoza kostnega mozga (BMM)</b>	SM brez klinično vidnih kožnih sprememb, za katero je značilna infiltracija mastocitov v kostnem mozgu; $BST < 125$ ng/ml.
<b>Indolentna sistemska mastocitoza (ISM)</b>	Najpogostejša oblika SM; značilen je počasen potek bolezni brez disfunkcije organov ali prisotnosti t. i. C-znakov.
<b>Tleča sistemska mastocitoza (SSM)</b>	Vmesna, »tleča« oblika z več kot dvema B-znakoma, vendar brez disfunkcije organov; povezana s povečano obremenitvijo mastocitov.
<b>Agresivna sistemska mastocitoza (ASM)</b>	Napredovala oblika SM z dokazi funkcijske disfunkcije organov zaradi infiltracije mastocitov (C-znaki).
<b>Sistemska mastocitoza s spremljajočo hematološko neoplazijo (SM-AHN)</b>	SM, ki se pojavlja sočasno z drugo hematološko oziroma mieloidno neoplazmo.
<b>Levkemija mastocitov (MCL)</b>	Redka, zelo napredovala oblika, za katero je značilna prisotnost $> 20\%$ mastocitov v kostnem mozgu, $> 10\%$ mastocitov v krvi.

Alergologi smo postali v večji meri pozornejši na možnost SM zaradi anafilaksij po pikih kožekrilcev po objavi raziskave, ki je zajela 379 HVA odraslih bolnikov, med

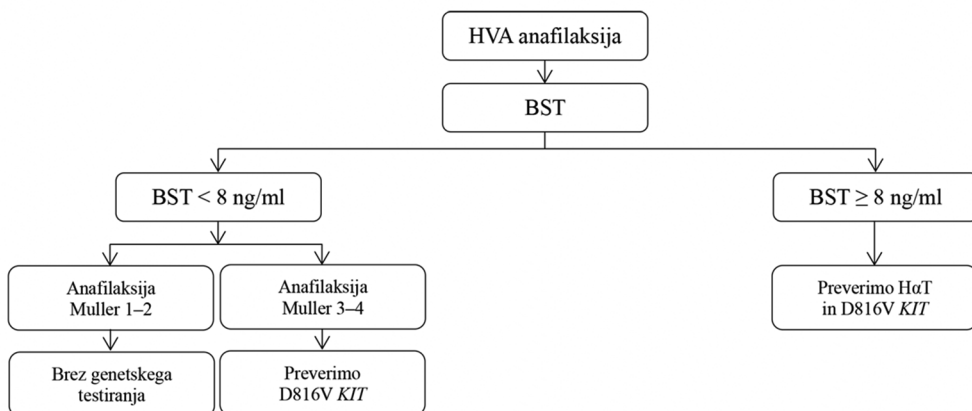
katerimi jih je 70 % doživelo anafilaksijo. BST nad 11,4 ng/ml je bila zaznana pri 44 (11,6 %) bolnikov. Pri 34 od teh 44 je bila opravljena biopsija kostnega mozga in 31 jih je imelo določeno D816V mutacijo gena *KIT*. ISM je imelo opredeljeno 21 bolnikov (62 %), MCAS 9 (26 %) bolnikov, D816V mutacija gena *KIT* pa je bila prisotna pri 17 (55 %) bolnikih. Na podlagi raziskave je bilo izdano priporočilo, da se po anafilaksiji po HVA in povišani BST nad 11,4 ng/ml opravi pregled kostnega mozga (27). Še obsežnejša nedavna raziskava, ki je zajela tudi slovenske odrasle HVA bolnike, je pokazala, da je imelo 22 % bolnikov mutacijo D816V gena *KIT* v krvi, še pogosteje (v 34 %) po težji anafilaksiji. Med odraslimi z veliko lokalno reakcijo po piku kožekrilca je bila prisotnost mutacije D816V gena *KIT* dokazana pri le 1,3 %, med senzibiliziranimi brez simptomov pa ni bila zaznana (13). Sočasna prisotnost HαT in mutacije D816V gena *KIT* je bila povezana z najvišjim tveganjem za hudo anafilaksijo po pikih kožekrilcev (13). Vsi odrasli HVA bolniki z mutacijo D816V gena *KIT* (n = 41), ki so imeli opravljeno biopsijo kostnega mozga, so imeli eno od oblik klonalne bolezni mastocitov, in sicer v 68 % mastocitozo kostnega mozga (BMM), v 12 % indolentno sistemsko mastocitozo (ISM) in v 19 % MCAS (13).

SM se pri otrocih redko diagnosticira (6, 7, 28, 29). V pediatrični populaciji so simptomi običajno posledica sproščanja mediatorjev mastocitov in so redkeje povezani z infiltracijo organov zaradi kopičenja nenormalnih mastocitov. D816V mutacija gena *KIT* se je izkazala tudi kot najpogostejša mutacija otrok s SM (29). Ob punkciji kostnega mozga 53 otrok z BST > 20 ng/ml in/ali simptomi kot pri MCAS so ugotovili, da so vsi otroci s hepatosplenomegalijo imeli SM (28). Pri otrocih opredelijo izmed tistih s SM predvsem ISM, zelo redko pa napredovale oblike SM (6, 28, 29). Pri slovenskih otrocih po anafilaksiji ali urtikariji po hrani, pikih kožekrilcev, zdravilih ali v primeru idiopatske anafilaksije je bila D816V mutacija gena *KIT* precej redkeje prisotna kot pri slovenskih odraslih z anafilaksijo – le pri 3,3 % otrok z anafilaksijo, pri kontrolni skupini zdravih otrok pa je sploh nismo zaznali (6). Ob preučevanju 32 otrok z difuzno makulopapulozno obliko kožne (in ne sistemske) mastocitoze (v 87 % so imeli povišano BST in v 19 % hepatosplenomegalijo) ugotovili prisotnost *KIT* D816V mutacije pri 11 (34 %) otrocih (30). Pri slovenskih otrocih s kožnimi oblikami mastocitoz je nedavna raziskava pokazala, da detekcija mutacije D816V gena *KIT* v krvi lahko nakazuje tudi sistemsko bolezen. Mutacijo D816V gena *KIT* v krvi je imelo 7 od 68 otrok (10,3 %), od katerih je imel eden diagnosticirano ISM in eden MCAS (31).

SM ali le mutacija D816V *KIT* gena je indikacija za nadaljnji predpis samoinjektorja adrenalina kljub VIT in indikacija za doživljenjsko VIT (22). Otroka po anafilaksiji in s prisotno D816V mutacijo gena *KIT* obravnavamo skupaj pediatrični alergologi in hematookologi. Ob kontrolnih pregledih ocenjujemo morebitno prisotnost sistemskih simptomov in znakov, značilnih za klonalne bolezni mastocitov, in potrebo po dodatnih preiskavah, kot je npr. biopsija kostnega mozga. Poskrbimo za predajo mladostnika s prisotno D816V mutacijo gena *KIT* tako internistom alergologom (npr. za nadaljevanje VIT, nadaljevanje predpisa samoinjektorja adrenalina) kot tudi hematookologom za nadaljnje spremljanje oz. dodatno zdravljenje.

## MOŽNI PROTOKOLI ZA ODLOČITEV TESTIRANJA OTROK ZA GENETSKO OZADJE ANAFILAKSIJE

Po anafilaksiji odraslega se za oceno tveganja SM priporoča uporaba točkovnika, ki je že starejši (Tabela 4). Vrednost točkovnika REMA < 2 pomeni majhno, > 2 ali enako 2 pa višjo verjetnost SM (32).



Slika 2. Indikacije za genetsko testiranje ob alergiji na pike kožekrilcev (HVA) (21). Legenda: HVA – alergija na pike kožekrilcev; BST – bazalni nivo triptaze v serumu; Muller 1–2 – anafilaksija s prizadetostjo kože/sluznic in/ali prebavil; Muller 3–4 – anafilaksija s prizadetostjo dihal in/ali srčno-žilnega sistema; HαT – dedna α-triptazemija.

Tabela 4. Točkovnik REMA (angl. REMA score) za oceno tveganja za sistemske mastocitozo (SM) (32). Opomba: Višji skupni rezultat REMA je povezan z večjo verjetnostjo za sistemske mastocitozo in je indikacija za nadaljnjo hematološko obravnavo (npr. biopsijo kostnega mozga). Vrednost točkovnika REMA < 2 pomeni majhno, ≥ 2 pa višjo verjetnost SM.

Spremenljivka	Merilo	Točke
<b>Spol</b>	Moški	+1
	Ženska	-1
<b>Klinični znaki med anafilaksijo</b>	Odsotnost urtikarije/angioedema	+1
	Prisotnost urtikarije in/ali angioedema	-2
<b>Srčno-žilni simptomi</b>	Sinkopa ali hipotenzija	+2
<b>Bazalna serumska triptaza</b>	≥ 25 ng/ml	+2
	< 25 ng/ml	-1

Prisotnost D816V mutacije *KIT* gena pri slovenskih otrocih z anafilaksijo sicer ni korelirala s točkovnikom REMA (6). Na Sliki 2 je prikaz enega od predlaganih protokolov testiranja genetskega ozadja ob HVA (21).

Opredelevitev morebitnega genetskega ozadja pri otroku z anafilaksijo je na mestu vsaj npr. po težjih ali ponavljajočih se anafilaksijah, ob povišani vrednosti BST in po anafilaksiji, tudi če ni težja, po piku kožekrilca. V primeru prisotnosti D816V mutacije gena *KIT* ali SM se namreč priporoča doživljenjska specifična imunoterapija s strupom kožekrilca, otrok pa naj ima še naprej samoinjektor adrenalina kljub utečeni VIT (22). Ker kot kažejo nedavne raziskave (6, 13), da *KIT* D816V mutacija nastaja pogosteje kasneje v višji starosti, je lahko še bolj smiselno preverjati mutacijo pred zaključkom VIT, torej po 5 letih prejemanja VIT.

Genetski ozadji H $\alpha$ T in sistemske mastocitoze (SM) prikazujemo v Tabeli 5 (13–32).

*Tabela 5. Primerjalni opis dedne  $\alpha$ -triptazemije (H $\alpha$ T) in sistemske mastocitoze (SM) (13–32). Legenda: H $\alpha$ T – dedna  $\alpha$ -triptazemija; SM – sistemska mastocitoza; BST – raven bazalne triptaze v serumu; IMS – indolentna SM; MCAS – sindrom aktivacije mastocitov; VIT – specifična imunoterapija s strupi kožekrilca.*

	<b>H<math>\alpha</math>T</b>	<b>SM</b>
<b>Frekvenca</b>	5–6 %	1 : 10.000
<b>BST</b>	$\geq 8$ (6) ng/ml	katera koli vrednost
<b>Patofiziološko ozadje</b>	dodatna/e kopija/e $\alpha$ -triptaze.	aktivirajoča somatska D816V mutacija <i>KIT</i> gena
<b>Simptomi</b>	brez / anafilaksija / podobni kot pri IMS/MCAS.	anafilaksija / B-znaki / C-znaki.
<b>Povezanost z resnejšo anafilaksijo pri odraslih</b>	da	da
<b>Zdravljenje</b>	s simptomi, tudi VIT	s simptomi, tudi VIT, citoreduktivno.
<b>Indikacija za podaljšanje oz. VIT doživljensko</b>	ne	da
<b>Spremljanje bolnika</b>	da	da

<b>Napotitev družinskih članov brez simptomov</b> v alergološko ambulanto za testiranje	ne	ne
---	----	----

## DRUGA GENETSKA OZADJA ANAFILAKSIJE

Proučujejo tudi polimorfizme gena I za angiotenzin konvertirajoči encim (ACE), saj so bili pri odraslih bolnikih nižja raven ACE, angiotenzina II in nižja aktivnost RAS povezani z anafilaksijo (tako z angioedemom grla kot s hipotenzijo) (33). Na živalskih modelih so preučevali genetsko ozadje histidin karboksilaze na sintezo histamina in pojav anafilaksije (34). Ugotavljajo tudi, da so določene mikroRNAs (miRNAs), npr. miR-21-3p in miR-487b-3p, povezane s povečano degranulacijo mastocitov, vazodilatacijo, povečano prepustnostjo žilja in ekstravazacijo tekočin pri anafilaksiji (35), pa tudi da je ekspresija določenih malih nukleolarnih RNA povečana pri bolnikih z anafilaksijo (36). Opredelili so tudi nekaj povezav med anafilaksijo po zdravljenju (37) ter po zaužitju pšenice in sistemom HLA (38), oboje v azijski populaciji.

## ZAKLJUČEK

Z dodatnimi genetskimi preiskavami, kot sta rutinsko možna opredelitev H $\alpha$ T ali prisotnosti aktivirajoče somatske D816V mutacije *KIT* gena, je možno dodatno opredeliti večjo nagnjenost k (resnejši) anafilaksiji predvsem pri odraslih bolnikih.

Opredelitev morebitnega genetskega ozadja pri otroku z anafilaksijo je na mestu vsaj po težkih anafilaksijah, ponavljajoči se anafilaksiji, ob povišani vrednosti BST in po anafilaksiji po piku kožekrilca. V primeru prisotnosti SM ali le D816V mutacije *KIT* gena po anafilaksiji po piku kožekrilca se priporoča doživljenjska VIT (22). Otroka po anafilaksiji s sumom na SM obravnavamo in se odločamo za nadaljnje preiskave (vključno morda za punkcijo kostnega mozga) in spremljanje pediatrični hemato-onkologi in alergologi.

## LITERATURA

1. Sampson HA, Muñoz Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391–7.
2. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Epidemiology of pediatric anaphylaxis: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2023; 19: 12.

3. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ, et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy* 2019; 74(6): 1063–80.
4. Vesel T, Koren Jeverica A, Accetto M, Toplak N, Kuhar M, Glavnik V, et al. Prescribing adrenaline auto-injectors in Slovenian children. *Clin Transl Allergy* 2015; 5 (Suppl 3): P109.
5. Dölle-Bierke S, Höfer V, Francuzik W, Näher AF, Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, et al. Food-induced anaphylaxis: Data from the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11(3): 765–77.
6. Vesel T, Koren Jeverica A, Bidovec U, Zajc Avramovič M, Rijavec M, Emeršič N, et al. Hereditary alpha tryptasemia and presence of KIT p.D816V in Slovenian children with anaphylaxis. V: Košnik M, ur. 8th Slovenian Pneumology, Allergology and Immunology Congress: April 18-19, 2024, Four Points by Sheraton Ljubljana Mons. Golnik: Slovenian Respiratory Society; 2024. Str. 132.
7. Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pfoehler C, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4): 1128–37.e1.
8. Worm M, Cichocka-Jarosz E, Ruëff F, Spindler T, Köhli A, Trück J, et al. Age- and elicitor-dependent characterization of Hymenoptera venom-induced anaphylaxis in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 69–78.
9. Bianchi A, Ruëff F, Worm M, Bilò MB, Dölle-Bierke S, Pfoehler C, et al. Drug-induced anaphylaxis in children: epidemiology and clinical features. *Clin Transl Allergy* 2024; 12: 527.
10. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan C-H, Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy* 2016; 71 (9):1241–55.
11. Sicherer SH, Wood RA, Perry TT, Jones SM, Leung DYM, Henning KA, et al. Clinical factors associated with peanut allergy in a high-risk infant cohort. *Allergy* 2019; 74(11): 2199–211.
12. Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Soyer O, Sackesen C. Factors associated with the course of egg allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115 (5): 434–8.e1
13. Korošec P, Sturm GJ, Lyons JJ, Marolt TP, Svetina M, Košnik M, et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary  $\alpha$ -tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. *Allergy* 2024; 79(9): 2458–69.
14. Biedermann T, Ruëff F, Sander CA, Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999; 141(6): 1110–12.

15. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Schwartz LB, Scherer D, Petersen DL, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with inherited differences in  $\alpha$ -tryptase gene copy number. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 621–30.
16. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(2): 622–32.
17. Lang A, Kubala S, Grieco MC, Frischmeyer-Guerrero PA, Kumar R, Lyons JJ, et al. Severe food allergy reactions are associated with  $\alpha$ -tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 933–9.
18. Pongdee T, Castells M. Elevated tryptase: conditions and pitfalls. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 2436–7.
19. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(5): 265–8.
20. Valent P, Akin C, Arock M, Bonadonna P, Brockow K, Castells M. Reversible elevation of tryptase over the individual's baseline: why is it the best biomarker for severe systemic mast cell activation and MCAS? *Curr Allergy Asthma Rep* 2024; 24(3): 133–41.
21. Tüsüz Önata E, Özdemir Ö, Savaşan S. Hereditary alpha tryptasemia and clinical implications. *World J Clin Cases* 2025;13 (21): 104723.
22. Golden DBK, Wang J, Wasserman S, Shaker MS, Stukus DR, Campbell RL et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 1335–53.
23. Akin CV, Arock M, Carter MC, George TI, Valent P. Mastocytosis. *Nat Rev Dis Primers* 2025; 11(1): 30.
24. García-Montero AC, et al. Detection of KIT mutations in systemic mastocytosis: how, when and why. *Int J Mol Sci* 2024; 25(20): 10885.
25. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703–19.
26. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *HemaSphere* 2021; 5: e646.
27. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi C, Fior DD, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 680–6.

28. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D, Gaskins DM, Maric I, Metcalfe DD. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (6): 1673–9.
29. Carter MC, Bai Y, Ruiz-Esteves KN, Scott LM, Cantave D, Bolan H, et al. Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *Br J Haematol* 2018; 183(5): 775–82.
30. Czarny J, Żuk M, Żawrocki A, Plata-Nazar K, Biernat W, Niedozytko M, et al. New approach to paediatric mastocytosis: implications of KIT D816V mutation detection in peripheral blood. *Acta Derm Venereol* 2020; 100(10): adv00149.
31. Tockova O, Planinšek Rucigaj T, Ivancan S, Bidovec Stojkovič U, Rijavec M, Šelj J, Korošec P. Hereditary  $\alpha$ -Tryptasemia and Peripheral Blood KIT D816V Mutation in Patients with Pediatric Mastocytosis. *Int J Mol Sci* 2025; 26 (13): 6023.
32. Álvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, Mateo MB, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1269–78.
33. Varney VA, Nicholas A, Warner A, Sumar N. IgE-Mediated Systemic Anaphylaxis and Its Association With Gene Polymorphisms. *J Asthma Allergy* 2019; 12: 343–61.
34. Li Y, Gao J, Zhao D, Guan X, Morris SC, Finkelman FD, Huang H. The Hdc GC box is critical for Hdc gene transcription and histamine-mediated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 152(1): 195–204.
35. Nuñez-Borque E, Rodríguez Del Rio P, Di Paolo V, Fernández-Bravo S, Galardi A, Bazire R, et al. Increased miR-21-3p levels in extracellular vesicles of children with food anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2024; 35(9): e14241.
36. McGrath FM, Francis A, Fatovich DM, Macdonald SPJ, Arendts G, Bosco A, Woo AJ, Bosio E. Small nucleolar RNA networks are up-regulated during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2021; 51(10): 1310–21.
37. Park SY, Park SY, Seo S, Kwon HS, Kim SH, Kim SH, Park HK, et al. HLA-DRB1 is associated with cefaclor-induced immediate hypersensitivity. *World Allergy Organ J* 2024; 17(5): 100901.
38. Fukunaga K, Chinuki Y, Hamada Y, Fukutomi Y, Sugiyama A, Kishikawa R, et al. Genome-wide association study reveals an association between the HLA-DPB1\*02:01:02 allele and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Am J Hum Genet* 2021; 108 (8): 1540–48.



## PRINCIPI ZDRAVLJENJA MOTENJ IMUNSKEGA SISTEMA

*Maša Bizjak, Tadej Avčin*

### IZVLEČEK

Prirojene okvare imunosti (POI) so heterogena skupina monogenских bolezni, ki vplivajo na razvoj in delovanje imunskega sistema. Klinična slika POI je izrazito raznolika in vključuje spekter pojavov od povečanega tveganja za okužbe, avtoimunosti, avtoinflamacije in alergij do odpovedi kostnega mozga ter malignih bolezni. Posamezni fenotipi se lahko pri različnih genetskih okvarah prekrivajo. Zato je pri obravnavi in zdravljenju bolnikov s POI potrebno upoštevanje vseh pričakovanih fenotipskih značilnosti. Zdravljenje POI temelji na razumevanju osnovnega mehanizma imunske motnje. Osnovni pristopi vključujejo preprečevanje in zgodnje zdravljenje okužb, nadomeščanje ali podporo oslavljenim komponentam imunskega sistema ter uporabo protivnetnih in imunomodulacijskih zdravil pri vnetnih in avtoimunskih pojavih. Pri izbranih boleznih je možno tudi vzročno zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic ali z gensko terapijo. Poznavanje genetskega ozadja POI omogoča poglobljen vpogled v delovanje imunskega sistema ter spodbuja razvoj tarčnih zdravil, s katerimi lahko specifične okvare zdravimo bolj učinkovito in z manj neželenimi učinki. Ob tem je ključnega pomena celostna obravnavna bolnika, ki vključuje tudi prehransko in psihološko podporo ter dolgoročno spremljanje zaradi možnih infekcijskih in neinfekcijskih zapletov.

V prispevku predstavljamo splošna načela zdravljenja motenj imunskega sistema in ciljno usmerjen pristop glede na nekatere opredeljene mehanizme imunske disfunkcije.

### UVOD

Imunski sistem je zapleteno in visoko specializirano omrežje topnih proteinov, celic, tkiv in organov, ki omogoča prepoznavo, odzivanje ter odstranjevanje patogenih organizmov in nenormalnih lastnih sestavin, ob tem pa ohranja toleranco do lastnih antigenov (1).

Motnje imunskega sistema lahko nastanejo zaradi oslavljenega, čezmernega ali nepravilno uravnanega delovanja. Lahko so prirojene ali pridobljene. Prirojene okvare

imunosti (POI) so heterogena skupina monogenetskih bolezni, ki vplivajo na razvoj in delovanje imunskega sistema (2). Čeprav je večina posameznih bolezni redkih, se njihova skupna incidenca ocenjuje na približno 6 na 10.000 oseb (3). Pridobljene motnje imunosti so bistveno pogostejše in se z njimi lahko srečamo v vseh vejah medicine.

Klinična slika POI je zelo raznolika in zajema cel spekter pojavov od povečane dovzetnosti za okužbe do avtoimunosti, avtoinflamacije in alergij, pa tudi odpovedi kostnega mozga in malignih bolezni. Posamezni fenotipi se lahko pri različnih genetskih okvarah prekrivajo. Zato je pri obravnavi bolnikov nujno celostno upoštevanje vseh pričakovanih kliničnih značilnosti (4).

Poznavanje vzročnih mutacij pri posameznih POI ter razumevanje njihovega vpliva na imunski odziv omogočata edinstven vpogled v delovanje imunskega sistema in hkrati spodbujata razvoj tarčnih zdravil, s katerimi lahko specifične okvare obravnava učinkoviteje in z manj neželenimi učinki (5).

V prvem delu prispevka predstavljamo splošna načela zdravljenja motenj imunskega sistema, v drugem delu pa ciljno usmerjeni pristop glede na izbrane mehanizme imunske disfunkcije. Obravnava alergij, odpovedi kostnega mozga in malignih bolezni pa presega okvir tega prispevka.

## SPLOŠNA NAČELA ZDRAVLJENJA MOTENJ IMUNSKEGA SISTEMA

Pri pomanjkljivem delovanju imunskega sistema je v ospredju povečano tveganje za okužbe, ki je odvisno od vrste in stopnje imunske okvare. Pri teh bolnikih je ključnega pomena preprečevanje, prepoznavanje in zdravljenje okužb. Pred začetkom zdravljenja, če je možno, odvezamo kužnine, nato pa čimprej uvedemo empirično protimikrobno zdravljenje glede na pričakovane povzročitelje. Pogosto so potrebna protimikrobna zdravila širokega spektra, parenteralno zdravljenje in daljši čas zdravljenja kot pri osebah z normalno delujočim imunskim sistemom. Okužbe pri osebah z motnjo imunosti lahko potekajo z neznačilno klinično sliko. Pomisliti pa je treba tudi na neobičajne patogene. Nekateri bolniki potrebujejo stalno protimikrobno profilakso. Pri težkih okvarah v delovanju celic T (limfociti  $CD4 < 200/\mu l$  pri starejših od 5 let, pri mlajših že pri višjih koncentracijah) je indicirana profilaksa proti povzročitelju *Pneumocystis jirovecii*. Pri bolnikih s pomembno oslABLJENO celično imunostjo, ki še niso preboleli noric, je indicirana tudi postekspozicijska profilaksa po stiku z noricami (6, 7).

Pomemben del obravnave bolnikov z motnjami imunskega sistema je cepljenje, ki je pri nekaterih motnjah, kot so okvare komplementa ali asplenijska poleg antibiotične profilakse tudi osnovno zdravljenje. Cepljenje pri bolnikih s POI je podrobneje predstavljeno v posebnem poglavju.

V določenih primerih lahko pomanjkanje komponent imunskega sistema nadomestimo. Nadomeščanje imunoglobulinov G je temelj zdravljenja protitelesnih imunskih pomanjkljivosti. Pri nevtropenijah je učinkovit granulocitno- ali granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor (angl. *granulocyte- ali granulocyte ma-*

*crophage colony-stimulating factor*, G-CSF ali GM-CSF), v težkih primerih pri ogroženih bolnikih lahko nadomeščamo koncentrirane granulocite. Za nadomeščanje proteinov komplemента lahko ob težje potekajoči okužbi uporabimo svežo zmrznjeno plazmo (SZP) (6, 8).

Pri imunski disregulaciji, ki se lahko kaže kot vnetje, avtoimunost ali limfoproliferacija, uporabljamo protivnetna in imunomodulacijska zdravila. Zdravila s hitrim in močnim, a manj specifičnim protivnetnim in imunosupresivnim delovanjem, so kortikosteroidi, čeprav njihovo dolgoročno uporabo omejujejo neželeni učinki. V nekaterih primerih, kot so avtoimunske citopenije in čezmerni sistemski vnetni odziv, so učinkoviti intravenski imunoglobulini (IVIG) v imunomodulacijskem odmerku (npr. 1-2 g/kg/dan), ki je višji od nadomestnega odmerka (9). Za zaviranje aktivacije in proliferacije limfocitov T in/ali B uporabljamo konvencionalna imunomodulacijska zdravila, kot so metotreksat, ciklosporin in mofetil mikofenolat. Za zaviranje nevtrofilnega vnetja pri nekaterih avtoinflamacijskih boleznih uporabljamo kolhicin. Kjer je le mogoče, uporabljamo tarčna zdravila, s katerimi usmerjeno vplivamo na natančno i del imunskega sistema ter tako učinkoviteje zdravimo boleznj z manj neželenimi učinki. Primeri tarčnih zdravil so biološka zdravila in majhne molekule, kot so zaviralci interleukina 1 (IL-1) in nekaterih drugih citokinov, zaviralci limfocitov B, zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF-alfa), zaviralci interferonov (IFN), zaviralci Janus kinaze (JAK), zaviralci T-celične kostimulacije, zaviralci komplemента in zaviralci nekaterih drugih specifičnih poti, ki so predstavljeni v Tabeli 1. Najpogostejši neželeni učinek teh zdravil so okužbe, zato je pri njihovi uporabi pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo potrebna dodatna previdnost (5, 10–13).

Potrebno je preprečevanje, spremljanje in zgodnje zdravljenje infekcijskih in neinfekcijskih zapletov, kot so prizadetost pljuč, prebavil, avtoimunske bolezni in malignomi (14). Celostna obravnaVA bolnikov z motnjami imunosti vključuje tudi prehransko in psihološko podporo (6).

Dokončno zdravljenje pridobljenih motenj imunosti je v določenih primerih mogoče z odpravo vzročnega dejavnika. Pri nekaterih težko potekajočih primarnih motnjah imunosti (POI), ki so posledica intrinzične okvare hematopoetskih celic, kjer je moteni imunski sistem glavni vzrok kliničnih težav in kjer koristi zdravljenja pretehtajo tveganja, predstavlja dokončno zdravljenje presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) (15, 16). Pri ageneziji timusa (priželjca) obstaja možnost presaditve (17). Za nekatere bolezni se razvija tudi gensko zdravljenje (18).

*Tabela 1. Tarčno zdravljenje pri prirojenih okvarah imunosti (povzeto po 5, 10–13). Legenda: ALPS – avtoimunski limfoproliferativni sindrom, APDS – sindromu aktivirane PI3-kinaze delta (angl. activated PI3K delta syndrome), BAAF– limfocite B aktivirajoči faktor (angl. B-cell activating factor), CANDLE – kronični atipični nevtrofilni dermatitis z lipodistrofijo, CD – označevalec pripadnosti (angl. cluster of differentiation), CTLA4 - antigen 4, povezan s citotoksičnimi T-limfociti (angl. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4), CVID – navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost (angl. common variable immune deficiency), CXCR4 – CXC kemokinski receptor tipa 4, GOF – ojačana funkcija (angl. gain of function), HLH – hemfagocitna limfohistiocitoza, IFN – interferon, IFNAR1 - receptorju za tip I interferone, IL – interleukin, KGB – kronična granulomatozna bolezen, JAK – Janus kinaza, LAD – okvara adhezije levkocitov (angl. leukocyte adhesion deficiency), LRBA – angl. LPS-responsive beige-like anchor protein, mTor – tarča rapamicina (angl. mammalian target of rapamycin), NLRC4 – angl. NLR family CARD domain-containing protein 4, STAT – signalni prenašalec in aktivator transkripcije (angl. signal transducer and activator of transcription), TLR – tolični receptor (angl. toll-like receptor), TNF- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze alfa, WHIM – sindrom bradavic, hipogamaglobulinemije, okužb in mielokatheksije (angl. warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis syndrome), XIAP – X-vezani inhibitor apoptoze (angl. X-linked inhibitor of apoptosis protein).*

Skupina zdravil	Primeri zdravil	Molekularna tarča	Prirojena okvara imunosti
Zaviralci JAK 1 in 2/3	ruksolitinib, baricitinib, tofacitinib	STAT1, STAT3	STAT1 GOF, STAT3 GOF, CANDLE, interferonopatije
Zaviralci TNF- $\alpha$	infliksimab, adalimumab, etanercept	TNF- $\alpha$	avtoimunske in vnetne manifestacije, disregulacija NF- $\kappa$ B /TNF signalizacije
Zaviralci IFN-Y	emapalumab	IFN-Y	HLH
Zaviralci IFN- $\alpha/\beta$	anifrolumab	IFNAR1	interferonopatije s klinično sliko monogenskega lupusa
Zaviralci IL	anakinra	receptor za IL-1	avtoinflamatorne bolezni
	kanakinumab, rilonacept	IL-1 $\beta$	
	tocilizumab	IL-6	STAT3 GOF
	tadekinig alfa	IL-18	NLRC4, pomanjkanje XIAP (HLH)
	ustekinumab	IL-12/23	LAD, kolitis pri KGB
Modulator CD80/CD86	abatacept	CD80/ CD86	haploinsuficienca CTLA4, pomanjkanje LRBA

Zaviralci limfocitov B	rituksimab	CD20	avtoimunske citopenija in drugi z avtoprotitelesi povzročeni zapleti, B-celična limfoproliferacija in disregulacija (CVID)
	belimumab	BAFF	avtoimunske citopenije
	bortezomib	plazmatke	
	epratuzumab	CD22	
	ibrutinib	Brutonova tirozin kinaza	
Zaviralci komplementa	ekulizumab, ravulizumab	C5	monogeniski vzroki aHUS
Zaviralci mTor	sirolimus	mTor	ALPS, APDS
Zaviralci PI3-kinaze delta	leniolisib	PI3-kinaza delta	APDS
Zaviralci CXCR4	plerixafor, mavoxixafor	CXCR4	WHIM
Zaviralci TLR	enpatoran	TLR7/TLR8	TLR7 GOF, UNC93B1 GOF (monogeniski lupus)

## NAČELA ZDRAVLJENJA GLEDE NA MEHANIZEM OKVARE DELOVANJA IMUNSKEGA SISTEMA

### Okvare T-celične imunosti, kombinirane imunske pomanjkljivosti

Motnje T-celične imunosti so povezane s povečanim tveganjem za virusne, glivne in oportunistične okužbe, kot je okužba s *Pneumocystis jirovecii*. Limfociti T so ključnega pomena za normalno delovanje limfocitov B, zato pri okvarah T-celične imunosti pride do vsaj delne sekundarne okvare protitelesne imunosti, zaradi česar govorimo o kombiniranih imunskih pomanjkljivostih.

Prirojene motnje v diferenciaciji limfocitov T vodijo v težke kombinirane imunske pomanjkljivosti (angl. *severe combined immunodeficiencies*, SCID). Za tipične primere je značilna odsotnost avtolognih limfocitov T (<300/μl) in motena proliferacija limfocitov T. B-celična oz. protitelesna imunost je okvarjena intrinzično ali kot posledica motene signalizacije med limfociti T in B, v nekaterih primerih pa je moteno tudi delovanje naravnih celic ubijalk (angl. *natural killer cells*, NK). Bolniki s SCID zbolijo v prvih mesecih življenja s težkimi, ponavljajočimi se in življenje ogrožajočimi virusnimi, bakterijskimi, glivnimi in oportunističnimi okužbami in z neuspevanjem. SCID je nujno stanje in se zdravi s alogensko PKMC, ki jo izvedemo čimprej po postavitvi

diagnoze. Do PKMC je ključnega pomena preprečevanje okužb (izolacija). Bolniki in njihovi družinski člani ne smejo prejeti živih oslavljenih cepiv, bolniki potrebujejo nadomeščanje imunoglobulinov, profilakso proti okužbi s *Pneumocystis jirovecii* in proti glivam ter prehransko podporo. Krvni pripravki morajo biti na citomegalovirus (CMV) negativni in obsevani. Potrebno je redno jemanje kužnin (na bakterije, viruse in glive) (15, 19). Če se PKMC opravi v prvih 3 mesecih življenja, preden bolnik preboli hujše okužbe in preden pride do poškodbe organov, kar danes omogoča presejanje novorojencev, je preživetje bistveno boljše in doseže približno 92 % bolnikov. Pri kasnejši PKMC je preživetje nekoliko nižje, okoli 85 % (20). V Sloveniji so SCID vključene v presejalni program novorojencev od leta 2024 (21).

Pri SCID zaradi pomanjkanja adenzin deaminaze 1 (ADA-SCID) in na kromosom X vezani SCID obstaja možnost genske terapije, pri prvem pa tudi premostitvene ga encimskega nadomestnega zdravljenja. Razvija se genska terapija za nekatere druge vrste SCID (15).

Bolniki s hipomorfniimi mutacijami v genih za SCID imajo delno prisotno funkcijo limfocitov T, ki pa je pogosto nezadostna in disfunkcionalna. Za kombinirane okvare imunosti (angl. *combined immune deficiency*, CID) je značilno višje število limfocitov T kot pri SCID in zelo heterogen klinični potek. Pojavijo se lahko izolirano ali v sklopu sindromov. V primerjavi s SCID je diagnoza pogosto postavljena kasneje, ko so zapleti zaradi okužb, imunske disregulacije in kronične limfoproliferacije že povzročili poškodbo organov (4, 15, 22).

Osnovna načela zdravljenja so enaka kot pri SCID, potrebno pa je tudi spremljanje organskih zapletov. Nekateri bolniki lahko preživijo leta ali celo desetletja samo s konzervativnim zdravljenjem. Zato je odločitev o PKMC pri teh bolnikih zahtevnejša. Med dejavniki, ki vplivajo na odločitev o PKMC, so med drugim stopnja prizadetosti T-celične funkcije, progresivnost poteka bolezni, tveganost genotipa in imunska disregulacija. Okvare, pri katerih je PKMC dokazano učinkovita, med drugim vključujejo sindrom Omenn, sindrom Wiskott-Aldrich (WAS), pomanjkanje CD-40 liganda, pomanjkanje DOCK8 in pomanjkanje MHCII. V primerih, pri katerih je v ospredju prizadetost tkiv, ki ne izvirajo iz kostnega mozga, kot je npr. ataksija teleangiektazija, kjer so zaradi okvare popravljalnih mehanizmov DNA poleg imunskih celic primarno prizadeti nevroni, pa zdravljenje s PKMC ni uspešno (15, 23). Za WAS je od leta 2025 registrirana tudi genska terapija (24).

Pri kongenitalni atimiji, npr. v redkih primerih kompletnega sindroma DiGeorge, je možno zdravljenje s presaditvijo priželjca (17).

Sekundarna celična imunska pomanjkljivost, ki je najpogosteje posledica okužb (npr. HIV), podhranjenosti, hematoloških bolezni, imunosupresivnih zdravil in kroničnih bolezni, se zdravi glede na stopnjo imunske okvare in po enakih načelih kot primarna, razen transplantacije. Kjer je le možno, pokusimo odpraviti vzrok (25).

## Okvare protitelesne imunosti

Za okvare protitelesne imunosti so značilne okužbe z inkapsuliranimi bakterijami (14).

Temelj zdravljenja pri bolnikih s pomanjkanjem protiteles je nadomeščanje imunoglobulinov, ki je lahko intravensko (IVIG) ali subkutano (SCIG). Odločitev o nadomeščanju imunoglobulinov pri posameznem bolniku je odvisna od pogostosti in teže okužb, koncentracije serumskih imunoglobulinov G (IgG) in kakovosti specifičnega protitelesnega imunskega odziva. Na splošno je nadomeščanje na mestu pri POI s težkim pomanjkanjem IgG (npr. koncentracija serumskih IgG pod 2 g/l), kot so na kromosom X vezana agamaglobulinemija (XLA), navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost (angl. *common variable immune deficiency*, CVID), sindrom hiper-IgM (HIGM) in SCID pred PKMC, pri bolnikih z blažjim pomanjkanjem pa pri pogostih okužbah ali okvarjenem specifičnem protitelesnem odzivu.

Cilj nadomeščanja imunoglobulinov je vzdrževanje serumskega nivoja IgG, ki zadostuje za preprečevanje okužb. Način nadomeščanja je odvisen od potrebnega odmerka in želja bolnika in družine. Prednosti IVIG so možni višji odmerki in hitrejše delovanje, prednost SCIG pa manjše tveganje za sistemske reakcij, stabilnejša raven IgG in možnost zdravljenja v domačem okolju. V sedanjem času večina bolnikov za nadomeščanje IgG prejema SCIG.

Nadomeščanje začnemo s standardnimi odmerki, 400 mg/kg enkrat mesečno za IVIG, pri SCIG se isti odmerek razdeli na 4 dele, ki se aplicirajo enkrat tedensko. Želena raven pred naslednjim odmerkom (angl. *trough level*) pri IVIG oz. med zdravljenjem s SCIG je vsaj 5–8 g/l, nato pa odmerek prilagajamo glede na pogostost okužb in klinični potek. Višji odmerki so dokazano povezani z manjšim tveganjem za okužbe, potrebni pa so tudi pri prisotnosti določenih zapletov, kot so kronične pljučne bolezni, kronična enteropatija z izgubo proteinov, neuspevanje idr. Sodobni pripravki vsebujejo le minimalne količine IgA.

Pri vseh bolnikih je pomembno preprečevanje in zgodnje zdravljenje okužb. Pri blažjem pomanjkanju IgG, pomanjkanju posameznih podrazredov IgG ali pomanjkanju IgA večinoma zadostuje antibiotična profilaksa v primeru pogostejših okužb (6, 14, 26, 27).

Pri številnih bolnikih z XLA in drugimi težjimi okvarami protitelesne imunosti so kljub ustreznemu nadomeščanju IgG možni in opisani številni infekcijski, vnetni in avtoimunski zapleti. Zato tudi pri teh bolnikih PKMC predstavlja možnost vzročnega zdravljenja (28). Raziskuje pa se tudi možnost nadomeščanja IgA in IgM, ki zaenkrat ni v rutinski klinični uporabi (29).

Pri sindromu aktivirane PI3-kinaze delta (angl. *Activated PI3K Delta Syndrome*, APDS) lahko uporabljamo sirolimus, obstaja pa tudi bolj usmerjeno tarčno zdravljenje z zaviralcem PI3K $\delta$ , leniolisibom (30).

Pridobljeno dolgotrajno hipogamaglobulinemijo zdravimo po enakem principu kot primarno, z izjemo PKMC. Kjer je možno, poskusimo najprej odstraniti vzrok hipogamaglobulinemije.

## Motnje regulacije imunskega sistema

Pri motnjah regulacije imunskega sistema so v ospredju klinične slike hiperinflamacijskega stanja, limfoproliferacija in avtoimunski pojavi.

### *Hemfagocitna limfohistiocitoza*

Hemfagocitna limfohistiocitoza (HLH) je stanje čezmernega in neustrezno reguliranega vnetnega odziva zaradi pretirane aktivacije imunskega sistema, zlasti citotoksičnih limfocitov T in makrofagov, kar vodi v čezmerno sproščanje vnetnih citokinov (t. i. citokinska nevihta). Lahko je primarna (genetska), posledica mutacij v genih za citotoksično funkcijo imunskih celic, ali pa sekundarna, najpogosteje sprožena z okužbami (npr. virus Epstein-Barr, EBV), malignomi ali avtoimunskimi boleznimi. Z izrazom sindrom aktivacije makrofagov (MAS) označujemo sekundarno HLH, ki se pojavi v sklopu sistemskih vezivnotkivnih boleznih. Zgodnji znaki HLH vključujejo vročino, citopenije, hepatosplenomegalijo, hiperferitinemijo in hipertrigliceridemijo. Ker nezdravljeni HLH lahko hitro napreduje v večorgansko odpoved in smrt, zato je ključnega zgodnja prepoznavna in zdravljenje vnetja. Osnovni protokol zdravljenja vsebuje kortikosteroide (deksametazon) v visokih odmerkih, citotoksično zdravljenje z etopozidom, ciklosporin in pri napredujoči prizadetosti centralnega živčevja dodatno intratekalni metotreksat. Za trdovratne oblike so na voljo tarčna zdravila, kot je protitelo proti interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) zdravilo emapalumab in proti CD52 zdravilo alemtuzumab. Pri večini bolnikov z genetsko HLH in pri nekaterih bolnikih s trdovratno HLH, s prizadetostjo CŽS ali s hematološkimi malignimi boleznimi je potrebna PKMC. Pri sekundarni HLH je pomembno zdravljenje sprožilnih dejavnikov. Pri bolnikih z MAS uporabljamo metilprednizolon, zaviralec IL-1 anakinro, ciklosporin. Kot uspešno sredstvo se je izkazal tudi zaviralec IFN- $\gamma$  kot zdravilo, emapalumab (5, 31–33).

Pri bolnikih, ki imajo z EBV sproženo limfoproliferacijo, kot je pri nekaterih POI (npr. na kromosom X vezana limfoproliferativna bolezen (angl. *X-linked lymphoproliferative disease*, XLP) in posttransplantacijski limfoproliferativni boleznih, se za obvladovanje okužbe z EBV uporabljajo tudi protitelo proti CD20 rituksimab in EBV-specifični citotoksične limfocite T. V primeru POI dokončno zdravljenje predstavlja PKMC (15, 16, 34). Zaviralce limfocitov B lahko uporabimo tudi v drugih primerih B-celične disregulacije in limfoproliferacije, npr. pri bolnikih s CVID in pri zdravljenju B-celičnih malignomov (35).

### *Okvare regulacijskih limfocitov T*

Za okvare regulacijskih limfocitov T (Treg) je poleg ponavljajočih se okužb značilna avtoimunost in limfoproliferacija. Najtežje prirojene, intrinzične okvare limfoci-

tov Treg, kot je npr. IPEX (angl. *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked*), se lahko zdravi s PKMC. Pri nekaterih boleznih obstaja tarčno zdravljenje, PKMC pa pride v poštev pri težkem in trdovratnem poteku bolezni. Taki primeri so funkcionalno pomanjkanje inhibitorskega receptorja CTLA-4 (haploinsuficienca CTLA4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*), pomanjkanje LRBA (angl. *LPS-responsive beige-like anchor*)), pri katerem je učinkovit abatacept, ki kot fuzijski protein CTLA-4 in Fc dela IgG zavira kostimulacijo T-celic in mutacija z ojačano funkcijo STAT3 (angl. *STAT3 gain of function*, GOF), pri kateri lahko uporabimo zaviralce JAK1/JAK2 (5).

### Avtoimunost

Avtoimunost je v ospredju tudi pri nekaterih drugih motnjah regulacije, med katerimi je najbolj znan APECED (angl. *autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy*). Posebna skupina POI, ki vključuje tudi izgubo funkcije protivnetnega citokina IL-10, povzroča kronično vnetno črevesno bolezen z zgodnjim začetkom, ki se v nekaterih primerih lahko uspešno zdravi s PKMC (4, 15, 16). Splošna načela zdravljenja avtoimunskih pojavov pri IEI so predstavljena v posebnem podpoglavju.

Pri monogenem lupusu zaradi čezmerne aktivacije TLR (angl. *Toll-like receptorji*; npr. TLR7 GOF, UNC93B1 GOF) je v fazi kliničnih preizkušanj zdravljenje z zaviralcem MyD88 enpatoranom, ki zavira signaliziranje preko TLR7/8 (11).

### Avtoimunski limfoproliferativni sindrom

Pri zdravljenju avtoimunskega limfoproliferativnega sindroma (ALPS), pri katerem prihaja do limfoproliferacije zaradi motenj v mehanizmu apoptoze, za zdravljenje uporabljamo sirolimus (zaviralec mTor, angl. *mammalian target of rapamycin*). Zavira odziv na IL-2 in tako zmanjša preživetje in proliferacijo limfocitov T (30).

### Okvare fagocitov

Bolnike z okvaro števila ali funkcije fagocitov (nevtrofilcev, makrofagov) ogrožajo ponavljajoče se težke bakterijske in glivične okužbe, najpogosteje dihal, bezgavk in kože. Značilni povzročitelji okužb pri teh bolnikih so *S. aureus*, *P. aeruginosa*, enterične po Gramu negativne bakterije in določene glive (*Aspergillus spp.*, *Candida spp.*). Potrebni so ukrepi za izogibanje okužbam in agresivno zdravljenje ob sumu na okužbo, pri težjih okvarah je indikacija protimikrobna profilaksa (8).

Najpogostejša prirojena okvara fagocitov je kronična granulomatozna bolezen (KGB). Bolniki s KGB potrebujejo doživljenjsko protimikrobno profilakso, ki vključuje zaščito proti bakterijam (trimetoprim-sulfametoksazol) in glivam (azoli). Pri nekaterih bolnikih je učinkovito imunomodulacijsko zdravljenje z rekombinantnim IFN- $\gamma$ , ki

zmanjša pogostost težjih okužb (5, 8, 36). Ob nadomeščanju granulocitov lahko nastopi aloimunizacija. Zato pride v poštev le v težkih primerih (37). Za vnetne pojave, npr. kolitis, poleg antibiotikov uporabimo kortikosteroide in druga imunosupresivna zdravila. Uporaba zaviralcev TNF je pri teh bolnikih povezana s pomembno povečanim tveganjem za težke okužbe. Zato so primernejša biološka zdravila, selektivna za črevo, kot je antagonist a4b7-integrina vedolizumab (36, 38). Dokončno zdravljenje pa je PKMC (15).

Na splošno pride PKMC v poštev pri okvarah fagocitov, katerih vzrok je v monogeniski okvari imunskih celic, ki izvirajo iz kostnega mozga in ki kljub optimalnemu konzervativnemu zdravljenju vodijo v težke, ponavljajoče se in življenje ogrožajoče infekcijske ali druge zaplete, vključno z maligno transformacijo. Poleg KGB sta takšna primera še motnja adhezije levkocitov I in III (angl. *leukocyte adhesion deficiency*, LAD) in težka kongenitalna nevtropenija. PKMC ima najboljši izid, če se opravi zgodaj, še pred pojavom invazivnih okužb ali poškodb organov (15, 36). Za nekatere bolezni (na kromosom X vezana KGB, LAD-I, težka kongenitalna nevtropenija) se razvija genska terapija (18).

Pri okvarah fagocitov z zmanjšanim številom ali motenim izplavljanjem nevtrofilcev je poleg protimikrobne profilakse temeljno G-CSF ali GM-CSF, ki spodbudi sintezo in sproščanje nevtrofilcev iz kostnega mozga. Taki primeri vključujejo težko kongenitalno nevtropenijo, ciklično nevtropenijo, sindrom WHIM, sindrom bradavic, hipogamaglobulinemije, okužb in mielokatheksije (angl. *warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome*, WHIM), in v nekaterih primerih LAD. Manj učinkovit je pri intrinzičnih okvarah funkcije fagocitov, kot je npr. KGB, pri katerih se lahko uporabi v določenih primerih (npr. med težko okužbo ali nevtropenijo) (36).

Med pridobljenimi okvarami fagocitov je najpogostejša nevtropenija. Vzroki pa so med drugim nekatera zdravila, hematološke bolezni, okužbe, avtoimunske bolezni in presnovne bolezni (npr. okvarjena funkcija nevtrofilcev pri sladkorni bolezni). Kadar je možno, pridobljene okvare zdravimo z odstranitvijo osnovnega vzroka. Bolniki z visokim tveganjem (težka, dolgotrajna nevtropenija) potrebujejo protiglivično in protibakterijsko profilakso, pri težki nevtropeniji lahko uporabimo tudi G-CSF med okužbami ali profilaktično (39).

## Druge okvare naravne imunosti

Pri bolnikih z monogeniskimi okvarami v receptorjih in signalnih komponentah naravne imunosti je v ospredju tveganje za okužbe. Nekateri primeri so motnje signalizacije NF- $\kappa$ B (npr. anhidrotska ektodermalna displazija zaradi pomanjkanja NEMO, ki povzroči klinično sliko kombinirane imunske pomanjkljivosti, okvare IL-12/IFN- $\gamma$  signalne poti (mendelska nagnjenost k okužbam z mikobakterijami), ki povzročijo povečano tveganje za okužbe z mikobakterijami in *Salmonella spp.*, motnje v interferonski signalizaciji (npr. pomanjkanje STAT1/2), ki povzročijo nagnjenost k težkim virusnim

okužbam, pomanjkanje TLR3, ki povzroči tveganje za herpes simplex encefalitis, pomanjkanje CARD9, ki povzroči tveganje za invazivne glivične okužbe, motnje v signalizaciji IL-17 in STAT1 GOF, ki povzročijo nagnjenost h kronični mukokutani kandidiazi in druge motnje v signalizaciji TLR (npr. pomanjkanje IRAK4/MyD88, ki vodi v povečano tveganje za okužbe s piogenimi bakterijami).

Ključnega pomena je izogibati se okužbam, protimikrobna profilaksa in agresivno zdravljenje okužb. V nekaterih primerih okvar IL-12/IFN $\gamma$  signalne poti je učinkovito zdravljenje z IFN- $\gamma$  (4, 8).

Pri sindromu WHIM, pri katerem se zaradi čezmerno aktivnega receptorja CXCR4 začno zadrževati zreli nevtrofilci v kostnem mozgu, so se kot učinkoviti izkazali zaviralci CXCR4 (plerixafor, mevorixafor) (40). Pri STAT1 GOF, ki ima povečano tveganje za kronično mukokutano kandidiazo, druge okužbe in avtoimunost, so učinkoviti inhibitorji JAK1/2 (36).

Bolnike s prirojeno ali pridobljeno *asplenijo* ali s hiposplenizmom ogrožajo okužbe z inkapsuliranimi bakterijami. Ključnega pomena je cepljenje proti naslednjim povzročiteljem: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* in *N. meningitidis*. Zaradi večjega tveganja za sekundarno okužbo s *S. pneumoniae* se priporoča tudi vsako leto cepljenje proti gripi. Nekateri bolniki, npr. mlajši otroci, osebe z dodatno oslABLJENO imunsko funkcijo in osebe po prebolelih težkih okužbah z inkapsuliranimi bakterijami, potrebujejo stalno antibiotično profilakso, pri vseh pa je pomembno zgodaj prepoznati in zdraviti okužbe (7).

### **Avtoinflamatorne bolezni**

Avtoinflamatorne bolezni so posledica čezmernega aktiviranja od antigena neodvisnih vnetnih mehanizmov, in sicer značilno brez prisotnih avtoprotiteles. Klinična slika je raznolika, večinoma pa vključuje vročino, ki je lahko periodična, pogosto je prizadeta koža, lahko je prisoten vaskulitis, v laboratorijskih izvidih pa so značilne visoke vrednosti vnetnih kazalcev. Vnetje večinoma prizadene več organskih sistemov.

Osnovni princip zdravljenja je protivnetno zdravljenje, ki je lahko stalno ali ob zagonih (angl. *on demand*). Vnetje lahko zavremo z nesteroidnimi antirevmatiki, kortikosteroidi in drugimi protivnetnimi ali imunomodulacijskimi zdravili. Za številne bolezni pa imamo na voljo tarčna zdravila, ki imajo manj neželenih učinkov in so primerna tako za akutne napade kot tudi za dolgoročno zdravljenje. Pri boleznih, pri katerih je v ospredju nevtrofilno vnetje in aktivacija pirinskega inflamiasoma, je učinkovit kolhicin (41). Opisani so redki primeri uspešne PKMC pri na zdravljenje odpornih oblikah nekaterih bolezni: npr. pri pomanjkanju mevalonat kinaze (angl. *mevalonate kinase deficiency*, MKD) in pomanjkanju adenozin deaminaze 2 (angl. *deficiency of adenosine deaminase 2*, DADA2), toda s tem, da po transplantaciji vztraja prizadetost nehematopoetskih celic (16).

Tarčno zdravljenje prirojenih monogenских avtoinflamacijskih bolezni je odvisno od osnovnega patofiziološkega mehanizma. Predstavljamo glavne 3 skupine. Poleg naštetih mehanizmov pa so znani še številni drugi, saj se področje izjemno hitro razvija.

### *Inflamasomopatije*

Inflamasomopatije (npr. družinska mediteranska vročica (angl. *familial mediterranean fever*, FMF), MKD, periodični vročinski sindromi povezani s kriopirinom (angl. *cryopyrin-associated periodic syndromes*, CAPS), pomanjkanje antagonista receptorja za IL-36 (angl. *deficiency of IL-36ra*, DITRA), pomanjkanje antagonista receptorja za IL-1 (angl. *deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist*, DIRA), NLRC4 inflamasomopatija) so posledica pretirane aktivacije inflamasoma, kar vodi v povečano izločanje IL-1 $\beta$  in IL-18 ter sistemsko vnetje. Pri teh boleznih poznamo tarčno zdravljenje z zaviralci IL-1. Pri NLRC4 inflamasomopatiji je učinkovito tudi zaviranje IL-18. Pri FMF se kot vzdrževalno zdravljenje uporablja kolhicin, pri nekaterih boleznih pa so učinkoviti tudi zaviralci TNF-alfa, pri DITRA pa so učinkoviti zaviralci IL-17 in IL-12/23.

### *Interferonopatije*

Interferonopatije (npr. Aicardi-Goutieres sindrom, SAVI (angl. *sting-associated vasculopathy with onset in infancy*)) so posledica čezmerne aktivacije osi interferonov tipa I. Pri zdravljenju so vsaj delno učinkoviti inhibitorji JAK (JAK1/2 – ruksolitinib, baricitinib in JAK 1/3 – tofacitinib), ki zavirajo nadaljnjo signalizacijo interferonov po aktiviranju interferonskega receptorja (41).

Med interferonopatije spada tudi pomanjkanje DNASE1L3, ki povzroča monogeniski lupus in hipokomplementni urtikarijski vaskulitis. V Sloveniji je bil z rekombinantno DNASE1L3 zdravljen prvi bolnik na svetu s popolnim pomanjkanjem DNASE1L3. Gre za prvi primer vzročnega zdravljenja lupusa brez klasične imunosupresije, ki cilja na popravo naravnih mehanizmov imunske regulacije v telesu z odstranitvijo antigenov (42). Pri interferonopatijah, ki se klinično kažejo kot monogeniski lupus (npr. mutacije TREX1, ADAR1, SOCS1), je možnost zdravljenja tudi z monoklonskim protitelesom proti receptorju za tip I interferone (IFNAR1), anifrolumabom (11, 12).

### *Disregulacija NF- $\kappa$ B /TNF signalizacije*

Disregulacija NF- $\kappa$ B oz. TNF signalizacije (npr. haploinsuficienca A20, Blau sindrom, TRAPS (angl. *TNF receptor-associated periodic syndrome*), DADA2) so vsaj delno odzivne na zaviralce TNF-alfa. Pri TRAPS so učinkoviti tudi zaviralci IL-1 (41).

Podobne principe lahko uporabimo pri zdravljenju poligenских in pridobljenih avtoinflamacijskih bolezni. Primer je PFAPA (periodična vročina z aftoznim stomatitisom, faringitisom in adenitisom), ki je najpogostejši periodični vročinski sindrom pri otrocih. Za PFAPA so značilne epizode vročine, ki trajajo 3–6 dni in se ponavljajo.

jo na 3–8 tednov. Prisoten je vsaj 1 od 3 glavnih kliničnih znakov: aftozni stomatitis, povečane vratne bezgavke in faringitis. Med epizodami PFAPA so otroci popolnoma brez težav, normalno rastejo in se razvijajo. Cilj zdravljenja PFAPA je lajšanje simptomov ob epizodah vročine. Uporabljamo antipiretike, ki pa pogosto niso učinkoviti. Kortikosteroidi na začetku zagona (1 odmerek prednizona 1–2 mg/kg peroralno oz. ekvivalent; odmerek lahko ob vztrajanju težav po 12 urah ponovimo), učinkovito skrajšajo trajanje posameznega napada, vendar lahko skrajšajo interval med posameznimi epizodami. Zanje se odločimo pri značilni klinični sliki in po dogovoru s starši, zlasti pri pogostih ali težjih epizodah. Napade lahko učinkovito prekine tudi anakinra po potrebi (*on demand*), pogostnost epizod pa se lahko zmanjša s kolhicinom. Pri večini bolnikov napadi prenehajo po tonzilektomiji. Težave se pri večini otrok sčasoma zmanjšujejo in pogosto spontano izzvenijo (43).

Pri juvenilnem idiopatskem artritisu s sistemskim začetkom poleg ostalih imunomodulacijskih zdravil uporabljamo tudi zaviralce IL1, IL-6 in inhibitorje JAK. Pri rekurentnem perikarditisu je poleg zaviralcev IL-1 učinkovit kolhicin. Načelo tarčne imunomodulacije lahko uporabimo tudi kot diagnostični pristop, saj nam odziv na usmerjeno zdravljenje pomaga pri opredelitvi bolezni in izbiri najustreznejšega zdravljenja (36, 41).

## Okvare komplementa

Pomanjkanje komponent komplementa C1-C9 je povezano z okužbami z inkapsuliranimi bakterijami in pri okvari zgodnjih komponent klasične poti (C1q, C1s, C1r, C4, C2) z razvojem avtoimunskih pojavov, predvsem sistemskega eritematoznega lupusa (SLE). Pri okvarah regulacijskih proteinov komplementa se čezmerno aktivira komplement in zato npr. pomanjkanje ali nepravilno delovanje inhibitorja C1 povzroča hereditarni angioedem (HAE). Motnje v regulaciji alternativne poti pa povzročijo atipični hemolitično uremični sindrom (aHUS) (8, 44, 45).

Posameznih komponent komplementa, razen inhibitorja C1, pri zdravljenju HAE zaenkrat ne moremo nadomeščati. Pri kritično bolnih se lahko uporabi SZP, ki vsebuje tudi proteine komplementnega sistema. Osrednjega pomena pri zdravljenju bolnikov s pomanjkanjem komplementa je zaščita pred inkapsuliranimi bakterijami (*H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*) s cepljenjem in ob vztrajanju pogostih okužb z antibiotično profilakso. Bolnike opozorimo, da morajo v primeru vročine in znakov okužbe poiskati zdravniško pomoč takoj. PKMC pri okvarah komplementa ni učinkovita, saj se komponente komplementa večinoma sintetizirajo v jetrih (8, 46).

HAE je z bradikininom posredovana bolezen zaradi nenadzorovane aktivacije kalikrein–kininskega sistema. Pri zdravljenju HAE se uporablja nadomeščanje inhibitorja C1, inhibitorje kalikreina, protitelesa proti kalikreinu in inhibitorje bradikininškega receptorja (45).

Pridobljene okvare komplementa so lahko posledica povečane porabe zaradi aktiviranja komplementa z imunskimi kompleksi (npr. SLE, težka sepsa), premajhne-

ga nastajanja komponent komplemента v jetrih (npr. ciroza jeter), izgube proteinov komplemента (npr. nefrotski sindrom, težke opekline) in iatrogenih vzrokov (npr. ekulizumab). Zdravimo predvsem vzrok, sicer pa so principi zdravljenja enaki kot pri pri-rojenih okvarah komplemента.

Čezmerno in neustrezno regulirano aktiviranje komplementnega sistema predstavlja pomemben patogenetski mehanizem pri številnih nefroloških boleznih, vključno z aHUS, C3 glomerulopatijo, imunsko kompleksnim membranoproliferativnim glomerulonefritom, SLE in z ANCA (antinevtrofilna citoplazemska protitelesa) pove-zanimi vaskulitisi. Razvoj tarčnih protikomplementnih terapij zato pomeni pomemben napredek v nefrologiji; nekatera izmed njih pa se uporabljajo tudi v hematologiji pri zdravljenju paroksizmalne nočne hemoglobinurije. Mednje sodijo zaviralci različnih komponent komplementnega sistema, kot so zaviralci C3 (npr. pegcetacoplan), faktorja B (npr. iptakopan), C5a (npr. avakopan) ter C5 (npr. ekulizumab, ravulizumab, noma-kopan). Pri uporabi teh zdravil je ključnega pomena ustrezna zaščita pred okužbami z inkapsuliranimi bakterijami (47).

### Avtoimunski pojavi

Avtoimunske pojavi so posledica motene tolerance do lastnih antigenov zaradi disreguliranega imunskega odziva in so pri bolnikih s POI pogosti. Pojavljajo se namreč pri približno četrtini bolnikov. Značilne so za motnje regulacije imunskega sistema, za nekatere motnje s predominantnim pomanjkanjem protiteles (npr. CVID, APDS, HIGM) in nekatere oblike kombiniranih imunskih pomanjkljivosti (WAS, Omennov sindrom). Pojavijo se lahko tudi pri številnih drugih POI, in sicer v sklopu osnovne bolezni ali kot zaplet zdravljenja, npr. po PKMC. Med najpogostejšimi avtoimunskimi pojavi pri bolnikih s POI so avtoimunske citopenije (predvsem imunska trombocito-penija in avtoimunska hemolitična anemija), organsko specifične avtoimunske bolezni (npr. enteropatije, endokrinopatije) in nekatere revmatske bolezni (npr. artritis, SLE).

Avtoimunske pojave pri bolnikih s POI običajno zdravimo po enakem principu kot pri bolnikih brez POI, npr. z nadomeščanjem krvnih derivatov pri težkih citopeni-jah, z imunosupresivnimi in imunomodulacijskimi zdravili. Pomisliti moramo tudi na okužbo, tudi na okužbo z neobičajnimi patogeni. Pri bolnikih s POI, kadar je možno, uporabljamo neimunopresivne pristope in tarčna zdravila, saj lahko z zdravljenjem avtoimunske bolezni še dodatno oslabimo delovanje imunskega sistema in povečamo tveganje za okužbe ali malignome. Pri določenih boleznih je v najtežjih primerih za zdravljenje neobvladanih avtoimunskih pojavov uspešna tudi PKMC (48–50).

## ZAKLJUČEK

Napredek v poznavanju imunopatogeneze imunskih bolezni omogoča razvoj vse bolj tarčnih terapij, ki izboljšujejo učinkovitost in varnost zdravljenja. Pri nekaterih boleznih je dokončno zdravljenje PKMC. Razvija pa se že tudi genska terapija. Kljub temu ostaja ključnega pomena individualizirani pristop in celostna obravnava bolnikov.

Zaradi izboljšanega preživetja bolnikov s POI se vse pogosteje prepoznavajo dolgoročni zapleti infekcijske in neinfekcijske narave, kar dodatno poudarja pomen rednega, dolgotrajnega spremljanja bolnikov ter stalnega razvoja novih terapevtskih pristopov.

## LITERATURA

1. Alfonso-González L, Fernández FJ, Vega MC. Systems immunology: When systems biology meets immunology. *Front Immunol* 2025; 16: 1630488.
2. Al-Herz W, Notarangelo LD. Classification of primary immunodeficiency disorders: one-fits-all does not help anymore. *Clin Immunol* 2012; 144: 24–5.
3. Rider NL, Truxton A, Ohrt T, Margolin-Katz I, Horan M, Shin H et al. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153: 1704–1710.
4. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun* 2025; 1: e20250003.
5. Pinto MV, Neves JF. Precision medicine: The use of tailored therapy in primary immunodeficiencies. *Front Immunol* 2022; 13:1029560.
6. Stiehm ER, Chapel HM. Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases. V: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, ur. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press, 2007: 655–68.
7. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Red book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 32nd Edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021.
8. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, ur. *Primary immunodeficiency diseases: definition, diagnosis, and management*. 2nd ed. Cham: Springer; 2017.
9. Bayry J, Ahmed EA, Toscano-Rivero D, Vonniessen N, Genest G, Cohen CG et al. Intravenous Immunoglobulin: Mechanism of Action in Autoimmune and Inflammatory Conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 1688–97.
10. Chellapandian D, Chitty-Lopez M, Leiding JW. Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodysregulatory Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020; 40: 511–26.
11. Thuner J, Cognard J, Belot A. How to treat monogenic SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2024; 38: 101962.
12. Goldbach-Mansky R, Alehashemi S, de Jesus AA. Emerging concepts and treatments in autoinflammatory interferonopathies and monogenic systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2025; 21: 22–45.

13. Belot A, Tusseau M, Cognarlassid J, Georgin-Lavialle S, Boursier G, Hedrich CM. How (Ultra-) Rare Gene Variants Improve Our Understanding of More Common Autoimmune and Inflammatory Diseases. *ACR Open Rheumatol* 2025; 7: e70003.
14. Smith T, Cunningham-Rundles C. Primary B-cell immunodeficiencies. *Hum Immunol* 2019; 80: 351–362. c
15. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 2052–62.
16. Laberko A, Gennery AR. Novel indications for hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of immunity. *Expert Rev Clin Immunol* 2026; 22: 183–93.
17. Mustillo PJ, Sullivan KE, Chinn IK, Notarangelo LD, Haddad E, Davies EG et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol* 2023; 43: 247–70.
18. Ott de Bruin LM, Lankester AC, Staal FJT. Advances in gene therapy for inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2023; 23: 467–77.
19. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, Dunn E, Buckley RH, Kohn DB et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 539–46.
20. Thakar MS, Logan BR, Puck JM, Dunn EA, Buckley RH, Cowan MJ et al. Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet* 2023; 402: 129–40.
21. Kovač J, Repič Lampret B, Remec Ž I, Sever Šraj T, Grošelj U. Presejalno testiranje novorojenčkov za vrojene bolezni v Sloveniji. *Slov Pediatr* 2024; 31: 77–84.
22. Speckmann C, Doerken S, Aiuti A, Albert MH, Al-Herz W, Allende LM et al. A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1302–10.
23. Neven B, Ferrua F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Combined Immunodeficiencies, on Behalf of IEWP-EBMT. *Front Pediatr* 2020; 7: 552.
24. Ochs HD. FDA approves gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2026; 15:S0091-6749(26)00257-5.
25. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1186–205.e1–78.
26. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 114–21.

27. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(3S):S1–S46.
28. Hernandez-Trujillo V, Zhou C, Scalchunes C, Ochs HD, Sullivan KE, Cunningham-Rundles C et al. A Registry Study of 240 Patients with X-Linked Agammaglobulinemia Living in the USA. *J Clin Immunol* 2023; 43: 1468–77.
29. Langereis JD, van der Flier M, de Jonge MI. Limited Innovations After More Than 65 Years of Immunoglobulin Replacement Therapy: Potential of IgA- and IgM-Enriched Formulations to Prevent Bacterial Respiratory Tract Infections. *Front Immunol* 2018; 9: 1925.
30. Rao VK, Webster S, Šedivá A, Plebani A, Schuetz C, Shcherbina A et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib for activated PI3K $\delta$  syndrome. *Blood* 2023; 141: 971–83.
31. Bindoli S, De Matteis A, Mitrovic S, Fautrel B, Carmona L, De Benedetti F. Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PReS guidelines for the management of Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2024; 83: 1731–47.
32. Summerlin J, Wells DA, Anderson MK, Halford Z. A Review of Current and Emerging Therapeutic Options for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Ann Pharmacother* 2023; 57: 867–79.
33. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–31.
34. Liu JY, Zhang JM, Zhan HS, Sun LY, Wei L. EBV-specific cytotoxic T lymphocytes for refractory EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Transpl Int* 2021; 34: 2483–93.
35. Fevang B. Treatment of inflammatory complications in common variable immunodeficiency (CVID): current concepts and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* 2023; 19: 627–38.
36. Lanini LL, Prader S, Siler U, Reichenbach J. Modern management of phagocyte defects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 124–34.
37. Marciano BE, Allen ES, Conry-Cantilena C, Kristosturyan E, Klein HG, Fleisher TA et al. Granulocyte transfusions in patients with chronic granulomatous disease and refractory infections: The NIH experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 622–5.
38. Uzel G, Orange JS, Poliak N, Marciano BE, Heller T, Holland SM. Complications of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1429–34.

39. Rout P, Reynolds SB, Zito PM. Neutropenia. [Updated 2024 Jun 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507702/>
40. McDermott DH, Velez D, Cho E, Cowen EW, DiGiovanna JJ, Pastrana DV et al. A phase III randomized crossover trial of plerixafor versus G-CSF for treatment of WHIM syndrome. *J Clin Invest* 2023; 133: e164918.
41. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 925–37.
42. Avcin T, Bizjak M, Vesel Tajnsek T, Jenko Bizjan B, Cugalj Kern B, Lood C et al. Recombinant DNASE1L3 analogue for targeted therapy of monogenic SLE caused by DNASE1L3 deficiency. *Proceedings of the 32nd European Paediatric Rheumatology Congress. Pediatr Rheumatol Online J* 2025; 23 (Suppl 2): 93.
43. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 38.
44. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 622–33.
45. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77: 1961–90.
46. Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol* 2020; 40: 576–91.
47. Macciò L, Russo E, Costigliolo F, Battaglia Y, Viazzi F, Esposito P. New Anticomplement Drugs in Nephrology - Mechanism and Indication. *Kidney Blood Press Res* 2026; 10: 1–19.
48. Chan AY, Leiding JW, Liu X, Logan BR, Burroughs LM, Allenspach EJ et al. Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Primary Immune Regulatory Disorders (PIRD): A Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) Survey. *Front Immunol* 2020; 21: 11: 239.
49. Elamine A, Benhsaien I, Ailal F, Hbib M, Fahi M, Bousfiha AA et al. Autoimmunity and inborn errors of immunity: a complex coexistence. *Front Immunol* 2026; 17:1787739.
50. Blazina Š, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanič N, Jazbec J et al. Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency-a Report from the Slovenian National Registry. *J Clin Immunol* 2016; 36: 764–73.

## MOTNJE IMUNOSTI IN CEPLJENJE

*Tjaša Šinkovec Savšek, Gregor Nosan, Nataša Toplak*

### IZVLEČEK

Bolnike z motnjami imunosti lahko okužbe življenjsko ogrožajo. Zato jih je nujno pred okužbo zaščititi. Najbolj učinkovita metoda preprečevanja okužb je cepljenje proti nalezljivim boleznim. Mrtva oz. inaktivirana cepiva so tudi v primeru motnje imunosti v večini primerov varna, niso pa vedno učinkovita. Živa oslABLJENA cepiva pa se pri težjih prirojenih okvarah imunosti, ko sta prizadeta celični in protitelesni imunski odziv, odsvetujejo. Pri pridobljenih okvarah imunosti, ki so lahko posledica imunosupresivne terapije, pa je odločitev o cepljenju z živimi oslABLJENIMI cepivi odvisna od vrste in odmerka imunosupresivnega zdravila ter od aktivnosti osnovne bolezni, zato cepljenje ni vedno absolutno kontraindicirano. Prav tako cepljenje z živimi oslABLJENIMI cepivi ni kontraindicirano pri vseh prirojenih okvarah imunosti.

V prispevku predstavljamo cepljenje pri bolnikih s prirojenimi in pridobljenimi okvarami imunosti ter časovnico cepljenja za tuberkulozo pri novorojenčkih, pri katerih se, če je potrebno, cepljenje lahko opravi po izključitvi prirojene okvare imunosti.

### UVOD

Motnje imunosti se lahko pojavijo pri številnih boleznih. Med bolniki z najtežjimi motnjami imunosti so tudi bolniki s prirojenimi okvarami imunosti (POI). Motnjo imunosti imajo tudi bolniki s kroničnimi boleznimi različnih organov, saj med zdravljenjem večkrat prejemajo imunosupresivno terapijo. Okužbe so pri bolnikih z motnjami imunosti pomemben vzrok obolenosti in celo smrtnosti. Najučinkovitejša zaščita pred okužbo je cepljenje, a le kadar je le-to glede na bolezen in terapijo, ki jo bolnik prejema, mogoče. Na splošno velja, da je cepljenje z inaktiviranimi cepivi pri osebah z motnjami imunosti varno, čeprav ni vedno dovolj učinkovito (1–5). Živa oslABLJENA cepiva se pri bolnikih z motnjami imunosti na splošno odsvetujejo, čeprav pa je pri nekaterih vrstah oz. stopnjah motenj imunosti možno tudi cepljenje z živimi oslABLJENIMI cepivi (1–5). Pri novorojenčkih pride glede na epidemiološke podatke v poštev tudi cepljenje proti

tuberkulozi s cepivom BCG. V Sloveniji se zaradi nizke incidence tuberkuloze ne izvaja rutinsko pri vseh novorojenčkih, temveč selektivno pri otrocih z večjim tveganjem za zgodnjo izpostavljenost bolezni. Cepivo BCG je živo oslabiljeno cepivo, zato je pri novorojenčkih s težkimi prirojenimi motnjami imunosti lahko povezano s tveganjem za resne zaplete, vključno z diseminirano BCG okužbo. Odločitev za cepljenje zato temelji na presoji epidemiološke indikacije in stanja imunskega sistema pri novorojenčku, pri čemer ima pomembno vlogo presejanje novorojenčkov na težke prirojene motnje imunosti (6).

## PRIROJENE MOTNJE IMUNOSTI IN CEPLJENJE

### Razdelitev prirojenih motenj imunosti

POI so velika skupina bolezni z motnjami v različnih delih imunskega sistema. Natančnejša razdelitev je opisana v drugih prispevkih te publikacije.

Najpogostejše POI so bolezni pomanjkanja protitelesnega odziva. Bolniki z najtežjimi POI imajo kombinirano imunsko pomanjkljivost, pri kateri gre za pomanjkanje protitelesnega in celičnega odziva. Kombinirana imunska pomanjkljivost je prisotna tudi pri sindromskih imunskih pomanjkljivostih, kot je npr. sindrom Wiskot-Aldrich. V skupino POI se uvrščajo tudi bolezni imunske disregulacije. Pri bolnikih z avtoinflamatornimi boleznimi gre za pretirani imunski odziv in jih okužbe lahko bolj ogrožajo zaradi zdravljenja z biološkimi zdravili kot pa bolezen sama (7).

Zdravljenje bolnikov s POI je kompleksno in potrebuje timski pristop. Pri najtežjih, tj. kombiniranih POI je potrebno čim prej opraviti presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC). Pri pomanjkanju protiteles bolnike zdravimo z apliciranjem imunoglobulinov. Večinoma bolniki prejemajo imunoglobuline s podkožnimi aplikacijami na 7–10 dni, kar lahko poteka v domačem okolju.

### Cepljenje pri posameznih skupinah prirojenih motenj imunosti

Ker so bolniki s POI za okužbe še posebno ogroženi, je cepljenje za zaščito pred nalezljivimi boleznimi, kadar ga lahko izvedemo, izredno pomembno. Pri najtežjih POI (kombinirane, B- in T-celične POI) ga največkrat ne moremo opraviti. Inaktivirana cepiva so sicer varna, ne bodo pa imunogena – tj. bolnik po cepljenju ne bo zmožen tvoriti zaščitnih protiteles. Živa oslabiljena cepiva so pri najtežjih POI kontraindicirana, pri nekaterih POI pa se cepljenje vendarle lahko opravi (Tabela 1) (1–3).

Pri nekaterih POI se cepljenje še posebej svetuje. Pri prirojenih pomanjkljivostih komplementnega sistema svetujemo cepljenje za zaščito pred inkapsuliranimi bakterijami, kot so pnevmokoki, meningokoki in hemofilus influence tipa b. Pri kombiniranih POI cepljenje z inaktiviranimi cepivi večinoma ni smiselno, saj bolniki ne bodo tvorili zaščitnih protiteles, prav tako tudi ne bo prišlo do nastanka specifičnega T-celičnega odziva. Pri bolnikih z izključnim pomanjkanjem tvorbe protiteles pa do celičnega imunskega odziva pride. Zato je cepljenje z inaktiviranimi cepivi, vključno s cepivom proti gripi, smiselno (1–3).

Tabela 1. Razdelitev POI in priporočila za cepljenje z živimi oslavljenimi cepivi pri POI. Legenda: \* Velja samo za živa oslABLJENA virusna cepiva pri CGD in kongenitalni ciklični nevtropeniji (ne pa za levkocitni adhezijski defekt in ne za sindrom Chediak-Higashi). \*\* Razen za bolnike na biološki terapiji.

	Primarna imunska pomanjkljivost	Cepljenje z živimi oslavljenimi cepivi	
		DA	NE
1.	Kombinirane imunske pomanjkljivosti T- in B- celic.		✓
2.	Kombinirane imunske pomanjkljivosti s pridruženimi sindromskimi značilnostmi.		✓
3.	Imunske okvare s prevladujočim pomanjkanjem protiteles – selektivno pomanjkanje IgA.	✓	
4.	Bolezni imunske disregulacije.		✓
5.	Prirojene okvare števila in funkcije fagocitov.	✓*	
6.	Okvara naravne imunosti.		✓
7.	Avtoinflamatorne bolezni.	✓**	
8.	Pomanjkljivosti komplementnega sistema.	✓	
9.	Bolezni zaradi odpovedi kostnega mozga.	ni podatkov	
10.	Fenokopije PID.	ni podatkov	

## PRIDOBLENE MOTNJE IMUNOSTI IN CEPLJENJE

### Opredelevitev pridobljenih motenj imunosti

Prehodna ali trajna okvara imunosti lahko nastane kadar koli v življenju zaradi delovanja različnih okoljskih dejavnikov. Povzročijo jo lahko različni virusi (npr. HIV, EBV, CMV, VZV, SARS-CoV-2) in bakterije (npr. *Mycobacterium tuberculosis*), pojavi pa se lahko tudi ob podhranjenosti ter v sklopu različnih kroničnih, malignih in avtoimunskih bolezni. Iatrogeni vzroki za nastanek okvare v delovanju imunskega sistema so imunosupresivna zdravila, kemoterapija, presaditev organov in odstranitev vranice. Do okvar lahko pride zaradi izpostavljenosti UV žarkom in radioaktivnemu sevanju, pa tudi zaradi nekaterih fizioloških dejavnikov, kot sta nosečnost in odziv na stres (8, 9).

## Cepljenje pri pridobljenih motnjah imunosti

### *Priporočila za cepljenje bolnikov na imunosupresivni terapiji*

Avtorji združenih priporočil Evropske zveze revmatoloških združenj (angl. *European Alliance of Associations for Rheumatology*, EULAR) in Evropskega združenja za pediatrično revmatologijo (angl. *Paediatric Rheumatology European Society*, PRoS) imunosupresijo pri otrocih definirajo kot zdravljenje z odmerkom prednizolona  $\geq 0,5$  mg/kg/dan vsaj 14 dni. Pri zdravljenju s klasičnimi imunosupresivnimi zdravili so posebej opredelili imunosupresivne odmerke po posameznih zdravilih (Tabela 2). Kot imunokompromitirane bolnike so opredelili tudi vse, ki se zdravijo z biološkimi in s tarčnimi imunosupresivnimi zdravili, ter vse, ki se zdravijo s kombinacijo naštetih zdravil ne glede na predpisani odmerek (4).

*Tabela 2. Imunosupresivni odmerki klasičnih imunosupresivnih zdravil (4).*

*Legenda: \* Odmerek zdravila, ki pri bolniku povzroča imunokompromitiranost.*

Zdravilo	Odmerek*
Ciklosporin	> 2,5 mg/kg/dan
Azatioprin	$\geq 3$ mg/kg/dan
Oralni ciklofosfamid	> 2 mg/kg/dan
Leflunomid	$\geq 0,5$ mg/kg/dan
Mikofenolat mofetil	$\geq 30$ mg/kg/dan ALI > 1.000 mg/dan
Metotreksat	$\geq 15$ mg/m <sup>2</sup> /teden ALI $\geq 25$ mg/teden
Takrolimus	> 1,5 mg/dan

V zadnjih priporočilih EULAR/PRoS iz leta 2023 so glede cepljenja pediatričnih bolnikov z avtoimunskimi vnetnimi revmatskimi boleznimi avtorji svetovali, da se cepilni status, indikacije za cepljenje in za opustitev cepljenja pri vsakem bolniku preverjajo vsako leto. Pomembno je, da se cepljenje opravi, ko je osnovna bolezen v remisiji. Kadar je mogoče, naj bi se opravilo 2 do 4 tedne pred začetkom zdravljenja z imunosupresivno terapijo in poudarili, da se zaradi potrebe po cepljenju ne sme odlašati z uvedbo potrebnega zdravljenja. Svetovali so, da se cepljenje z neživimi cepivi opravi pri vseh bolnikih, tudi če so zdravljeni z glukokortikosteroidi (GKS) ali imunosupresivnimi zdravili (4). Znano je, da je cepljenje z neživimi cepivi varno tudi med imunosupresivnim zdravljenjem. Lahko pa zaradi osnovne bolezni in samega zdravljenja po cepljenju pride do slabšega imunskega odziva (10).

Iz zadnjih priporočil EULAR/PreS izhaja tudi, da se bolnikov na imunosupresivni terapiji ne cepi z živimi oslavljenimi cepivi; izjema sta poživitveni odmerek cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR) ter cepivo proti virusu noric (angl. *varicella zoster virus*, VZV), ki prideta v poštev pri nekaterih bolnikih pod posebnimi pogoji. Svetovali so, da so s poživitvenim odmerkom cepiva proti OMR cepljeni bolniki, ki prejemajo MTX, o cepljenju pa je potrebno razmisliti tudi pri bolnikih, ki se zdravijo z nizkim odmerkom GKS, z zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), zaviralci interleukina 1 (IL-1) in zaviralci IL-6. Priporočila opredeljujejo, da se svetuje resen razmislek o cepljenju proti VZV pri bolnikih, ki so zdravljeni z MTX, a noric še niso preboleli oz. proti noricam še niso bili cepljeni. Podobno kot pri poživitvenem odmerku cepiva proti OMR je razmislek o cepljenju proti VZV potreben tudi pri bolnikih, ki bolezní še niso preboleli in proti noricam še niso bili cepljeni, zdravijo pa se z nizkim odmerkom GKS, zaviralci TNF- $\alpha$ , zaviralci IL-1 in zaviralci IL-6. Pred cepljenjem z živimi cepivi je smiselno pri bolnikih z motnjami imunosti opraviti osnovno analizo imunskega statusa raven serumskih imunoglobulinov, limfocitne populacije) (4).

V Kanadskem združenju gastroenterologov (angl. *Canadian Association of Gastroenterology*, CAG) so objavili praktične smernice glede cepljenja bolnikov s kroničnimi vnetnimi črevesnimi boleznimi (KVČB) z živimi oslavljenimi cepivi, ki se v večji meri prekrivajo s priporočili EULAR/PreS. Cepljenje proti OMR in noricam priporočajo pri otrocih s KVČB, ki so za te bolezní dovzetni (jih še niso preboleli in proti njim še niso bili cepljeni) in ne prejemajo imunosupresivnega zdravljenja. Za razliko od priporočil EULAR/PreS pa so v primeru zdravljenja bolnikov z imunosupresivno terapijo obe cepivi odsvetovali (11). Podobno so v priporočilih zapisali tudi avtorji Severnoameriškega združenja za gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (angl. *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*, NASPGHAN), ki so, ne glede na izbiro imunosupresivne terapije, cepljenje z živimi oslavljenimi cepivi pri otrocih z zelo zgodnjim začetkom KVČB odsvetovali. Priporočili so, da se po cepljenju z živimi oslavljenimi cepivi zdravljenje z GKS odloži vsaj za 1 mesec, zdravljenje z AZA, merkaptopurinom in biološkimi zdravili pa vsaj za 3 mesece (12).

Na voljo so tudi smernice CAG glede cepljenja bolnikov s KVČB z inaktiviranimi cepivi, ki vsa cepljenja svetujejo (13).

Glede cepljenja imunokompromitiranih bolnikov (med njimi tudi bolnikov na imunosupresivni terapiji) obstajajo tudi nekoliko starejše smernice, ki so jih leta 2014 pripravili strokovnjaki v okviru Ameriškega združenja za nalezljive bolezní (angl. *Infectious Diseases Society of America*, IDSA). Priporočila glede cepljenja proti noricam so podobna priporočilom EULAR/PreS in CAG. Svetovali so, da se o cepljenju razmisli pri bolnikih brez zaščite proti VZV, ki dolgoročno prejemajo nizke odmerke imunosupresivne terapije. V smernicah so poudarili, da morajo takšni bolniki prejeti cepivo z enim antigenom (samo VZV) in ne v kombinaciji s cepivom proti OMR. Kadar lečeči specialist presodi, da je varno, so svetovali, da se pri bolnikih, ki noric še niso preboleli oz. še niso bili cepljeni proti VZV, najprej opravi cepljenje proti VZV, uvedba

imunosupresivnega zdravljenja pa se po cepljenju preloži za vsaj 4 tedne. Pri bolnikih s kroničnimi vnetnimi boleznimi na vzdrževalni imunosupresivni terapiji se cepljenje z vsemi ostalimi živimi oslabljenimi cepivi odsvetuje. V priporočilih so avtorji še poudarili, da odlašanje s cepljenjem z ostalimi priporočenimi cepivi zaradi zaskrbljenosti glede poslabšanja kronične imunske posredovane ali vnetne bolezni ni smotno (1).

Pred kratkim objavljeni podatki slovenske raziskave o cepljenju proti noricam pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritidom, ki prejemajo zaviralce citokinov (predvsem zaviralce TNF- $\alpha$ ), so pokazali, da je bilo cepljenje proti noricam pri 17 otrocih, ki so prejeli zaviralce citokinov, varno, ne pa vedno imunogeno (14).

### *Priporočila za cepljenje bolnikov z rakavimi boleznimi*

Bolniki z rakavimi boleznimi v času zdravljenja s kemoterapijo ne smejo biti cepljeni z živimi oslabljenimi cepivi. Cepljenje proti OMR in noricam je možno > 3 mesece po zaključku kemoterapije, pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z monoklonskimi protitelesi proti limfocitom B (anti CD20) pa moramo cepljenje odložiti za 6 mesecev (1, 2).

Po PKMC pride cepljenje z živimi oslabljenimi cepivi v poštev šele 24 mesecev po presaditvi, če bolnik nima dolgotrajnih zapletov presaditve in ne prejema imunosupresivnih zdravil v odmerkih, ki zavirajo T-celični imunski odziv (15, 16). Pri presaditvi solidnih organov je smiselno cepljenja opraviti pred presaditvijo organa, ko bolnik še nima imunosupresivne terapije. Interval med cepljenjem z živim oslabljenim cepivom in presaditvijo solidnega organa mora biti vsaj 4 tedne (1, 15). Po presaditvi lahko neimune bolnike cepimo šele, ko imajo v terapiji malo ali nič imunosupresivnih zdravil in nimajo zavrnitvene reakcije.

### *Slovenska priporočila in navodila za cepljenje bolnikov z motnjami imunosti*

Na spletni strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje se nahajajo priporočila za cepljenje oseb po PKMC in priporočila za cepljenje oseb z anatomsko ali funkcionalno asplenijo (16, 17). Cepljenje z inaktiviranimi cepivi lahko začnemo 6–12 mesecev po PKMC, izjemoma prej (proti gripi, pnevmokoknim okužbam in covidu-19). Cepljenje proti covidu-19 se lahko opravi hkrati ali s kakršnim koli presledkom med drugimi cepivi. Cepljenje z živimi oslabljenimi cepivi je potrebno odložiti vsaj za 24 mesecev po PKMC (16).

Pri osebah z anatomsko ali funkcionalno asplenijo je tveganje za okužbo z inkapsuliranimi bakterijami, še posebno s pnevmokoki, meningokoki in hemofilusom influence tipa b (Hib) večje. Cepljenje proti tem okužbam se priporoča izvesti vsaj 14 dni pred elektivno splenektomijo, če je to mogoče. Če cepljenje ni bilo izvedeno pred posegom, se osebo cepi 14 dni po posegu ali kasneje. Priporočljivo je tudi vsakoletno cepljenje proti gripi (17). Anatomsko ali funkcionalno asplenija ni kontraindikacija za cepljenje z živimi oslabljenimi cepivi (18).

## CEPLJENJE NOVOROJENČKOV PROTI TUBERKULOZI

Poseben primer uporabe živega oslabljenega cepiva v obdobju novorojenčka je cepljenje proti tuberkulozi s cepivom BCG. Njegov namen ni preprečevanje okužbe s povzročiteljem *Mycobacterium tuberculosis*, temveč predvsem zmanjšanje tveganja za najtežje oblike tuberkuloze v zgodnjem otroštvu, zlasti za miliarno tuberkulozo in tuberkulozni meningitis (19–21). Prav v obdobju novorojenčka in dojenčka, ko je zaradi nezrelosti imunskega sistema verjetnost hematogenega razsoja največja, ima BCG cepljenje največji klinični pomen. Ker je BCG živo oslabljeno bakterijsko cepivo, se njegova uporaba pri otrocih z motnjami imunosti razlikuje od uporabe inaktiviranih cepiv. Za varen odziv na cepljenje mora imeti otrok dovolj ohranjeno celično imunost, ki omogoči omejitev razmnoževanja oslabljenih mikobakterij na mestu cepljenja. Če je ta odziv pomembno okrnjen, pa se razmerje med koristjo in tveganjem bistveno spremeni.

### Indikacije za selektivno BCG cepljenje novorojenčkov

Slovenija sodi med države z nizko incidenco tuberkuloze, zato se od leta 2005 uporablja selektivni pristop k BCG cepljenju novorojenčkov. Cepljenje je namenjeno predvsem novorojenčkom, pri katerih obstaja večje tveganje za zgodnjo izpostavljenost tuberkulozi, npr., ker so starši iz držav z višjo incidenco bolezni, zaradi predvidenega daljšega bivanja v takem okolju ali aktivne tuberkuloze pri materi (6, 22). Tak pristop omogoča, da se zaščita usmeri na novorojenčke z dejanskim epidemiološkim tveganjem, hkrati pa se izognemo nepotrebnim uporabi živega cepiva pri otrocih brez jasne indikacije.

Sodobni slovenski pristop k odločanju o BCG cepljenju temelji na 2 zaporednih presojah. Prva je epidemiološka in odgovarja na vprašanje, ali je novorojenček izpostavljen povečanemu tveganju za stik s tuberkulozo. Druga je imunološka presoja, ali je uporaba živega cepiva pri tem otroku varna glede na izid presejalnega testa novorojenčkov na težke POI, družinsko tveganje za POI, klinične opozorilne znake POI ter morebitne pridobljene motnje imunosti (6, 23–26). Tak dvostopenjski model je v državi z nizko incidenco tuberkuloze najbolj smiseln, saj omogoča uporabo BCG pri otrocih z največjo pričakovano koristjo ob hkratnem zmanjšanju tveganja za hud iatrogeni zaplet.

### Motnje imunosti in zapleti po BCG cepljenju novorojenčkov

Pri zdravem novorojenčku je reakcija po BCG cepljenju praviloma lokalna in samoomejujoča. Običajno se razvije papula, ki lahko preide v manjšo razjedo, nato pa se zaceli z značilno brazgotino (19). Pri novorojenčku z motnjo imunosti pa je lahko potek bistveno drugačen. Obramba pred mikobakterijami namreč temelji na usklajenem delovanju makrofagov, dendritičnih celic, limfocitov T in signalne osi interlevkin-12/interferon- $\gamma$  (IL-12/IFN- $\gamma$ ) (27). Kadar je ta sistem pomembno okrnjen, se po cepljenju ne vzpostavi ustrezen zaščitni odgovor, temveč se poveča tveganje za napredujočo lokalno ali diseminirano okužbo (23, 24). Najizrazitejše tveganje za hud zaplet po BCG

cepljenju imajo novorojenčki s težko kombinirano imunsko pomanjkljivostjo (angl. *severe combined immunodeficiency*, SCID). Pri teh bolnikih je pojavnost zapletov po BCG visoka, zapleti pogosto potekajo v diseminirani obliki in pomembno prispevajo k obolevnosti ter umrljivosti, zlasti kadar se osnovna motnja imunosti prepozna šele po cepljenju (23).

Povišano tveganje ni omejeno le na SCID. Pomembno je tudi pri nekaterih drugih kombiniranih in T-celičnih motnjah imunosti, pri jasno izraženem sindromu DiGeorge, kronični granulomatozni boleznii ter prirojenih motnjah protimikobakterijske imunosti, zlasti motnjah osi IL-12/IFN- $\gamma$  (7, 27). Skupna značilnost teh boleznii je zmanjšana sposobnost organizma, da po cepljenju učinkovito omeji razmnoževanje oslavljenih mikobakterij. Zato presoja pred cepljenjem ne sme temeljiti le na trenutnem kliničnem videzu novorojenčka, saj so najtežje motnje imunosti v tem obdobju lahko še klinično prikrite.

Klinični spekter zapletov po BCG cepljenju sega od dolgotrajnega neceljenja mesta cepljenja, napredujoče razjede in lokalnega limfadenitisa, vse do gnojnega limfadenitisa, osteitisa in diseminirane BCG okužbe (23, 24). Diseminirana bolezen je najtežji zaplet; prizadene lahko jetra, vranico, kostni mozeg, pljuča, kosti in kožo. Klinična slika je pogosto neznačilna in lahko vključuje vročino, slabo napredovanje, hepatosplenomegalijo, citopenije ali dolgotrajno vnetno stanje brez jasnega vzroka (23, 24). Nenavaden ali zapleten potek po BCG cepljenju zato ni le neželeni učinek po cepljenju, temveč lahko predstavlja prvi opozorilni znak za osnovno motnjo imunosti.

Pri novorojenčkih je treba poleg prirojenih upoštevati tudi pridobljene motnje imunosti. V tej starostni skupini so najpogostejše prehodne in nastanejo zaradi znotrajmaternične izpostavljenosti imunosupresivnim zdravilom, ki jih je mati prejemale med nosečnostjo. Posebno pomembni so zaviralci TNF- $\alpha$  (npr. infliksimab) in rituksimab, saj v drugi polovici nosečnosti prehajajo skozi posteljico in so lahko po rojstvu še prisotni v otrokovi cirkulaciji (25, 26). Klinični pomen takšne izpostavljenosti potrjuje smrtni primer diseminirane BCG okužbe pri otroku, ki je bil med nosečnostjo izpostavljen infliksimabu; ta primer je pomembno vplival na priporočila glede odložitve uporabe živih oslavljenih cepiv pri teh novorojenčkih (26, 28). Ob rituksimabu je potrebna dodatna previdnost, ker lahko prehodno vpliva tudi na B-celični imunski sistem novorojenčka, zaradi česar je otrok po rojstvu lahko začasno imunološko manj odziven, čeprav nima POI (29). Slovenska navodila zato pri novorojenčkih mater, ki so v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti prejemale zaviralce TNF- $\alpha$  ali rituksimab, priporočajo odložiti BCG cepljenje in opraviti individualno imunološko presojo (6).

### **Presejanje novorojenčkov na težke POI pred BCG cepljenjem**

Presejanje novorojenčkov na težke POI je danes osrednja varnostna strategija pri odločanju o BCG cepljenju (6, 30, 31). Izvaja se iz vzorca posušenega madeža krvi z določanjem krožnih fragmentov DNA, ki nastajajo med dozorevanjem limfocitov T in B, in sicer TREC (angl. *T-cell receptor excision circles*) ter KREC (angl. *kappa-deleting*

*recombination excision circles*). Pri zdravih novorojenčkih so ti fragmenti prisotni v zadostnih količinah in jih je mogoče zanesljivo določiti s kvantitativno metodo PCR (30, 31). TREC odslkava nastajanje limfocitov T in omogoča zgodnje prepoznavanje T-celične limfopenije, medtem ko KREC dopolnjuje oceno razvoja limfocitov B (31).

Klinični pomen presejanja je dvojen. Po eni strani omogoča zgodnje odkrivanje otrok s težkimi motnjami imunosti in pravočasen začetek zdravljenja, po drugi strani pa neposredno vpliva na varno uporabo živih oslavljenih cepiv v obdobju novorojenčka (30, 31). V praksi to pomeni, da se pri novorojenčku z epidemiološko indikacijo za BCG cepljenje praviloma počaka na izključitev pomembne motnje imunosti. Ob patološkem ali nejasnem presejalnem izvidu se cepljenje odloži do zaključene imunološke obravnave (6). V državi z nizko incidenco tuberkuloze takšen kratkotrajen odlog praviloma ne pomeni bistvene izgube zaščitnega učinka cepljenja, lahko pa prepreči hud zaplet pri novorojenčku s še neprepoznano težko motnjo imunosti. Slovenska navodila iz leta 2025 zato priporočajo, da se pri novorojenčku z epidemiološko indikacijo BCG cepljenje praviloma opravi šele po negativnem presejalnem izvidu za težke POI (6). Tak pristop pomeni pomemben premik v klinični praksi: cepljenje ni več avtomatični postopek ob odpustu iz porodnišnice, temveč premišljena odločitev, ki temelji na presoji epidemiološke indikacije in osnovne ocene imunološkega statusa novorojenčka.

## ZAKLJUČEK

Bolniki z motnjo imunosti so v primeru okužbe še bolj ogroženi, zato je cepljenje zanje še posebno pomembno. Načelno velja, da za cepljenje z inaktiviranimi cepivi ni absolutnih kontraindikacij, cepljenje z živimi oslavljenimi cepivi pa je odvisno od vrste in stopnje motnje imunosti. Pri posameznem bolniku je pred cepljenjem z živim oslavljenim cepivom vedno potrebno razmisliti, kaj bolnika bolj ogroža – cepljenje ali okužba z divjim tipom virusa. Če je tveganje cepljenja neprimerno manjše kot tveganje okužbe, se cepljenje lahko svetuje. Je pa smiselno pri bolnikih z motnjami imunosti pred cepljenjem z živimi cepivi opraviti osnovno analizo imunskega statusa.

## LITERATURA

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Graham Davies E, Avery R, Tomblin M et al. 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3): 309–18.
2. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. V: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018: 67–111.
3. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2): 474–81.

4. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Uziel Y, Toplak N et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 35–47.
5. Toplak N, Uziel S. Vaccination for children on biologics. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22(7): 26.
6. Nosan G, Cerkvnik Škafar A. Screen first, vaccinate later: Enhancing tuberculosis vaccination safety through newborn immunodeficiency screening. *Vaccine* 2025; 64: 127679.
7. Bousfilha AA, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentijevich I, Cunningham-Rundles C et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun* 2025; 1(1): e20250002.
8. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 127(6): 617–26.
9. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S195–203.
10. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Vaccination of immune compromised children—an overview for physicians. *Eur J Pediatr* 2021; 180(7): 2035–47.
11. Benchimol EI, Tse F, Carroll MW, deBruyn JC, McNeil SA, Pham-Huy A et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD) – Part 1: Live Vaccines. *Gastroenterology* 2021; 161(2): 669–680.e0.
12. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70(3): 389–403.
13. Jones JL, Tse F, Carroll MW, deBruyn JC, McNeil SA, Pham-Huy A et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 2: Inactivated Vaccines. *Gastroenterology* 2021; 161(2): 681–700.
14. Bizjak M, Peterlin J, Avčin T, Petrovec M, Ihan A, Zajc Avramovič M et al. Safety, long-term effectiveness, and immunogenicity of varicella vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy. *Vaccine: X* 2025; Volume 25, 100663.
15. L'Huillier AG, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(12): 2852–63.
16. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2025/10/Priporocila-za-cepljenje-oseb-po-presaditvi-krvotvornih-maticnih-celic.pdf>

17. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2025/10/Priporocila-za-cepljenje-oseb-z-anatomsko-ali-funkcionalno-asplenijo.pdf>
18. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartolini A et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(2): 359–68.
19. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924>
20. Martinez L, Cords O, Liu Q, Acuna-Villaorduna C, Bonnet M, Fox GJ et al. Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e1307–16.
21. Starshinova A, Kudryavtsev I, Rubinstein A, Dovgalyuk I, Kulpina A, Churilov LP et al. BCG vaccination: historical role, modern applications, and future perspectives in tuberculosis and beyond. *Front Pediatr* 2025; 13: 1603732.
22. Dosegljivo na: <https://www.klinika-golnik.si/dejavnost-klinike/tuberkuloza/rzt-obvestila-priporocila>
23. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1134–41.
24. Fazlollahi MR, Goudarzi A, Nourizadeh M, Alizadeh Z, Tajik S, Badalzadeh M et al. Complications of the Bacillus Calmette-Guerin vaccine as an early warning sign of inborn errors of immunity: a report of 197 patients. *Front Immunol* 2024; 15: 1477499.
25. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2023; 62: e48–88.
26. Goulden B, Chua N, Parker E, Giles I. A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in utero. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61: 3902–6.
27. Holland SM. Interferon gamma, IL-12, IL-12R and STAT-1 immunodeficiency diseases: disorders of the interface of innate and adaptive immunity. *Immunol Res* 2007; 38: 342–6.
28. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 603–5.
29. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MWJ, van Well GTJ. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol* 2008; 2008: 271363.

30. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev* 2019; 287: 241–52.
31. Shinwari K, Bolkov M, Tuzankina IA, Chereshev VA. Newborn screening through TREC, TREC/KREC system for primary immunodeficiency with limitation of TREC/KREC: comprehensive review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2021; 20: 132–49.

## KAJ MORA PRIMARNI PEDIATER VEDETI O MOTNJAH IMUNOSTI?

*Bernarda Vogrin, Lana Podlesnik, Tadej Avčič*

### IZVLEČEK

Čeprav so motnje imunosti sorazmerno redke, je vloga primarnega pediatra ključnega pomena pri zgodnjem prepoznavanju, začetnem diagnosticiranju in pravočasni napotitvi k imunologu. Kljub omejenim diagnostičnim možnostim lahko primarni pediater na podlagi natančne družinske anamneze, spremljanja rasti in razvoja ter opazovanja poteka bolezni že ob osnovnih laboratorijskih preiskavah postavi sum na motnjo imunosti. Zgodnja diagnoza omogoča ustrezno obravnavo ter pomembno izboljša apoved izida in kakovost življenja bolnikov.

Okužbe so najpogostejši razlog za obisk pediatrične ambulante. Večina otrok v zgodnjem otroštvu preboli več okužb dihal letno, kar je normalen del dozorevanja imunskega sistema in posledica intenzivne izpostavljenosti virusom in bakterijam v vrtcih in šolah. Pri manjšem deležu otrok pa so pogoste, težke ali neobičajne okužbe lahko znak motnje imunskega sistema. Motnje imunosti se lahko kažejo tudi z avtoimunskimi pojavi ali, redkeje, z malignimi boleznimi. Na primarno okvaro imunosti opozarjajo pogoste in/ali težke okužbe (npr. ponavljajoče se okužbe ušes, sinusov, pljučnice, globoki ognjki na koži in v notranjih organih, soor, glivične okužbe kože), slab odziv na antibiotično zdravljenje oz. potreba po intravenskih antibiotikih, zastoj rasti teže in višine pri dojenčku ter pozitivna družinska anamneza za primarno imunsko pomanjkljivost, kar je vključeno v naboru 10 opozorilnih znakov.

Motnje imunosti delimo na primarne oz. genetsko pogojene in sekundarne oz. pridobljene motnje imunosti. Z napredkom molekularnih preiskav in presejalnih testov se je v zadnjih desetletjih pomembno povečal delež prepoznanih primarnih imunskih pomanjkljivosti.

### UVOD

Izbrani osebni zdravnik otroka je ključna oseba v zdravstvenem sistemu, ki najboljše pozna otrokov razvoj in zdravstvene izzive ter ima hkrati uvid v družinsko in širše

otrokovo okolje. Ima tudi povezovalno vlogo med različnimi specialisti ter zdravstvenimi obravnavami na sekundarni in terciarni ravni. Zato lahko zagotavlja najbolj celostno obravnavo. Kot »glavni vratar v širši zdravstveni sistem« nosi težo odgovornosti za pravočasno prepoznavanje in usmerjanje v diagnosticiranje in terapijo. Kljub omejenim diagnostičnim možnostim ima privilegij spremljanja telesnega in duševnega razvoja tudi ob odsotnosti bolezni ob preventivnih pregledih. Vse to pa daje odlično izhodišče za zgodnjo prepoznavo zdravstvenih odklonov in odkrivanje bolezni v zgodnjih stadijih, ko se lahko zdravje v polnosti povrne ali vsaj prepreči težje zaplete. Prepoznavanje motenj imunosti je zaradi redkosti in prekrivanja kliničnih slik poseben izziv, ki pa ob usmerjenem kliničnem razmišljanju in upoštevanju algoritmov prispeva k zgodnjem in učinkovitem diagnosticiranju.

### KLINIČNI ZNAKI PRIMARNIH OKVAR IMUNOSTI

Glavni znak primarnih okvar imunosti (POI) so pogoste, težke in neobičajno potekajoče okužbe, bodisi bakterijske, virusne ali glivične. Otroci s POI imajo lahko tudi vztrajajoče okužbe po cepljenju z živimi cepivi, npr. pri besežiranju (BCG), cepivu proti rotavirusom, ošpicam, mumpsu, rdečkam (OMR) in noricam (1).

Med neinfektivnimi kliničnimi znaki so najpogostejše avtoimunske bolezni, ki pri približno četrtini otrok predstavljajo prvi pojav POI. Otroci s POI lahko tudi slabo napredujejo na telesni teži, s kronično drisko ali brez nje. POI se pri otrocih redkeje izrazijo kot maligna bolezen. Ker so okužbe v otroškem obdobju najpogostejši razlog za obisk zdravnika, je koristno vedeti, kaj je še običajna pogostnost okužb v različnih starostnih obdobjih (Tabela 1) (2).

*Tabela 1. Pogostnost okužb v splošni populaciji otrok in mladostnikov (2).*

<b>Pogostost okužb v splošni populaciji otrok</b>	
Starost (leta)	Okužbe na leto
0-2	6
3-4	5
5-9	4
10-14	3

Za pediatre na primarni ravni je pomembnih 10 opozorilnih znakov, pri katerih moramo posumiti na primarno okvaro imunosti (Tabela 2).

*Tabela 2. Deset opozorilnih znakov, ob katerih moramo pomisliti na primarno okvaro imunosti pri otroku. Prirrejeno po (3).*

<b>10 opozorilnih znakov primarnih okvar imunosti pri otroku</b>
Najmanj 4 okužbe ušes v enem letu.
Najmanj 2 težji okužbi sinusov v enem letu.
Najmanj 2 meseca antibiotične terapije s skromnim učinkom.
Najmanj 2 pljučnici v enem letu.
Zastoj rasti teže in višine pri dojenčku.
Ponavljajoči se globoki ognojki na koži ali ognojki v notranjih organih.
Ponavljajoči se soor v ustih ali glivične okužbe na koži.
Potreba po intravenskih antibiotikih za zdravljenje okužb.
Najmanj 2 globoki okužbi s septikemijo.
Pozitivna družinska anamneza za primarno imunsko pomanjkljivost.

Pomembno je poudariti, da ponavljajoče se okužbe niso vedno edini ali vodilni znak POI. Pri približno četrtini otrok se POI kaže predvsem z znaki imunske disregulacije, kot so avtoimunske bolezni, kronično vnetje, enteropatija ali nepojasnen zastoj rasti. Ti neinfektivni znaki so lahko prvi ali celo edini pojav POI in jih moramo pri klinični presoji enakovredno upoštevati (4).

Neinfektivni znaki POI, ki so pogosto spregledani, so:

- avtoimunske bolezni;
- avtoimunske citopenije (primarna imunska trombocitopenija, Evansov sindrom);
- avtoimunski enterokolitis;
- avtoimunske endokrinopatije;
- artritis;
- zgodnji pojav sistemskega lupusa eritematozusa (SLE);
- kronična driska ali enteropatija, pogosto z malabsorpcijo;
- zastoj rasti brez jasnega vzroka;
- vztrajna limfadenopatija ali splenomegalija;

- granulomatozne spremembe kože ali notranjih organov;
- vztrajajoče okužbe po cepljenju z živimi cepivi (npr. BCG, rotavirus, OMR, norice);
- nejasna sistemska vnetna stanja ali ponavljajoča se vročinska stanja;
- hemfagocitni sindromi;
- zgodnji pojav alergij ali alergijam podobnih bolezni (dermatitis, kronična urtikarija);
- zgodnji pojav malignih bolezni, zlasti limfoproliferativnih bolezni.

### GLAVNE SKUPINE PRIMARNIH OKVAR IMUNOSTI, KLINIČNA SLIKA IN PREISKAVE NA PRIMARNI RAVNI

Klinična slika POI je odvisna od tega, kateri del imunskega sistema je prizadet. Danes poznamo več kot 500 različnih bolezni, ki prizadenejo različne dele imunskega sistema. Z diagnostičnega vidika je praktična delitev POI na 4 kategorije: okvare celic B oz. motnje s prevladujočim pomanjkanjem protiteles, okvare celic T, okvare fagocitne funkcije in motnje komplementa.

Razdelitev glavnih skupin POI in prikaz infektivnih in neinfektivnih zapletov je strnjen v Tabeli 3.

Tabela 3. Vzorci okužb in drugih stanj pri primarnih okvarah imunosti (1).

PRIROJENA OKVARA IMUNOSTI	BOLEZNI	
	OKUŽBE	DRUGA STANJA
Okvare protitelesne imunosti	Sinopulmonalne okužbe ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma sp.</i> ). Gastrointestinalne okužbe (enterovirusi, <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Giardia</i> , norovirusi).	Avtoimunske bolezni (trombocitopenija, hemolitična anemija, nevtropenija). Vnetne črevesne bolezni. Limfadenopatija, splenomegalija. Otitis, mastoiditis.
Okvare celično posredovane imunosti	Pljučnica ( <i>P. jirovecii</i> ). <i>Mycobacterium avium</i> . Huda okužba z EBV. Gastrointestinalne bolezni (virusi, CMV). Glivične okužbe kože, nohtov, sluznic.	Zastoj v rasti/nenapredovanje. Splenomegalija, limfadenopatija.
Okvare fagocitoze	Koža, jetra, bezgavke, abscesi ( <i>Staphylococcus</i> , po gramu negativne bakterije, glive).	Vnetna črevesna bolezen. Granulomatozne infiltracije.
Okvare komplementa	Sepsa in druge krvne okužbe z enkapsuliranimi bakterijami; meningitis ( <i>Streptococcus</i> , pnevmokok, <i>Neisseria</i> ).	Avtoimunske bolezni (SLE, ANA+, glomerulonefritis).

Pediater na primarni ravni v diagnostičnem algoritmu izhaja predvsem iz anamneze in družinske anamneze ter klinične slike. Natančna družinska anamneza je izjemnega pomena že pri prvem preventivnem pregledu, saj nas podatek o zgodnji nepojasnjeni smrti zaradi okužb ali neobičajno težkem poteku okužb oz. dokazane imunske pomanjkljivosti pri otrokovih krvnih sorodnikih lahko opozori na morebitno motnjo imunosti. Anamnestično je pomemben podatek o starosti otroka ob pojavu, resnosti in mestu okužbe ter mikrobiološka potrditev povzročitelja. Pomembno je spremljati in iskati povezave z vzporedno potekajočimi znaki avtoimunskih bolezni ali drugih stanj ter pozorno spremljati otroke z nizko telesno maso in nenapredovanjem (1).

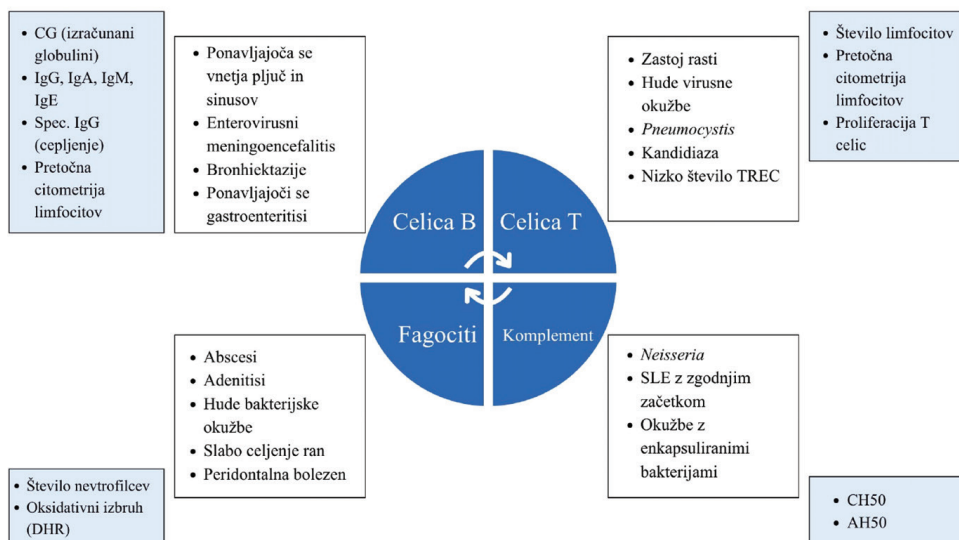
Od osnovnih laboratorijskih preiskav je na primarni ravni celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko rutinska laboratorijska metoda tako v preventivi kot kurativni obravnavi. Kljub temu, da je v smernicah in algoritmičnih preventivnih pregledov osnovna krvna slika namenjena presejanju za anemijo, lahko ob poznavanju za otrokovo starost primernih orientacijskih vrednosti levkocitov, nevtrofilnih levkocitov, limfocitov, eozinofilnih levkocitov in trombocitov že ob preventivnem pregledu postavimo sum na motnjo v imunskem sistemu. Za obdobje dojenčka in zgodnjega otroštva so značilne višje vrednosti limfocitov. Vztrajajoče visoke vrednosti nevtrofilcev brez prisotnosti okužbe so lahko znak motenj adhezije levkocitov, limfopenija pa lahko kaže na okvaro T-celic. Prisotnost Howell-Jollyjevih teles v eritrocitih razkrije asplenojo. Trombocitopenija z majhnimi in nefunkcionalnimi trombociti je lahko znak sindroma Wiskott-Aldrich, eozinofilija pa sindroma hiper-IgE (1, 5).

Najuporabnejši laboratorijski test za prepoznavo POI s prevladujočim pomanjkanjem protiteles je določitev izračunanih globulinov (angl. *calculated globulin*, CG):

izračunani globulini (CG) = celokupni proteini – albumini

CG so izračunan laboratorijski parameter, ki je na voljo že v okviru rutinskih biokemičnih preiskav (jetrni testi, celokupni proteini) in odslikava predvsem koncentracijo imunoglobulinov G (IgG), ki predstavljajo glavni delež globulinske frakcije (6). Zaradi široke dostopnosti, hitrih rezultatov in nizke cene je določitev CG odličen presejalni test za prepoznavo bolnikov s hipogamaglobulinemijo. V vseh večjih laboratorijih na primarni ravni so dosegljive tudi preiskave serumskih vrednosti celokupnih protiteles IgG, IgA, IgM in IgE ter specifičnih protiteles po cepljenju proti davici, tetanusu, pnevmokoku in hepatitisu B kot posebej zaračunljiv material. Če se jih uporablja ciljano in s premislekom ob jasnih indikacijah prenese ta dodaten strošek tudi proračun ambulate na primarni ravni.

Pri otroku s sumom na okvaro imunosti s ponavljajočo se vročino ali avtoimunskimi pojavi je potrebno opraviti analizo parametrov vnetja (C-reaktivni protein in sedimentacija eritrocitov). Za hitro orientacijo o vrsti okužbe so dobrodošli hitri testi za dokaz povzročitelja okužb (hitri test za *Streptococcus pyogenes*, infekcijsko mononukleozo, adenovirus, gripo, hitri test za bakterije v urinu), ki jih lahko nadgradimo z mikrobiološkimi kulturami v referenčnih laboratorijih. V primeru ponavljajočih se okužb spodnjih dihal je potrebno na primarni ravni opraviti tudi rentgensko sliko pljuč (1).



Slika 1. Glavne skupine primarnih okvar imunosti, klinični znaki in laboratorijske preiskave. Povzeto po (1). Legenda: TREC – izrezani krožni odseki DNK receptorja T-limfocitov; DHR – test oksidativnega izbruha nevtrofilcev z dihidrorodaminom; CH50 – test funkcionalne aktivnosti klasične poti komplementa; AH50 – test funkcionalne aktivnosti alternativne poti komplementa.

## SEKUNDARNE MOTNJE IMUNOSTI

Sekundarne motnje imunosti so posledica zunanjih dejavnikov, ki prizadejejo sicer normalen imunski sistem. So bistveno pogostejše kot primarne motnje. Sekundarna motnja imunosti je pogosto reverzibilna po odpravi osnovnega vzroka (7, 8). Sekundarne motnje imunosti so natančneje opredeljene v ločenem prispevku. Med najpogostejše vzroke sodijo:

- nedonošenost;
- podhranjenost;
- kronične bolezni;
- maligne bolezni;
- kronične okužbe, med njimi najpomembnejša okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV);
- imunosupresijska zdravila;
- bolezni, pri katerih pride do izgube protiteles (nefrotski sindrom, bolezni prebavil),
- večje operacije (splenektomija, sredinska torakotomija s popolno ali delno odstranitvijo timusa) (7–9).

**Diagnostični opomnik pri sumu na imunsko pomanjkljivost na primarni ravni***Anamneza*

- družinska anamneza (pozitivna družinska anamneza (primarnih) motenj imunosti, zgodnje smrti otroka zaradi okužbe);
- osebna anamneza: število in vrsta okužb, starost ob prvem pojavu okužb, (slab) odziv na zdravljenje, rast in razvoj (spremljanje krivulj rasti in TM), dejavniki tveganja za sekundarno motnjo imunosti.

*Klinični pregled*

- vztrajajoče izrazito povečane bezgavke ali odsotnost limfatičnega tkiva (tonzil, bezgavk);
- vztrajen in ponavljajoči se soor ustne votline po 6. mesecu starosti;
- ponavljajoče se afte in vnetja dlesni;
- ponavljajoča se resna vnetja ušes in sinusov;
- kožni abscesi;
- vztrajajoč kožni ekcem ali ekcemu podobni izpuščaji;
- splenomegalija;
- betičasti prsti;
- nenapredovanje, slaba prehranjenost, slabo razvita mišična masa (3, 5, 10).

*Osnovne laboratorijske preiskave*

- kazalci vnetja (CRP, SR);
- hemogram z diferencialno krvno sliko (primerjava s predhodnimi izvidi);
- krvni razmaz (odkrivanje Howell Jollyjevih telesc);
- izračunani globulini (celokupni proteini – albumini);
- določitev koncentracije imunoglobulinov (IgG, IgA, IgM, IgE);
- določanje specifičnih protiteles po cepljenju (proti davici, tetanusu, pnevmokoku in hepatitisu B);
- mikrobiološke preiskave (hitri testi, mikrobiološke kulture za dokaz povzročitelja okužbe);
- ultrazvočni pregled (UZ) trebuha (vranica, bezgavke),
- rentgenska slika pljuč.

### **Kdaj je potrebno otroka napotiti k imunologu?**

Pri odločitvi za napotitev k imunologu je treba upoštevati, da večina otrok s pogostimi okužbami nima motnje imunosti. Na možnost imunske pomanjkljivosti moramo pomisliti pri neobičajno hudo potekajočih okužbah, zapletenem poteku okužb, okužbah z oportunističnimi patogeni in kombinaciji okužb z avtoimunostjo in/ali limfoproliferacijo. Zelo sumljive za POI so avtoimunske bolezni, ki se začnejo v zgodnjem otroštvu in imajo neznačilno klinično sliko, ali pa če so avtoimunski pojavi prisotni pri več družinskih članih (1, 2).

Napotitev k imunologu je smiselna pri otroku:

- z izrazitimi opozorilnimi znaki primarne imunske pomanjkljivosti, tudi ob normalnih osnovnih laboratorijskih izvidih;
- s patološkimi osnovnimi laboratorijskimi izvidi, zlasti ob dolgotrajno (>4-6 tednov) povišanih vrednostih kazalcev vnetja, nenormalnem hemogramu z diferencialno krvno sliko, patološkim krvnem razmazu in znižanih ali povišanih izračunanih globulinih;
- s hudimi ali nenavadnimi okužbami: invazivne pnevmokokne okužbe (sepsa, meningitis, pljučnica ali septični artritis) pri otrocih starih nad 2 leti brez znane predispozicije in/ali ponavljajočimi se invazivnimi pnevmokoknimi okužbami;
- pri sumu na hudo kombinirano imunsko pomanjkljivost (SCID);
- pri sumu na dobro definirane sindrome z imunsko pomanjkljivostjo (to je skupina prirojenih sindromov, kjer je imunska pomanjkljivost del širše klinične slike – Tabela 4);
- z nejasnimi sistemskimi vnetnimi stanji ali ponavljajočo se vročino;
- z neobičajnimi alergijami;
- z nepojasnenim zastojem rasti in hujšanjem;
- z nepojasnenimi kroničnimi driskami;
- z nepojasnjeno vztrajno limfadenopatijo in splenomegalijo;
- z nepojasnjeno citopenijo;
- z nepojasnenimi reakcijami po cepljenju z živimi cepivi (1, 2, 11, 12).

Otroci s sumom za primarno imunsko pomanjkljivost ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi (norice, OMR, rotavirus, BCG).

Tabela 4. Klinični opomnik pri sumu za primarno okvaro imunosti (1).

<b>KLINIČNI PRIPOMOČKI ZA DIAGNOZO OKVAR IMUNOSTI</b>
<b>Simptomi in znaki okvare celic B (protitelesne imunosti)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ponavljajoče se bakterijske okužbe zgornjih in spodnjih dihal (<i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>Mycoplasma sp.</i>).</li> <li>– Ponavljajoče se kožne okužbe, osteomielitis zaradi <i>S. aureus</i> in enkapsuliranih bakterij (<i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>N. meningitidis</i>).</li> <li>– Hude gastrointestinalne okužbe (enterovirusi, <i>Salmonella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Giardia</i>, norovirusi).</li> <li>– Paraliza po cepljenju z živim oslavljenim poliovirusom.</li> <li>– Znižana raven imunoglobulinov.</li> </ul>
<b>Simptomi in znaki okvare T-celic</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sistemska bolezen po cepljenju z živim virusom ali pri BCG.</li> <li>– Nenavadni, življenjsko ogrožajoči zapleti po okužbi z benignimi virusi.</li> <li>– Kronična oralna kandidiaza po 6. mesecu starosti.</li> <li>– Kronična mukokutana kandidiaza.</li> <li>– Reakcija presadka proti gostitelju po transfuziji.</li> <li>– Znižano število limfocitov glede na starost.</li> <li>– Nizka raven imunoglobulinov</li> <li>– Odsotnost bezgavk in tonzil.</li> <li>– Majhen priželjc (timus).</li> <li>– Kronična driska.</li> <li>– Zastoj v rasti.</li> <li>– Ponavljajoče se okužbe z oportunističnimi mikroorganizmi.</li> <li>– Generalizirane, ponavljajoče se, trdovratne bradavice.</li> </ul>
<b>Simptomi in znaki okvare delovanja makrofagov</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diseminirane atipične mikobakterijske okužbe, ponavljajoče se okužbe s <i>Salmonello</i></li> <li>– Okužba po cepljenju z BCG s smrtnim izidom.</li> </ul>
<b>Prirojeni sindromi z imunsko pomanjkljivostjo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ataksija-teleangiektazija: ataksija, teleangiektazije.</li> <li>– Avtoimunski poliglandularni sindrom: hipofunkcija enega ali več endokrinih organov, kronična mukokutana kandidiaza.</li> <li>– Sindrom hrustančno-lasne hipoplazije: nizka rast, redki lasje, nevtropenija.</li> <li>– Wiskott-Aldrichov sindrom: trombocitopenija, moški spol, ekcem.</li> <li>– Chédiak–Higashijev sindrom: okulokutani albinizem, nistagmus, ponavljajoče se bakterijske okužbe, periferne nevropatije.</li> </ul>

- DiGeorgeev sindrom: nenavaden obraz, srčna napaka, hipokalcemija.
- Sindrom CHARGE: kolobom, srčna napaka, atrezija hoan, zastoj rasti, genitalna hipoplazija, anomalije ušes.
- Skeletna displazija s kratkimi udi in kombinirano imunsko pomanjkljivostjo - metafizna displazija, pomanjkanje adenozin deaminaze ali Omenov sindrom.
- Na kromosom X vezana agamaglobulinemija: a/hipogamaglobulinemija.
- Kabukijev sindrom: dolge palpebralne fisure, izrazite trepalnice, prirojene srčne bolezni.
- Timothyjev sindrom: podaljšani QT, prirojena srčna bolezen, razvojni zaostanek.
- Hamartomski sindrom PTEN: več hamartomov, malignom.

#### **Simptomi in znaki asplenije**

- Heterotaksija, kompleksne prirojene srčne bolezni, Howell-Jolly telesca, srpastocelična anemija.

## **ZAKLJUČEK**

Motnje imunosti so pomemben, čeprav sorazmerno redek vzrok ponavljajočih se okužb v otroštvu. Poleg okužb se motnje imunosti lahko kažejo z znaki imunske disregulacije, kot so avtoimunske bolezni, kronično vnetje ali nepojasnjen zastoj rasti. Primarni pediater ima ključno vlogo pri prepoznavanju opozorilnih znakov, začetnem diagnosticiranju in pravočasni napotitvi bolnikov k specialistu. Zgodnja diagnoza omogoča ustrezno obravnavo in bistveno izboljša dolgoročni izid bolezni.

## **LITERATURA**

1. Jyonouchi S, Sullivan KE. Orientation to the Consideration of Inborn Errors of Immunity. V: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Tasker RC, Wilson KM, Schuh AM et al, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics. 22nd ed.* Philadelphia: Elsevier, 2024: 1252–61.
2. Gray PEA, Namasivayam M, Ziegler JB. Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency? *J Paediatr Child Health* 2012; 48(3): 202–9.
3. Jeffrey Modell Foundation 10 warning signs of primary immunodeficiency. Dosegljivo na: <https://www.info4pi.org/library/educational-materials/>
4. Blazina Š, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanič N, Jazbec J et al. Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency-a Report from the Slovenian National Registry. *J Clin Immunol* 2016; 36: 764–73
5. Avčin T. Primarne imunske pomanjkljivosti. V: Kržišnik C et al. *Pediatrija*. 1. izd., 2. natis. Ljubljana: DZS, 2015: 239–54.

6. Frias Sartorelli de Toledo Piza C, Aranda CS, Solé D, Jolles S, Condino-Neto A. Calculated globulin can be used as a screening test for antibody deficiency in children and adolescents. *Front Immunol* 2024; 15.
7. Pourshahnazari P, Betschel SD, Kim VyHD, Wasserman S, Zhu R, Kim H. Secondary Immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2025; 20(S3).
8. Chinen J. Secondary Immunodeficiencies. V: Ballou M, Heimall J, Perez E, Younger ME, Epland K, Leiding J et al. *Patient & Family Handbook For Primary Immunodeficiency Diseases*. Towson: Immune Deficiency Foundation, 2019: 168–70.
9. Michaels MG, Chong HJ, Green M. Infections in Immunocompromised Persons. V: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Tasker RC, Wilson KM, Schuh AM et al, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2024: 1659–67.
10. Primary immunodeficiencies. Dosegljivo na: [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/primary\\_immunodeficiencies/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/primary_immunodeficiencies/)
11. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 136(5): 1186–205.
12. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2018; 14 Suppl 2: 141–52.



## MOTNJE IMUNOSTI PRI BOLEZNIH LEDVIC

*Gregor Novljan, Rina Rus, Tanja Kersnik Levart, Nina Battelino*

### IZVLEČEK

Motnje imunskega sistema in bolezni ledvic so med seboj tesno prepletene. Ledvična bolezen in njeno zdravljenje oslabijo imunski sistem, nekatere bolezni ledvic pa so same po sebi posledica porušenega imunskega ravnovesja. Ta pregledni članek obravnava 4 pomembna področja tega razmerja pri otrocih. Otroci s kronično ledvično boleznijo in končno ledvično odpovedjo imajo okvare tako specifične kot nespecifične imunosti, ki vodijo v povečano dovzetnost za okužbe, oslabljen odziv na cepljenja in večje tveganje za maligne bolezni. Alternativna pot komplementa igra osrednjo vlogo v patogenezi glomerulopatije C3 in atipičnega hemolitično uremičnega sindroma. Novi zaviralci komplementa obetajo bolj selektivno in učinkovitejše zdravljenje. Novi funkcionalni biološki označevalci omogočajo neposredno oceno imunskega stanja ter vzdrževanje pravega ravnovesja med zaščito presadka pred zavrnitvijo in varovanjem bolnika pred okužbami. Virusne okužbe in BK virusna nefropatija predstavljajo poseben terapevtski izziv, zdravljenje z BK virus specifičnimi T-celicami pa je nova obetavna tarčna terapija, ki se izogiba tveganju zavrnitve presadka.

### UVOD

Razmerje med motnjami imunskega sistema in boleznimi ledvic je dvosmerno. Ledvična bolezen in njeno zdravljenje oslabita imunski sistem, po drugi strani pa so nekatere bolezni ledvic same po sebi posledica porušenega imunskega ravnovesja. Ta pregledni članek obravnava obe smeri tega razmerja. Predstavljamo imunske motnje, ki nastanejo kot posledica kronične ledvične bolezni (KLB) in dializnega zdravljenja, vlogo komplementa pri nekaterih specifičnih glomerulnih boleznih in terapevtske možnosti z novimi zaviralci komplementa ter izzive imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi ledvice, vključno z možnostjo individualnega prilagajanja imunosupresije z novimi funkcionalnimi biološkimi označevalci in tarčnim zdravljenjem okužb s humanimi poliomavirusi.

## MOTNJE IMUNOSTI IN POVEČANA DOVZETNOST ZA OKUŽBE PRI BOLNIKIH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO IN KONČNO LEDVIČNO ODPOVEDJO

Pri otrocih in mladostnikih s KLB in končno ledvično odpovedjo (KLO) različne raziskave potrjujejo okvare imunosti (tako prirojene ali nespecifične kot pridobljene ali specifične), ki hkrati s kroničnim vnetnim dogajanjem pomembno vplivajo na povečano nagnjenost teh bolnikov k okužbam ter zmanjšajo odziv na cepljenja. Motnja imunosti prav tako vpliva na povečano verjetnost za nastanek karcinomov, ki so povezani z virusnimi okužbami. Poleg imunske pomanjkljivosti pa opažajo tudi pretiran odziv (reakcijo) imunskega sistema, ki nastane kot posledica povečanega nastanka in zmanjšane izločanja pro-vnetnih citokinov. To vodi v kronično vnetje s posledicami, kot je pospešena ateroskleroza in zgodnji nastanek srčnožilnih bolezni (1).

### Vpliv KLB in KLO na specifično (pridobljeno) imunost

Z raziskavo, v katero je bilo vključenih 80 otrok s KLB in KLO, so ugotovili pre-zgodnje staranje T-celic. Našli so različne fenotipe zorenja T-celic, obrat razmerja CD4+ (pomagalke)/CD8+ (citotoksične celice) ter znižane vrednosti naivnih T-celic. Dokazali so tudi izčrpanost in staranje T-celic z različno izraženo izgubo proteina CD28+, ki je potreben za aktiviranje T-celic in njihovo preživetje. Te najdbe so bile še posebej izražene pri bolnikih, ki so pred tem potrebovali imunosupresivno zdravljenje in so v korelaciji z vnetnimi označevalci (2). Ugotavljali so tudi, da se število naivnih in centralnih T-celic zmanjšuje glede na progres KLB. Gre za negativno korelacijo z azotemijo, oksidativnim stresom in hiperfosfatemijo (3). Poleg tega so opažali v do 60 % zmanjšanje koncentracije B-celic v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami, kar lahko vodi v oslABLjeno humoralno imunost in v zmanjšani odziv na cepiva (4). Pri otrocih s KLB vseh stopenj se absolutno število določenih spominskih T-celic zmanjša (5). Alhamawi R. M. s sodelavci je potrdil, da so glavni vzroki za okvaro imunskega sistema pri bolnikih s KLB in KLO redukcija T-celic, B-celična limfopenija in spremembe v celicah naravnih ubijalkah (6). Pomanjkanje T-celic pri otrocih s KLO pripisujejo predvsem uremiji in ne toliko vrsti nadomestnega zdravljenja, čeprav so izmerili nižjo raven T-celic pri tistih bolnikih, ki so jih dializirali z nekompatibilno dializno membrano (7).

Pri bolnikih s KLB so tudi opažali provnetno stanje s povišanim C-reaktivnim proteinom ter povišanimi provnetnimi citokini in njihovimi topnimi receptorji. Pri otrocih s KLO in hemodializnim zdravljenjem so dodatno ugotavljali izgubo celic MAIT (angl. *mucosal associated invariant T cells*), ki predstavljajo posebno podskupino limfocitov T, ki delujejo kot most med nespecifičnim in specifičnim imunskim sistemom in so prisotni v sluznicah ter delujejo kot hitri prvi odzivniki proti bakterijskim okužbam (8).

## **Vpliv KLB in KLO na nespecifično (prirojeno) imunost**

Medtem ko je specifična imunost zavrta, pa imunske celice prirojenega dela imunskega sistema paradoksalno kažejo kronično aktiviranje. Pri otrocih z napredovalo KLB se povečano izraža CD11b (glikoprotein) na nevtrofilcih in monocitih, kar povzroči adhezijo levkocitov na žilni endotel, s čimer lahko povzroči disfunkcijo endotela (5). Hkrati pride do premika monocitov v smeri vnetja, dvigneta se bazalni integrin, poveča se izražanje Toll-like receptorjev 2 in 4 (TLR-2 in TLR-4) ter izločanje citokinov. Ob tem pospešeno nastajajo reaktivne kisikove spojine. Dodatno se poveča apoptoza polimorfonuklearnih levkocitov v krvnem obtoku, ob tem pa se paradoksalno zmanjša fagocitna sposobnost (9).

## **Mehanizmi, ki povzročijo okvare imunosti**

### *Uremični toksini*

Uremični toksini igrajo osrednjo vlogo pri povzročanju imunske okvare. Kopičenje uremičnih retencijskih topnih snovi, vezanih na beljakovine, vključno z indoksil sulfatom in p-krezil sulfatom, neposredno poslabša delovanje imunskih celic (10).

Toksini s srednjo molekulsko maso, kamor sodijo lahke verige imunoglobulinov, retinol vezavni protein, neuropeptidi in adipokini, prav tako negativno vplivajo na imunske celice (10). Nedavno so dokazali, da je pri KLB in KLO ključni vzrok za motnje imunosti poleg uremičnih toksinov tudi vnetje (11).

### *Črevesna disbioza*

Črevesna disbioza ali neravnovesje (motnja v sestavi in delovanju črevesne mikrobiote) je eden od mehanizmov za motnjo imunosti. Raziskava na 48 otrocih s KLB je dokazala, da je od stopnje KLB odvisno zvišanje serumske vrednosti TNF-alfa in sCD14. Gre torej za vnetje kot posledico okvare oz. disfunkcije črevesne pregrade, zaradi česar nastopi endotoksemija (8). Sprememba sestave in delovanja mikrobioma pa vpliva na zmanjšano tvorbo kratkoveržnih maščobnih kislin, kar vpliva na povečanje presnovkov triptofana bakterijskega izvora. Dodatno so ugotovili, da je serum bolnikov na hemodializi aktiviral akrilni ogljikovodikov receptor in s tem spodbudil tvorbo TNF-alfa v monocitih, s čimer se je dodatno izrazilo vnetje (8).

### *Imunosenesenca*

Imunosenesenca (proces postopnega staranja in upada imunskega sistema) se pri otrocih s KLB pojavi prezgodaj. KLB namreč spodbuja sistemsko vnetje s kopičenjem uremičnih toksinov, spodbuja oksidativni stres, kar disregulira imunsko signalizacijo. To pa vodi v prezgodnje staranje (12). Pri bolnikih s KLB hitreje nastopijo epigenetske spremembe v hematopoetskih matičnih celicah s premikom iz limfoidne v

mieloidno celično linijo. To dogajanje odslkava pospešeni proces staranja imunskega sistema pri teh otrocih, ki pa ga nadomestno zdravljenje ledvic, vključno s presaditvijo ledvic, ne odpravi (1).

### **Klinične posledice motnje imunosti pri otrocih s KLB in KLO**

Dokazano je, da so otroci s KLB in KLO bolj dovzetni za okužbe (1). *Staphylococcus aureus* predstavlja posebno grožnjo, saj je pri bolnikih s KLO dokumentirana oslABLJENA specifična imunost proti temu patogenu. Specifični odzivi IgG na bakterijske antigene so zmanjšani, odzivi celic T-pomagalk pa so še vedno oslABLJENI tudi po enem letu hemodialize (4). Pri otrocih s KLO, ki imajo vstavljen dializni ali peritonealni kateter, se poruši epitelna pregrada, zato so mesta vstavitve pomembno vstopno mesto za mikroorganizme. Ker je pri peritonealni dializi peritonealna membrana kronično izpostavljena nefiziološkim raztopinam, je lokalni imunski odziv še dodatno oslABLJEN.

Poleg povečane dovzetnosti za okužbe se pri otrocih s KLB in KLO poveča tveganje za nastanek raka. Z virusnimi okužbami, kot je Epstein Barrov virus (EBV), je povezana posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen (PTLD)), s HHV8 Kaposijev sarkom, s humanimi polioma virusi kožne in anogenitalne neoplazme ter s HBV in HCV hepatocelularni karcinom (1). Kronična antigenska stimulacija, kot je pri dializi, uremiji in ob prisotnosti presadka, pa poveča tveganje za limfoproliferativne bolezni.

Med pomembne klinične posledice sodi tudi zmanjšani odziv na cepljenje. Dokazano je, da le 50–70 % otrok na dializi sploh razvije zaščitni titer protiteles ob cepljenju proti HBV v primerjavi z zdravimi otroki, ki jih razvijejo v več kot 95 %. Prav tako je tudi upadanje zaščitnih titrov hitrejše kot pri zdravi populaciji. Podobno oslABLJEN odziv je tudi pri cepljenju proti pnevmokoku, gripi, ošpicam in hepatitisu A. Zaradi tega je otroke s KLB in KLO pogosto treba cepiti z dodatnimi odmerki cepiv, v nekaterih primerih (npr. pri cepljenju proti hepatitisu B) tudi z večjim antigenim odmerkom, ter redno nato spremljati raven zaščitnih titrov protiteles (13).

### **Vpliv dialize in presaditve ledvice na imunost**

Dializa lahko dodatno pospeši imunosenescenco, saj imunske celice izpostavi oksidativnemu in antigenem stresu, kar povzroči skrajšanje telomer in izčrpanost T- celic. Po drugi strani pa nekateri ugotavljajo, da se lahko prirojena imunost v prvem letu hemodialize delno obnovi (12).

Presaditev ledvice lahko delno zavre imunosenescenco, ki jo povzroča kronična ledvična bolezen. Težava ob presaditvi ledvice pa je predvsem jemanje imunosupresivnih zdravil, ki lahko dodatno spodbudijo imunosenescenco z oslABLJITVJO delovanja priželjca izčrpavanjem naivnih T-celic in z zaviranjem aktivnosti celic naravnih ubijalk (12). Celična sestava imunskega sistema se po uspešni presaditvi ledvic ne normalizira kljub hitremu zmanjšanju vnetja in oksidativnega stresa.

### **Terapevtske možnosti**

Možno ukrepanje, usmerjeno v imunosenescenco pri kronični ledvični bolezni, vključuje enoterapevtike za odstranjevanje starajočih se celic, zaviralce SGLT2, omejitve kalorij, modulacijo mikrobioma, terapije z mezenhimskimi matičnimi celicami in optimizirano nadomestno ledvično zdravljenje. Zaviralci mTOR so prav tako pokazali ugodne učinke proti staranju s spodbujanjem avtofagije in z zaviranjem proevnetnih poti (12).

## **S KOMPLEMENTOM POSREDOVANE LEDVIČNE BOLEZNI**

S komplementom posredovane ledvične bolezni (KPLB) so heterogena skupina redkih bolezni, za katere je značilna čezmerno aktiviranje komplementnega sistema, kar vodi v glomerulno vnetje, poškodbo ledvic in lahko tudi ledvično odpoved. Ključno vlogo pri tem igra alternativna pot komplementa, ki jača aktiviranje ne glede na začetni sprožilec. Na tej osnovi se razvijajo novi, tarčno usmerjeni zaviralci komplementa, ki obetajo bolj selektivno in učinkovito zdravljenje v primerjavi s klasičnimi pristopi.

Prispevek prikazuje vlogo alternativne poti komplementa pri KPLB ter posebej opozarja na njen terapevtski potencial. Natančneje opiše 2 KPLB (C3 glomerulopatijo in atipični hemolitično uremični sindrom), pri katerih igra čezmerno aktiviranje alternativne poti primarno vlogo ključnega pomena v patogenezi bolezni. Na drugi strani pa ostale KPLB (IgA nefropatija, z imunskimi kompleksi posredovani membranoproliferativni glomerulonefritis, postinfekcijski glomerulonefritis, membranska nefropatija, lupusni nefritis, ANCA-vaskulitis in bolezen proti glomerulni bazalni membrani), pri katerih je čezmerno aktiviranje alternativne poti večinoma sekundarne narave zaradi protiteles v sistemskem krvnem obtoku in/ali odloženih v glomerulih, tokrat ne prikazujemo, saj bi natančen opis presegal naravo tega prispevka.

### **C3-glomerulopatija in atipični hemolitično uremični sindrom**

#### *C3-glomerulopatija*

C3-glomerulopatija (C3G) in atipični hemolitično uremični sindrom (aHUS) sta prototipa KPLB, pri katerih igra čezmerno aktiviranje alternativne poti vlogo ključnega pomena v patogenezi bolezni zaradi genetskih in/ali pridobljenih nepravilnosti, ki vplivajo na bistvene regulacijske proteine alternativne poti komplementa. Genetske nepravilnosti vključujejo mutacije z ojačano funkcijo pri dejavniki aktiviranja komplementa ter mutacije z izgubo funkcije v zaviralnih regulacijskih proteinih ključnega pomena. Najpogosteje opisane pridobljene nepravilnosti po drugi strani pa so pri C3G: prisotnost nefritičnih faktorjev C3 in C5, torej avtoproteles, ki stabilizirajo konvertaze alternativne poti, ter protitelesa proti FH pri aHUS, ki motijo vezavo FH na C3b (14).

C3G je posledica disregulacije alternativne poti tako v tekoči fazi kot na stenah glomerulnih kapilar, kar vodi do odlaganja C3 in njegovih razpadlih produktov v glo-

merulih, v končni fazi pa do vnetja, tj. glomerulonefritisa (15). Diagnozo C3G se potrди histološko in temelji na imunofluorescenčnosti glomerulnih depozitov C3, ki so vsaj za 2+ bolj intenzivni kot drugi depoziti IgG, IgA, IgM in C1q. Svetlobnomikroskopsko je najpogostejši vzorec membranoproliferativni glomerulonefritis, vendar so možni tudi drugi histološki vzorci. Funkcionalna in genetska analiza komplementa sta pomembni za natančno opredelitev patogenetskih mehanizmov bolezni pri posamezniku in za načrtovanje zdravljenja s komplementnimi inhibitorji. Nista pa odločilnega pomena za postavitev diagnoze.

Klinična slika C3G je raznolika in lahko variira od najdbe nenormalnosti v urinskem izvidu (mikrohematurija, proteinurija) povsem brez simptomov pa do klinično jasno razvitega nefritičnega ali nefrotskega sindroma oz. njune kombinacije in celo do ledvične odpovedi ob naglo naporedujočem glomerulonefritisu (15). Napoved izida pri C3G je precej variabilna, vendar žal pogosto neugodna, ker gre za kronično in napredujočo bolezen. Približno 30-50 % bolnikov v 10 letih razvije končno ledvično odpoved. Žal se bolezen v skoraj 90 % ponovi tudi na presajeni ledvici, pri čemer pri približno polovici teh bolnikov pride tudi do odpovedi presadka (16).

Za zdravljenje C3G so še vedno uradno v veljavi priporočila KDIGO iz leta 2021 (17), ki terapijo prilagajajo glede na stopnjo teže bolezni. V osnovi temeljijo na simptomatskem zdravljenju z inhibitorji ACE ter na »klasični« immunosupresiji s kortikosteroidi in mikofenolat mofetilom. Šele pri hujših oblikah bolezni priporočajo uvedbo zaviralcev komplementa. Do nedavnega je bil v uporabi predvsem zaviralec C5 (ekulizumab), ki glede na patogenezo C3G kljub nekaterim spodbudnim raziskavam ni nikoli pridobil uradne indikacije za zdravljenje C3G. A se je kljub temu uporabljal pri izbranih bolnikih, čeprav so bili odzivi na zdravljenje zelo heterogeni in zdravljenje ni bilo univerzalno učinkovito (18).

V zadnjem letu sta bila za zdravljenje C3G registrirana 2 proksimalna zaviralca komplementa: pegcetakoplan, zaviralec C3, ki se aplicira subkutano 2-krat tedensko in je odobren za bolnike, starejše od 12 let, s C3G na nativni ali transplantirani ledvici (19); iptakopan, zaviralec faktorja B, ki se jemlje peroralno 2-krat na dan in je trenutno odobren za odrasle bolnike ( $\geq 18$  let) s C3G na nativni ledvici (20).

S prihodom proksimalnih zaviralcev komplementa, ki bolj neposredno ciljajo patofiziološke mehanizme prekomerne aktivacije komplementnega sistema pri C3G, pa se vse bolj kaže potreba po prenovitvi trenutno veljavnih smernic KDIGO iz leta 2021 (17). Pričakuje se, da bodo ta zdravila v prihodnje zavzela osrednje mesto v terapevtskem pristopu. Ker pa glomerulno vnetje pri C3G ni izključno posledica motene regulacije komplementnega sistema, se zdi verjetno, da bodo, zlasti pri hujših oblikah bolezni, kortikosteroidi ohranili pomembno vlogo v zdravljenju. Uvedba novih tarčnih zdravil hkrati odpira možnost za boljše klinične izide bolezni, kar predstavlja pomemben napredek v obravnavi teh bolnikov.

Podobno kot pri C3G ima tudi pri aHUS čezmerna aktivacija alternativne poti komplementa ključno primarno vlogo v patogenezi bolezni. Pred natančnejšim opisom te entitete je treba najprej opredeliti pojem trombotične mikroangiopatije (TMA).

TMA je histološka sprememba, za katero je značilna poškodba endotelnih celic. Na mikroskopski ravni opazimo nabrekle in okvarjene endotelne celice, zoženo ali zaprto svetlino malih žil ter prisotnost trombocitnih čepov.

Najnovejša klasifikacija TMA temelji na patofizioloških mehanizmih, ki vodijo v endotelno poškodbo. Ena od teh oblik je aHUS, oz. natančneje s komplementom posredovana TMA (21).

### *Atipični hemolitično uremični sindrom*

Atipični hemolitično uremični sindrom (aHUS) zaznamuje čezmerno aktiviranje alternativne poti komplementa na površini endotelnih celic, čeprav je ista pot v tekoči fazi običajno dobro urejena. To čezmerno aktiviranje verjetno povzroči začetno poškodbo endotela, kar sproži bolezen pri bolnikih z genetsko ali pridobljeno nagnjenostjo k nenadzorovanemu aktiviranju alternativne poti komplementa (14).

Diagnoza aHUS je v akutni fazi klinična in tudi diagnoza izključitve. Klinično je značilna triada neimunske mikroangiopatske hemolitične anemije, trombocitopenije in okvara tarčnih organov, pri čemer je najpogosteje prizadeta ledvica. Ker gre za sistemsko bolezen, je možna prizadetost katerega koli organskega sistema. Ob klinični sliki opisane triade izključimo druge možnosti TMA, pri otrocih zlasti z verocitotoksinom povezano TMA (nekdaj imenovani VTEC HUS ali tipični HUS), TMA zaradi drugih okužb (npr. pnevmokokna okužba, gripa), trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) in za druge manj pogoste TMA (22).

Funkcionalna in genetska analiza komplementa sta zelo pomembni diagnostični preiskavi, vendar sta v akutni fazi aHUS, ko je za doseganje čim boljšega izida boleznih izrednega pomena čimprej začeti (v okviru 24–48 h po začetku bolezni) ustrezno specifično zdravljenje, povsem neuporabni. Pomembni pa sta z dolgoročnega vidika, da se določi natančnejše patofiziološko dogajanje, napove dolgoročni izid bolezni (pri nekaterih mutacijah v regulacijskih proteinih komplementnega sistema je verjetnost ponovitev bolezni večja kot pri drugih, enaka verjetnost ponovitve bolezni je na presajeni ledvici), morebitne odločitve o trajanju specifičnega zdravljenja in načrtovanju presaditve ledvice, kadar je to potrebno.

Zdravljenje aHUS je podporno in specifično. Od uvedbe specifičnega zdravljenja z blokatorji C5 se je naravni potek bolezni zelo izboljšal. Najprej je bil leta 2011 odobren eculizumab, ki je kratkodelujoči blokator C5, leta 2019 pa še ravulizumab, ki je dolgodelujoči blokator C5. Prvega je potrebno dajati na 2 tedna, drugega na 8 tednov, oba pa v intravenski infuziji. Obe zdravili sta zelo učinkoviti, ker preprečita cepitev komponente C5 komplementa in nastanek terminalnega litičnega kompleksa, ki je sicer odgovoren za lizo endotelnih celic pri aHUS (23).

Vsa ta antikomplementna zdravila (iptakopan, pegcetakoplan, ekulizumab in ravulizumab) pa za okoli 5.000-krat povečajo tveganje za okužbe z enkapsuliranimi bakterijami (24). Bolnike zato zaščitimo s cepljenjem in profilaktičnimi antibiotiki ter jih poučimo o znakih okužbe, zlasti z meningokokom.

## **SPREMLJANJE OTROK S PRESAJENO LEDVICO: IMUNOSUPRESIJA, VIRUSNE OKUŽBE IN NOVI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI**

Za otroke s končno ledvično odpovedjo je presaditev ledvice najboljša oblika zdravljenja. V primerjavi z zdravljenjem z dializo otroci po presaditvi bolje rastejo, se bolje razvijajo, imajo boljšo kakovost življenja in dlje preživijo. Po presaditvi potrebujejo bolniki doživljenjsko imunosupresivno zdravljenje, ki preprečuje zavrnitev presadka, a hkrati prinaša tveganja: oportunistične okužbe, poškodbo ledvice (nefrotoksičnost), maligne bolezni in presnovne zaplete. Ključni izziv je zato vzpostaviti in vzdrževati pravo ravnovesje med učinkovito zaščito presadka in varnostjo bolnika.

Novejša in učinkovitejša imunosupresivna zdravila so močno zmanjšala število akutnih zavrnitev presadka, a hkrati prinesla novo težavo, močnejše zaviranje imunskega sistema. Posledica tega je naraščajoče število resnih okužb, predvsem s CMV, EBV in BK polioima virusom (BKV), ter večja pogostnost malignih bolezni, med katerimi izstopa posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen (PTLD) (25, 26).

Ker je velik delež otroke pred presaditvijo seronegativni za CMV, EBV in BKV, so ob primarni okužbi po presaditvi bolj ranljivi kot odrasli bolniki. Primarna okužba z BKV lahko poškoduje presajeno ledvico (BKV nefropatija), okužba z EBV pa lahko sproži PTLD (25, 27).

### **Od farmakokinetike do farmakodinamike: pomen funkcionalnega spremljanja**

Odmerjanje imunosupresivnih zdravil pri otrocih s presajeno ledvico temelji trenutno na farmakokinetičnem spremljanju, tj. na rednem merjenju koncentracije zdravila v krvi, ki jo prilagajamo, ko se pojavijo stranski učinki ali okužbe. Pri takrolimusu, ciklosporinu in everolimusu merimo najnižjo koncentracijo tik pred naslednjim odmerkom ( $C_0$ ), pri mikofenolni kislini (MPA) pa površino pod krivuljo koncentracija–čas (AUC), ki je parameter terapevtskega spremljanja pri zdravljenju z MMF.

Koncentracija zdravila v krvi pa odslkava le to, kako telo zdravilo sprejema in presnavlja, torej kaže farmakokinetiko, ne pa tudi dejanskega učinka na imunski sistem. Slednje pa kaže farmakodinamika. Dva bolnika z enako  $C_0$  takrolimusa ali enako AUC za MPA sta lahko zato zelo različno imunosuprimirana, odvisno od vnosa sočasnih zdravil, okužb, delovanja presadka in stanja imunskega sistema. Z merjenjem koncentracij zdravil ( $C_0$ ) je zato težko ugotoviti, ali je bolnik preveč imunosuprimiran, kar ga ogroža zaradi okužb in malignih bolezni, ali pa premalo, kar povečuje tveganje za zavrnitev presadka.

Na odziv posameznika vplivajo tudi genetske lastnosti, še posebej polimorfizmi *CYP3A5*, ki so odgovorni za 40–50 % razlik v presnovi takrolimusa. Nosilci alela *CYP3A5\*1* potrebujejo 1,5–2-krat večje odmerke (28). Tako kot določanje koncentracije zdravila v krvi ( $C_0$ ), je tudi genotipsko vodeno odmerjanje imunosupresije koristno, čeprav oboje za oceno stopnje imunosupresije pri posameznem bolniku ne zadošča.

Zato potrebujemo funkcionalne biološke označevalce, ki neposredno odslikavajo dejansko stanje bolnikovega imunskega sistema.

V nadaljevanju pa podrobneje predstavljamo 3 takšne biološke označevalce, ki so v zadnjih letih pritegnili največ pozornosti: spremljanje virusno specifičnih T-celic (Tvis), kvantiferonski test Monitor (KFM) in merjenje virusnega bremena Torque Teno (TTV). Ključne značilnosti vseh 3 metod so povzete v Tabeli 1.

Tabela 1. Primerjava testov funkcijskega imunološkega spremljanja po presaditvi ledvice.

	<b>Virusno specifične T celice (Tvis)</b>	<b>Kvantiferonski test Monitor (KFM)</b>	<b>Torque Teno virus (TTV)</b>
<b>Kaj merimo</b>	Število CD4+ in CD8+ T celic, ki se odzivajo na specifične virusne antigene (celice/ $\mu$ L) (30–32)	Sproščanje IFN- $\gamma$ iz polne krvi, ki odraža splošno celično imunsko odzivnost (IE/mL)	Virusno breme DNK-virusa, ki ga nadzoruje gostiteljeva imunost ( $\log_{10}$ kopij/mL)
<b>Dražljaj / mehanizem</b>	In vitro stimulacija z virusnimi antigeni (CMV, ADV, HSV); barvanje znotrajceličnih citokinov in pretočna citometrija	In vitro dvojna stimulacija prirojene (agonist TLR7/TLR8) in pridobljene (anti-CD3) imunosti; IFN- $\gamma$ določimo z metodo ELISA	Brez zunanjega dražljaja; endogena virusna replikacija je obratno sorazmerna stopnji imunosupresije
<b>Tehnične zahteve</b>	Visoke — 6-urni protokol stimulacije, pretočna citometrija, specializiran laboratorij	Nizke — standardna zbirka polne krvi, ELISA; komercialno dostopen komplet	Nizke — real-time PCR; lastno razvita metoda z interno določenimi mejami detekcije
<b>Podatki za pediatrično populacijo</b>	Da — raziskava IVIST; študije BKV specifičnih T celic pri otrocih (30–32)	Omejeni — referenčne vrednosti pri otrocih še niso določene	Da — pilotne in retrospektivne študije; predlagane mejne vrednosti za otroke (35, 38)
<b>Dostopnost na Pediatrični kliniki Ljubljana</b>	Ni v rutinski uporabi	Da — v rutinski uporabi od leta 2024; preiskava se izvaja na IMI MF UL	Da — v rutinski uporabi od leta 2024; preiskava se izvaja na IMI MF UL

### Virusno specifične T-celice

Virusno specifične T-celice (Tvis) so ključni dejavnik protivirusne obrambe po presaditvi organa. Merimo jih z *in vitro* stimulacijo krvi z virusno specifičnimi antigeni (CMV, adenovirus (ADV) ali HSV). Odzivne T-celice tvorijo IFN- $\gamma$ , ki ga zaznamo z barvanjem znotrajceličnih citokinov in pretočno citometrijo. Rezultat je število virusno specifičnih CD4+ T- celic na mikroliter krvi (celice/ $\mu$ L). Njihovo število se zmanjša ob intenzivni imunosupresiji in naraste ob njenem zmanjšanju, kar koristimo za oceno čezmerne ali nezadostne imunosupresije (29). Zaradi pogoste izpostavljenosti ADV so T- celice, specifične za ADV, še posebej primerne pri otrocih (30, 31).

Nedavna prospektivna pediatrična raziskava je pokazala, da napovedujejo visoke ravni BKV specifičnih T-celic kratkotrajno, samoomejujočo se viremijo, nizke ravni pa so povezane z vztrajno viremijo in razvojem BKV nefropatije (BKVN). Izvid Tvis je pri tem bolje napovedal trajanje viremije kot pa virusno breme (PCR) (32, 33).

Ahlenstiel-Grunow in sodelavci (30) so v multicentrično randomizirani raziskavi IVIST zbrali 64 otrok s presajeno ledvico (starosti 0–16 let), ki so bili razporejeni bodisi v skupino s standardnim spremljanjem ( $C_0$ ), bodisi v intervencijsko skupino, v kateri so imunosupresijo vodili na podlagi števila Tvis. Obe skupini sta prejemale ciklosporin A in everolimus. Delovanje presadka (oGF po dveh letih) se med skupinama ni razlikovalo, vendar je intervencijska skupina dosegla primerljiv rezultat ob bistveno nižji izpostavljenosti imunosupresiji. Delež akutnih zavrnitev (29 % vs. 49 %) in EBV-emij (23 % vs. 42 %) je bil številčno nižji, vendar ni bil statistično značilen (30, 31).

### Kvantiferonski test Monitor

Kvantiferonski test Monitor (KFM) je test, ki meri splošno celično imunsko odzivnost v vzorcu polne krvi. Vzorec krvi stimuliramo *in vitro* z 2 različnima dražljajema. Prvi aktivira prirojeno imunost (preko receptorjev TLR7/TLR8), drugi pa pridobljeno imunost (preko receptorja CD3). Kot odgovor izločajo celice interferon gama (IFN- $\gamma$ ), katerega izmerjena količina odsljkava stopnjo celične imunske odzivnosti in se izraža v IE/mL. Nizke vrednosti kažejo na čezmerno imunosupresijo, visoke pa na ohranjeno ali okrevaljočo imunsko funkcijo. Prednost testa je enostavnost izvedbe iz rutinskega krvnega vzorca, kar je praktična prednost pred zahtevnejšim merjenjem Tvis (glej pred tem) (34).

Zaenkrat nimamo trdnih dokazov o uspešnosti klinične uporabe KFM v pediatrični populaciji s presajeno ledvico. Literatura opisuje le opazovane ali splošne podatke, ki pretežno temeljijo na obetavnih izkušnjah pri odraslih bolnikih, ne pa na randomiziranih študijah, ki dokazujejo učinkovitost (29). Gardiner in sodelavci (34) so v pregledu 13 študij ugotovili, da nižji odziv IFN- $\gamma$  pri KFM v večini študij napoveduje večje tveganje za okužbe pri prejemnikih čvrstega organa, zlasti oportunistične, medtem ko pa povezanost z zavrnitvijo presadka ni jasna. Vsekakor so potrebne še dodatne raziskave in validacija pri otrocih.

## Torque Teno virus

Torque Teno virus (TTV) je majhen DNK virus, ki ne povzroča kliničnih znakov bolezni in je prisoten pri do 95 % zdravih odraslih. Imunski sistem, zlasti T-celice, ga ohranjajo pod nadzorom, imunosupresivna zdravila po presaditvi pa ta nadzor oslabijo, zato vrednosti TTV v krvi narastejo. Vrednost TTV tako posredno odslkava moč imunosupresije: visoke vrednosti kažejo na čezmerno imunosupresijo in večje tveganje za okužbe, nizke pa na nezadostno imunosupresijo in večje tveganje za zavrnitev presadka. V tujini za določanje TTV s PCR v plazmi uporabljajo komercialni CE-certificirani test. Rezultat je podan kot število kopij virusa na mililiter plazme ( $\log_{10}$  kopij/mL) (35). Na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani (IMI) test temelji metodi *real-time PCR*, ki so jo razvili sami, z interno določenimi mejami zaznave in v enakih enotah. Ker se vrednost TTV stabilizira šele okoli 3 mesece po presaditvi, meritve pred tem niso zanesljive.

Pri odraslih bolnikih vrednosti pod  $4,6 \log_{10}$  kopij/mL po 3 mesecih po presaditvi kažejo na večje tveganje za zavrnitev presadka, vrednosti nad  $6,6 \log_{10}$  kopij/mL pa na večje tveganje za okužbe (35). Evropska randomizirana klinična študija TTVguideIT je preučevala, ali je odmerjanje takrolimusa na podlagi TTV varno in učinkovito (36). Rezultate pričakujemo v kratkem.

Objavljenih podatkov pri otrocih je za zdaj še malo, čeprav njihovo število postopno narašča. V pilotni študiji (37), ki je vključila 45 otrok, so pokazali, da zrcali TTV moč imunosupresije in je povezan z odmerki prednizolona in mikofenolata mofetila, ne pa z minimalno koncentracijo ( $C_0$ ) kalcinevrinskih inhibitorjev v krvi.

Eibensteiner in sodelavci (38) so v retrospektivni študiji pri 71 otrocih s presajeno ledvico, ki so jih spremljali s TTV mediano 2,7 let, pokazali, da višje vrednosti TTV napovedujejo večje tveganje za CMV in BKV, ne pa za EBV. Vrednost nad  $6,3 \log_{10}$  kopij/mL je napovedovala CMV DNA-emijo brez lažno negativnih rezultatov (38). Za klinično uporabo je pomembno, da TTV po spremembi imunosupresije ne odslkava novega stanja takoj, temveč šele po več tednih (39). Pri otrocih so pragovi TTV nižji, zato odraslih mejnih vrednosti pri njih ne moremo neposredno uporabiti.

## Izkušnje Pediatrične klinike v Ljubljani

Od leta 2024 opravljamo na Pediatrični kliniki Ljubljana v okviru pilotne študije redno in sočasno meritve TTV in KFM pri otrocih s presajeno ledvico (kombinacija 2 bioloških označevalcev). Meritve potekajo vzporedno s standardnim virološkim spremljanjem (CMV, BKV, EBV) in določitvijo minimalne koncentracije ( $C_0$ ) zdravil. Zaradi majhnega števila bolnikov zaenkrat ne moremo sklepati o učinkovitosti vodenja imunosupresije na podlagi TTV ali KFM. Zbrani podatki pa nam bodo v prihodnosti omogočili vključevanje v večje mednarodne študije.

## VIRUSNE OKUŽBE PRI OTROCIH PO PRESADITVI LEDVICE

Otroci po presaditvi ledvice potrebujejo doživljenjsko imunosupresivno zdravljenje, ki praviloma vključuje kombinacijo zaviralca kalcinevrina, antimetabolita in kortikosteroidov. Takšno zdravljenje pomembno oslabi protivirusni imunski odziv. Zato so virusne okužbe eden vodilnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti v tej populaciji (26, 40). Med klinično najpomembnejšimi virusnimi povzročitelji so EBV (povezan s PTLTD), CMV, adenovirus ter humani poliomavirusi (BKV in JC polio virus (JCV)) (26). Reaktivacija JCV lahko povzroči potencialno smrtno progresivno večžariščno leukoencefalopatijo (PML). Med virusnimi zapleti pa je BK virusna nefropatija (BKVN) poseben terapevtski izziv.

### Nefropatija, povezana z BK poliomavirusom (BKVN)

Imunokompetentni posamezniki se z BKV okužijo v zgodnji starosti, kar se kaže z blagimi simptomi okužbe zgornjih dihal. BKV latentno vztraja v uroteliju, kjer ga v fizioloških razmerah nadzorujejo BKV specifične T-celice. Imunosupresivno zdravljenje omogoči reaktiviranje virusa, ki se klinično izraža z virurijo pri 30–40 % bolnikov, z BKV DNA-emijo pri 10–20 % ter z BKVN pri 1–10 % odraslih prejemnikov ledvičnega presadka (41).

Podatki mednarodnega registra CERTAIN kažejo, da se v pediatrični populaciji bolnikov po presaditvi ledvice domnevna BKVN pojavi pri 15,8 % bolnikov, histološko potrjena oblika pa pri 4,5 %. Dodatna za otroke specifična dejavnika tveganja sta nižja starost prejemnika in prisotnost obstruktivne uropatije (27). Napredovanje boleznih okvari ledvične tubule in privede do odpovedi presadka pri 10–90 % prizadetih bolnikov (41). Nefrotoksični učinek BKVN je primerljiv s tistim pri akutni zavrtnitvi presadka.

Ob naraščanju BK virusnega bremena je standardni terapevtski pristop postopno zmanjševanje imunosupresije (42). Ta pristop je seveda povezan s povečanim tveganjem za zavrnitev presadka in je učinkovit pri manj kot 60 % bolnikov (41). Kot alternativna strategija se uporablja menjava zaviralcev kalcinevrina z zaviralci mTOR. Toda ta zdravila lahko sama neposredno spodbudijo repliciranje latentnih poliomavirusov (43). Dodatna terapevtska sredstva, kot so leflunomid, cidofovir, intravenski imunoglobulini (IVIG) in fluorokinoloni, se v raziskavah niso izkazala s prepričljivo klinično učinkovitostjo (41, 44). Trenutno žal za okužbo z BKV nimamo specifičnega protivirusnega zdravila.

### BKV specifična T-celična terapija

V fizioloških razmerah organizem nadzoruje BKV s pomočjo BKV specifičnih T celic, ki prepoznavajo in odstranijo okužene celice. Imunosupresija pri prejemnikih presadkov zavre ta ključni obrambni mehanizem, kar omogoči nenadzorovano pomnoževanje virusa.

Zdravljenje z virusno specifičnimi T-celicami temelji na ciljanem terapevtskem pristopu. Namesto splošnega zmanjševanja imunosupresije, kar povečuje tveganje za zavrnitev presadka, se bolnikov imunski sistem dopolni s T-celicami, usmerjenimi specifično proti BKV (45).

Virusno specifične T-celice prepoznajo virusne antigene, predstavljene na molekulah HLA okuženih celic, ter sprožijo usmerjen citotoksični odziv CD8+ T-celic ob podpori CD4+ celic, kar omogoča selektivno odstranitev okuženih celic in vzpostavitev trajnega imunskega spomina. Ključne prednosti tega pristopa so njegova visoka specifičnost, odsotnost dodatne sistemske toksičnosti ter učinkovitost tudi v primerih odpornosti virusa na virostatike. Vse to skupaj pomembno zmanjša tveganje za ponovno reaktiviranje.

Terapevtske T celice je mogoče pripraviti iz bolnikove krvi (avtologne), krvi darovalca ali delno HLA sorodnega tretjega darovalca. Postopek, ki poteka v specializiranih laboratorijih, vključuje osamitev perifernih mononuklearnih celic, njihovo stimulacijo z virusnimi antigeni BKV ter selekcijo, ekspanzijo in kontrolo kakovosti celic. Slednja zajema preverjanje viabilnosti, sterilnosti in funkcionalne aktivnosti. Po pripravi se celice aplicirajo intravensko (41, 46). Pomembna omejitev ostaja čas priprave, ki lahko traja več dni do tednov in v klinični praksi pomeni, da terapija ni vedno na voljo v kritičnem trenutku. Zato se razvijajo tudi vnaprej pripravljene pripravke tretjih darovalcev.

Rezultati dosedanjih raziskav so spodbudni. Študija faze I je pokazala, da se terapija dobro prenaša brez resnih neželenih učinkov, brez zavrnitve presadka ali brez bolezni presadka proti gostitelju ter se uspešno odstrani virusa pri vseh zdravljenih odraslih bolnikih (41). Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava z vnaprej pripravljenim pripravkom virusno specifičnih T-celic (Posoleucel) je dodatno potrdila pomembno zmanjšanje virusne obremenitve ob ugodnem varnostnem profilu (44).

Klinične izkušnje pri otrocih so za zdaj omejene. Posebej izstopa opis primera 12-letnega bolnika s hudo BKVN in sočasnimi življenjsko ogrožajočimi nevrološkimi zapleti zaradi JCV, ki je bil uspešno zdravljen z darovalčevimi (materinimi) BKV specifičnimi T-celicami potem, ko standardni terapevtski pristop niso uspeli (43). Pri bolniku je prišlo do hitrega zmanjšanja virusne obremenitve, popolnoma so izzveneli nevrološki simptomi in ohranilo se je delovanje presadka. Ta primer dodatno potrjuje navzkrižno reaktivnost T-celic, saj lahko zaradi antigenske sorodnosti BKV in JCV ena sama celična terapija učinkuje proti obema virusoma.

Pomembno prednost pri takšnem zdravljenju imajo otroci, ki so prejeli ledvico od živega sorodnika, saj to povečuje verjetnost tkivne skladnosti in razpoložljivosti darovalca T-celic. Kljub navedenemu so za opredelitev varnosti, učinkovitosti in optimalnih terapevtskih strategij potrebne dodatne prospektivne raziskave (31).

### **Izkušnje na Pediatrični kliniki v Ljubljani**

Na Pediatrične klinike v Ljubljani smo z virusno specifičnimi T-celicami zdravili 9-letnega dečka z BKVN po presaditvi ledvice umrlega darovalca. Za takšno zdravljenje je potreben certifikat za zdravljenje s celičnimi pripravki. Deček je doslej prejel 4 vnose BKV specifičnih T-celic, pridobljenih od očeta, ki pa ni bil darovalec ledvice. Dosegli smo 75-odstotno zmanjšanje virusnega bremena ter delno znižanje serumskega kreatinina.

Prihodnost zdravljenja z virusno specifičnimi T-celicami bodo prikazale randomizirane klinične študije, integracija z drugimi imunoterapijami in uporaba genetsko modificiranih T-celic. Napredne analitične metode bodo omogočile personalizirano zdravljenje in boljše razumevanje terapevtskih odzivov. Mednarodno sodelovanje, izmenjava podatkov in registri bodo ključnega pomena za standardizacijo in izboljšanje dolgoročnih izidov.

### **ZAKLJUČEK**

Pri otrocih z napredovalo KLB, KLO in po presaditvi ledvice je imunski sistem trajno okrnjen, čeprav so vzroki in mehanizmi te okrnjenosti v vsakem od teh stanj različni. Pri nekaterih redkih glomerulnih boleznih je čezmerno aktiviranje alternativne poti komplementa samo po sebi ključni dejavnik tkivne poškodbe. Toda razvoj novih zaviralcev komplementa prinaša konkretno terapevtsko upanje. Po presaditvi ledvice ostaja vzdrževanje pravega ravnovesja med zaščito presadka in imunsko varnostjo bolnika osrednji klinični izziv. Novi funkcionalni biološki označevalci in tarčno zdravljenje okužb s humanimi poliomavirusi ponujajo obetaven korak k personalizirani medicini pri otrocih s presajeno ledvico.

### **LITERATURA**

1. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26(1): 8–15.
2. George RP, Mehta AK, Perez SD, Winterberg P, Cheeseman J, Johnson B, et al. Premature T Cell Senescence in Pediatric CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1): 359–67.s
3. Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naïve and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006; 70(2): 371–6.
4. Darbouret-Hervier A, Assi N, Asensio MJ, Bernabe B, Lechevallier A, Iantomasi R, et al. Anti-staphylococcus aureus adaptive immunity is impaired in end-stage renal disease patients on hemodialysis: one-year longitudinal study. *Front Immunol.*2023; 14: 1123160.

5. Nairn J, Hodge G, Henning P. Changes in leukocyte subsets: clinical implications for children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(2): 190–6.
6. Alhamawi RM, Shafea BY, Bakhsh HH, Fayraq LA, Aloufi ST, Alharbi TF, et al. The Impact of Hemodialysis on Humoral and Cellular Immunity in Patients with Renal Failure. *J Clin Med* 2025; 14 (18).
7. Szczepńska M, Szprynger K, Mazur B, Szczepński T. Alphabeta and gammadelta T cell subsets in chronic renal failure in children on dialysis treatment. *Pediatr Int* 2002; 44(1): 32–6.
8. Holle J, Bartolomaeus H, Löber U, Behrens F, Bartolomaeus TUP, Anandakumar H, et al. Inflammation in Children with CKD Linked to Gut Dysbiosis and Metabolite Imbalance. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33(12): 2259–75.
9. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012; 22(1): 149–56.
10. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins (Basel)* 2020; 12 (7).
11. Espi M, Koppe L, Fouque D, Thaunat O. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. *Toxins (Basel)* 2020; 12(5).
12. Song Z, Tsou S, Martin F, Kayumov M, Xiao Y, Zhou H, et al. Kidney Disease as a Driver of Immunosenescence: Mechanisms and Potential Interventions. *J Am Soc Nephrol* 2026; 37(2): 405–16.
13. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008(109): S1–99.
14. Barratt J, Garred P, Lafayette RA, Zhang H, Floege J. Complement-Mediated Kidney Diseases: Role of Alternative Pathway in Glomerular Inflammation. *Kidney Int Rep* 2026; 11(2): 103705.
15. Heiderscheidt AK, Hauer JJ, Smith RJH. C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2022; 190(3): 344–57.
16. Licht C, Vivarelli M, Riedl Khursigara M, Pickering MC, Walker PD. Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy in Children. V: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, ur. *Pediatric Nephrology*. Cham: Springer; 2022. p. 563–93.
17. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100(4s): S1–s276.
18. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(1): 84–92.

19. EMPAVELI® (pegcetacoplan) injection, for subcutaneous use: prescribing information [Internet]. Waltham (MA): Apellis Pharmaceuticals Inc. 2025. Available from: [https://pi.apellis.com/files/PI\\_Empaveli.pdf](https://pi.apellis.com/files/PI_Empaveli.pdf).
20. Novartis receives third FDA approval for oral Fabhalta® (iptacopan) – the first and only treatment approved in C3 glomerulopathy (C3G) [Internet]. Novartis AG. 2025. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-third-fda-approval-oral-fabhalta-iptacopan-first-and-only-treatment-approved-c3-glomerulopathy-c3g>.
21. Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J* 2019; 12 (3): 333–7.
22. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015; 35(5): 421–47.
23. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 15–39.
24. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344(14): 1058–66.
25. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014; 371(6): 549–58.
26. Levi S, Davidovits M, Alfandari H, Dagan A, Borovitz Y, Bilavsky E, et al. EBV, CMV, and BK viral infections in pediatric kidney transplantation: Frequency, risk factors, treatment, and outcomes. *Pediatr Transplant* 2022; 26(3): e14199.
27. Höcker B, Schneble L, Murer L, Carraro A, Pape L, Kranz B, et al. Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation* 2019; 103(6): 1224–33.
28. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98(1): 19–24.
29. Ahlenstiel-Grunow T, Pape L. Novel ways to monitor immunosuppression in pediatric kidney transplant recipients-underlying concepts and emerging data. *Mol Cell Pediatr* 2021; 8(1): 8.
30. Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, et al. Steering Transplant Immunosuppression by Measuring Virus-Specific T Cell Levels: The Randomized, Controlled IVIST Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(2): 502–16.
31. Ahlenstiel-Grunow T, Pape L. Virus-specific T cells in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(4): 789–96.

32. Ahlenstiel-Grunow T, Pape L. Immunosuppression, BK polyomavirus infections, and BK polyomavirus-specific T cells after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(4): 625–31.
33. Ahlenstiel-Grunow T, Sester M, Sester U, Hirsch HH, Pape L. BK Polyomavirus-specific T Cells as a Diagnostic and Prognostic Marker for BK Polyomavirus Infections After Pediatric Kidney Transplantation. *Transplantation* 2020; 104(11): 2393–402.
34. Gardiner BJ, Chemaly RF, Nikolayevskyy V, Alagna R, Manissero D, Kotton CN. Use of the QuantiFERON Monitor Assay to Predict Clinical Outcomes in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Scoping Review. *Transpl Infect Dis* 2025; 27(4): e70074.
35. Jaksch P, Görzer I, Puchhammer-Stöckl E, Bond G. Integrated Immunologic Monitoring in Solid Organ Transplantation: The Road Toward Torque Teno Virus-guided Immunosuppression. *Transplantation* 2022; 106(10): 1940–51.
36. Herkner F, Hauptenthal F, Kapps S, Doberer K, Herkner H, König F, et al. Statistical analysis plan for TTVguideIT-a multicentre, patient- and assessor-blinded, non-inferiority, randomised and controlled phase II trial to compare standard and Torque Teno virus-guided immunosuppression in kidney transplant recipients in the first year after transplantation. *Trials* 2025; 26(1): 432.
37. Uhl P, Heilos A, Bond G, Meyer E, Böhm M, Puchhammer-Stöckl E, et al. Torque teno viral load reflects immunosuppression in paediatric kidney-transplanted patients-a pilot study. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(1): 153–62.
38. Eibensteiner F, Messner I, Uhl P, Bond G, Puchhammer-Stoeckl E, Mueller-Sacherer T, et al. The association of Torque Teno viral load with CMV and BKV infection in pediatric and adolescent kidney transplant patients. *J Clin Virol* 2024; 172: 105673.
39. Kelly E, Awan A, Sweeney C, Wildes D, De Gascun C, Hassan J, et al. Torque Teno Virus Loads as a Marker of Immunosuppression in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Pediatr Transplant* 2024; 28(7): e14857.
40. Ranawaka R, Dayasiri K, Sandamali E, Gamage M. Management strategies for common viral infections in pediatric renal transplant recipients. *World J Transplant* 2024; 14(1): 89978.
41. Ptak L, Meyers RO, Radko-Ganz O, McDowell KA, Jorgenson M, Chilsen M, et al. A Phase I Study Evaluating Safety and Tolerability of Viral-Specific T Cells Against BK-Virus in Adult Kidney Transplant Recipients. *J Med Virol* 2025; 97(4): e70357.
42. Kotton CN, Kamar N, Wojciechowski D, Eder M, Hopfer H, Randhawa P, et al. The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2024; 108(9): 1834–66.
43. Schumacher W, Haumann S, Eifler L, Landgraf P, Oberthuer A, Krause M, et al. Successful treatment of severe, refractory polyomavirus disease with partially

- HLA-matched donor-derived BKPyV-specific T cells in a pediatric kidney recipient. *Pediatr Nephrol* 2026.
44. Chandraker A, Regmi A, Gohh R, Sharma A, Woodle ES, Ansari MJ, et al. Posoleucel in Kidney Transplant Recipients with BK Viremia: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *J Am Soc Nephrol* 2024; 35(5): 618–29.
  45. Schweitzer L, Muranski P. Virus-specific T cell therapy to treat refractory viral infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2024; 24(9): 1558–66.
  46. Lamarche C, Orio J, Georges-Tobar V, Pincez T, Goupil M, Dahmani A, et al. Clinical-Scale Rapid Autologous BK Virus-Specific T Cell Line Generation From Kidney Transplant Recipients With Active Viremia for Adoptive Immunotherapy. *Transplantation* 2017; 101(11): 2713–21.

## OKVARE KOŽNE IMUNOSTI IN SODOBNI KONCEPTI PEDIATRIČNE MASTOCITOZE

Olga Točkova

### IZVLEČEK

Koža kot imunološko aktiven organ je ključno mesto interakcij med prirojenim in pridobljenim imunskim sistemom, pri čemer motnje teh mehanizmov prispevajo k razvoju kroničnih vnetnih in avtoimunskih bolezni, kot so atopijski dermatitis, luska-vica, alopecija areata in vitiligo. Sodobna spoznanja poudarjajo, da igrajo ključno vlogo imunski, genetski in mikrobiomski dejavniki v patogenezi bolezni ter omogočajo razvoj ciljno usmerjenih in individualiziranih terapevtskih pristopov.

Mastociti, kot pomembna komponenta prirojenega imunskega sistema kože, izvirajo iz pluripotentnih hematopoetskih matičnih celic v kostnem mozgu, njihove prekurzorske celice pa migrirajo v periferna tkiva, kjer se diferencirajo v zrele mastocite, ki opravljajo imunske in zaščitne funkcije. Heterogeno skupino bolezni, za katere je značilna klonalna neoplastična proliferacija mastocitov imenujemo mastocitoza. V sodobnem razumevanju jo opredeljujemo predvsem kot primarno sistemsko klonalno bolezen, ki se pogosto klinično pokaže s spremembami na koži. Bolezen ima kompleksno, večfaktorsko genetsko osnovo, najpogosteje povezano z aktivacijskimi različicami v genu *KIT*. Z mastocitozo pri odraslih je povezana dedna  $\alpha$ -triptazemija, ki nastane zaradi povečanega števila kopij gena, ki kodira  $\alpha$ -triptazo. V naši prospektivni kohortni raziskavi 68 otrok s kožno mastocitozo smo ocenjevali povezavo  $\alpha$ -triptaze z boleznijo ter napovedno vrednost mutacije *KIT* p.D816V v periferni krvi za razvoj sistemske oblike.

### UVOD

Koža pokriva celotno površino telesa in je človekov največji organ. Sestavlja jo več plasti: vrhnjica, usnjica in podkožje (1). Koža igra ključno vlogo pri zaščiti organizma pred škodljivimi fizikalnimi, kemičnimi in mehanskimi vplivi iz zunanjega okolja. Poleg tega opravlja imunsko, senzorično in sekrecijsko funkcijo ter predstavlja pomembno pregrado. Posebej pomembna je njena vloga pri uravnavanju transepider-

malne izgube vode ter pri preprečevanju vdora mikroorganizmov, alergenov in dražil iz zunanjega okolja (1, 2).

Povrhnjica (epidermis) je zunanja plast kože in je pretežno sestavljena iz epitelnih celic – keratinocitov (1, 2). Visoko organizirana epitelna struktura zagotavlja zaščitno pregrtado preko medceličnih stikov, hkrati pa aktivno sodeluje v imunskem odzivu z izražanjem receptorjev prirojene imunosti, kot so tollu podobni receptorji (angl. *Toll-like receptors*, TLR), ter z izločanjem antimikrobnih peptidov (AMP) (3). Keratinociti zaznavajo patogene in nevarnostne signale ter sprožajo imunski odziv z izločanjem vnetnih citokinov in kemokinov. Povrhnjica vsebuje tudi celice prirojene in pridobljene imunosti, vključno z Langerhansovimi celicami, CD8+ T-limfociti, melanociti in  $\gamma/\delta$  T-celicami, ki omogočajo hitro in učinkovito obrambo pred zunanjimi vplivi (3, 4).

Usnjica (dermis) je vezivnotkivna plast, ki v pogojih homeostaze predstavlja glavno okolje za kožne imunske celice, kot so mieloidne celice (dermalne dendritične celice, makrofagi) in limfociti T (1, 3, 4). Podkožje (hipodermis) je sestavljeno predvsem iz maščobnega tkiva, ki mehansko povezuje kožo z globljimi strukturami ter igra pomembno imunološko vlogo (1, 2). Adipociti izločajo adipokine (npr. leptin, adiponektin, rezistin), ki vplivajo na lokalne in sistemske imunske odzive, medtem ko makrofagi v podkožju prispevajo k ohranjanju integritete zunajceličnega matriksa (1–3).

Usnjica vsebuje tudi kožne priveske, kot so krvne in limfne žile, senzorični receptorji, znojnice, lojnice in lasni mešički, ki pomembno prispevajo k vzdrževanju homeostaze. Lasni mešički so imunološko aktivna mikrookolja, kjer se vzdržujejo tkivno rezidenčne spominske T-celice (angl. *Tissue resident memory cells*, TRM) in regulacijske T-celice (Treg), med drugim preko signalizacije z interlevkinoma IL-17 in IL-15. Motnje v strukturi ali funkciji lasnih mešičkov (npr. folikularna okluzija) so povezane z razvojem določenih kožnih vnetnih bolezni, kot je hidradenitis suppurativa (HS) (3, 4).

Prirojeni imunski sistem kože sestavljajo predvsem mieloidne celice, kot so epidermalne Langerhansove celice, dermalne dendritične celice, nevtrofilci, monociti in makrofagi, ter druge prirojene imunske celice, vključno z mastociti, naravnimi celicami ubijalkami (angl. *Natural killer cells*, NK), prirojenimi limfoidnimi celicami (angl. *innate lymphoid cells*, ILC), bazofilci in eozinofilci. Te celice igrajo ključno vlogo pri fagocitozi, predstavitvi antigenov in izločanju proinflamacijskih mediatorjev, npr. interlevkin (IL)-23, faktor tumorske nekroze (TNF), IL-6, s čimer sprožijo in vzdržujejo T-celični imunski odziv (3–6).

Pridobljeni imunski sistem sestavljajo predvsem efektorske limfoidne celice, zlasti limfociti T, ki omogočajo specifično prepoznavanje in odstranjevanje patogenov ter izločanje signalnih molekul. Visoka stopnja specifičnosti omogoča razvoj imunološkega spomina in preprečevanje ponovitev bolezni. Tako prirojeni kot pridobljeni imunski sistem izvirata iz hematopoetskih matičnih celic (3, 4, 6).

Komunikacija med imunskimi in neimunskimi celicami (npr. keratinociti, fibroblasti, endotelijske celice, melanociti in nevroni) omogoča usklajeno celično delovanje v fizioloških pogojih (3). Natančno regulirana medcelična signalizacija je ključnega

pomena za ohranjanje tkivne homeostaze, medtem ko njena motnja vodi v čezmerno imunsko aktivacijo in razvoj kroničnih vnetnih kožnih bolezni, kot je luskavica ali atopijski dermatitis (AD) (Tabela 1).

V kontekstu okvare imunoloških kontrolnih mehanizmov tolerance in posledične imunske disregulacije imata AD in luskavica, čeprav ju tradicionalno ne uvrščamo med klasične avtoimunske bolezni, v svoji etiopatogenezi pomembno avtoimunsko komponento (7, 8).

Alopecia areata (AA), za razliko od AD in luskavice, velja za prototipno primarno avtoimunsko kožno bolezen, pri kateri igra izguba imunološke tolerance vlogo ključnega pomena v patogenezi (8–12) (Tabela 1).

Med vnetne in avtoimunske kožne bolezni, ki porušijo zapleteno mrežo celičnih interakcij, sodi tudi vitiligo, za katerega je histomorfološko značilna popolna izguba epidermalnih melanocitov (Tabela 1). Nastaja, ko se poruši imunološka toleranca do melanocitov v pogojih proinflamacijskega mikrookolja, kar vodi v aktiviranje melanocitno specifičnih CD8<sup>+</sup> T-celic, v njihovo migracijo v kožo ter v trajno ali ponavljajoče se citotoksično uničenje melanocitov (8).

HS je kronična, ponavljajoča se vnetna bolezen kože, ki prizadene predvsem področja z apokrinimi žlezami, kot so pazduhe, dimlje in anogenitalna regija. Zanj so značilni boleči podkožni vozliči, abscesi, fistule in brazgotinjenje, kar lahko pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov (Tabela 1). Vključuje kompleksno imunsko disregulacijo. Pri bolnikih je prisotna povečana aktivacija prirojenega in pridobljenega imunskega sistema, zlasti preko osi Th17 in Th1 imunskega odgovora. To vodi v povečano izločanje proinflamacijskih citokinov, kot so faktor tumorske nekroze (TNF)- $\alpha$ , IL-17 in IL-1 $\beta$ , ki vzdržujejo kronično vnetje (13).

Tabela 1. Pregled najpogostejših kroničnih vnetnih in imunsko posredovanih dermatoz. Legenda: Th2 – T-pomožne celice tipa 2; Th17 – T-pomožne celice tipa 17; IL-23 – interlevkin 23; IL-4 – interlevkin 4; IL-13 – interlevkin 13; IL-5 – interlevkin 5; IL-17 – interlevkin 17; TNF – tumorski faktor nekroze; IL-15 – interlevkin 15; IFN- $\gamma$  – interferon gama; CXCL9/10 – kemokinska liganda 9 in 10; CD8+ T-celice – citotoksični limfociti T s površinskim označevalcem CD8; TGF- $\beta$  – transformirajoči rastni faktor beta; IL-1 $\beta$  – interlevkin 1 beta.

Bolezen	Patogenetski vzorec	Ključni imunski mehanizem	Glavni citokini / glavne poti	Tarčne celice / strukture
<b>Atopijski dermatitis</b>	Th2-dominantno vnetje z okvaro pregrade	aktiviranje Th2 imunskega odziva	IL-4, IL-13, IL-5	keratinociti, epidermalna pregrada
<b>Luskavica</b>	Th17/IL-23 os	aktiviranje dendritičnih celic in Th17 limfocitov	IL-17, IL-23, TNF	keratinociti
<b>Alopecia areata</b>	citotoksični T-celični odziv	izguba imunskega privilegija mešička	IFN- $\gamma$ , IL-15	lasni mešiček
<b>Vitiligo</b>	avtoimunski melanocitni napad	aktiviranje CD8+ T-celic	IFN- $\gamma$ , CXCL9/10	melanociti
<b>Lichen sclerosus</b>	kronično vnetje z avtoimunsko komponento	Th1-posredovan imunski odziv	IFN- $\gamma$	dermis, epitel
<b>Morphea</b>	fibrotično-immunski proces	aktiviranje fibroblastov in imunske signalizacije	TGF- $\beta$ , IL-4	fibroblasti, dermis
<b>Hidradenitis suppurativa</b>	vnetje folikularne enote	motena prirojena imunost + okluzija mešička	TNF, IL-1 $\beta$ , IL-17	lasni mešiček, apokrine žleze

Poleg tega, da se poruši imunska homeostaza, igrajo pri nastanku imunsko pogojenih kožnih boleznih, kot sta AD in psoriza, pomembno vlogo tudi genetski, epigenetski, presnovni in mikrobiomski dejavniki. Razvoj in poslabšanje teh boleznih sta tesno povezana s spremembami in neravnovesjem v kožnem mikrobiomu (14, 15).

Zdrav organizem ima raznolik mikrobiom. Večina mikroorganizmov na koži je neškodljiva in celo ugodna za gostitelja. Koristni komenzalni organizmi, ki skupaj z gostiteljem oblikujejo njegov naivni imunski odziv, tvorijo protimikrobne peptide ter hkrati spodbujajo tudi njihovo tvorbo v keratinocitih, s čimer prispevajo k zaviranju sproščanja vnetnih citokinov (2, 3, 15). Sproščanje fenol-topnih modulinov  $\gamma$  in  $\delta$  od bakterije *Staphylococcus epidermidis* selektivno zavira rast kožnih patogenov, kot sta *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) in streptokoki skupine A (15). Prav tako stafilokok-

na lipoteihoična kislina z delovanjem preko receptorja TLR preprečuje nekontrolirano vnetje kože in modulira večjo tvorbo IL-1 iz keratinocitov. Ta je pomemben za diferenciranje T-celic v smeri odgovora Th-1 in Th17, kar igra pomembno vlogo pri zaščitnem odgovoru kože na patogene mikrobo (15, 16).

V del prirojenega imunskega sistema kože uvrščamo tudi mastocite; njihova čezmerna aktivacija ter klonalna oz. neoplastična proliferacija in kopičenje v koži ali drugih tkivih so značilni za mastocitozo, ki so najpogosteje povezane z aktivacijskimi različicami v genu *KIT*. Te različice povzročijo odločilnega rastnega dejavnika – citokinskega dejavnika matičnih celic (angl. *stem cell factor*, SCF) neodvisno, konstitutivno aktiviranje receptorja (16–18).

Mastociti izvirajo iz pluripotentnih hematopoetskih matičnih celic v kostnem mozgu, njihovi prekurzorji pa migrirajo v periferna tkiva, kjer se diferencirajo v zrele mastocite, ki prevzamejo svoje imunske ter zaščitne funkcije (17). So lahko del primitivne (rumenjalkova vrečka) in dokončne hematopoeze (hematopoetske matične celice), pri čemer v embrionalnem in neonatalnem obdobju prevladujejo primitivnega, po rojstvu pa dokončnega izvora. Homeostaza mastocitov v odrasli koži je večinoma neodvisna od kostnega mozga in se vzdržuje z lokalno proliferacijo tkivnih predhodnikov (17).

Poleg mutacij *KIT* so lahko s klonalno boleznijo mastocitov povezane tudi germinalne genske različice v genih za triptazo (19). Približno 5,7 % populacije podeduje dodatne kopije zaporedij, ki kodirajo  $\alpha$ -triptazo, kar privede do pojava avtosomno dominantno genske lastnosti imenovane dedna  $\alpha$ -triptazemija (HaT) (19–21). Le-ta je najpogostejši vzrok povišanih vrednosti bazalne serumske triptaze (BST  $\geq 11,4$  ng/ml) v splošni populaciji (21). Prevalenca HaT je trikrat večja pri odraslih bolnikih s sistemsko mastocitozo (12–21 %) kot v splošni populaciji (19, 20). Čeprav mutacije v genu *KIT* niso neposredno povezane s povečanim številom kopij gena *TPSAB1*, visoka prevalenca HaT pri mastocitozi nakazuje na potencialno patogeno vlogo povečanja števila kopij gena *TPSAB1*, ki kodira  $\alpha$ -triptazo v zarodni liniji, pri razvoju mastocitoze (20, 21). Zato je treba HaT obravnavati kot lastnost, ki lahko spremeni specifične klinične fenotipe, vključno z mastocitozo.

## ATOPIJSKI DERMATITIS – OD IMUNOPATOGENEZE DO KLINIČNIH POJAVOV

AD je vse pogostejša močno srbeča bolezen, ki prizadene dojenčke, majhne otroke, mladostnike in tudi odrasle. V sodobnem razumevanju ga opredeljujemo kot kronično sistemsko bolezen, za katero so značilne motnje kožne pregrade, vnetni procesi in disbioza mikrobioma (22, 23).

V patogenezi bolezni igra poleg motenega delovanja kožne pregrade vlogo ključnega pomena tudi imunološka disfunkcija (23). Kompleksna imunska disregulacija se

razlikuje glede na starost bolnikov in vključuje aktivacijo več imunskih poti. V otroški populaciji prevladuje Th2-dominanten odziv, ki ga spremlja pomembna aktivacija osi Th17 in Th22 ter povečano izražanje IFN- $\gamma$  v spremembah, kar kaže na zgodnje vključevanje dodatnih vnetnih poti (23–25). Več je tudi regulacijskih T-celic in efektorskih spominskih T-celic, medtem ko koža brez sprememb že kaže znake subkliničnega vnetja z izražanjem citokinov, kot je timusni stromalni limfopoetin (TSLP) (25).

V odrasli dobi AD prehaja v bolj kompleksno imunološko sliko, kjer poleg Th2 odziva narašča tudi aktivnost Th1 poti in citokinov, kot je IL-22, ob sočasnih spremembah v diferenciaciji keratinocitov (22–24). Ta starostno pogojena dinamika imunskega odziva kaže, da gre pri AD za spekter bolezni, v katerem se imunski profil lahko premika od pretežno Th2-dominantnega k bolj heterogenemu vnetnemu vzorcu, kar podpira koncept prekrivanja z drugimi kroničnimi vnetnimi dermatozami (26).

Srbež je eden osrednjih kliničnih znakov bolezni in je posledica kompleksnih nevroimunskih interakcij med perifernimi živčnimi vlakni, keratinociti in Th2 imunskimi celicami. Th2 citokini atopijskega okolja, vključno z IL-4, IL-13, TSLP ter IL-31, so pomembni mediatorji kroničnega srbenja pri AD (23, 24, 26).

Z moduliranjem znotrajcelične signalizacije, sprožene s temi IL so v patogenezo bolezni vključeni encimi Janusove kinaze (JAK) (27). Ti encimi, ki vključujejo JAK1, JAK2, JAK3 in tirozin kinazo 2 (TYK2), so sestavni del celičnih signalnih poti številnih citokinov in rastnih dejavnikov, ki sodelujejo pri hematopoezi, vnetju in delovanju imunskega sistema. Encimi JAK se v znotrajceličnih signalnih poteh fosforilirajo in aktivirajo signalne pretvornike ter aktivatorje transkripcije (angl. *signal transducers and activators of transcription*, STAT), ki uravnavajo izražanje genov v celici (27).

Aktivacija signalne poti JAK–STAT v imunskih celicah z aktivacijo in diferenciacijo Th2 ter celic prirojenega imunskega sistema, s sintezo IL-4, IL-13 in pruritogenega IL-31 ter z usmerjenim delovanjem na keratinocite, eozinofilce, fibroblaste in limfocite B pomembno prispeva k vzdrževanju vnetne signalizacije in nastanku srbeža, hkrati pa JAK uravnavajo odločilne celične procese, kot so migracija, diferenciacija, proliferacija in apoptoza, ter spodbujajo nastajanje granulocitov, matičnih celic in interferonov (27, 28). Tovrstna imunska disregulacija je povezana tudi z zmanjšano tvorbo zaščitnih protimikrobnih peptidov v koži (27, 28).

Dodatno so bile pri bolnikih z AD zlasti pri hudih oblikah, ugotovljene povečane vrednosti avtoprotiteles proti epidermalnim proteinom, kot so KRTAP17-1, HSPA4, S100A12 in S100Z (8). Ti avtoantigeni sodelujejo pri aktiviranju humoralnega imunskega odziva in prispevajo k vzdrževanju kroničnega vnetja, kar podpira koncept delne avtoimunske komponente bolezni (7, 8).

AD je med drugim povezan s spremembami v kožnem mikrobiomu, zlasti z zmanjšano mikrobo no raznolikostjo, ki je izrazitejša na prizadetih predelih v primerjavi z zdravo kožo (29). Disbioza kožnega mikrobioma je predvsem posledica čezmerne kolonizacije z bakterijo *S. aureus*, ki je prisotna pri več kot 70 % bolnikov z atopijskim

dermatitisom. Sočasno se opaža zmanjšana zastopanost komenzalnih bakterij, zlasti rodov iz streptokokov, propionibakterij in korinebakterij (29).

Poslabšanja bolezni, povezana s kolonizacijo ali okužbo s *S. aureus*, dodatno spodbujajo stafilokokni toksini s superantigenimi lastnostmi, ki aktivirajo limfocite T in druge imunske celice. Pri bolnikih se lahko razvijejo tudi specifična protitelesa razreda IgE proti tem toksinom (26). Poleg tega stafilokokni superantigeni povečajo izražanje alternativnih glukokortikoidnih receptorjev, ki ne vežejo lokalnih kortikosteroidov, kar lahko prispeva k zmanjšani učinkovitosti protivnetnega zdravljenja. Spremenjen biofilm *S. aureus* lahko sodeluje tudi pri okluziji znojnic ter dodatno prispeva k vzdrževanju vnetja in srbeža (29).

Pomembno vlogo ima tudi imunska disregulacija, predvsem povečana aktivnost imunskega odgovora Th2, pri kateri citokini, kot so IL-4, IL-5 in IL-13, zavirajo tvorbo protimikrobnih peptidov v koži. Zato keratinociti in komenzalni mikroorganizmi tvorijo manj zaščitnih molekul, kar dodatno prispeva k mikrobnemu neravnovesju (29). Pri bolnikih z AD je pogosto že primarno okrnjeno delovanje prirojenega imunskega sistema, ki je prva obrambna linija kože pred mikroorganizmi. To omogoča pretirano razrast bakterij, ki z izločanjem proteaz dodatno poškodujejo kožno pregrado in spodbujajo vnetne procese.

Kot posledica kompleksne in multifaktorske etiopatogeneze se AD izraža v različnih, trajnih ali prehodnih fenotipskih oblikah, ki zrcalijo osnovne molekularne značilnosti posameznika (endotip) (22, 23, 26). Klinična slika bolezni je izjemno raznolika, razpon kožnih sprememb pa širok, pri čemer se bolezen v različnih starostnih obdobjih kaže na različni način in prizadene za starost značilne predele kože.

Pojavlja se tudi v številnih področnih in morfoloških različicah, ki so lahko edini znak bolezni ali pa se pojavijo skupaj s tipičnimi s starostjo pogojenimi simptomi. Med področnimi oblikami izstopajo kronični ekcem rok, ekcem vek ter ustnic. Klinično se lahko AD izrazi tudi kot numularna, prurigozna ali folikularna oblika (26).

Med številnimi fenotipskimi različicami so prisotne tudi redkejše oblike, kot so intertriginozna, fleksuralna, dishidroziiformna, hiperkeratotična oblika ter oblike, povezane s prizadetostjo glave in vratu, ihtiozo ali oblike, sprožene z UV-žarki. Med nedavno opisanimi kliničnimi fenotipi ga srečujemo tudi v psoriaziformni in papulozni obliki ter kot AD lasišča (26).

Koža bolnikov z AD je dodatno občutljiva in dovzetna za bakterijske, glivične ter virusne okužbe (23, 26). Te lahko bistveno spremenijo osnovno klinično sliko bolezni in še dodatno prispevajo k njeni raznolikosti.

## LUSKAVICA – VEČPLASTNA IMUNSKO POSREDOVANA BOLEZEN

Luskavica je kompleksna, kronična, imunska posredovana bolezen, pri kateri igra osrednjo vlogo os IL-23 / Th17 (30). Aktivacija dendritičnih celic vodi do pove-

čanega izločanja IL-23, ki spodbuja diferenciacijo in aktivacijo Th17 celic. Te izločajo ključne citokine, predvsem IL-17 in IL-22, ki delujejo na keratinocite ter povzročajo njihovo pospešeno proliferacijo in moteno diferenciacijo, kar vodi v nastanek značilnih psoriatičnih sprememb (30, 31). Vključen je in koncept avtoimunosti, v katerem avtoreaktivne T-celice prepoznajo lastne antigene, kar vodi v aktiviranje dendritičnih celic, sproščanje citokinov ter kronično vnetje (8). Vnetni proces dodatno vzdržujejo drugi citokini, kot sta TNF $\alpha$  in IFN- $\gamma$ , ter kompleksne interakcije med prirojenim in pridobljenim imunskim sistemom (8, 30, 31).

Patofiziološki proces sprožijo različni dejavniki, kot so okužbe (zlasti streptokokne), stres, hladno okolje, nekatera zdravila in alkohol. Ti dejavniki preko aktiviranja limfocitov T in citokinov poti Th17 vodijo v vnetje ter pospešeno proliferacijo keratinocitov.

Keratinociti in limfociti sodelujejo v vzdrževalnem vnetnem krogu, pri čemer citokini, kot so IL-23, IL-12, IFN- $\gamma$  in IL-22, dodatno spodbujajo proliferacijo in motijo diferenciacijo epidermalnih celic. Zato se čas diferenciacije keratinocitov skrajša z običajnih približno 23 dni na 3–5, kar vodi v zadebelitev epidermisa in nepopolno poroženelost, klinično vidno kot luskaste spremembe (30, 31).

Pomembno vlogo ima tudi genetska predispozicija. Opisanih je več kot 40 genetskih lokusov, povezanih z boleznijo, pri čemer igra ključno vlogo alel HLA-Cw\*0602 znotraj lokusa *PSORS1* na kromosomu 6p21.3 (31). Tveganje za razvoj bolezni je večje ob pozitivni družinski anamnezi.

Luskavico kot vnetno bolezen zaznamuje oslABLJena pregradna funkcija kože, pri čemer k temu med drugim prispevata porušena imunska toleranca na kožne mikroorganizme in spremembe v kožnem mikrobiomu (32).

Raziskave kažejo, da je mikrobna raznolikost v psoriatičnih spremembah manjša kot v zdravi koži (31). Pri približno 60 % bolnikov je prisotna kolonizacija z bakterijo *S. aureus*, hkrati pa se opaža povečano število streptokokov in korinebakterij, medtem ko je delež propionibakterij zmanjšan (32). Kožna disbioza dodatno oslabi kožno pregrado, spodbuja kronično antigensko stimulacijo in okrepi IL-17 posredovano vnetje, kar ustvarja vzdrževalni vnetni krog (32). Ugotovljena je bila izrazita povezanost med piogenim streptokokom in luskavico, saj je ta bakterija pogosteje prisotna v psoriatičnih spremembah kot v zdravi koži ali v spremembah pri bolnikih z AD (31, 32).

Glede na starost ob začetku bolezni ločimo zgodnjo obliko (tip 1), ki se pojavi pred 40. letom in ima običajno težji potek, ter pozno obliko (tip 2), ki nastopi po 40. letu in je praviloma blažja, vendar pogosteje prizadene sklepe in nohte. Klinično razlikujemo več oblik bolezni, med katerimi je najpogostejša kronična stacionarna luskavica. Pojavljajo se tudi eksantemska oblika po okužbah ter oblika z oteklinami, ki lahko preide v hujše variante, kot so eritrodermična, pustulozna ali artropatska luskavica (33). Bolezen običajno poteka kronično in bolnika spremlja vse življenje. Pri težjih oblikah se lahko pojavijo sistemski simptomi ter pridružene bolezni, kot je metabolni sindrom, ki so pogostejše kot v splošni populaciji (23, 32).

## ALOPECIA AREATA – AVTOIMUNSKA NEBRAZGOTINSKA IZGUBA LAS

AA je avtoimunska pogojena oblika nebrazgotinske alopecije s krožnim izpadanjem las oz. dlak in izgubo imunskega privilegija v lasnem mešičku (9). Prizadene lahko tako lasišč, kot druge dele telesa, kjer rastejo dlake. Pojavi se lahko pojavi v kateri koli starosti (9, 10). Najpogosteje se pokaže z okroglimi žarišči brez las, kjer je koža na mestu pleše popolnoma zdrava in brez znakov vnetja.

Pri AA lasni mešički v fazi rasti (anagen) prezgodaj preidejo v fazo neproliferativne involucije (katagen) in v fazo mirovanja (telogena), kar povzroči nenadno izpadanje las, ko tudi zaviranje njegove ponovne rasti (9, 10). Zaradi napak in izgube imunskega privilegija na lasnem mešičku, ki ga ščitijo pred avtoimunskimi procesi, T-celice posameznika napadejo avtoantigene keratinocitnega ali melanocitnega izvora v dlačnem mešičku (10). Aktivirajo se imunske poti Th1, Th2 in Th17 ter tvorijo številni citokini, kot so IL 2, TNF, IL-12 in IL-17. Prihaja tudi do aktiviranja NK celic ter lokalnega izločanja IFN- $\gamma$  in IL-15. Ti, med drugim, omogočajo ekspresijo skritih antigenov limfocitom T in zavirajo supresivno delovanje regulacijskih T- celic. Dodatno aktivirajo tarčne imunske celice preko znotrajceličnih JAK-STAT signalnih poti, kar ponazarja učinkovitost zaviralcev JAK pri zdravljenju bolezni (11, 12). Imunološka dogajanja praviloma ne poškodujejo lasnega mešička, zato se ta lahko po večini funkcionalno popolnoma obnovi.

Bolezen se kaže v več fenotipskih različicah, ki so posledica kompleksnih etiopatogenetskih mehanizmov. Klinična slika sega od omejenih krožnih žarišč izpadanja las do popolne izgube las na lasišču (alopecia totalis) ali celotnem telesu (alopecia universalis). Prisotne so lahko tudi posebne oblike, kot je ofiaza, ko opažamo trakasto alopetično področje v okcipitalnem in parietalnem predelu lasišča ali inverzna ofiaza (ophiasis inversa-sisaipho), ki predstavlja izpadanje las v fronto-parieto-temporalnem področju (9, 11, 12). Pri približno polovici bolnikov se pojavijo spremembe na nohtih, najpogosteje v obliki drobnih vdolbinic (angl. *nail pitting*). Bolezen je pogosto povezana z drugimi avtoimunskimi boleznimi (bolezen ščitnice, celiakija, vitiligo, sladkorna bolezen tipa 1, revmatoidni artritis, lupus eritematosus, miastenja gravis) in atopijskimi boleznimi ter lahko pomembno vpliva na duševno zdravje bolnikov.

## VITILIGO – IMUNSKO POGOJENA IZGUBA PIGMENTA KOŽE

Vitiligo je avtoimunska bolezen, pri kateri pride do selektivnega uničenja melanocitov, pri čemer igra ključno vlogo interakcija med avtoantigeni in vnetnim mikrookoljem (8, 34). Avtoreaktivni imunski odziv proti melanocitom se razvije v pogojih proinflammavijskega okolja, bogatega s citokini Th1 tipov, kot so IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 in IL-23, ter z dodatnimi mediatorji (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33) in kemokini CXCL9/10/11/16, ki omogočajo učinkovito celično komunikacijo in rekrutiranje imunskih celic (8).

Izpostavitve melanocitnih antigenov (npr. gp100, MelanA/MART1, tirozinaza), bodisi zaradi celičnega stresa bodisi ob sočasnih sprožilcih, kot so okužbe, vodi do njihove predstavitve s strani antigen predstavitvenih celic (APC) in do aktiviranja citotoksičnih CD8+ limfocitov T. Nastanek melanocitno specifičnih T-celic zrcali porušitev centralne in periferne tolerance, pri čemer igra pomembno vlogo tudi disfunkcija regulacijskih T-celic (Treg).

Aktivirani CD8+ limfociti T migrirajo v kožo, kjer pod vplivom kemokinov in adhezijskih molekul (npr. CLA) dosežejo melanocite ter sprožijo njihovo citotoksično uničenje. Pri tem sodelujejo tudi celice Th1, ki dodatno potencirajo imunski odziv (8).

Po začetni fazi bolezni lahko pride do delne umiritve vnetja preko endogenih mehanizmov, vključno z razgradnjo kemokinov, delovanjem protivnetnih lipidnih mediatorjev (npr. resolvinov) in regulacijo klonske kontrakcije T-celic. Kljub temu bolezen pogosto vztraja ali se ponavlja zaradi prisotnosti imunskega spomina, ki vključuje tako adaptivno (rezidenčne spominske T-celice) kot prirojeno imunost (t. i. trained immunity) ter epigenetske spremembe v kožnih in imunskih celicah (8).

Vitiligo, ki ga v sodobni definiciji razumemo kot bolezenski spekter, je najpogostejši vzrok depigmentacije kože (34, 35). Ravno ta fenotipska raznolikost bolezni presega koncept lokalizacije bolezni na tipičnih predilekcijskih področjih, ki je značilna za druge imunsko posredovane bolezni, kot je na primer luskavica. Njegova fenotipska heterogenost zrcali tudi širok spekter barvnih odtenkov, kot so trikromne, kvadrikromne, pa tudi pentakolorne spremembe, za katere je značilen tudi modrikast odtenek (34, 35). Bolezen vidimo lahko in v novejšo opisani klinični različici minornega oz. hipokromnega vitiliga, za katero je značilna nepopolna izguba pigmenta, zaradi česar so prizadeta področja kože svetlejša od okolne kože, ne pa depigmentirana (34, 35).

Fenotipska heterogenost vitiliga odlikava delovanje različnih etiopatoloških dejavnikov, pri čemer vse več raziskav poudarja, da disbioza kožnega mikrobioma pomembno prispeva k razvoju bolezni z vplivom na imunološko homeostazo, oksidativni stres in integriteto kožne pregrade. Ganju in sod. so leta 2016 kot prvi izvedli celovito analizo sestave kožne mikrobiote pri bolnikih z vitiligom (36). Ugotovili so, da je bilo v neprizadetih predelih kože zaznati več medsebojnih interakcij med različnimi bakterijskimi skupnostmi. V koži brez sprememb so imele aktinobakterije najvišjo stopnjo interakcij, medtem ko so v spremembah vitiliga njihovo prevladujočo vlogo nadomestili predstavniki rodu Firmicutes, kar nakazuje, da bi te mikrobne spremembe lahko vplivale na razvoj in resnost vitiliga (36).

Novejše analize mikrobne sestave sprememb so pokazale zmanjšano relativno prevlado bakterij *Staphylococcus* in *Cutibacterium* ter povečanje predstavnikov rodu *Proteobacteria*, ki so pogosto povezani z vnetnimi procesi (36, 37). Poleg tega je vzorčenje globljih plasti kože pokazalo povečano prisotnost rodov *Streptococcus* in *Mycoplasma* ter povišane koncentracije mitohondrijske DNK, kar lahko odlikava celični stres in tkivno poškodbo (37). Dodatno pa so sodobne raziskave pokazale razlike v epidermal-

nem mikrobiomu med aktivnim in stabilnim vitiligom, pri čemer sta bila rodov bakterij *Streptomyces* in *Streptococcus* izraziteje zastopana pri aktivni obliki bolezni (38).

## MASTOCITOZA OTROŠKE DOBE – SODOBNI KONCEPTI

Mastocitoza vključuje heterogeno skupino bolezni, za katere je značilna klonalna, neoplastična proliferacija mastocitov (17–19). Je bolezen s širokim razponom kliničnih pojavov, ki segajo od benignih do agresivno malignih različic. Glede na dejstvo, da se mastociti ne rekrutirajo iz tkiv nazaj v periferno kri, je večina kožnih sprememb posledica neoplastičnih mastocitnih prekurzorjev kostnega mozga, ki so migrirali v različna tarčna tkiva (17). V tem kontekstu, kot predlagajo Torrela in sodelavci, mastocitozo lahko razumemo predvsem kot primarno sistemsko klonalno bolezen, ki se pogosto klinično izrazi s kožnimi pojavi (17).

Najpogosteje bolezen povezujemo z aktivacijskimi različicami v genu *KIT*, in sicer z mutacijo p.D816V (c.2447A>T), ki povzroči trajno aktivacijo signalnih poti in nenadzorovano proliferacijo mastocitov. Ta je prisotna pri več kot 90 % odraslih bolnikov z mastocitozo (18, 19). V otroški dobi je povezana z mutacijami gena *KIT* v variabelnem deležu (0–83 %). Mutacija p.D816V v eksonu 17 je pri otrocih manj pogosta kot pri odraslih s sistemsko obliko ( $\approx 36\%$  vs.  $>90\%$ ) (39, 40). Poleg nje se pojavljajo tudi druge mutacije kodona 816 ter redkeje spremembe v drugih delih eksona 17 ali v eksonih 8, 9, 11 in 13 (40, 41). Pri približno 25 % otrok mutacij *KIT* ne zaznamo (38–41).

Prisotnost mutacij *KIT* v kožnem tkivu ni povezana s kliničnim fenotipom niti ne omogoča zanesljive napovedi poteka mastocitoze. Prav tako ne predstavlja označevalca sistemske mastocitoze, medtem ko dokaz mutacije p.D816V v tkivih zunaj kože velja za pomožno diagnostično merilo sistemske oblike bolezni (42–45). Kvantifikacija mutacije p.D816V v levkocitih periferne krvi (LPK) je pri odraslih zanesljiv napovedni dejavnik za sistemsko obliko bolezni, podobne izsledke pa so opazili tudi pri otrocih (44–46). Kljub temu so potrebne dodatne raziskave za opredelitev njenega vpliva na pojavnost in potek bolezni v otroški populaciji ter za oceno njene vloge kot biološkega označevalca.

H $\alpha$ T je tudi povezan s klonalnimi in neklonalnimi boleznimi mastocitov ter s pogostejšo in/ali huje potekajočo anafilaksijo in čezmernimi simptomi, povezanimi z mastocitnimi mediatorji (20, 21). Nedavne raziskave kažejo, da klinični pomen ne izhaja le iz prisotnosti H $\alpha$ T, temveč tudi iz količine  $\alpha$ -triptaze (46, 21). Vendar pa genotipizacije triptaznega lokusa doslej še niso prospektivno ovrednotili v pediatrični populaciji s kožno mastocitozo. Zato bi sistematična ocena prisotnosti dodatnih kopij zaporedij, ki kodirajo  $\alpha$ -triptazo, oz. ugotavljanje prisotnosti H $\alpha$ T pri otrocih s kožno mastocitozo, lahko pomembno prispevala k boljšemu razumevanju dejavnikov, ki vplivajo na nastanek, potek in izid otroške mastocitoze.

## Molekularni in genetski dejavniki: dedna $\alpha$ -triptazemija ter genetska mutacija mastocitoze otroške dobe

### *Metode dela in preiskovanci*

V našo prospektivno študijo smo vključili 68 na novo diagnosticiranih bolnikov pediatrične populacije s kožno mastocitozo (KM), starih od 6 mesecev do 17 let, ki so bili v obdobju od januarja 2016 do marca 2024 napoteni na Dermatovenerološko kliniko Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Genotipizacija triptaznega lokusa in določanje mutacije *KIT* p.D816V v LPK sta se pri vključenih bolnikih izvedla v obdobju od oktobra 2022 do aprila 2024 (47).

Pri vseh bolnikih smo opravili natančno anamnezo, celovit klinični pregled ter osnovne laboratorijske preiskave (krvna slika z diferencialno krvno sliko, biokemija z jetrnimi encimi). Klinično smo ocenjevali tudi znake morebitne sistemske prizadetosti, zlasti limfadenopatijo in hepatosplenomegalijo. Diagnozo kožne mastocitoze smo postavili v skladu z merili SZO (2016, posodobitev 2024) in mednarodnim konsenzom na podlagi značilne klinične slike in pozitivnega Darierjevega znaka (17, 42, 43). Opredelili smo fenotipe bolezni: makulopapulozna oblika (MPKM) in mastocitom kože (MS) ter njihove podtipе (monomorfna/polimorfna oblika MPKM (mMPKM/pMPKM), izolirana/multilokalizirana oblika (i/mMS), medtem ko difuzne oblike nismo zaznali. Dodatne diagnostične preiskave (biopsija kože, histopatologija, določanje mutacije *KIT* p.D816V v koži) so na mestu le v atipičnih ali klinično nejasnih primerih, česar v naši kohorti bolnikov ni bilo (39–41). Zbrali smo tudi podatke o starosti ob pojavu bolezni, kliničnem poteku, simptomih aktiviranja mastocitov, komorbidnostih, spolu ter osebni in družinski anamnezi.

Vsem bolnikom, vključenim v raziskavo, smo določili raven bazalne serumske triptaze. Pri vseh preiskovancih smo opravili genotipizacijo triptaznega lokusa z uporabo digitalnega kapljičnega PCR (21, 46). Poleg tega smo pri vseh bolnikih s senzitivno metodo kvantitativnega PCR analizirali aktivirajočo različico *KIT* c.2447A>T z mutacijo missense p.D816V ter določili alelno breme mutacije v LPK (21, 45, 46).

Vsi vključeni bolniki so izpolnjevali izključitvena merila: nobeden od preiskovancev ni imel diagnosticiranih drugih vnetnih ali avtoimunskih kožnih ali sistemskih bolezni, prav tako ne druge pomembne soobolevnosti, ki bi lahko vplivala na izid študije.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 0120-221/2022/8). Za sodelovanje v raziskavi je bilo pridobljeno pisno informirano soglasje vseh udeležencev ter njihovih staršev oz. zakonitih skrbnikov.

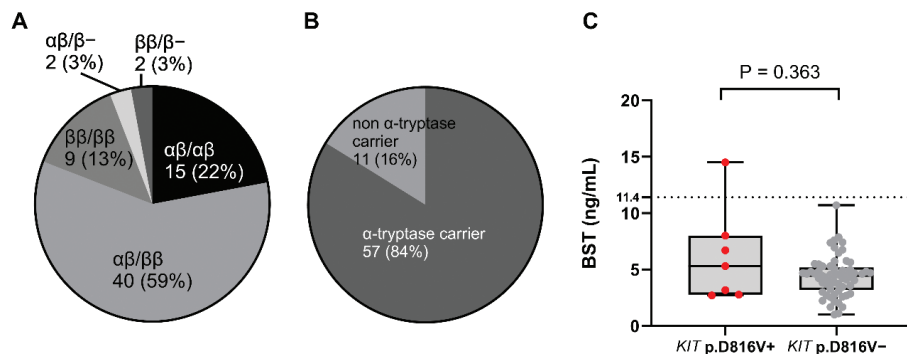
### *Populacija raziskave*

V naši kohorti 68 otrok in mladostnikov s kožno mastocitozo je bilo 46 dečkov in 22 deklic (razmerje 2,1: 1), kar je potrjevalo že v literaturi opisano prevlado moškega spola (17–19). Mediana starosti ob pojavu bolezni je bila 4 mesece (IQR 1,3–12), kar je

v skladu z znanim zgodnjim začetkom bolezni v prvem letu življenja (18, 19). Prirojena oblika je bila prisotna pri 16,2 % bolnikov, izključno kot mastocitom. Pri približno petini bolnikov ( $n = 14/68$ ; [20,5 %]), so kožne spremembe vztrajale tudi po 12. letu starosti, kar je v skladu s spontanostjo regresije pri večini otrok (17–19). Vsi mladostniki so imeli pMPKM ali iMS, medtem ko mMPKM, ki je sicer značilna za prehod v odraslo obliko bolezni, pri nobenemu od njih nismo ugotovili (19, 39, 41). Pruritus je bil najpogostejši simptom, povezan z mastocitnim sproščanjem (14,7 %), čeprav manj pogost kot v predhodnih poročilih (17, 39, 40, 41). Pri nobenem bolniku nismo ugotovili izrazite simptomatike aktiviranja mastocitov, neželenih učinkov po zdravljenju ali cepljenju ter primerov anafilaksije. To je v skladu z literaturo, ki navaja bistveno nižjo pojavnost anafilaksije pri pediatrični mastocitozi v primerjavi z odraslimi (približno 4 % vs. 50 %) (18–20, 41). Prisotnost alergijskih bolezni je bila ugotovljena pri 11,8 % bolnikov ( $n = 8/68$ ), kar je manj kot v predhodnih poročilih (20–30 %) (17, 19, 44).

### Dedna alfa triptazemija pri otrocih s kožno mastocitozo

Najpogostejši genotip triptaze v naši kohorti je bil  $\alpha\beta$  :  $\beta\beta$ , ki smo ga ugotovili pri 58,8 % bolnikov ( $n = 40$  od 68), kar je v skladu s podatki o najpogostejšem genotipu tudi v splošni populaciji (Slika 1) (20). Od 68 preiskovancev, vključenih v kohorto bolnikov s KM, pri nobenem nismo ugotovili dedne  $\alpha$ -triptazemije. V dosedanjih študijah so Zama in sodelavci nedavno poročali o prvem opisanem pediatričnem primeru HaT pri bolniku z mastocitomom, kar je nakazovalo možno povezavo med HaT in omejenim kožnim fenotipom (48). Podobno so Madrange in sodelavci ugotovili, da je bila HaT



Slika 1. Genetske značilnosti triptaze ter razmerje med BST in prisotnostjo mutacije KIT p.D816V v kohorti pediatrične mastocitoze. Legenda: A – porazdelitev genotipov triptaze; B – prevalenca nosilcev z  $\alpha$ -triptazo pri bolnikih s pediatrično mastocitozo; C – razmerje med ravnimi BST in prisotnostjo KIT p.D816V. Podatki so predstavljeni kot okvirji in brki. Vodoravna črta znotraj okvirja predstavlja mediano, okvir pa od 25. do 75. percentila. Brki predstavljajo razpone. Bolniki s KIT p.D816V+ so predstavljeni z rdečimi pikami, s KIT p.D816V– pa s sivimi pikami. Za izračun je bil uporabljen Mann-Whitneyjev test. BST: bazalna serumaska triptaza.

pri pediatrični mastocitozi izključno povezana z mastocitomom kot s fenotipsko obliko KM. (49). Kljub temu, da je imela več kot polovica bolnikov v naši kohorti MS obliko bolezni, povezave med H $\alpha$ T in mastocitomom nismo mogli potrditi. Prav tako v naši raziskavi nismo ugotovili povezave med H $\alpha$ T in razširjenostjo kožnih sprememb ali posamezno fenotipsko različico pediatrične mastocitoze.

Naša opažanja tako kažejo na bistveno nižjo prevalenco H $\alpha$ T pri pediatrični mastocitozi v primerjavi z mastocitozo pri odrasli populaciji, kar nakazuje, da ima H $\alpha$ T v otroših dobi drugačen ali manj izrazit patofiziološki pomen.

Čeprav v naši kohorti nobeden od otrok s KM ni imel H $\alpha$ T, je imela večina preiskovancev ( $n = 57$  od  $68$ ;  $83,8\%$ ) prisotno vsaj eno kopijo gena, ki kodira  $\alpha$ -triptazo, kar predstavlja bistveno višjo pogostost v primerjavi s splošno populacijo, kjer se poroča o prevalenci približno  $68\%$  (Slika 1) ( $39, 40$ ).

Zanimivo je, da so bili vsi bolniki s pruritusom ( $n = 10$  od  $10$ ;  $100\%$ ), ki je bil v naši kohorti najpogostejši kožni simptom, povezan z delovanjem mastocitnih mediatorjev, nosilci vsaj ene kopije gena, ki kodira  $\alpha$ -triptazo.

Te ugotovitve kažejo, da je prisotnost  $\alpha$ -triptaze – in ne H $\alpha$ T kot takšne – lahko povezana s pediatrično mastocitozo in z mediacijsko pogojenimi simptomi pri otrocih s KM kožno mastocitozo.

#### *Pridobljena mutacija pri otrocih s kožno mastocitozo*

Pri  $7$  od  $68$  bolnikov s KM ( $10,3\%$ ) smo v LPK dokazali prisotnost mutacije *KIT* p.D816V. Mediana alelne frekvence *KIT* p.D816V v LPK je znašala  $0,007\%$  (razpon  $0,001$ – $0,801\%$ ), kar kaže, da je imela večina *KIT*-pozitivnih bolnikov zelo nizko alelno breme; pri  $4$  od  $6$  bolnikov ( $67\%$ ) je bila variantna frekvenca alelov (*angl.* variant allele frequency, VAF)  $\leq 0,01\%$ .  $6$  od  $7$  bolnikov s pozitivno mutacijo *KIT* p.D816V ( $85,7\%$ ) je imelo klinične značilnosti MPKM,  $1$  bolnik pa samo obliko MS (Slika 2). Vsi naši bolniki z mMPKM so bili pozitivni na mutacijo *KIT* p.D816V v LPK ( $n = 4$  od  $6$ ;  $66,7\%$ ;  $p = 0,002$ ), kar kaže na statistično značilno povezavo med prisotnostjo mutacije *KIT* p.D816V v LPK in monomorfnim fenotipom MPKM v naši kohorti.

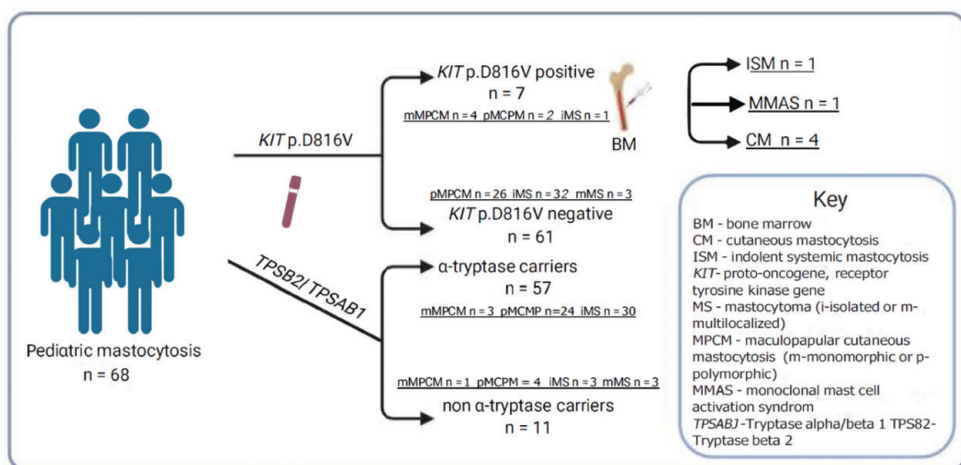
Poleg tega je bil pruritus bistveno pogostejši pri bolnikih s *KIT* p.D816V+ v primerjavi z bolniki s *KIT* p.D816V– ( $57,1\%$  vs.  $9,8\%$ ;  $p = 0,03$ ), kar nakazuje, da je pruritus lahko eden ključnih kliničnih znakov aktiviranja mastocitov pri otrocih s KM in prisotno mutacijo *KIT* v periferni krvi. Ta ugotovitev kaže, da je lahko pruritus glavni klinični znak mastocitne aktivacije pri otrocih s KM kožno mastocitozo in mutacijo *KIT* v periferni krvi.

Naši rezultati dodatno kažejo, da poleg germinalnih dejavnikov, povezanih z  $\alpha$ -triptazo, tudi somatska mutacija *KIT* p.D816V pomembno prispeva k pojavnosti mediacijsko pogojenih simptomov pri otrocih s KM kožno mastocitozo. S tem raziskava prvič v pediatrični populaciji jasno nakazuje sinergično delovanje germinalnih ( $\alpha$ -triptaza) in somatskih (*KIT* p.D816V) genetskih dejavnikov pri nastanku kli-

ničnih znakov mastocitoze, zlasti simptomov, ki so posledica sproščanja mastocitnih mediatorjev.

V skladu s predlaganim diagnostičnim algoritmom smo pri bolnikih s potrjeno mutacijo *KIT* p.D816V v LPK opravili biopsijo kostnega mozga (40–43). Biopsija je bila izvedena pri 6 bolnikih; pri 1 bolniku pa soglasja staršev ni bilo mogoče pridobiti. V skladu s posodobljenimi konsenznimi merili SZO iz leta 2024 (43) smo pri 2 od 6 *KIT*-pozitivnih bolnikov ( $n=2$  od 6; 33,3 %) potrdili prisotnost sistemske klonalne bolezni mastocitov: indolentna sistemska mastocitoza (ISM) in monoklonski sindrom aktivacije mastocitov (Slika 2); oba pa sta kazala kožno fenotipsko različico mMPKM.

Pomembno je poudariti, da pri naših bolnikih z ugotovljeno sistemsko klonalno boleznijo mastocitov poleg kožnega fenotipa mMPKM nismo zaznali drugih znanih napovedovalnih dejavnikov za SM.



Slika 2. Podtipi mastocitoze glede na *KIT* p.D816V, gen  $\alpha$ -triptaze in izvid kostnega mozga.

Naša raziskava je prva, ki poroča o zaznavi mutacije *KIT* p.D816V v LPK pri bolniku z ISM. Glede na dosedanje podatke iz literature je prisotnost mutacij v genu *KIT* pri bolnikih z iMS izjemno redka in je bila do zdaj opisana le v koži pri posameznih primerih (50). Ta ugotovitev dodatno podpira hipotezo, da je treba vse otroke s kožno mastocitozo – ne glede na fenotipsko obliko bolezni – sistematično presejati na prisotnost mutacije *KIT* p.D816V v periferni krvi in jih skrbno klinično spremljati.

### Bazalna raven triptaze pri otrocih s kožno mastocitozo

Od skupno 68 bolnikov s KM je imel 1 bolnik (1,5 %) povišano bazalno vrednost serumske triptaze (BST 14,5 ng/mL; >11,4 ng/mL). Ta bolnik je bil hkrati pozitiven za mutacijo *KIT* p.D816V v LPK (Slika 2) in je bil po analizi kostnega mozga diagnosticiran z ISM. Še 8 bolnikov ( $n = 8$  od 68; [11,8 %]) je imelo vrednosti BST nad 6,5 ng/mL,

kar pri otrocih predstavlja prag, pri katerem je možna prisotnost dedne  $\alpha$ -triptazemije, čeprav le-te v naši kohorti nismo potrdili (46, 47).

Mediana vrednosti BST v naši kohorti je znašala 4,6 ng/mL (IQR 3,2–5,3), kar je primerljivo z mediano BST v splošni populaciji (približno 5 ng/mL) (17–19). Prav tako je mediana vrednosti BST pri bolnikih z zaznavno mutacijo *KIT* p.D816V v LPK (mediana 4,3 ng/mL) bila zelo podobna mediani v celotni kohorti. Mediane vrednosti BST med bolniki s *KIT* p.D816V+ in *KIT* p.D816V– niso pokazale statistično značilnih razlik – mediana (IQR) 5,3 ng/mL (2,8–8,0) v primerjavi z 4,5 ng/mL (3,3–5,2) (Slika 1).

Ta opažanja kažejo, da lahko občutljivi presejalni testi za mutacijo *KIT* p.D816V v LPK razkrijejo sistemsko klonalno bolezen mastocitov tudi pri bolnikih s kožno mastocitozo in normalnimi vrednostmi BST, pri katerih bi se sistemska prizadetost spregledala ob uporabi zgolj serumske triptaze kot presejalnega biološkega označevalca.

Kljub temu pa smo dodatno zaznali, da so imeli bolniki z zelo nizkim alelnim bremenom *KIT* p.D816V ( $\leq 0,01$  %) nižje vrednosti BST v primerjavi z bolniki z alelnim bremenom  $>0,01$  % - mediana 2,98 ng/mL (2,71–5,31) vs. 6,70 ng/mL (6,70–14,50);  $p = 0,057$  retrospektivno, pri čemer je bila razlika mejno statistično značilna.

Naše ugotovitve podpirajo pozitivnin trend povezave med ravno BST in mastocitnim bremenom ter dodatno potrjujejo, da nizko alelno breme mutacije *KIT* p.D816V lahko spremljajo normalne ali nizke vrednosti serumske triptaze.

### Omejitve raziskave

Omejitve naše raziskave so sorazmerno majhna velikost vzorca, kar lahko vpliva na statistično moč in posplošljivost rezultatov. To je posledica strogih vključitvenih meril ter epidemiologije bolezni v Sloveniji; kljub temu je število vključenih bolnikov ( $n = 68$ ) primerljivo s pričakovano incidenco kožne mastocitoze v obravnavanem obdobju (19,43). Za potrditev naših ugotovitev in nadaljnje raziskave so potrebne večje, multicentrične raziskave z vključitvijo demografsko obsežnejših kohort.

## ZAKLJUČEK

Koža kot imunološko aktiven organ je ključno mesto interakcij med prirojenim in pridobljenim imunskim sistemom, pri čemer porušitev teh mehanizmov vodi v razvoj kroničnih vnetnih in avtoimunskih bolezni, kot so atopijski dermatitis, luskavica, alopecija areata in vitiligo. Sodobna spoznanja poudarjajo, da poleg imunskih dejavnikov na nastanek bolezni vplivajo tudi genetski in mikrobiomski dejavniki, ki skupaj pomembno prispevajo k njihovi kompleksni patogenezi. Razumevanje teh mehanizmov omogoča razvoj ciljno usmerjenih terapevtskih pristopov ter odpira nove možnosti za individualizirano zdravljenje.

Za opredelitev sodobnega pristopa k obravnavi pediatričnih bolnikov s mastocitozo ter identifikacije validnih bioloških označevalcev smo v prospektivni raziskavi na otrocih s kožno mastocitozo analizirali aktualne koncepte njihove obravnave. Na

podlagi naših rezultatov sklepamo, da je  $\alpha$ -triptaza kot takšna – ne pa dedna  $\alpha$ -triptazemija – povezana s pojavom in klinično izraženostjo pediatrične mastocitoze, zlasti s simptomi, ki so posledica sproščanja mastocitnih mediatorjev, kar podpira uvedbo genotipizacije triptaznega lokusa v klinično prakso kot pomembnega molekularnega biološkega označevalca pri obravnavi teh bolnikov.

Naše ugotovitve potrjujejo, da se lahko pri nekaterih otrocih s kožno mastocitozo razvije sistemska oblika bolezni, zlasti ob prisotnosti mutacije *KIT* p.D816V v periferni krvi, kar zahteva nadaljnjo diagnosticiranje, pri čemer je za zanesljivo zaznavo mutacije ključnega pomena uporabiti visoko občutljive metode zaradi pogosto zelo nizkega alelnega bremena.

Na podlagi naših opažanj in v skladu s predhodno objavljenimi podatki ugotovljamo, da je mMPKM najpogostejša klinično oblika, ki pri otrocih pogosto usmerja diagnosticiranje v smer sistemske klonalne bolezni mastocitov, čeprav fenotipska oblika kožne mastocitoze sama po sebi ne omogoča zanesljive izključitve sistemske prizadetosti, saj je mutacija *KIT* lahko prisotna tudi pri drugih kliničnih oblikah bolezni.

Zato naši rezultati poleg uvedbe genotipizacije triptaznega lokusa podpirajo tudi določanje mutacije *KIT* p.D816V v periferni krvi kot molekularnega biološkega označevalca ključnega pomena za stratifikacijo tveganja in optimizacijo klinične obravnave pediatrične mastocitoze.

Naša spoznanja pomembno prispevajo k poglobljenemu razumevanju klonalnih bolezni mastocitov pri bolnikih pediatrične populacije s kožno mastocitozo. Za potrditev in nadaljnjo razširitev teh ugotovitev bodo potrebne obsežnejše, večcentrične raziskave, ki bodo vključevale tudi genotipizacijo triptaznega lokusa.

## LITERATURA

1. Mirzayev MV. Anatomy of the skin: structure and functions of the epidermis and dermis. *Int J Med Sci.* 2025. Narayanan D, Sim SL, Kumari S. Skin immunity and inflammation: cellular interactions and communication. *Clin Transl Immunology* 2025; 14(11): e70053.1
2. Mirzayev MV. Anatomy of the skin: structure and functions of the epidermis and dermis. *Int J Med Sci* 2025.
3. Narayanan D, Sim SL, Kumari S. Skin immunity and inflammation: cellular interactions and communication. *Clin Transl Immunology* 2025; 14(11): e70053.
4. Zouboulis CC, Coenye T, He L et al. Sebaceous immunobiology – skin homeostasis, pathophysiology, coordination of innate immunity and inflammatory response and disease associations. *Front Immunol* 2022; 13: 1029818.
5. Arnal-Forné M, Molina-García T, Ortega M et al. Changes in human skin composition due to intrinsic aging: a histologic and morphometric study. *Histochem Cell Biol* 2024; 162: 259–71.

6. Zhang C, Merana GR, Harris-Tryon T, Scharschmidt TC. Skin immunity: dissecting the complex biology of our body's outer barrier. *Mucosal Immunol* 2022; 15: 551–61.
7. Voisin B, Nadella V, Doebel T et al. Macrophage-mediated extracellular matrix remodeling controls host *Staphylococcus aureus* susceptibility in the skin. *Immunity* 2023; 56: 1561–1577.e9.
8. Chen J, Yin H, Li S, Li C. Autoimmune skin disease pathogenesis: A chronological immune cascade and multi-hit model. *Immun Inflamm* 2026; 2.
9. Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R, Ioannides D, Katoulis AC, Lazaridou E, et al. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024; 38: 687–94.
10. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol* 2018; 179 (5): 1033.
11. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, de Jong A, Harel S, DeStefano GM, Rothman L, Singh P, Petukhova L, Mackay-Wiggan J, Christiano AM, Clynes R. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med* 2014; 20 (9): 1043.
12. Fukuyama M, Ito T, Ohyama M. Alopecia areata: Current understanding of the pathophysiology and update on therapeutic approaches, featuring the Japanese Dermatological Association guidelines. *J Dermatol* 2022; 49 (1): 19–36.
13. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2024; 90 (2): 245–64.
14. Mikus M, Valenta R, et al. The antimicrobial protein S100A12 identified as a potential autoantigen in a subgroup of atopic dermatitis patients. *BMC Immunol* 2019; 20: 28.
15. Baviera G, Leoni MC, Capra L, Cipriani F, Longo G, Maiello N, et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 436921.
16. Nakamizo S, Egawa G, Honda T, Nakajima S, Belkaid Y, Kabashima K. Commensal bacteria and cutaneous immunity. *Semin Immunopathol* 2015; 37 (1): 73–80.
17. Torrelo A, Colmenero I, Alvarez-Twose I. Childhood mastocytosis: challenges and potential shortfalls in current disease classification. *Br J Dermatol* 2025; 193: 203–11.
18. Lange M, Hartmann K, Carter MC, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I, et al. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: status 2021. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2586.
19. Ługowska-Umer H, Czarny J, Rydz A, Nowicki RJ, Lange M. Current challenges in the diagnosis of pediatric cutaneous mastocytosis. *Diagnostics* 2023; 13: 3583.
20. Luskin KT, White AA, Lyons JJ. The genetic basis and clinical impact of hereditary alpha-tryptasemia. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2235–42.
21. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy

- regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 621–6.
22. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2024; 390: 123–35.
  23. Brunner PM, Guttman-Yassky E. Rethinking atopic dermatitis: a systemic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153(5): 1200–12.
  24. Kabashima K, Irie H. The immunological basis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153 (2): 345–58.
  25. Silverberg JI. Atopic dermatitis in adults. *Lancet* 2023; 401(10381): 1230–41.
  26. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2022; 39(3): 345–53.
  27. Gerner T, Haugaard JH, Vestergaard C, Deleuran M, Jemec GB, Mortz CG, et al. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(4): 948–57.
  28. Yoon S, Lee JH, Kim HJ. The efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024; 38(3): 384–92.
  29. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2023; 159 (2): 123–32.
  30. Točkova O. Vloga kožnega in črevesnega mikrobioma pri atopijskem dermatitisu. *Zdrav Vestn* 2024; 93 (5–6).
  31. Gao Y, Xu T, Wang Y, Hu Y, Yin S, Qin Z, Yu H. Pathophysiology and Treatment of Psoriasis: From Clinical Practice to Basic Research. *Pharmaceutics* 2025; 17(1): 56.
  32. Zhang B, Mei X, Zhao M, Lu Q. The new era of immune skin diseases: exploring advances in basic research and clinical translations. *J Transl Autoimmun* 2025; 8: 100.
  33. Wang B, Zhang Y, Lin L, Wang S, Yang S. Psoriasis: microbiome dysbiosis and pathogenic mechanisms. *Front Immunol* 2026; 17: 1714515.
  34. Gonçalves MBS, Fonseca M, Mascarenhas-Melo F, Figueiras A. Advancing insights into psoriasis: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Int Immunopharmacol* 2025; 165: 115429.
  35. Wu L, Guo W, Wang H, et al. SIRT7 facilitates ferroptosis resistance of melanocytes via activating the SMAD3-ATF3-GPX4 signaling pathway in vitiligo. *J Adv Res* 2025; S2090–1232.
  36. Perez-Bootello J, Cova-Martin R, Naharro-Rodriguez J, Segurado-Miravalles G. Vitiligo: Pathogenesis and New and Emerging Treatments. *Int J Mol Sci* 2023; 24(24): 17306.
  37. Ganju P, Nagpal S, Mohammed MH, Nishal Kumar P, Pandey R, Natarajan VT, Mande SS, Gokhale RS. Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of Vitiligo subjects. *Sci Rep* 2016; 6: 18761.
  38. Nigro A, Osman A, Suryadevara P, Cices A. Vitiligo and the microbiome of the gut and skin: a systematic review. *Arch Dermatol Res* 2025; 317(1): 201.

39. Lu H, Xu J, Hu Y, Luo H, Chen Y, Xie B, Song X. Differences in the skin microbial community between patients with active and stable vitiligo based on 16S rRNA gene sequencing. *Australas J Dermatol* 2021; 62(4): e516-e523.
40. Renke J, Irga-Jaworska N, Lange M. Pediatric and hereditary mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2023; 43: 665–79.
41. Brockow K, Bent RK, Schneider S, Spies S, Kranen K, Hindelang B, et al. Challenges in the diagnosis of cutaneous mastocytosis. *Diagnostics* 2024; 14: 161.
42. Tiano R, Krase IZ, Sacco K. Updates in diagnosis and management of paediatric mastocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2023; 23: 158–63.
43. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis, the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 35–45.
44. Verstovsek S, Alvarez-Twose I, Colmenaro I, et al. Systemic mastocytosis. In: Ahmed F, Cree IA, de Jong D, Fonseca AFA, Goldman-Levy G, Lokuhetty D, eds. *Haematolymphoid tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024. p. 64–70.
45. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché De Peuffeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015; 172: 642–51.
46. Carter MC, Bai Y, Ruiz-Esteves KN, Scott LM, Cantave D, Bolan H, et al. Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *Br J Haematol* 2018; 183: 775–82.
47. Svetina M, Šelb J, Lyons JJ, Korošec P, Rijavec M. Clinically accessible amplitude-based multiplex ddPCR assay for tryptase genotyping. *Sci Rep* 2024; 14: 2416.
48. Tockova O, Planinsek Rucigaj T, Ivančan S, Bidovec Stojkovic U, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Hereditary  $\alpha$ -Tryptasemia and Peripheral Blood *KIT* D816V Mutation in Patients with Pediatric Mastocytosis. *Int J Mol Sci* 2025; 26 (13): 6023.
49. Zama D, Muratore E, Giannetti A, Neri I, Conti F, Magini P, et al. Case report: hereditary alpha tryptasemia in children: a pediatric case series and a brief overview of literature. *Front Pediatr* 2021; 9: 716786.
50. Madrange M, Rossignol J, Devin C, Bekel L, Bellon N, Welfringer-Morin A, et al. A high prevalence of hereditary alpha-tryptasemia in pediatric mastocytoma. *Allergy* 2024; 79: 3129–32.
51. Broesby-Olsen S, Kristensen T, Vestergaard H, Brixen K, Møller MB, Bindsløv-Jensen C. *KIT* D816V mutation burden does not correlate to clinical manifestations of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 723–8.

## RAK IN IMUNOST PRI OTROCIH

*Lidija Kitanovski, Tina Plankar Srovin*

### IZVLEČEK

Rak pri otrocih je heterogena skupina bolezni, katerih nastanek, potek in odziv na zdravljenje se bistveno razlikujejo od tistih pri odraslih. Imunski sistem igra ključno vlogo pri prepoznavanju in eliminiranju tumorskih celic, čeprav lahko tumorji razvijejo mehanizme za izogibanje imunskemu nadzoru. Tudi nekatere imunske pomanjkljivosti, večinoma prirojene, pomembno povečujejo tveganje za razvoj raka pri otrocih. Samo zdravljenje raka pri otrocih pa vodi v različne, večinoma prehodne oblike imunske pomanjkljivosti.

Razumevanje povezav med imunostjo in nastankom raka omogoča boljše preprečevanje, zgodnje odkrivanje in bolj učinkovito zdravljenje malignih bolezni in imunskih zapletov, povezanih z rakavo boleznijo in njenim zdravljenjem. Razvili so se tudi novi terapevtski pristopi v obliki imunoterapije, ki izboljšujejo preživetje otrok z malignimi boleznimi. Namen tega članka je predstaviti interakcijo med rakom in imunskim sistemom pri otrocih ter analizirati sodobne terapevtske pristope in prihodnje smeri razvoja.

### UVOD

Rak pri otrocih se biološko in tudi klinično razlikuje od raka pri odraslih. Medtem ko so pri odraslih pogosto ključnega pomena okoljski dejavniki, ima pri otrocih večjo vlogo genetska predispozicija. Imunski sistem ima pomembno funkcijo pri prepoznavanju in odstranjevanju tumorskih celic. Tumorske celice pa lahko razvijejo različne strategije za izogibanje imunskemu odzivu (1–4).

### **Mehanizmi izogibanja imunskemu sistemu**

Poznanih je več mehanizmov izogibanja imunskemu sistemu (1–4).

### *Zmanjšana imunogenost (skrivanje pred prepoznavo)*

Tumorske celice zmanjšajo izražanje molekul MHC I, ki sicer predstavljajo tumorske antigene T-celicam. Če antigeni niso učinkovito predstavljeni, T-celice tumorja ne prepoznajo in zato ne sprožijo napada; tumorske celice tako rekoč postanejo “nevidne” citotoksičnim limfocitom T.

### *Izkoriščanje imunskih kontrolnih točk*

Kontrolne točke so naravni “zavorni sistemi” imunskega odziva. Njihova naloga je, da preprečijo pretirano aktiviranje imunskega sistema in avtoimunske reakcije. Tumori se izognejo imunskemu sistemu na več načinov, ki skupaj zavrejo delovanje T-celic. Mehanizem ključnega pomena je povečano izražanje PD-L1 na tumorskih celicah. PD-L1 se veže na receptor PD-1 na T-celicah in jim pošlje zaviralni signal, zaradi katerega T-celice zmanjšajo svojo aktivnost in slabše uničujejo tumorske celice in lahko celo preidejo v stanje izčrpanosti, v katerem so funkcionalno neučinkovite.

Drugi mehanizem vključuje CTLA-4. CTLA-4 je zaviralni receptor na T-celicah, predvsem močno izražen na regulacijskih celicah T (Treg). Njegova vloga je, da zmanjša aktiviranje novih T-celic tako, da tekmuje z aktivacijskim receptorjem CD28 za vezavo na molekule B7 na antigen predstavitevni celicah. Ko CTLA-4 prevlada, se kostimulacija zmanjša in T-celice se ne aktivirajo dovolj učinkovito. Tumorske celice to izkoristijo tako, da povečajo prisotnost in aktivnost celic Treg v tumorskem mikrookolju. Celice Treg nato s pomočjo CTLA-4 zavirajo aktiviranje drugih protitumorskih T-celic. Poleg tega lahko celice Treg “odstranjujejo” molekule B7 iz antigen predstavitevni celic, kar še dodatno zmanjša možnost aktiviranja T-celic. Rezultat vsega tega je, da se v začetni fazi imunskega odziva aktivira manj efektorskih T-celic, ki bi sicer prepoznale in uničile tumor.

### *Imunosupresivno tumorsko mikrookolje (TME)*

Topni dejavniki: Tumorske celice izločajo TGF- $\beta$ , IL-10 in PGE2, ki neposredno zavirajo efektorske imunske celice in zmanjšujejo delovanje T-celic.

### *Mobiliziranje supresorskih celic*

Tumori privabljajo regulacijske T-celice, mieloidne supresorske celice in tumorske makrofage, ki zavirajo protitumorski imunski odziv.

### *Metabolno preprogramiranje*

Rakave celice porabijo velike količine glukoze, tvorijo laktat in izčrpavajo esencialna hranila, kot je triptofan, kar pa ustvarja okolje, ki strada T-celice.

*Fizične ovire*

Rakotvorni fibroblasti tvorijo gosto kolagensko mrežo in stromo, ki deluje kot fizična ovira in preprečuje imunskim celicam dostop do tumorja.

*Odpornost na apoptozo*

Tumorske celice povečajo izražanje antiapoptotskih proteinov (npr. Bcl-2), kar jim omogoča preživetje kljub imunskemu odzivu.

Ti mehanizmi so razvrščeni v t. i. "teorijo treh E-jev" (angl. *elimination, equilibrium, escape*), to je slovensko eliminacija, ravnovesje in pobeg, pri čemer se imunsko preoblikovane tumorske celice sčasoma izognejo imunskemu nadzoru in preidejo v fazo napredovanja bolezni.

**STANJA, KI POVEČUJEJO TVEGANJE ZA POJAV RAKA PRI OTROCIH**

V večini primerov vzroka za nastanek raka pri otrocih ne poznamo. Obstajajo pa stanja, ki bolj ali manj povečujejo tveganje za nastanek raka. Govorimo o sindromih predispozicije za raka CPS (angl. *cancer predisposition syndromes*). Novejše genomske študije kažejo, da lahko CPS opredelimo pri celo do 15 % otrok, če se uporabi široko sekvenciranje NGS (angl. *next generation sequencing*) (5, 6).

Pogostejše obolenje za rakom osebe zaradi prirojenih bolezni ali stanj (7–11) :

- osebe z nekaterimi genetskimi stanji, ki niso nujno povezana s stanji imunske pomanjkljivosti, kot so sindrom Li-Fraumeni (TP53 mutacije), Downov sindrom, neurofibromatoza, sindrom Beckwith-Wiedemann, sindrom DICER1 in drugi (5);
- osebe s prirojenimi okvarami imunosti, kot so težka kombinirana imunska pomanjkljivost (angl. *Severe Combined Immunodeficiency*, SCID), navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost (angl. *Common Variable Immunodeficiency*, CVID), pomanjkanje protiteles IgA, kronična granulomatozna bolezen (angl. *Chronic Granulomatous Disease*, CGD), avtoimunski limfoproliferativni sindrom (angl. *Autoimmune lymphoproliferative syndrome*, ALPS), na kromosom X vezan limfoproliferativni sindrom idr.

Vzroki za pogostejše obolenje obeh skupin so:

- imunski sistem slabše odstrani celice s poškodbami DNK in mutacijami, zaradi česar poškodovane celice preživijo in kopičijo mutacije;
- imunski nadzor nad tumorskimi celicami je oslabiljen, zato limfociti T in celice NK (angl. *Natural Killer Cells*, NKC) slabše prepoznajo in uničujejo rakave celice, predrakave celice pa lažje preživijo in se razmnožujejo;
- težavna eliminacija nekaterih virusov, zaradi česar se pojavljajo raki, povezani z virusi (npr. EBV, HPV, HBV), nadzor nad okužbami je slabši, razvijejo se kronične okužbe, kronična vnetja in dolgotrajna stimulacija imunskega sistema, kar lahko

vodi v razvoj raka in z virusi povezanimi limfoproliferativnih boleznih (npr. z EBV povezan limfom) oz. drugih rakovi.

Pogosteje obolevajo za rakom tudi oseb iz naslednjih skupin:

- osebe z genetskimi okvarami, ki hkrati vplivajo na imunski sistem in stabilnost DNK, med katere prištevamo ataksijo-telangiektazijo, sindrom Wiskott–Aldrich, Fanconijevo anemija, sindrom Bloom, sindrom Nijmegen breakage;
- bolniki, ki po presaditvi organov prejemajo imunosupresijska zdravila, zaradi česar so bolj nagnjeni k razvoju rakavih boleznih;
- bolniki s pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo zaradi okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi se najpogosteje srečamo s hematološkimi raki, zlasti z ne-Hodgkinovim limfomom, v manjši meri pa z levkemijami. Pojavljajo se z EBVpovezane limfoproliferativne bolezni. Večja je tudi pojavnost solidnih tumorjev, zlasti raka kože, prebavil in sečil in spolovil, kar pa se pogosteje srečuje že izven otroške dobe, tj. lahko pri mladih odraslih (5–11).

## RAK IN PRIDOBLJENE IMUNSKJE MOTNJE

Z rakom povezane pridobljene imunske okvare so motnje delovanja imunskega sistema, ki nastanejo kot posledica maligne bolezni ali njenega zdravljenja. Za razliko od primarnih imunskih pomanjkljivosti, ki so genetsko pogojene in zato prisotne od rojstva, se te okvare razvijejo sekundarno, torej kasneje v življenju, ko oseba zboli za rakom.

Pri bolnikih pride do zmanjšane učinkovitosti imunskega sistema zaradi več med seboj prepletenih mehanizmov. Rak lahko neposredno vpliva na imunsko funkcijo, npr. z infiltracijo kostnega mozga, kjer maligne celice izpodrivajo normalne krvotvorne celice, kar vodi v zmanjšano nastajanje levkocitov. Poleg tega lahko tumorsko mikrookolje izloča različne imunosupresivne citokine in signalne molekule, ki zavirajo aktiviranje in delovanje limfocitov T ter drugih efektorskih imunskih celic. Zato nastopi funkcionalna izčrpanost imunskega sistema in slabši nadzor nad okužbami ter dodatno tudi nad samim tumorjem (12–14).

Pomemben prispevek k imunski okvari ima tudi zdravljenje raka. Kemoterapija pogosto povzroči mielosupresijo, kar se kaže kot zmanjšano število nevtrofilcev, limfocitov in drugih krvnih celic. Radioterapija lahko dodatno poškoduje limfna tkiva in kostni mozeg. Tudi novejša zdravljenja, vključno z imunoterapijo in presaditvijo krvotvornih matičnih celic, začasno ali dolgotrajno spremenijo normalno delovanje imunskega sistema.

Klinično se te imunske okvare kažejo predvsem kot povečana dovzetnost za okužbe, vključno z bakterijskimi, virusnimi in glivičnimi okužbami, pogostejšimi opor-

tunističnimi okužbami ter slabšim odzivom na cepiva. Stopnja imunske prizadetosti je odvisna od vrste raka, stadija bolezni in vrste ter intenzivnosti zdravljenja.

Gre torej za kompleksno stanje, pri katerem je imunski sistem oslabilen zaradi kombiniranega vpliva tumorja in terapevtskih posegov, kar lahko pripelje do resnih, tudi življenje ogrožajočih zapletov.

Tveganje za resne okužbe se še posebej poveča pri otrocih, ki zaradi raka prejemajo intenzivno kemoterapijo ali so deležni postopka presaditve kostnega mozga oz. perifernih krvotvornih matičnih celic. Zlasti bolniki s hematološkimi neoplazmami so dodatno deležni še terapije s kortikosteroidi, ki prav tako povečuje tveganja za okužbe. Intenzivna kemoterapija vodi v težko nevtropenijo. Ker pa so nevtrofilni levkociti ključnega pomena za boj proti bakterijskim in glivičnim okužbam, imajo ti bolniki znatno povečano tveganje predvsem za tovrstne okužbe. Tveganje dodatno poveča s kemoterapijo ali obsevanjem povzročena poškodba sluzničnih pregrad, porušena integriteta kože zaradi vstavljenih venskih katetrov in drugih invazivnih medicinskih posegov ter spremembe normalne mikrobiote (15).

Zato smo pri otrocih, ki se zdravijo zaradi raka zelo pozorni na kakršne koli znake okužbe. Najpogostejši simptom okužbe je povišana telesna temperatura, ki pri bolniku s težko nevtropenijo predstavlja nujno stanje in terja takojšnjo bolnišnično obravnavo. Stanje se imenuje febrilna nevtropenija (FN). Ker je nevtrofilcev premalo ali jih skorajda ni, telo ne more učinkovito zatreti okužbe, zato tudi blage okužbe lahko hitro postanejo življenjsko nevarne. Zaradi hudega pomanjkanja nevtrofilcev pa pogosto tudi ni jasnih znakov morebitne lokalizirane okužbe (bolečine, rdečine in drugih tipičnih znakov okužbe) (15).

Zato velja pravilo, da naj bo bolnik, ki se zdravi zaradi raka, čimprej po pojavu povišane telesne temperature ali drugih znakov okužbe hospitaliziran in da se mu čimprej po odvzemu kužnin (zlasti hemokulture) uvedemo antibiotično terapijo širokega spektra. Izbor antibiotičnega zdravljenja je odvisen od stanja otroka, morebitnih pridruženih znakov lokaliziranega vnetja, morebitne kolonizacije bolnika z rezistentnimi bakterijami, epidemiološke situacije na oddelku, prisotnosti centralnih venskih katetrov in vrste kemoterapije oz. terapije, ki jo otrok prejema. Dodatno se uvede potrebno podporno zdravljenje, ki ga narekuje stanje otroka.

Pri obravnavi otroka s febrilno nevtropenijo sledimo mednarodno sprejetim smernicam obravnave (16–18).

## IMUNSKA TERAPIJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA

Gre za skupino sodobnih terapij, ki posegajo v imunski sistem bolnika na različne načine in privedejo do uničenja rakavih celic. V nasprotju s kemoterapijo ali radioterapijo tovrstna terapija ne deluje neposredno na tumorske celice, temveč posredno preko imunskega odziva. Gre za hitro razvijajoče se področje v onkologiji, ki je v zadnjih letih povzročilo pomembne premike pri zdravljenju nekaterih oblik otroškega raka.

Imunske oblike zdravljenja raka temeljijo na razumevanju, da je imunski sistem po naravi sposoben prepoznati in odstraniti nenormalne celice, vključno s tumorskimi. Ta proces je del t.i. imunskega nadzora, pri katerem imunske celice – predvsem limfociti T, celice NK in antigen-predstavitvene celice stalno “pregledujejo” telo in odstranjujejo potencialno nevarne celice.

Glavni cilj imunoterapije je torej bodisi okrepiti imunski odziv, bodisi odstraniti zavore, ki jih rak uporablja za izklop imunskega sistema. S tem se ponovno vzpostavi sposobnost T-celic in drugih efektorskih celic, da prepoznajo tumor kot “tujek” in ga napadejo. To lahko dosežemo na različne načine: npr. z zaviralci imunskih kontrolnih točk (angl. *checkpoint inhibitors*), celično terapijo CAR-T, monoklonskimi protitelesi in drugimi oblikami imunoterapije, ki so večinoma še v fazi raziskav. Zaviralci imunskih kontrolnih točk odstranijo zavore imunskega sistema, CAR-T ustvarijo super-celice T, monoklonska protitelesa pa ciljajo specifične antigene na tumorju (19).

### **Vrste imunoterapije pri zdravljenju raka pri otrocih**

Glavne vrste imunoterapije pri otrocih so (20, 21):

#### *Celična terapija CAR-T*

Celična terapija CAR-T (angl. *Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy*, CAR-T) je ena najbolj revolucionarnih metod zdravljenja. Gre za personalizirano zdravljenje, kjer bolnikove lastne imunske celice, ki jih odvzamemo v postopku levkaferoze, v laboratoriju gensko spremenimo, da učinkoviteje napadajo rakave celice. Gensko spremenjene celice razmnožimo in infundiramo nazaj v telo bolnika. Te spremenjene celice potem aktivno iščejo in uničujejo rakave celice. CAR-T je povzročila velik preboj pri zdravljenju otrok z akutno limfoblastno levkemijo (ALL), kajti lahko reši življenje tudi po neuspehu drugih terapij. To je eden največjih dosežkov sodobne pediatrične onkologije. Že več let je v uporabi pri ALL, v poteku razvoja pa še pri različnih drugih rakavih boleznih (22).

#### *Monoklonska protitelesa*

Monoklonska protitelesa so laboratorijsko izdelana protitelesa, ki prepoznavajo natančno določeni antigen (npr. beljakovino) na površini rakave celice in se nanj vežejo kot “ključ v ključavnico”. Uničenje rakavih celic povzročijo na različne načine, bodisi da se vežejo na rakavo celico in sprožijo njen propad, bodisi da “označijo” rakavo celico, da jo imunske celice lažje uničijo. Lahko tudi zavirajo signalne poti, ki omogočajo tumorju rast ali pa dostavijo kemoterapijo oziroma radioaktivne snovi (23). Za pediatrično populacijo med monoklonskimi protitelesi uporabljamo predvsem naslednja zdravila:

- dinutuximab, ki prepozna molekulo GD2 na površini tumorskih celic, se nanjo veže in tako označi celico za uničenje. Imunski sistem napade označeno rakavo celico in povzroči njeno smrt. Uporablja se za zdravljenje nevroblastoma, in sicer po inten-

živnem zdravljenju kot vzdrževalna terapija, s katero zmanjšamo možnost ponovitve bolezni. Ker se GD2 ne lotijo le tumorskih celice, ampak tudi živčna vlakna, lahko uporaba dinutuximaba povzroči močne bolečine (24);

- rituximab prepozna antigen CD20, ki ga izpostavljajo nekatere rakave celice, nahaja pa se tudi na površini limfocitov B. Ob vezavi na CD20 aktivira imunski sistem in sproži uničenje teh celic. Uniči tako rakave celice kot normalne celice B, slednje se po terapiji postopno obnovijo. Pri otrocih se uporablja pri zdravljenju B-celičnih limfomih (npr. Burkittov limfom, difuzni B-celični velikocelični limfom, DLCLB) in pri nekaterih oblikah akutne limfoblastne levkemije, pri katerih blastne celice izpostavljajo CD20 (B-ALL) (25). Uporablja se v kombinaciji s kemoterapijo.

### *Zaviralci imunskih kontrolnih točk*

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (angl. *checkpoint inhibitors*) se uporabljajo pri različnih oblikah raka, večinoma tistih z visoko mutacijsko obremenitvijo, zlasti kadar so možnosti standardnega zdravljenja izčrpane. Glavne tarče so:

- PD-1, ki je receptor na T-celicah in PD-L1, ki se nahaja na tumorskih celicah. Inhibitor PD-1 ali PD-L1 se veže bodisi na PD-1, bodisi na PD-L1. S tem je blokirana njuna medsebojna povezava, kar odstrani inhibitorski signal. T-celice se ponovno aktivirajo in začnejo napadati tumorske celice (26). Primeri tovrstnih zdravil sta anti PD-1 nivolumab in pembrolizumab ter anti PDL-1 atezolizumab in durvalumab.
- CTLA-4 (angl. *Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein 4*, CTLA-4), ki je imunski “zavorni receptor” na limfocitih T in uravnava moč imunskega odziva. Inhibitor CTLA-4 se veže na CTLA-4 in ga blokira. S tem prepreči, da bi CTLA-4 “ugasnil” T-celice. Posledica je, da T-celice postanejo bolj aktivne in se močneje odzovejo na rakave celice (26). Primer tovrstnih zdravil je ipilimumab in tremelimumab.

### *Citokini*

Citokini spodbujajo aktivnost imunskih celic, a se danes manj uporabljajo zaradi več stranskih učinkov.

### *Tumorske vaccine*

Tumorske vaccine so oblika imunoterapije, ki spodbuja imunski sistem, da prepozna in napade rakave celice. Delujejo podobno kot klasična cepiva proti okužbam, le da v tem primeru imunski sistem prepozna določene tumorske antigene. Temeljijo na različnih pristopih, kot so peptidi, DNA ali RNA, dendritične celice ali celotne tumorske celice. Delujejo tako, da imunskemu sistemu predstavijo tumorske antigene, kar sproži aktiviranje celic T, te pa nato prepoznajo in uničijo rakave celice. Prednost tumorskih vakcin je njihova visoka specifičnost in možnost dolgotrajnega imunskega spomina. Ker pa so tumorji pogosto raznoliki, se lahko izognejo imunskemu odzivu,

zato so učinki omejeni. Pri otrocih so tumorske vakcine večinoma še v fazi kliničnih raziskav, zlasti pri nevroblastomu in možganskih tumorjih, pogosto v kombinaciji z drugimi oblikami imunoterapije (27, 28).

### *Onkolitični virusi*

Onkolitični virusi so oblika imunoterapije, pri kateri se uporabljajo naravni ali gensko spremenjeni virusi, ki selektivno okužijo in uničijo rakave celice, medtem ko zdrave celice večinoma ostanejo nepoškodovane. Onkolitični virusi se namreč selektivno usmerijo v rakave celice, ker te pogosto nimajo učinkovite protivirusne obrambe in imajo spremenjeno celično okolje, kar omogoča lažji vstop in razmnoževanje virusov. Njihovo delovanje poteka na dva načina. Prvi je neposredno uničenje tumorja, saj virus vstopi v rakavo celico, se v njej razmnoži in povzroči njeno razpadanje. Drugi način pa je aktiviranje imunskega sistema, ker se ob razpadu tumorskih celic sprostijo tumorski antigeni, ki jih imunski sistem prepozna in sproži dodatni imunski napad na raka. Potekajo raziskave pri otroških rakih (29, 30).

## ZAKLJUČEK

Razumevanje interakcije med imunskim sistemom in rakavimi celicami je ključnega pomena za sodobno obravnavo raka pri otrocih. Tumorji z uporabo različnih mehanizmov izogibanja imunskemu nadzoru uspešno preživijo in napredujejo, kar pojasnjuje kompleksnost bolezni in izzive pri njenem zdravljenju. Hkrati pa ravno poznavanje teh mehanizmov omogoča razvoj vedno bolj usmerjenih imunoterapevtskih pristopov, ki ciljajo na ponovno aktiviranje imunskega sistema.

Imunoterapija je v zadnjih letih pomembno spremenila napoved izida nekaterih malignih bolezni v pediatrični onkologiji, zlasti pri hematoloških rakih in nevroblastomu. Pristopi, kot so celična terapija CAR-T, monoklonska protitelesa in zaviralci imunskih kontrolnih točk, dokazujejo, da je mogoče izkoristiti lastni imunski sistem kot učinkovito orožje proti tumorjem. Kljub temu pa še ostajajo nerešeni izzivi, povezani z odpornostjo tumorjev, toksičnostjo zdravljenja in heterogenostjo bolezni.

Prihodnost zdravljenja raka pri otrocih zato temelji na nadaljnjem razvoju personaliziranih imunoterapij, boljšem razumevanju tumorskega mikrookolja ter na zgodnjem prepoznavanju otrok z večjim genetskim tveganjem. S tem se odpira možnost bolj ciljanega, učinkovitega in manj toksičnega zdravljenja, ki ne izboljšuje le preživetja, temveč tudi kakovost življenja otrok z rakom.

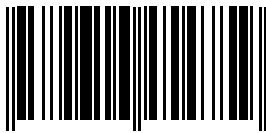
## LITERATURA

1. Kim SK, Cho SW. The evasion mechanisms of cancer immunity and drug intervention in the tumor microenvironment. *Front Pharmacol* 2022; 13: 868695.
2. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3(11): 991–8.
3. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331(6024): 1565–70.
4. Peng Y, Zhan L, Shi J, Wang J, Li Y, Sun X, et al. Immune surveillance and immune escape in cancer: mechanisms and immunotherapy. *MedComm* 2025; 6(10): 1.
5. Byrjalsen A, Hansen TVO, Stoltze UK, Mehrjouy MM, Barnkob NM, Hjalgrim LL, et al. Nationwide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high incidence of cancer predisposition syndromes. *PLoS Genet* 2020; 16(12): e1009231.
6. Renzi S, Langenberg-Ververgaert KPS, Waespe N, Ali S, Bartram J, Michaeli O, et al. Primary immunodeficiencies and their associated risk of malignancies in children: an overview. *Eur J Pediatr* 2020; 179(5): 689–97.
7. Kebudi R, Kiykim A, Sahin MK. Primary immunodeficiency and cancer in children: a review of the literature. *Curr Pediatr Rev* 2019; 15(4): 245–50.
8. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: incidence of malignancy in the United States immunodeficiency registry. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(3): 1028–35.
9. Jonkman-Berk BM, van den Berg JM, Ten Berge IJ, et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data indicate increased risk of malignancy. *Clin Immunol* 2015; 156(2): 154–62.
10. Tanyildiz HG, Dincaslan H, Yavuz G, et al. Lymphoma in congenital and acquired immunodeficiency syndromes in a Turkish pediatric oncology center. *J Clin Immunol* 2016; 36(7): 667–76.
11. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. *J Clin Oncol* 2015; 33(2): 202–8.
12. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018; 24(5): 541–50.
13. Shlush LI, Mitchell A. Stem cell exhaustion in leukemia. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(7): 425–39.
14. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(8): 486–99.
15. Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T. Febrile neutropenia in paediatric oncology patients: a systematic review of outcomes and risk factors. *Support Care Cancer* 2013; 21(7): 1905–15.

16. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplantation recipients: 2023 update. *J Clin Oncol* 2023; 41(9): 1774–85.
17. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for antibiotic use in pediatric oncology and HSCT patients. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): e270–e280.
18. Ammann RA, Garcia-Vidal C, Kanerva J, et al. Same as reference 17. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): e270–e280.
19. Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342 (6165): 1432–33.
20. Krishnan SS, Ayariga JA, Prakash N, et al. Immunotherapy for pediatric malignancies: benefits and beyond. *Crit Rev Oncog* 2025; 30(3): 69–90.
21. Marayati R, Quinn CH, Beierle EA. Immunotherapy in pediatric solid tumors: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2019; 11(12): 2022.
22. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(16): 1507–17.
23. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4): 278–87.
24. Mussai F, De Santo C, et al. Monoclonal antibody therapy in pediatric cancer: current status and future perspectives. *Curr Oncol Rep* 2015; 17(11): 48.
25. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein HJ, et al. A study of rituximab in children with relapsed, refractory CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4643–49.
26. Berraondo P. Mechanisms of action of immune checkpoint inhibitors. *Hemasphere* 2019; 3 (Suppl): 28–30.
27. Olsen HE, Lynn GM, Valdes PA, et al. Therapeutic cancer vaccines for pediatric malignancies: advances, challenges, and emerging technologies. *Neuro-Oncol Adv* 2021; 3 (1): 27.
28. Liu S, Yang M, Xi B, Wang Y, Zhang A, Liu A, et al. Pediatric solid tumor vaccines: current processes, challenges and future perspectives. *Immunology* 2026.
29. Shalhout SZ, Miller DM, Emerick KS, Kaufman HL. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20: 160–77.
30. BinSharhan AS, AlAbdullah AM, Alabdullatif SF, et al. Decade of oncolytic virotherapy in pediatric cancers: systematic review of safety, immune activation, and emerging efficacy. *Cureus* 2026; 18 (1): e101744.



ISBN 978-961-6454-75-9



9 789616 454759