

Tranzientní hypogamaglobulinemie v dětství

MUDr. Jiří Bufka^{1,2}, MUDr. Eva Sládková¹, MUDr. Martin Liška, Ph.D.³, MUDr. Veronika Schwarzová¹,
prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.¹

¹Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

²Oddělení revmatologie dětí a dospělých, Fakultní nemocnice Motol, Praha

³Ústav imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

Tranzientní hypogamaglobulinemie je poměrně častá primární protilátková imunodeficiencie kojenců a batolat se širokým klinickým obrazem. Patofyziologickým podkladem je opožděný nástup tvorby vlastních imunoglobulinů, resultující v přechodný pokles sérové koncentrace IgG u kojence. THI většinou spontánně odezní ve věku 2 až 6 let. V laboratoři dominuje snížená sérová koncentrace IgG (ev. i IgA a IgM) při normálním zastoupení B-lymfocytů. V diferenciální diagnostice zvažujeme i jiné imunodeficiencie. Velmi důležitá je mezioborová spolupráce.

Klíčová slova: THI, etiopatogeneze, klinické hodnocení, diferenciální diagnostika, léčba.

Transient hypogammaglobulinemia of infancy

Transient hypogammaglobulinemia is a relatively common primary antibody immunodeficiency in infants and toddlers with a wide clinical picture. The pathophysiological basis is a delayed onset of the production of own immunoglobulins, resulting in a temporary decrease in serum IgG concentration in the infant. THI usually resolves spontaneously between the ages of 2 and 6 years. In the laboratory, a reduced serum IgG concentration (possibly also IgA and IgM) dominates with a normal representation of B-lymphocytes. In the differential diagnosis, we also consider other immunodeficiencies. Interdisciplinary cooperation is very important.

Key words: THI, etiopathogenesis, clinical evaluation, differential diagnosis, treatment.

Úvod

Tranzientní hypogamaglobulinemie v dětství (THI) je primární protilátková imunodeficiencie způsobená opožděným nástupem tvorby vlastních imunoglobulinů, resultující v přechodný pokles sérové koncentrace imunoglobulinu G (IgG). Onemocnění začíná nejčastěji mezi 5. a 24. měsícem věku dítěte, jelikož pokles hladiny mateřských IgG není následován adekvátní tvorbou vlastních protilátek. THI většinou spontánně odezní ve věku 2 až 6 let (1).

Fyziologicky je IgG u plodu produkovan v nízkých hladinách, proto hraje významnou roli transplacentární přenos mateřských IgG protilátek na plod. IgG je jediná třída protilátek, která prochází placentární bariérou. Přejchod je zprostředkovan receptorem FcRn

exprimovaným na syncytiotrofoblastových buňkách placenty. Dle dostupných dat přenos IgG závisí na hladinách celkového IgG a specifických protilátek u matky, gestačním věku, integritě placenty, podtřídě IgG a povaze antigenu (lepší přenos u thymus dependentní odpovědi) (2). Tyto mechanismy představují základ pro imunizační strategie matek zaměřené na ochranu novorozenců proti novorozeneckým a kojeneckým infekčním chorobám.

Při narození je sérová koncentrace IgG dítěte o 5–10% vyšší než u matky a postupně pokračuje další vlastní tvorba nejen IgG, ale i imunoglobulinů dalších izotypů. K eliminaci mateřských IgG z organismu dítěte dochází mezi 3.–6. měsícem. Již v prenatálním 6. měsíci začne plod produkovat vlastní IgG a sérové

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2025;26(1):24-26

<https://doi.org/10.36290/ped.2025.005>

Článek přijat redakcí: 21. 10. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 1. 2025

MUDr. Jiří Bufka

bufkaj@gmail.com

koncentrace se postupně zvyšují na očekávanou hodnotu kolem 6. měsíce věku kojence. Tento proces se překrývá s klesajícími hladinami mateřského IgG (3, 4).

V případech THI zůstávají hladiny IgG u kojenců po 6 měsících věku nižší až o dvě směrodatné odchylky (-2SD). Klinicky může být THI charakterizováno častějšími bakteriálními infekcemi, velmi často je ale bez příznaků. V laboratorii dominuje snížená sérová koncentrace IgG (ev. i IgA a IgM) při normálním zastoupení B-lymfocytů.

THI postihuje více mužské pohlaví, v poměru 2:1. Léčebně využíváme u symptomatických pacientů antibiotika ev. substituční imunoglobulinovou terapii (1, 3, 5).

Pokud nedojde ke spontánní úpravě, zvážujeme jiné imunodeficiencie, například **běžnou variabilní imunodeficienci** (*Common variable immunodeficiency*, CVID) nebo **Bruto-**

Obr. 1. Kožní manifestace u 5měsíčního kojence s THI (Foto archiv autora)



Obr. 2. Kožní manifestace a neprospívání u 9měsíčního kojence (FTT ve 2 složkách – délka, hmotnost) (Foto archiv autora)



novu agamaglobulinemii (*X-linked agammaglobulinemia*, XLA), kde je významné snížení hladin imunoglobulinů (IgG, ev. IgM, IgA) až o více než dvě směrodatné odchylky (-2SD). U XLA je zejména výrazná hypo- až agamaglobulinemie, chybí B-lymfocyty.

Etiologie

Přesná příčina THI v dětství není známa. Existuje několik teorií, které vycházejí z genetické predispozice pro imunodeficienci, potlačení vlastní produkce imunoglobulinů mateřskými protilátkami, a v neposlední řadě v poruše funkce T-buněk vedoucí ke snížené syntéze protilátek B-buňkami.

Pacienti s THI mají často normální počet B-lymfocytů, ale přechodně narušenou funkci T-lymfocytů spojenou se syntézou imunoglobulinů v rámci správné imunitní reakce mezi B- a T-buňkami.

Klinické příznaky (tabulka 1)

Většina dětí s THI je zcela asymptomatických, část pacientů se nejčastěji prezentuje běžnými infekcemi horních a dolních cest dýchacích, dále kožními příznaky – dermatitidy, pyodermity apod. (Obr. 1), ev. se u nich může rozvinout obraz alergického ekvivalentu, včetně potravinových alergií. Často můžeme

Tab. 1. Možná klinická manifestace imunodeficiency

- atopická dermatitis
- pyodermis
- rekurentní abscesy
- opakované konjunktivitidy
- aftózní stomatitidy
- sinusitidy
- otitis media acuta
- rekurentní tonzilitidy
- pneumonie
- bronchiektazie
- neprospívání (*failure to thrive – FTT*)
- průjem
- bakteriémie, sepse
- meningitida
- artritida
- mykotické infekce

pozorovat neprospívání a gastrointestinální příznaky (Obr. 2). Mezi závažnější projevy patří gastroenteritida, infekce močových cest a invazivní infekce (1, 5).

Paraklinická vyšetření (1, 2, 6)

V rámci **laboratorní diagnostiky** u symptomatických pacientů je nutné vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, sedimentace, C-reaktivního proteinu, dále vyšetření základních izotypů imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM, IgE) a vyšetření lymfocytů pomocí průtokové cytometrie. Na základě anamnézy, fyzikálního vyšetření a diferenciální diagnostiky můžeme rozšířit laboratorní vyšetření, často ve spolupráci s imunology (tabulka 2).

Tab. 2. Příklady laboratorního vyšetření u THI

Základní vyšetření:

Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem včetně retikulocytů
Sedimentace, C-reaktivní protein
Vyšetření základních imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM, IgE)
Zjištění hodnoty specifických protilátek*
Ledvinné funkce
Jaterní transaminázy

Rozšířené vyšetření výběrově při diferenciální diagnostice klinických obtíží:

Vyšetření buněčné imunity

- celkový počet lymfocytů
- T-lymfocyty (CD3, CD4 a CD8)
- CD4/CD8, CD16/56, CD3/HLA-DR
- kvantitativní hodnocení B-buněk: hladiny CD19, CD20, CD21

Fagocytóza a test oxidativního vzplanutí

Vyšetřování T- a B-lymfocytů je nutné v rámci diferenciální diagnostiky jiné imunodeficiency, samotná funkce T- a B-lymfocytů není při THI alterována

Vyšetření na alergie I. typu – celkové IgE a základní směs potravin fx5 (bílek, mléko, pšenice, rýže, sója, arašidy), ev. dle anamnézy základní alergenů tx9 (olše, bříza, líska, dub, vrba), gx3 (tomka, jilek, bojíněk, žito, medyněk), mx1 (*Penicillium not.*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Alternaria*), kočka, pes)

Vyloučení infekční příčiny klinické manifestace – bakteriální (kultivace), virová (zjm. EBV, CMV)

Vyšetření funkce štítné žlázy včetně protilátek (TSH, fT4, aTPO, aTG)

Doplnění vyšetření laktát dehydrogenázy, kreatin kinázy, celkové bílkoviny, albuminu, prealbuminu, amoniaku, kyseliny močové, ferritinu, autoprotilátky – ANF, ENA screening, ANCA, jaterní profil, tkáňová transglutamináza, výběrově v rámci diferenciální diagnostické rozvahy

*Zjištění hodnoty specifických protilátek je vhodné u dětí se započatým základním očkovacím kalendářem, event. doplňkovou pneumokokovou vakcínou, aby byla jasně ověřena schopnost vakcinační odpovědi

Tab. 3. Diferenciálně diagnostická charakteristika imunodeficitů v dětském věku

Imunodeficit	protilátkový	buněčný a kombinovaný	komplementový	fagocytární
Příznaky	časté infekce horních i dolních cest dýchacích, otitidy, artritidy	infekce dolních cest dýchacích, průjmky, dermatitidy, neprosplávání	pyogenní infekce, otoky, systémový lupus erythematosus	omfalitida, pyodermis, lymfadenitis, tonsilitis, abscesy, osteomyelitida
První manifestace	po 5. měsíci věku až do dospělosti	od narození, nejpozději do cca 2 let	v dětství i dospělosti	po narození, v dětství
Nejčastější původce zánětlivých projevů	opouzdřené mikroby, enteroviry	viry, mykobakterie, plísňe, pneumocysty	<i>Neisseria</i> sp., <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus</i> sp., enterobakterie, plísňe
Příklad klinické jednotky	CVID, XLA	SCID	deficity jednotlivých složek komplementu, hereditární angioedém	LAD syndrom, neutropenie, chronická granulomatózní choroba

CVID – Common variable immunodeficiency, XLA – X-linked agammaglobulinemia, SCID – Severe combined immunodeficiency, LAD – leukocyte adhesion deficiency syndrom

Diagnóza THI je stanovena po vyloučení jiných příčin hypogamaglobulinemie, zásadní je vyloučení závažných vrozených poruch imunity (tabulka 3). Definitivní diagnózu THI často stanovíme až retrospektivně u pacientů s normalizací hladin IgG a ústupem klinických příznaků (obvykle mezi 2. a 4. rokem života) (3).

Kromě laboratoře doplňujeme na základě klinického obrazu **zobrazovací vyšetření**. V případě opakovaných respiračních infekcí v první řadě RTG plic, mediastinu, při GIT potížích a neprosplávání dále sonografické vyšetření břicha. Výběrově na základě pečlivého uvážení další rozšířenější vyšetření (CT sken, PET/CT, MR, PET/MRI).

Terapie THI (1)

Antibiotická léčba interkurentních infekcí, event. profylaktická antibiotická terapie je žádoucí pouze v případě klinických příznaků hypogamaglobulinemie, tj. opakovaných těžkých bakteriálních infekcí. U pacientů, u kterých se navzdory antibiotické léčbě rozvinou závažné život ohrožující infekce nebo recidi-

Imunologické okénko

CD3 – znak všech T-lymfocytů, komplex bílkovin spojený s receptorem T-lymfocytů, kdy **CD3** přenáší informaci o reakci s antigenem intracelulárně
CD4 – znak T_H -lymfocytů (pomocných T-lymfocytů), napomáhá při rozeznávání antigenu receptorem
CD8 – znak T_C -lymfocytů (cytotoxických T-lymfocytů), napomáhá při rozeznávání antigenu receptorem
CD16 – přítomný na monocitech či NK buňkách, umožňuje přilnutí k místu s navázanou protilátkou (receptor pro Fc část molekul protilátek)
CD56 + CD16 – NK buňky představují menšinu všech NK buněk v krvi – postrádají expresi imunoglobulinových receptorů a v souladu s tím nevykazují ani silnou cytotoxicitu zprostředkovanou buňkami, ani cytotoxicitu zprostředkovanou buňkami závislou na protilátkách (ADCC), ale jsou silnými producenty cytokinů, převážně IFN- γ , čímž spojují vrozený a získaný imunitní systém
CD19, CD20 – typické znaky B-lymfocytů
HLA-DR – jedná se o molekulu HLA II. třídy, které se nacházejí na buňkách předkládajících cizí antigeny (makrofágy, dendritické buňky, Langerhansovy buňky, lymfocyty B) pomocným **CD4+** T-lymfocytům

vující infekce dýchacích cest, je indikována krátkodobá substituční léčba protilátkami ve formě intravenózního imunoglobulinu (IVIG) nebo i subkutánního imunoglobulinu. Podané imunoglobuliny přechodně zkreslují všechny sérologické testy, včetně sledování vakcinační odpovědi, proto je vhodné znát hodnoty specifických protilátek u dětí se započatým základním očkovacím kalendářem, event. doplňkovou pneumokokovou vakcínou, aby byla jasně ověřená schopnost vakcinační odpovědi před případným podáním imunoglobulinů.

V případě alergických projevů využíváme antihistaminika, topické ev. celkové kortikosteroidy. Očkování včetně pneumokokové vakcíny je u dětí s THI žádoucí.

V případě opakovaných zánětů středního ucha konzultujeme ORL lékaře ke zvážení zavedení stipul (gromet).

Závěr

V případech těžké THI v kojeneckém věku je nezbytná mezioborová spolupráce pediatra, klinického imunologa a alergologa, dermatologa, mikrobiologa a infektologa.

LITERATURA

1. Bellutti Enders F, Conti F, Candotti F, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. Rev Med Suisse. 2017; 13(557):739-742.
2. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Clin Dev Immunol. 2012; 2012:985646. doi: 10.1155/2012/985646. Epub 2011 Oct 1. PMID: 22235228; PMCID: PMC3251916.
3. Siemińska I, Rutkowska-Zapała M, Bukowska-Strakova K,

- et al. The level of myeloid-derived suppressor cells positively correlates with regulatory T cells in the blood of children with transient hypogammaglobulinaemia of infancy. Cent Eur J Immunol. 2018;43(4):413-420.
4. Dancis J, Osborn JJ, Kunz HW. Studies of immunology of the newborn infant, IV: Antibody formation in the premature infant Pediatrics. 1953;12:151-157.
5. Keles S, Artac H, Kara R, et al. Transient hypogammaglobu-

- linemia and unclassified hypogammaglobulinemia: similarities and differences. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(5):843-851. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01010.x. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20609138.
6. Justiz-Vaillant AA, Hoyte T, Davis N, et al. A Systematic Review of the Clinical Diagnosis of Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. Children (Basel). 2023;10(8):1358. doi: 10.3390/children10081358. PMID: 37628357; PMCID: PMC10453633.