

POSTUPNIK ZA POREMEĆAJ IMUNOGLOBULINA U DJECE

ALENKA GAGRO*

Nalaz poremećene koncentracije imunoglobulina u serumu u djece rijetko se viđa u kliničkoj praksi. Poznavanje fizioloških osobitosti razvoja humoralne imunosti u djece preduvjet je za pravilnu interpretaciju tog nalaza. S obzirom na mehanizam lučenja imunoglobulina u primarnoj i sekundarnoj imunoreakciji, analiza serumskih imunoglobulina treba uključiti sve imunoglobulinske razrede. U interpretaciji nalaza važno je, osim odstupanja u koncentracijama pojedinačnih imunoglobulina uočiti i selektivno povišenje ili smanjenje jedne ili više vrsta razreda imunoglobulina. Iako je u većine djece poremećaj koncentracije imunoglobulina sekundaran, neophodno je anamnezom, nalazom u kliničkom statusu i procjenom općeg stanja djeteta uočiti one u kojih se ne smije odgađati daljnja, ponekad i hitna, dijagnostika i/ili liječenje poremećaja imunosti.

Deskriptori: IgM, IgD, IgG, IgA, IgG, PODRAZREDI IgG, DJECA

UVOD

Nalaz poremećene koncentracije bilo kojeg serumskog imunoglobulina u djece zahtijeva dopunsku evaluaciju. Tradicionalno se u pedijatriji najviše govori o hipogamaglobulinemiji koju povezujemo s povećanom incidencijom infekcija. Anamneza, nalaz u kliničkom statusu i opće stanje djeteta osnova je za postavljanje indikacije za hitnu obradu takve djece kako bi se isključili rijetki i po život ugrožavajući primarni poremećaji imunostava (1). U tim bolestima određivanje koncentracije imunoglobulina sastavni je dio početnih testova probira za poremećaje imunostava (2, 3). Međutim, poremećaj koncentracije imunoglobulina otkrije se ponekad i slučajno tijekom evaluacije djece s različitim tegobama. Racionalnim pristupom potrebno je naći razlog tog poremećaja na osnovu kojeg se donosi i odluka o mogućoj terapiji.

U ovom revijskom prikazu, uz podsjetnik na osobitosti sazrijevanja humoralne imunosti u djece, opisuju se najčešće bolesti i stanja koje obilježava i poremećaj koncentracije imunoglobulina. Također se prikazuje i jednostavan postupnik koji bi mogao pomoći u odabiru dopunske evaluacije djeteta te postavljanju indikacije za konzultaciju subspecialiste.

KRATKI PODSJETNIK O IMUNOGLOBULINIMA

Imunoglobulini su veliki glikoproteini ukupne molekulske mase od 150-190 kDa koji imaju dva teška H (od engl. heavy) i dva laka L (od engl. light) lanca. Ovisno o vrsti teškog lanca imunoglobulinske molekule razlikujemo ukupno pet različitih imunoglobulina: IgM, IgD, IgG, IgA i IgE. Djevičanski limfociti B u imunoreakcijama na o T-limfocitima ovisne antigene (najčešće su to bjelancevine) proliferiraju i diferenciraju se plazma-stanice koje inicijalno luče IgM (4). Osim tih, postoje i tzv. prirodna protutijela IgM koja smatramo dijelom nespecifične imunosti budući da nisu visoko specifična za antigene (5). Tek kasnije (obično 10-14 dana od kontakta s antigenom) tijekom imunoreakcije u odgovarajućem okružju citokina i veza-

njem različitih molekula na limfocitima B i pomoćničkim limfocitima T (osobito je važna ona između molekula CD40 na limfocitima B i CD40L na limfocitima T) preslaguju se geni za konstantnu regiju imunoglobulinske molekule. Tako nastaju imunoglobulinske molekule koje su zadržale izvorni Fab-fragment, a zamijenile konstantni dio molekule. Taj složeni molekulsko-biokemijski proces zovemo izotipskim prekapčanjem bez kojeg nema lučenja i ostalih imunoglobulinskih (pod)razreda. Uz opisane imunoglobulinske razrede, IgA i IgG imaju dva (IgA1 i IgA2) odnosno četiri podrazreda (IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4). U zametnim centrima limfoidnih tkiva zbivaju se i somatske hipermutacije varijabilnog dijela imunoglobulinske molekule (dio koji prepoznaje antigen) i tako nastaju imunoglobulini s visokim afinitetom vezanja za antigene (4). Imunoglobulini u topljivom obliku formiraju najčešće monomere uz iznimku IgM i IgA. Veza- nje antigena za Fab-fragment, preduvjet je za njihovo biološko djelovanje od kojih najvažnijima smatramo neutralizaciju antigena, opsonizaciju, o antitijelima ovisnu staničnu citotoksičnost i aktivaciju komplementa. Sve te biološke učinke, osim neutralizacije, posreduju Fc-receptori, molekule koje vežu konstantni dio imunoglobulinske molekule i nalaze se

*Klinika za dječje bolesti
KBC Sestre milosrdnice

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med.
Klinika za dječje bolesti
KBC Sestre milosrdnice
10000 Zagreb, Klaićeva 1
E-mail: alenka.gagro@gmail.com

Tablica 1.
Koncentracije imunoglobulina M, G i A u serumu ovisno o dobi (19)

Table 1
Age-related changes of concentration of serum immunoglobulins M, G and A

Dob Age	IgM	IgG	IgA
Umbilikalna krv Cord blood	0,13* (0,063-0,25)#	11,21 (6,36-16,06)	0,023 (0,014-0,036)
1 mjesec 1 month	0,45 (0,2-0,87)	5,03 (2,51-9,06)	0,13 (0,013-0,53)
2 mjeseca 2 months	0,46 (0,17-1,05)	3,65 (2,06-6,01)	0,15 (0,028-0,47)
3 mjeseca 3 months	0,49 (0,24-0,89)	3,34 (1,76-5,81)	0,17 (0,046-0,46)
4 mjeseca 4 months	0,55 (0,27-1,01)	3,43 (1,96-5,58)	0,23 (0,04-0,73)
5 mjeseci 5 months	0,62 (0,33-1,08)	4,03 (1,72-8,14)	0,31 (0,081-0,84)
6 mjeseci 6 months	0,62 (0,35-1,02)	4,07 (2,15-7,04)	0,25 (0,081-0,68)
7-9 mjeseci 7-9 months	0,80 (0,34-1,26)	4,75 (2,17-9,04)	0,36 (0,11-0,9)
10-12 mjeseci 10-12 months	0,82 (0,41-1,49)	5,94 (2,94-10,69)	0,4 (0,16-0,84)
1 godina 1 year	0,93 (0,43-1,73)	6,79 (3,45-12,13)	0,44 (0,14-1,06)
2 godine 2 years	0,95 (0,48-1,68)	6,85 (4,24-10,51)	0,47 (0,14-1,23)
3 godine 3 years	1,04 (0,47-2)	7,28 (4,41-11,35)	0,66 (0,22-1,59)
4-5 godina 4-5 years	0,99 (0,43-1,96)	7,80 (4,63-12,36)	0,68 (0,25-1,54)
6-8 godina 6-8 years	1,07 (0,48-2,07)	9,15 (6,33-12,80)	0,9 (0,33-2,02)
9-10 godina 9-10 years	1,21 (0,52-2,42)	10,07 (6,08-15,72)	1,13 (0,45-2,36)
Odrasli Adults	1,56 (0,56-3,52)	9,94 (6,39-13,49)	1,71 (0,7-3,12)

*g/L

Brojevi u zagradama su intervali 95% pouzdanosti

Numbers in parentheses are the 95% confidence intervals

remećaji koje obilježava promijenjena koncentracija jednog ili više imunoglobulina, kao i podrazreda IgG-a.

IMUNOGLOBULIN M

Povišeni serumski IgM

Povišena koncentracija IgM u djece najčešće se vidi tijekom primarnih akutnih virusnih infekcija i ostalih infekcija krvotoka (engl. blood stream) obično tijekom prva 2-3 mjeseca, a mogu perzisti-

rati i do jedne godine. Budući da majčin IgM ne prelazi transplacentarno, povišene IgM u novorođenčadi može govoriti u prilog intrauterine infekcije (23). Preporuča se u sve novorođenčadi s intrauterinim zastojem rasta nejasne etiologije s IgM u umbilikalnoj krvi višim od 0,3 g/L tragati za razlozima tom povišenju (24). Osim infekcija, druga velika skupina bolesti - one autoimunosne - mogu biti obilježene izoliranim porastom IgM.

Niti za jednu od tih bolesti, povišena serumna koncentracija IgM nije uključena u kriterije za postavljanje dijagnoze budući da još uvijek nije jasno radi li se o uzroku ili posljedici. Tako se povišene koncentracije IgM mogu naći u nekih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom, sistemskom sklerodermijom, autoimunosnom hemolitičkom anemijom, krioglobulinemijom, primarnom bilijarnom cirozom i multiplom sklerozom (25, 26). Hematološke bolesti poput Waldenstromove makroglobulinemije i ostalih monoklonskih gamopatija, rijetke su u pedijatrijskoj populaciji, no trebaju se isključiti imunofiksacijom (18).

U one djece u koje se nađe normalna ili povišena koncentracija IgM u serumu, uz vrlo niske ili nemjerljive koncentracije ostalih klasa imunoglobulina prvenstveno treba misliti na primarne poremećaje imunostava. Uz poremećaj prekapčanja imunoglobulinskih razreda, dio bolesnika ima i poremećaj somatskih hipermutacija u varijabilnoj regiji imunoglobulinske molekule. Do danas je poznato barem osam genetski definiranih vrsta hiper-IgM sindroma koji se razlikuju po učestalosti, načinu nasljeđivanja, prijemčivosti infekcijama, sklonosti nastanku autoimunskih bolesti, hiperplaziji limfnog tkiva, te razvoju malignih bolesti (najčešće limfoma). U najvećeg broja te djece učestale infekcije i to prvenstveno bakterijske javljaju se u prvoj godini života (27).

Sniženi serumski IgM

Izdvojeni nalaz značajno sniženog serumskog IgM uglavnom se vidi kao sekundarni poremećaj i opisan je u različitim upalnim i autoimunskim bolestima (28, 29). U rijetkim slučajevima može se raditi o primarnoj imunodeficijenciji čija je učestalost oko 0,03%. Takvi bolesnici imaju serumsku koncentraciju IgM manju od 0,2 g/L i skloniji su infekcijama različitim mikroorganizmima (osobito inkapsuliranim bakterijama) koje se manifestiraju kao dermatitis, meningitis, infekcije dišnog sustava i sepsa (30). U ostalim bolestima uz sniženje IgM obično postoji i sniženje ostalih razreda imunoglobulina pa uz agamaglobulinemiju u obzir dolaze i ostale bolesti gdje je sni-

ženje imunoglobulina posljedica gubitka proteina iz tijela (najčešće crijevom ili bubregom) ili maligne bolesti (31).

IMUNOGLOBULIN D

Povišeni serumski IgD

Povišeni serumski IgD (>0,2 g/L) nalazimo u djece s autoinflamatornim sindromima (npr. sindrom hiperimunoglobulinemije D, periodička vrućica zbog mutacije receptora za čimbenik tumorske nekroze, obiteljska mediteranska vrućica), u deficitu mevalonat-kinaze, infekcijama i malignim bolestima (32, 33). Sumnju na moguću autoinflamatornu bolest moguće je provjeriti i određivanjem tzv. Gaslini score-a na osnovu kojeg se postavlja indikacija za gensko testiranje (34).

Sniženi serumski IgD

Značajno snižena koncentracija IgD (<0,002 g/L) u odsutnosti drugog poznatog poremećaja imunosti (npr. obične varijabilne imunodeficijencije, nedostatku komplementa) za sada se ne povezuje s povišenom stopom pobola i/ili smrtnosti. Preporuka je da se u onih bolesnika u kojih se pronađe nemjerljiva koncentracija tog imunoglobulina odrede svi imunoglobulinski razredi i ukupna hemolitička aktivnost komplementa (CH50). Ako su ti nalazi u granicama referentnih vrijednosti i dijete nema simptome i ostale nalaze koji bi se mogli uklopiti u neku od primarnih poremećaja imunosti i/ili autoimunskih bolesti, nije potrebna hitna šira imunološka obrada već samo praćenje (35, 36).

IMUNOGLOBULIN G

Povišeni serumski IgG

Povišene koncentracije IgG vidimo u djece s različitim kroničnim upalnim bolestima, autoimunskim bolestima i kroničnim bolestima jetre. Za razliku od malignih bolesti gdje je to povišenje uglavnom monoklonskog karaktera, u tim je poremećajima najčešće poliklonsko, a često udruženo i s povećanjem ostalih imunoglobulinskih razreda (37). Detaljna anamneza, status i ciljana labo-

ratorijska obrada obično uspješno otkrije razlog povišenja IgG, a terapija (npr. steroidi, rituksimab) mijenja koncentraciju IgG što je u dijela bolesnika u korelaciji s uspješnim liječenjem tih bolesti (38).

Sniženi serumski IgG

Nalaz sniženog IgG je, nakon sniženja serumskog IgA, najčešći poremećaj koncentracije imunoglobulina u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi (39). I ovdje vrijedi pravilo da se pri procjeni važnosti nalaza odrede i drugi razredi imunoglobulina, i to za početak IgM i IgA, a onda po potrebi procijeni sposobnost stvaranja specifičnih IgG određivanjem protutijela na cjepne proteinske antigene (npr. toksoid tetanusa, poliovirus, hepatitis B). Detaljnom anamnezom i statusom te minimalnom laboratorijskom obradom (surogatni biljezi upale, kompletna krvna slika, ukupni serumski proteini, albumin, biokemijska analiza urina te po potrebi i druge pretrage) potrebno je kritički razmotriti potrebu za dopunskom obradom koja će uključiti specijalne imunološke testove (2, 3). U anamnezi se posebno treba osvrnuti na komorbiditete od strane drugih organskih sustava (npr. gastrointestinalnog, bubrežnog i neurološkog) te uzimanje lijekova. Odluka koliko često treba ponavljati serumske imunoglobuline ako dijete dobro napreduje, nema povećanu incidenciju infekcija i pogoršanje osnovne bolesti te nema novih tegoba, donosi se individualno uzimajući u obzir različite čimbenike, no ponajviše razvojne osobine humoralne imunosti u djece do 12 godine života.

Prolazna hipogamaglobulinemija dojenačke dobi

Prolaznu hipogamaglobulinemiju dojenačke dobi obilježava značajno smanjenje IgG (više od 2 standardne devijacije) u dojenčeta starijeg od 6 mjeseci s ili bez smanjene koncentracije IgA i IgM. Kao i za većinu primarnih poremećaja imunosti, nije poznata točna incidencija, a procijenjena je na 0,06-1 na 1000 živorođene djece. Točan uzrok tog primarnog poremećaja imunosti nije poznat, a pretpostavlja se poremećaj sazrijevanja pomoćničkih CD4+ limfocita T, limfocita B i/ili antigen-predočnih stanica (40).

Ključan čimbenik za postavljanje dijagnoze jest da je poremećaj prolazan te da dijete u dobi od druge do šeste godine života ima normalne koncentracije svih imunoglobulinskih razreda, prikladan razvoj specifičnih antitijela na sve antigene (proteinske i polisaharidne) te cijelo vrijeme promatranja uredan nalaz specijalnih imunoloških testova. Dakle, kao i kod nekih drugih poremećaja imunostava u kojima nije poznat genski poremećaj ili je ekspresija bolesti varijabilna, dijagnoza se postavlja retrospektivno (41). Tijekom trajanja ovog poremećaja djeca su sklonija gnojnim infekcijama gornjeg dijela dišnog sustava, osobito otitisima i sinuitisima, uzrokovanim pneumokokom i hemofilusom, a neka imaju i protrahirane proljeve te kandidijazu sluznica (40). U te djece racionalna dijagnostika uz anamnezu i status treba uključiti i protočnu citometriju periferne krvi kako bi se ustvrdilo imaju li sve vrste limfocita (potrebno je uz postotak odrediti i ukupan broj), određivanje specifičnih protutijela IgG (npr. nakon cijepljenja) a prema većini autora i određivanje memorijskih limfocita B (CD19+CD27+) te memorijskih limfocita B s prekopčanim imunoglobulinskim razredom (IgM-IgD-CD27+) (42). U većine djece najčešće je dovoljno pravilno ordinirati liječenje antibioticima, a rijetko se isti trebaju davati profilaktički. Vrlo rijetko se daje supstitucijska terapija imunoglobulinima, a i tada obično kroz kraće vrijeme. Svako dijete u kojeg do šeste godine života izostane normalizacija u nalazu IgG ima trajni poremećaj imunosti, pa treba intenzivno tragati za etiologijom (43, 44).

Sekundarno sniženi IgG neovisno o dobi djeteta

Brojni čimbenici i bolesti mogu dovesti do sniženja koncentracije IgG neovisno o djetetovoj dobi, a u dijela djece i do posljedica posebno u vidu sklonosti infekcijama (Tablica 2). Racionalan pristup skrbi za takvu djecu od strane pedijataru i ostalih (sub)specijalista koji ih imaju u nadzoru jest odrediti serumske imunoglobuline prije npr. počinjanja terapije lijekom koji se povezuje sa smanjenjem koncentracije IgG, uz povremeno ponavljanje testa u onih s učestalim

Tablica 2.
Mogući uzroci sekundarnog poremećaja koncentracije imunoglobulina u djece

Table 2
Possible causes of secondary immunoglobulin disturbance in children

LIJEKOVI / MEDICATIONS		
često / often	rijetko / rare	vrlo rijetko / very rare
	karbamazepin carbamazepine	valproična kiselina sodium valproate
ciklofosamid cyclophosphamide	okskarbamazepin oxacarbamazepine	levetiracetam levetiracetam
kortikosteroidi corticosteroids	fenitoin phenytoin	klonazepam clonazepam
rituksimab rituximab	sulfasalazin sulfasalazine	fenobarbiton phenobarbital
imatinib imatinib	solni zlata gold salts	acetilsalicilna kiselina acetylsalicylic acid
	d- penicilamin d-penicillamine	azatioprin azathioprine
		ciklosporin A ciclosporine A
		kaptopril captopril
		tiroksin thyroxine
		klorpromazin chlorpromazine
		antimalarici antimalarials
		nadomjesna terapija androgenima androgen substitution therapy
		alemtuzumab alemtuzumab
GENSKI POREMEĆAJI / GENETIC DISORDERS		
Ataksija-teleangiectazija Ataxia-telangiectasia		X-vezana agamaglobulinemija X-linked agammaglobulinemia
Teška kombinirana imunodeficijencija (X-vezani, autosomno recesivni) Severe combined immunodeficiency (X-linked, autosomal recessive)		X-vezana limfoproliferativna bolest X-linked lymphoproliferative disease
Hiperimunoglobulinemija M Hyper IgM syndrome		Neki metabolički poremećaji Some metabolic disorders
Deficit transkolabamina II Trancobalamin II deficiency		
KROMOSOMSKI POREMEĆAJI / CHROMOSOMAL DISORDERS		
Delecija dugog kraka kromosoma 18 Deletion of chromosome 18 long arm		Trisomija 8 Trisomy 8
Monosomija 22 Monosomy 22		Trisomija 21 Trisomy 21
INFEKCIJE / INFECTIONS		
HIV AIDS		Toxoplasma gondii Toxoplasma gondii
Kongenitalna rubela Congenital rubella		Virus Epstein-Barr Epstein-Barr virus
Kongenitalni CMV Congenital CMV		
MALIGNNE BOLESTI / MALIGNANT DISEASES		
Kronična limfocitna leukemija Chronic lymphocytic leukemia		Non-Hodgkin limfom Non-Hodgkin lymphoma
Timom s imunodeficijencijom Thymoma with immunodeficiency		B-limfom B-lymphoma
SISTEMSKE BOLESTI / SYSTEMIC DISEASES		
Hiperkatabolizam imunoglobulina Immunoglobulin hypercatabolism		Gubitak imunoglobulina (nefrotski sindrom, sindrom gubitka bjelančevina poslije srčanih operacija, limfangiektazije, opekline, teški proljevi) Loss of immunoglobulins (nephrotic syndrome, protein-losing enteropathy after cardiac surgery, lymphangiectasis, burns, severe diarrhea)

infekcijama. Tim pristupom mogu se pravovremeno prepoznati djeca u kojih je učinak uzroka hipogamaglobulinemije dugotrajniji i povezan s imunološkim komplikacijama kao i postaviti indikacija za supstituciju imunoglobulinima. Praćenje takve djece može biti i višegodišnje čak i u slučajevima kada se uspješno ukloni uzrok sekundarne hipogamaglobulinemije (npr. prestanak uzimanja antiepileptika) (45, 46).

PODRAZREDI IgG

Određivanje podrazreda IgG prema većini dio je evaluacije imunostava u sklopu tzv. specijalnih testova, a ne inicijalnog probira (47).

Povišeni podrazredi IgG

Povišene koncentracije serumskih podrazreda IgG dijelom su fiziološke imunoreakcije u različitim bolestima, osobito infekcijama. U posljednjih 10-tak godina u području autoimunskih bolesti intenzivno se istražuje podskupina bolesti obilježena porastom koncentracije IgG4 >0,135 g/L u serumu i povišenim udjelom (>40%) IgG4+ plazma-stanica. Klinički se manifestiraju zahvaćanjem gušterače, žučnih vodova, žlijezda slinovnica, retroperitoneuma, bubrega, pluća i prostate, a patohistološki nalaz pokazuje fibrozu i obliterirajući flebitis. Iako je bolest značajno češća u starijih odraslih bolesnika muškog spola, opisana je i u djece s autoimunskim pankreatitisom i kolangitisom (48, 49). Osim u toj skupini autoimunskih bolesti, povišeni IgG4 opisan je i u brojnim drugim autoimunskim bolestima no značenje tog nalaza nije poznato (50).

Sniženi podrazredi IgG

Glavna klinička indikacija za mjerenje podrazreda IgG jest pojava vrlo čestih i/ili prolongiranih infekcija koje se ne mogu objasniti uobičajenim kliničkim i laboratorijskim nalazima, te ako se razmatra primjena imunoglobulina (51). To osobito vrijedi za djecu sa:

- meningitisom, osteomijelitisom ili meningitisom koje uzrokuju pneumokok, hemofilus ili meningokok;

- ponavljajućim gnojnim infekcijama gornjih dišnih putova;

- djecom s bronhiektazijama, cističnom fibrozom ili sindromom nepokretnih cilija.

Međunarodna udruženja za primarne imunodeficijencije poput onog europskog (ESID) donijela su preporuke za određivanje podrazreda IgG u djece starije od sedme godine života s ponavljajućim infekcijama, urednim IgM i IgA, i smanjenim stvaranjem specifičnih IgG nakon cijepljenja protiv meningokoka, pneumokoka i hemofilusa (<http://www.esid.org>). Smanjena koncentracija treba postojati za barem dva od ukupno tri podrazreda kako bi se postavila dijagnoza. U dijela djece ipak se opaža porast koncentracije podrazreda IgG s dobi (14). Samo u vrlo malog broja djece sa sniženim podrazredima IgG-a dokazana je mutacija gena za teške lance imunoglobulina smještenog na 14. kromosomu, pa je poremećaj trajan (52).

Po učestalosti, djeca najčešće imaju snižene koncentracije IgG2 (oko 50%) bez poremećaja drugih imunoglobulina ili udruženo sa sniženjem ostalih podrazreda IgG i razredima imunoglobulina (najčešće IgG4, odnosno IgA) (39). Upravo su to bolesnici koji imaju poremećaj imunoreakcije na inkapsulirane bakterije, pa je preporuka da se u djece starije od dvije godine odrede anti-polisaharidna protutijela (53). U oko 28% snižen je IgG1 sa ili bez sniženja IgG3. Ta dva podrazreda luče se u imunoreakcijama na proteinske antigene, a povezuju se s infekcijama dišnog sustava koje mogu dovesti do kronične plućne bolesti. S obzirom na niske koncentracije IgG4 u djece (1-3% od ukupnih IgG), tek je razvoj vrlo osjetljivih laboratorijskih metoda poput enzimskog imunoeseja omogućio mjerenje njegove koncentracije. Da li i u kojoj mjeri izolirani nedostatak IgG4 povećava pobolijevanje djeteta tek se treba ustvrditi (40).

Poremećena sinteza podrazreda IgG često je udružena s brojnim primarnim i sekundarnim poremećajima imunostava. Od primarnih se sniženi IgG2 i IgG4 često nađu uz nedostatak IgA, ataksija-teleangiectaziji i kroničnoj mukokutanoj

kandidijazi. Bolesnici s običnom varijabilnom imunodeficijencijom često imaju snižene IgG1, IgG2 i IgG4, a oni sa sindromom Wiskott-Aldrich IgG3 i IgG4 (54, 55). Od sekundarnih imunodeficijencija, sniženi IgG2 i IgG4 uz povišene IgG1 i IgG3 imaju bolesnici s AIDS-om u uznapredovalom stadiju bolesti. U hematoloških bolesnika također su opisani sniženi IgG2 i IgG4 kao posljedica zračenja i/ili kemoterapije (56).

Ako značajno snižene koncentracije podrazreda i učestale infekcije unatoč antibioticima i cijepljenju perzistiraju i u kasniju životnu dob (>12 godine života), treba razmotriti i supstituciju imunoglobulinima (57).

IMUNOGLOBULINA

Povišeni serumski IgA

Povišene koncentracije IgA u serumu u najvećeg broja djece nastaju sekundarno pa su tako opisane u kroničnim infekcijama (kože, crijeva, dišnog sustava, infekciji HIV-om), a u adolescenta i odraslih u nekim autoimunskim bolestima (npr. neuropulpsu), bolestima jetre, šećernoj bolesti, metaboličkom sindromu, IgA-nefropatiji i multiplom mijelomu (58). U primarnim poremećajima imunosti povišeni serumski IgA opisan je u dijela bolesnika sa sindromom Wiskott-Aldrich i ektodermalnoj displaziji. Vrijeme nastupa tegoba, težina i vrsta infekcija te njihova klinička prezentacija u tim primarnim imunodeficijencijama upućuju da se radi o teškom poremećaju imunosti (59, 60). U bolesnika s autoinformativnim bolestima kao što je sindrom hiperimunoglobulinemije D, većina bolesnika također ima i povišeni serumski IgA (61).

Sniženi serumski IgA

Najčešći poremećaj koncentracije imunoglobulina u djece jest sniženje IgA (62). Kao i za ostale razrede, sniženje tog imunoglobulina nastaje kao rezultat primarnog poremećaja imunosti ili sekundarno. Tako svako sniženje koncentracije IgA ispod 0,07 g/L (što je i donja granica detektabilnosti za većinu metoda kojima se mjeri taj imunoglobulin) u dje-

teta starijeg od četiri godine nazivamo IgA-imunodeficijencijom, uz preduvjet da su serumske koncentracije IgG i IgM primjerene dobi kao i lučenje specifičnih protutijela razreda IgG nakon cijepjenja. U one djece u koje je koncentracija veća od 0,07 g/L, no još uvijek manja od 2 standardne devijacije ispod normale za dob, radi se o tzv. parcijalnoj imunodeficijenciji IgA. Učestalost primarnog nedostatka IgA ovisi o etničkom podrijetlu, a procijenjena je na 1:400 do 1:700 u bijeloj rasi, dok je u pripadnika žute rase značajno rjeđa (40). Za sada nije moguće u svih bolesnika postaviti konačnu dijagnozu ove imunodeficijencije jer je samo u dijela njih poznat genski poremećaj (TACI ili CTLA-4) (63, 64). U odnosu na druge poremećaje imunostava, većina djece (i do 80%) nema tegoba.

Preostali bolesnici skloniji su ponavljajućim infekcijama dišnog sustava (infekcije hemofilusom i pneumokokom), gastrointestinalnim bolestima (infekcije s *Giardia lamblia*, malapsorpcija, celijakija, ulcerozni kolitis, nodularna limfoidna hiperplazija), alergijskim bolestima, progresiji u običnu varijabilnu imunodeficijenciju, autoimunostim bolestima i tumorima limfnog te gastrointestinalnog sustava (62). Dobro je poznata i moguća anafilaksija na krvne derivatne jer ti bolesnici mogu razviti anti-IgA protutijela razreda IgE i IgG. Budući da se tegobe u bolesnika s nedostatkom IgA javljaju u različitoj dobi, svakog roditelja koji ima dijete s nedostatkom IgA treba savjetovati o mogućim rizicima za razvoj drugih bolesti i iste pravovremeno dijagnosticirati te liječiti. Povremena klinička i laboratorijska kao i sva druga potrebna dopunska obrada bolesnika nužna je posebno u bolesnika koji imaju moguća obilježja drugih poremećaja imunosti (npr. hiper IgM sindrom, ataksija-teleangiektazija, kronična mukokutana kandidijaza, hipoplazija hrskavice i kose).

Snižena serumska koncentracija IgA nije nužno odraz primarnog poremećaja imunosti pa se tako opisuje u djece s TORCH-infekcijama te kao posljedica uzimanja nekih lijekova (najčešće penicilamina i fenitoina) (40).

IMUNOGLOBULIN E

Povišeni serumski IgE

Najčešća indikacija za određivanje IgE u pedijatrijskoj praksi je u djece sa sumnjom na alergijsku bolest. Nije nadmet ponovo naglasiti da nalaz za dob normalne koncentracije IgE ne isključuje alergiju posredovanu tim protutijelom. U onih u kojih se nađe povišeni IgE (>200 kU/L), najčešće se alergološkom obradom nastoji pronaći senzibilizacija na određeni alergen. Osobito je važno imati na umu da se značajno povišene koncentracije IgE mogu naći i u parazitarim infekcijama, primarnim poremećajima imunostava sa ili bez poremećaja razvoja timusa (npr. Wiskott-Aldrich, Netherton, Omenn, Job ili ostali hiper IgE sindromi, X-vezani sindrom imunodisregulacije-poliendokrinopatije-enteropatije), malignim bolestima, kao i u nekim autoimunostim bolestima (npr. nodoznom poliarteritisu) (65-67).

Sniženi serumski IgE

Sniženje koncentracije IgE ispod 2 IU/mL u bolesnika u kojih su svi ostali imunoglobulinski razredi kao i potklase IgG u koncentracijama primjerenima dobi uredni, nazivamo selektivnim nedostatkom IgE (68). U najvećeg broja djece radi se samo o nalazu, a ne i jasno definiranom poremećaju. U dijela tih bolesnika opisane su učestalije infekcije dišnog sustava, kronični umor i muskuoloskeletalne tegobe (69). Uzimajući u obzir razvojne osobitosti imunostava u djece, sinteza IgE doseže vrijednosti kao u odraslih nakon desete godine života pa je dijagnoza odgođena (20). Kao i u slučaju svih drugih poremećaja sinteze imunoglobulina, i ovdje je potrebno praćenje kako bi se s vremenom isključio primarni poremećaj imunosti od kojih su najčešći nedostatak podrazreda IgG i obična varijabilna imunodeficijencija.

U praksi se sniženi IgE ipak najčešće nađe u djece koja imaju patološke koncentracije ostalih imunoglobulinskih razreda u sklopu dobro definiranih poremećaja imunosti kao što su različite agamaglobulinemije ili hipogamaglobulinemije, ataksija-teleangiektazija i obična varijabilna imunodeficijencija (3).

ZAKLJUČAK

Bez obzira na bolest ili poremećaj koji smo povezali s poremećajem serumskih imunoglobulina u određenog djeteta nije uvijek posve jasno što nam je činiti. Dijagnostički postupak, osobito ako je riječ o rijetkim bolestima, može biti i dugotrajan, a ponekad i nedostupan ili neuspješan. U svih bolesnika u kojih postoji značajno sniženje serumskog IgG <3,5 g/L i tegobe (najčešće infekcije) mora se razmotriti potreba za davanjem imunoglobulina (70). S obzirom na težinu tegoba, prvenstveno je potrebno otkriti one s teškim primarnim poremećajima imunosti te se ta obrada ne smije odlagati. Povećana incidencija infekcija u rano doba života bez jasno dokazanog primarnog poremećaja imunosti obično zahtijeva samo pravilnu indikaciju za liječenje antibioticima. U dijela djece nepohađanje kolektiva do dobi kada očekujemo razvoj većine funkcija imunostava (oko pete godine života) dostatno je za kontrolu infekcija. Ne smije se zaboraviti niti redovito cijepjenje kako cjepivima u obveznom kalendaru cijepjenja tako i cijepljenjem protiv gripe i pneumokoka. Cijepjenje cjepivima koja sadrže atenuirane žive uzročnike kontraindicirano je u one djece u koje se sumnja na teži poremećaj imunosti. Osim infekcija, djeca s poremećajem imunoglobulina mogu se prezentirati i drugim tegobama kao što su autoimunostne tegobe, limfadenopatija, hepatomegalija ili splenomegalija koje nužno ne moraju biti prisutne na početku praćenja nego se mogu razviti i naknadno pa je potrebno redovito praćenje djece u intervalima koji ne bi smjeli biti dulji od šest mjeseci (71). Budući da su sekundarni uzroci poremećaja imunoglobulina značajno češći, u najvećeg broja djece liječenjem primarnog poremećaja ili otklanjanjem čimbenika koji je doveo do poremećaja sinteze, potrošnje ili gubitka imunoglobulina mogu se ponovo uspostaviti njihove normalne vrijednosti.

LITERATURA

1. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011; 127: 810-6.

2. Batinić D. Laboratorijska dijagnostika imunodeficijenjskih sindroma. *Paediatr Croat* 2005; 49 (1): 39-47.

3. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA i sur. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94 (1): 1-63.

4. Mak TW, Saunders ME. The Immune Response: Basic and Clinical Principles. 1. izd. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2006; 94.

5. Ehrenstein MR, Notley CA. The importance of natural IgM: scavenger, protector and regulator. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 778-86.

6. Nimmerjahn F, Ravetch JV. FcγRs in health and disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011; 350: 105-25.

7. Macpherson AJ, Geuking MB, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD. The habitat, double life, citizenship, and forgetfulness of IgA. *Immunol Rev* 2012; 245: 132-46.

8. Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 69-74.

9. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 2000; 55: 688-97.

10. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 24: 3365-9.

11. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 985646.

12. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 715-25.

13. Fleisher TA, Blesing JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1197-209.

14. Kutukculer N, Karaca NE, Demircioglu O, Aksu G. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 167-73.

15. Weintraub A. Immunology of bacterial polysaccharide antigens. *Carbohydrate Research* 2003; 338: 2539-47.

16. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001; 21: 303-9.

17. Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A. Maintenance of serum antibody levels. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 367-86.

18. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein

electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005; 71: 105-12.

19. Gunn LV, Nechyba C. *Harriet Lane Handbook: A Manual for Pediatric House Officers*. 16. izd. Philadelphia: Mosby, 2000; 312.

20. Buckley CE 3rd, Dorsey FC. Serum immunoglobulin levels throughout the life-span of healthy man. *Ann Intern Med* 1971; 75: 673-82.

21. Dodig S, Richter D, Benko B, Zivčić J, Raos M, Nogalo B, Cepelak I, Dodig M. Cut-off values for total serum immunoglobulin E between non-atopic and atopic children in north-west Croatia. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 639-47.

22. Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 18-29.

23. Deorari AK, Broor S, Maitreyi RS, Agarwal D, Kumar H, Paul VK, Singh M. Incidence, clinical spectrum, and outcome of intrauterine infections in neonates. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 155-9.

24. Chaturvedi P, Desai PC. Cord and maternal serum IgM in IUGR babies. *Indian Pediatr* 1989; 26: 660-4.

25. Balogh Z, Merétey K, Falus A, Bozsóky S. Serological abnormalities in juvenile chronic arthritis: a review of 46 cases. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 129-34.

26. Duarte-Rey C, Bogdanos DP, Leung PS, Anaya JM, Gershwin ME. IgM predominance in autoimmune disease: Genetics and gender. *Autoimmun Rev* (u tisku) 2011.

27. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010; 149: 167-80.

28. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsy EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 717-30.

29. Makay B, Unsal E, Anal O, Güneş D, Men S, Cakmakçi H, Ozer E. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in a patient with selective immunoglobulin M deficiency. *Rheumatol Int* 2009; 29: 811-5.

30. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 291-8.

31. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, Coustan-Smith E, Howard V, Campana D. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 199-227.

32. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpuch M, Grateau G, Ravet N. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1597-600.

33. Kovacs L, Hlavatá A, Baldovič M, Paulovícova E, Dallos T, Fehérvizyová Z, Kadasi L. Elevated immunoglobulin D levels in children with PFAPA syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 743-6.

34. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A i sur. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1823-32.

35. Litzman J, Ward AM, Wild G et al. Serum IgD levels in children under investigation for and with defined immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 54-8.

36. Chen K, Cerutti A. The function and regulation of immunoglobulin D. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 345-52.

37. Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C. *Cassidy's Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6. izd. Philadelphia: Saunders, 2011; 438.

38. Samson M, Audia S, Lakomy D, Bonnotte B, Tavernier C, Ornetti P. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 241-5.

39. Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. *J Immunotoxicol* 2008; 5: 227-34.

40. Driessen G, van der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 693-702.

41. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol* 2006; 26: 7-11.

42. Bukowska-Straková K, Kowalczyk D, Baran J, Siedlar M, Kobylarz K, Zembala M. The B-cell compartment in the peripheral blood of children with different types of primary humoral immunodeficiency. *Pediatr Res* 2009; 66: 28-34.

43. Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 18-29.

44. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 693-8.

45. Castro AP, Redmershi MG, Pastorino AC, de Paz JA, Fomin AB, Jacob CM. Secondary hypogammaglobulinemia after use of carbamazepine: case report and review. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2001; 56: 189-92.

46. Onigbanjo MT, Orange JS, Perez EE, Sullivan KE. Hypogammaglobulinemia in a pediatric tertiary care setting. *Clin Immunol* 2007; 125: 52-9.

47. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 356-60.

48. Blejter J, Weller S, Pace R, Cusumano H, Giambini D. Autoimmune pancreatitis: an adolescent case and review of literature. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1368-72.
49. Mannion M, Cron RQ. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011; 9: 1.
50. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011; 51: 13-20.
51. Read GF, Williams PE. Evaluation of assays of serum IgG subclasses and IgG antigen-specific antibodies in the investigation of recurrent infection. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 326-9.
52. Pan Q, Hammarström L. Molecular basis of IgG subclass deficiency. *Immunol Rev* 2000; 178: 99-110.
53. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004; 111: 93-7.
54. Aucouturier P, Bremard-Oury C, Griscelli C, Berthier M, Preud'homme JL. Serum IgG subclass deficiency in ataxia-telangiectasia. *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 392-6.
55. Aucouturier P, Lacombe C, Bremard C, Lebranchu Y, Seligmann M, Griscelli C, Preud'Homme JL. Serum IgG subclass levels in patients with primary immunodeficiency syndromes or abnormal susceptibility to infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 51: 22-37.
56. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 374-7.
57. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 344-50.
58. Gonzalez-Quintela A, Alende R, Gude F i sur. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 42-50.
59. Nonoyama S, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 430-7.
60. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 725-33.
61. Klasen IS, Göertz JH, van de Wiel GA, Weemaes CM, van der Meer JW, Drenth JP. Hyperimmunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 58-61.
62. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30: 10-6.
63. Conley ME. Genetics of hypogammaglobulinemia: what do we really know? *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 466-71.
64. Haimila K, Einarsdottir E, de Kauwe A i sur. The shared CTLA4-ICOS risk locus in celiac disease, IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Genes Immun* 2009; 10: 151-61.
65. Amarasekera M. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 12-5.
66. Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1054-62.
67. Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations of hyper IgE syndromes. *Dis Markers* 2010; 29: 123-30.
68. Unsworth DJ, Virgo PF, Lock RJ. Immunoglobulin E deficiency: a forgotten clue pointing to possible immunodeficiency? *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 459-61.
69. Smith JK, Krishnaswamy GH, Dykes R, Reynolds S, Berk SL. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 313-8.
70. Richter D. Terapijska primjena polivalentnog humanog imunoglobulina u dječjoj dobi. *Paediatr Croat* 2005; 49 (1): 162-8.
71. Chinen J, Anmuth D, Franklin AR, Shearer WT. Long-term follow-up of patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 795-7.

Summary

STRATEGY FOR EVALUATION OF IMMUNOGLOBULIN DISTURBANCE IN CHILDREN

A. Gagro

The finding of abnormal concentrations of serum immunoglobulins in children is rarely seen in clinical practice. Knowledge of the physiological characteristics of the development of humoral immunity in children is a prerequisite for proper interpretation of this finding. Taking into account the mechanism of secretion of immunoglobulin in primary and secondary immune reaction, all immunoglobulin classes need to be analysed. Interpretation of the immunoglobulin concentrations should include both the absolute value and selective increase or decrease of one or more types of immunoglobulin classes. Although the majority of children has secondary immunoglobulin disturbance, it is necessary to distinguish those who require further, sometimes even urgent, diagnosis and/or treatment based initially on patient's history, findings in clinical status and general condition of a child.

Descriptors: IgM, IgD, IgG, IgA, IgG, IgG SUBLASSES, CHILDREN

Primljeno/Received: 25. 1. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 2. 4. 2012.