

Atopiás dermatitis és csecsemőkori átmeneti hypogammaglobulinaemia

Atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia of infancy

HARANGI FERENC DR.¹, FOGARASY ANITA DR.², NYUL ZOLTÁN DR.³

Tolna Megyei Balassa János Kórház, Gyermekosztály¹,
PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika², Pécs,
PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika³, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A gyermekkori atopiás dermatitis (AD) az esetek 60%-ában egy éves kor előtt, a legsúlyosabb formákban már az első élethónapokban kezdődik. Néhány ritkábban előforduló kongenitális immundeficienciának vezető tünete az AD, míg a gyakrabban jelentkező csecsemőkori átmeneti hypogammaglobulinaemiában (THI) az esetek 80%-ában lehet jelen a bőrfolyamat. A szerzők 12 (8 fiú, 4 lány) súlyos AD-es csecsemőt követtek nyomon a hypogammaglobulinaemia megszűnéséig. A hypogammaglobulinaemia diagnózisa 5-10 hónapos korban (átlag: 6,6 hó) született meg, az IgG érték 0,95-2,19 g/l (átlag: 1,64 g/l) volt. 7 betegben az IgE érték normális (<40 IU/ml), 5 betegben emelkedett, 110-1432 IU/ml (átlag: 206 IU/ml) volt, a nutrióv-specifikus IgE meghatározás mind az 5 csecsemőben táplálékallergiát igazolt. A lokális gyulladáscsökkentő és hidratáló terápia mellett az ételallergiás betegekben tejmentes diétát és nagymértékben hidrolizált vagy aminosav alapú gyógytápszeres táplálást alkalmaztak. A kezelések hatására a bőrtünetek javulását, ezzel párhuzamosan az IgG értékek emelkedését tapasztalták, és ezek után a THI diagnózisát állapíthatták meg. 24-30 hónapos nyomon követés után megállapították, hogy a csecsemőkori súlyos AD-ben és a THI-ben a megfelelő lokális kenőcsös és diéta kezelése hatására a bőrtünetek fokozatosan javulnak, vagy teljesen megszűnnek, ezzel párhuzamosan a betegek IgG szintje emelkedik és normalizálódik.

Kulcsszavak:
csecsemőkor - atopiás dermatitis -
hypogammaglobulinaemia

SUMMARY

Up to sixty percent of atopic dermatitis (AD) present during infancy, the onset of the most severe forms may be as early as the first months of life. While some rare primary immunodeficiency may manifest with AD, it is more commonly, in up to 80%, seen in transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI). In this case series, the authors present the follow up of 12 infants (8 boys and 4 girls) with THI and severe AD from the diagnosis to the resolution of the hypogammaglobulinemia. Hypogammaglobulinemia was diagnosed at the age of 5-10 months (mean: 6,6), IgG levels were 0,95-2,19 g/l (mean: 1,64 g/l). IgE was normal (<40 IU/ml) in 7 patients, elevated (110-1432 IU/ml, mean: 206 IU/ml) in 5 infants. Those patients who were examined later specific IgE test had been performed. In addition to local anti-inflammatory and hydrating therapy administered by each infants, those with food allergy received milk-free diet or extensively hydrolyzed formula. Parallel to the improvement of dermatological symptoms, IgG levels increased, which confirmed the diagnosis of THI. This observational study provides further evidence, that in patients with AD and THI the improvement or resolution of the dermatitis resulted by an adequate topical treatment and dietary therapy accompanied by the elevation or normalization of the IgG levels.

Key words:
infancy - atopic dermatitis -
hypogammaglobulinemia

Az atopiás dermatitis (AD) krónikus, recidiváló, gyulladásos bőrbetegség, amely általában gyermekkorban, legtöbbször az első életévben kezdődik, száraz vagy nedvedző, hyperaemiás, infiltrált plakkokkal, erős viszketéssel,

igen gyakran a bőr excoriatiojával, ritkábban felülfertőződéssel. A legsúlyosabb esetekben a bőrtünetek már az első élethetekben, hónapokban megjelennek, és első sorban az arcra, hajás fejbőrre, a végtagok laterális és fe-

Páciens (sorszám)	Nem	AD kezdete (hónap)	Első vérvizsgálat (hónap)	Se IgG (g/l)	Se IgE (IU/ml)	Eo arány (%)	Thr-szám (G/l)
1*	fiú	1,5	6	1,42	342	18,0	860
2	fiú	2	5,5	0,95	1432	13,2	925
3	fiú	2	7	1,84	<40	1,2	345
4	fiú	2,5	6	2,00	<40	2,4	420
5**	fiú	3	8	1,11	<10	2,5	386
6*	fiú	1,5	5	1,41	<10	8,6	426
7	fiú	2	7	2,19	240	6,8	378
8 ⁺	fiú	0,5	3	1,03	110	29,4	719
9	lány	2	6	1,61	348	17,1	298
10	lány	3,5	9	2,10	<10	2,8	265
11	lány	2	9,5	1,90	<10	2,0	348
12*	lány	1,5	8	2,14	<40	1,5	390

* IgA-hiány (<0,12 g/l) **IgA- és IgM-hiány (<0,12 g/l és <0,20 g/l) ⁺ hypoproteinaemia (39,5 g/l) és hypalbuminaemia (30,7 g/l)

1. táblázat

A 12 AD-es beteg adatai és laboratóriumi eredményei

szító felszínére lokalizálódnak. Az AD néhány ritkán előforduló kongenitális immundefektusnak is vezető tünete lehet, nevezetesen a Hyper-IgE, az Omenn és a Wiskott-Aldrich szindrómának (1-3). Hogy ezen tünetegyütteseket időben felfedezhessük és kezelhessük, a korai kezdetű csecsemőkori AD-ben indokolt a szérum immunglobulinok vizsgálata.

Születést követően a szérum immunglobulin G (IgG) szint normális esetben fokozatosan csökken, mivel a placentán keresztül az újszülött keringésébe jutott maternalis IgG katabolizálódik, ugyanakkor a csecsemő immunglobulin képzése csak lassú ütemben, fokozatosan indul meg, és emiatt 3-6 hónapos korban fiziológias hypogammaglobulinaemia alakul ki. Amennyiben ez a hypogammaglobulinaemiás állapot időben jobban kitolódik, és az IgG érték 6-12 hónapos életkorban az immunglobulin A (IgA) és immunglobulin M (IgM) értékkel együtt vagy anélkül 2 standard deviációval kisebb az életkornak megfelelő átlagértéknél, akkor csecsemőkori átmeneti hypogammaglobulinaemiáról (THI – transient hypogammaglobulinemia of infancy) beszélünk (4-7). THI-ban a vakcinációt követő ellenanyag válasz normális, ennek ellenőrzésével a többi primér immundefektus kizárható. Olyan diagnosztikai teszt nem létezik, melynek segítségével tisztázhatnánk, hogy vajon átmeneti hypogammaglobulinaemiáról van-e szó vagy sem, a diagnózis mindig csak retrospektíven állapítható meg. A THI immundefektus nem ritka (0,1-1,0:1000 élve születés), fiúkban gyakoribb, általában 2-6 éves korra megszűnik, fennállása idején gyakoribbak a felső légúti infekciók, elsősorban otitis media, sinusitis, ritkábban pneumonia (8). Több közlemény is foglalkozott a THI és az atopiás betegségek kapcsolatával; a megfigyelések szerint a hypogammaglobulinaemia megszűnésével párhuzamosan a betegek AD-re jellemző bőrtünetei is regrediálnak (8-10).

Közleményünkben 12 súlyos AD-ben szenvedő hypogammaglobulinaemiás beteg kórlefolásáról számolunk

be azzal a szándékkal, hogy felhívjuk a figyelmet a korai életkorban kezdődő, súlyos AD és a THI közötti összefüggésre, és ezzel elősegítsük az ilyen betegek korrekt kivizsgálását, kezelését.

Beteganyag, módszer

2008. július 1. és 2012. június 30. között a Tolna Megyei Balassa János Kórház Gyermekosztályán 12 súlyos csecsemőkori AD-es és hypogammaglobulinaemias beteg (8 fiú, 4 lány) vizsgálatát, kezelését kezdtük el, és követtük nyomon kórlefolásukat. A vizsgálatban résztvevők ekcémás bőrtünetei 0,5-3,5 hónapos korban kezdődtek (átlag: 2 hó), az első gyermekbőrgyógyászati vizsgálat 2-5 hónapos korban, az első mintavétel szérum IgG, IgA, IgM, IgE, vérkép, protein- és albuminszint meghatározásra 3-9,5 hónapos korban (átlag: 6,6 hó) történt (1. táblázat). Más típusú immundeficiencia valamennyi esetben kizárható volt, ennek megerősítése érdekében 3 betegben a rutin immunglobulin meghatározáson kívül tetanus és Hib vakcinációt követő ellenanyagválasz vizsgálatokat, 2 betegben pedig flow cytometriával lymphocytá subpopulatio meghatározást végeztünk. A vizsgálatban részt vevő betegeink intravénás immunglobulin (IVIG) terápiában nem részesültek.

Eredmények

Az első észleléskor a betegek ekcémás bőrtünetei súlyosak voltak, a SCORAD-értékek 44-58 között (átlag: 51). Az IgG értékek az első vizsgálat alkalmával 0,95-2,19 g/l között (átlag: 1,64 g/l) voltak (normális érték: 2,7-11,8 g/l). 11 betegben 12-30 hónapon belül az IgG érték normalizálódását észleltük, 1 beteg (5. sz.) 36 hónap eltelte után is hypogammaglobulinaemiás volt. Az alacsony szérum IgG érték (<1,5 g/l) miatt 3 gyermekben (1. sz., 5. sz., 6. sz.) tetanus és Hib vakcinációt követő ellenanyagválasz vizsgálat történt, mind a 3 esetben normális ellenanyagválasszal. Az IgA és IgM értékek is minden esetben az életkori átlag alatt voltak (IgA: 0,15-0,41 g/l között, átlag: 0,32 g/l; IgM: 0,21-0,78 g/l között, átlag: 0,43 g/l), 4 esetben (1. sz., 5. sz., 6. sz., 12. sz.) IgA nem volt kimutatható, 1 esetben (6. sz.) pedig IgM sem.

Páciens (sorszám)	Nem	I. vérvizsgálat (hó)	II.	III.	IgE (IU/ml)	Nutritív spec. IgE (pozitív)	Inhalatív spec. IgE
1	fiú	6	22	40	342 910 680	tej, tojás, búza, rozs tej, tojás, búza, rozs, hal, olajos magvak	negatív
2	fiú	5,5	24	40	1432 312 38	tej, tojás, olajos magvak tej, tojás, olajos magvak negatív	negatív
7	fiú	7	36		240 <40	tej negatív	negatív
8	fiú	3	21		110 215	tej tej	negatív
9	lány	6	34	58	348 422 927	tej tej, tojás, burgonya, zeller tej	parlagfű, kutya

2. táblázat

Az 5 emelkedett IgE-vel rendelkező AD-s beteg allergológiai eredményei

Az IgE érték 5 esetben (1. sz., 2. sz., 7. sz., 8. sz., 9. sz.) volt emelkedett, 110-1432 IU/ml között (átlag: 206 IU/ml), 7-ben pedig normális (<40 IU/ml). Az 5 emelkedett IgE értékkel rendelkező betegben eosinophiliát észleltünk (6,8%-29,4% között), akikben nutritív-specifikus IgE vizsgálattal minden esetben tejfehérje pozitivitást, 3 esetben (1. sz., 2. sz., 9. sz.) ezen felül tojásfehérje és/vagy olajos magvak pozitivitást állapítottunk meg (2. táblázat). Az IgE emelkedést nem mutató 7 csecsemő közül csupán egy esetben (6. sz.) észleltünk eosinophiliát (8,6%), a nutritív-specifikus IgE meghatározás minden esetben negatív eredményt adott. A legmagasabb eosinophiliát (29,4%) mutató emelkedett IgE-vel rendelkező beteg (8. sz.) hypoproteinaemiás (Se-öfe: 39,5 g/l) és hypalbuminaemiás (Se-albumin: 30,7 g/l) is volt (az ő esetében a tervezett vakcinációt követő ellenanyagválasz vizsgálat technikai nehézségek miatt elmaradt). Az emelkedett IgE értékkel rendelkezők csoportjában 2 beteg (2. sz., 7. sz.) hypogammaglobulinaemiája és ételallergiája 24 hónapon belül megszűnt; 3 betegben (1. sz., 8. sz., 9. sz.) a hypogammaglobulinaemia megszűnése ellenére változatlanul magas IgE érték állt fenn és ételallergiájuk is megmaradt; 1 betegben (9. sz.) inhalatív specifikus IgE vizsgálattal is pozitivitást találtunk, akinél időközben asztmára jellemző légúti panaszok is jelentkeztek. A normális IgE-vel rendelkező csoportba tartozók közül 1 betegnél (5. sz.) 1,5 év eltelté után IgE emelkedést (124 IU/ml) észleltünk, de a nutritív és az inhalatív specifikus IgE vizsgálatok negatívak voltak, klinikailag tünet- és panaszmentes maradt.

A fehérvérsejtszám mind a 12 esetben normális volt. Az emelkedett IgE-s csoport 3 betegében (1. sz., 2. sz., 8. sz.) magas thrombocytaszámot regisztráltunk (719, 860, 925 G/l), ami a későbbiekben spontán normalizálódott. 2 betegben (2. sz., 5. sz.) flow cytometriával a lymphocytá subpopulációk vizsgálata történt, az egyik esetben (5. sz.)

alacsonyabb B-sejt aránnyal, aminek következménye lehet a csökkent immunglobulin képzés.

Az AD klinikai tüneteinek kezelése során azonos stratégiát folytattunk: füröztetéshez Ung. Hydrophilicum non-ionicom vagy fürdőolaj, lokális desinficiáló ecseteléshez 1%-os Merbromin oldat, lokális gyulladáscsökkentéshez higított szteroid kenőcs (mometason furoat vagy metylprednisolon aceponat vagy fluticason propionat), 2 éves életkor után tacrolimus kenőcs és különböző hidratáló emollientek használata. Ételallergia esetén diétát (főleg tejfehérje- és/vagy tojásfehérje-mentes) is rendeltünk az ételallergia megszűnéséig. Szisztémás antibiotikum kezelést kizárólag interkurrens bakteriális fertőzés (felső légúti Streptococcus infekció, vagy Staphylococcus aureus okozta bőrfertőzés) esetén alkalmaztunk, ez mind a 12 betegben 1-3 alkalommal előfordult. 1 betegben (6. sz.) eczema herpeticum miatt szisztémás antivirális kezelést folytattunk. Az említetteknel súlyosabb fertőzés egyik betegben sem jelentkezett.

Az egységesen alkalmazott lokális és diétás kezelés mellett általában az AD fokozatos javulását észleltük, néhány beteg esetében látványos, gyors tünetmentesedéssel, sok esetben átmeneti exacerbációkkal – főleg infekciók, esetleg diétahiba kapcsán. 2 tejfehérje allergiás csecsemőben (2. sz., 7. sz.) nem volt elegendő a nagymértékben hidrolizált gyógytápszer adása, hanem átmenetileg aminosav alapú tápszeres táplálásra kellett áttérni, amit 1 éves életkorig folytattunk. A 12 AD-es és THI-s betegünk közül 11-ben a hypogammaglobulinaemia megszűnésével vagy teljes tünetmentesedéssel, vagy lényeges klinikai javulást észleltünk. A 3 jelenleg is ételallergiás gyermek (1. sz., 2. sz., 9. sz.) ekcémás bőrtünete változó intenzitásúak, egyikük (9. sz.) 3 éves kortól asztmás megbetegedés miatt rendszeres inhalációs gyulladáscsökkentő és hörgőtágító kezelést is igényel; egy másik beteg (1. sz.) influenza vakcináció kapcsán

anaphylaxiás reakción esett át, jelenleg is szigorú diétát kell tartania. A 36 hónapos nyomon követés után is súlyos klinikai tünetekkel bajlódó kisgyermek (6. sz.) IgE szintje mindig normális volt, nutritív-specifikus IgE eredménye negatív, hypogammaglobulinaemiája 15 hónapja megszűnt, ugyanakkor a kiterjedt, erős viszketéssel járó ekcémás folyamata miatt jelenleg cyclosporin kezelésben részesül, 3 hónap eltelte után biztató javulással. A 12 beteg közül csupán egynél (5. sz.) áll fenn 36 hónap eltelte után is hypogammaglobulinaemia már kissé emelkedő IgG, IgA és IgM értékekkel, ugyanakkor bőre teljesen tünetmentes, komolyabb infekciója nem volt.

Megbeszélés

A THI legtöbb esetben 3 éves korra, legkésőbb 5-6 éves korra megszűnik. Az ilyen egyéneknél általában gyakrabban zajlanak felsőlégtúti és gasztrointesztinális infekciók, nem ritka az AD, az ételallergia és későbbi életkorban az asztma. Az eddigi megfigyelések szerint minél korábban és minél súlyosabb tünetekkel kezdődik az AD, annál nagyobb a valószínűsége az ételallergia kialakulásának (11), és a háttérben a THI fennállásának (8), de beszámoltak ételallergia nélkül zajló súlyos AD-es és THI-s gyermekekről is, akik furcsa módon emelkedett IgE értékekkel rendelkeztek (10). Beteganyagunkban a súlyos AD-es és THI-s csecsemők közel felében észleltünk emelkedett IgE értéket, akik valamennyien ételallergiások is voltak, és tartós diétát igényeltek, talán ezzel összefüggésben a nyomon követés során a klinikai javulásuk mérsékeltebb volt. A normális IgE-vel rendelkezők csoportjában egy kivételtől eltekintve minden beteg 24 hónapon belül gyógyult, hypogammaglobulinaemiájuk megszűnt, ők a kezelésük során diétát nem igényeltek.

A THI-ban az immundeficiencia mechanizmusa nem tisztázott. Mivel a gyermekek „kinövik” ezt az immundeficienciát, feltételezhető a THI-s csecsemők és kisgyermek immunológia érési zavara, ami a CD4+ T sejtszám csökkenésben, a CD19+ B sejtszám és sejtarány növekedésben, az antigén prezentáló sejtek és az antitest képzés zavarában nyilvánul meg (9, 10, 12). Korábbi tanulmányok felvetik, hogy a hypogammaglobulinaemia kialakulásában a gasztrointesztinális traktuson vagy a bőrön át történő IgG vesztés játszhat szerepet, mely az allergiás gyulladás okozta bélnyálkahártya és bőr károsodása következtében jön létre (13). Egyik betegünk esetében a súlyos AD-es tünetek hetekig tartó nedvedzéssel jártak az arcon és a végtagok feszítő felszínén, ami albumin és IgG vesztéssel járhatott, nagy valószínűséggel a gyulladt bélnyálkahártyán át is, kifejezett hypoproteinaemiát, hypalbuminaemiát és hypogammaglobulinaemiát eredményezve. Ettől az esetünktől eltekintve, a többi betegünkben ez a mechanizmus nem játszhatott szerepet a THI kialakulásában, sokkal inkább a nem kielégítő IgG képzés feltéte-

lezhető. Bizonyára csak további vizsgálatok tisztázhatják azt a kérdést, hogy vajon az AD okozta bőr- és szisztémás hatások eredménye a hypogammaglobulinaemia, vagy éppen fordítva, a hypogammaglobulinaemia következtében jön létre a súlyos AD.

A korai életkorban jelentkező súlyos AD a legtöbb esetben hypogammaglobulinaemiához és/vagy táplálékallergiához csatlakozik. Mielőtt hiábavaló kezelési próbálkozásokba bonyolódnánk, törekedjünk a beteg minél teljesebb kivizsgálására, éljünk az allergológiai és immunológiai vizsgálati lehetőségekkel, mert sok esetben ezek segítségével megfelelő támpontot kaphatunk a beteg kezelési tervének kialakításához és a súlyos betegség hosszabb távú prognózisához (14).

IRODALOM

1. Grimbacher B., Holland S. M., Puck J. M.: Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* (2005) 203, 244-250.
2. Villa A., Notarangelo L. D., Roifman C. M.: Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* (2008) 122, 1082-1086.
3. Ochs H. D., Thrasher A. J.: The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* (2006) 117, 725-738.
4. Kilic S. S., Tezcan I., Sanal Ö. és mtsai.: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Internal* (2000) 42, 647-650.
5. Doğu F., İkinciogulları A., Babacan Emel.: Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turkish J Pediatr* (2004) 46, 120-124.
6. Karaca N. E., Aksu G., Gulez N. és mtsai.: New laboratory findings in Turkish patient with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Iran J Allergy Asthma Immunol* (2010) 9, 237-243.
7. Ji-hong Q., Jian-xing Z., Xiao-dong Z., Tong-xin T.: Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy. *Chinese Med J* (2009) 122, 1877-1883.
8. Walker A. M., Kemp A. S., Hill D. J., Shelton M. J.: Features of transient hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* (1994) 70, 183-186.
9. Yasuno T., Yamasaki A., Maeda Y. és mtsai.: Atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia of infancy improved simultaneously. *Pediatr Internal* (2007) 49, 406-408.
10. Wang A. S., Liang M. L., Schneider L. C.: Severe atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia in children. *Pediatr Dermatol* (2012) 29, 73-78.
11. Bergmann M. M., Cabet J.-C., Boguniewicz M., Eigenmann P. A.: Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 1, 22-28.
12. Dorsey M. J., Orange J. S.: Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2006) 97, 590-595.
13. Nomura I., Katsunuma T., Tomikawa M. és mtsai.: Hypoproteinaemia in severe childhood atopic dermatitis a serious complication. *Pediatr Allergy Immunol* (2002) 13, 287-294.
14. Réthy L. A.: Gyermekkori allergiadiagnosztika – A 2013-as evidencia alapú EAAC ajánlás újdonságai. II. rész: Szerv- és tünet-specifikus diagnosztika. *Gyermekegyógyászat* (2014) 65, 244-251.

Érkezett: 2014. 09. 03.

Közlésre elfogadva: 2014. 10. 28.