



Dojenče s hipogamaglobulinemijom

Infant with hypogammaglobulinemia

Marta Navratil^{1,2}

¹Zavod za pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Ključne riječi

DOJENČE; HIPOGAMAGLOBULINEMIJA;
IMUNOGLOBULINI; PRIROĐENE IMUNODEFIICIJENCIJE

Keywords

INFANT; HYPOGAMMAGLOBULINEMIA;
IMMUNOGLOBULINS; PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

SAŽETAK. Dojenče s recidivnim respiratornim infekcijama čest je problem u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi, što zbog nejasne definicije zdravog dojenčeta, što zbog mogućih ozbiljnih osnovnih bolesti, ali i složene dijagnostičke obrade koja često zahtijeva savjetovanje s pedijatrijskim alergologom i kliničkim imunologom. Simptomi i klinički znakovi nerijetko su nedostadni za postavljanje ispravne dijagnoze, a razine imunoglobulina su dobro različite uz široki raspon normalnih vrijednosti. Diferencijalno dijagnostički, simptomatska hipogamaglobulinemija u dojenčeta može biti rana manifestacija primarne imunodeficiencije, posljedica odgođenog sazrijevanja normalnog stvaranja imunoglobulina, posljedica gubitka imunoglobulina zbog druge bolesti ili jatrogeno potisnute proizvodnje. Cilj je ovog rada dati primarnom pedijatru pregled mogućih uzroka hipogamaglobulinemije u dojenačkoj dobi i pomoći u rješavanju dijagnostičkih dvojbi, a ponajprije prepoznati slučajeve primarne imunodeficiencije i sekundarne hipogamaglobulinemije koji zahtijevaju daljnju obradu i liječenje.

SUMMARY. Infants with recurrent respiratory infections are a common problem in everyday pediatric practice, which is due to the unclear definition of a healthy infant, possible serious underlying diseases, and complex diagnostic work-up that often requires consultation with a pediatric allergist and clinical immunologist. Symptoms and clinical signs are often insufficient to make a correct diagnosis, and immunoglobulin levels vary by age with a wide range of normal values. Differential diagnosis, symptomatic hypogammaglobulinemia in infants can be an early manifestation of primary immunodeficiency, a consequence of delayed maturation of normal immunoglobulin production, a consequence of immunoglobulin loss due to another disease or iatrogenically suppressed production. The aim of this work is to give the primary pediatrician an overview of the possible causes of hypogammaglobulinemia in infancy and to help solve diagnostic doubts, and especially to recognize cases of primary immunodeficiency and secondary hypogammaglobulinemia that require further processing and treatment.

Imunosni sustav čini kompleksna mreža organa, stanica i molekula koje surađuju kako bi štitile organizam od patogena poput bakterija, virusa, gljivica i drugih stranih molekula (antigena). Razlikujemo dvije vrste imunosti: nespecifičnu, prirodenu imunost, koja čini prvu liniju obrane i postoji već prije kontakta s uzročnicima bolesti, te stečenu imunost, koja se sastoji od antigenski aktiviranih imunosnih reakcija stanične i humoralne imunosti. Stanična imunost posredovana je T-stanicama dok je humoralna imunost posredovana B-stanicama (proizvodnjom protutijela).¹ Imunoglobulini (Ig) ili protutijela glavne su izvršne sastavnice humoralnoga imunosnog sustava i sposobni su prepoznati strane antigene, pokrenuti biološki odgovor i neutralizirati / ukloniti klicu (strani antigen) iz izvanstanične tekućine, s površine kože i sluznica.² Imunoglobulini se dijele u pet razreda – IgA, IgM, IgD, IgG i IgE, a proizvode ih plazma stanice. IgA se nalazi na površini sluznica i u izlučevinama poput sline i majčinog mlijeka te pruža zaštitu od toksina i mikroba. IgM je prvi imunoglobulin izražen tijekom razvoja B-limfocita, povezan je s primarnim imunosnim od-

govorom i često se koristi za dijagnosticiranje akutne izloženosti nekom imunogenu. IgD protutijelo nalazi se u serumu u vrlo niskim razinama, a funkcija mu još nije razjašnjena budući da nije poznato sudjeluje li u glavnim efektorskim mehanizmima protutijela. IgE je veoma potentno protutijelo, povezano s alergijskim reakcijama kao i odgovorom na infekcije metazoarnim parazitima. IgG je glavno protutijelo imunosnog odgovora i ujedno jedino protutijelo koje prolazi posteljicu zahvaljujući aktivnom prijenosu putem IgG receptora na stanicama sinciotrofoblasta – fetalnog dijela posteljice koji je u dodiru s majčinom krvi. Supklase IgG₁ i IgG₃ pretežno se stvaraju u odgovoru na proteinske antigene, dok su IgG₂ i IgG₄ povezani s polisaharidnim antigenima.³ IgA i IgM protutijela ne prolaze

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. prim. Marta Navratil, dr. med.; <https://orcid.org/0000-0001-6479-1962>
Zavod za pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb;
Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku,
Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek; e-mail: marta.navratil@gmail.com

posteljicu i nalaz tih protutijela na fetalnoj strani smatra se endogenom fetalnom proizvodnjom.⁴

Prijenos protutijela od majke na dijete ima ključnu imunostnu ulogu u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi dok novorođenče ne uspije stvoriti vlastita protutijela na antigene iz okoliša. Ovaj prijenos majčinih IgG protutijela (nastalih kao odgovor na prethodne infekcije ili cijepljenje) počinje tijekom drugog tromjesečja trudnoće, a vrhunac doseže u trećem tromjesečju. Novorođenče počinje stvarati protutijela odmah po porodu u kontaktu s novim antigenom i klicama okoliša, no radi se o primarnim imunostnim reakcijama koje su spore (tri dana do pojave prvih IgM i 8 – 10 dana do pojave IgG te 15 – 18 dana do vrhunca razine IgG). U dobi od otprilike tri mjeseca dojenče stvara dovoljno imunoglobulina da nadomjesti katabolizam transplacentnih majčinih protutijela.^{5–6} Neposredno prije tog trenutka dojenče zapada u tzv. „fiziološku“ ili prolaznu hipogamaglobulinemiju (*hypogammaglobulinaemia transitoria*). Ukupna razina IgG (pomiješani ostatci majčinih protutijela i novostvorenih djetetovih protutijela) ne bi smjela biti ispod 3,5 – 4,0 g/L. U mljezivu (kolostrumu) prisutna je znatno veća koncentracija bjelančevina (oko 4 – 5 g/L) u odnosu na zrelo mlijeko (oko 1,0 – 1,2 g/L), a gotovo sav taj višak otpada na majčina IgA protutijela. Dojena djeca na taj način pasivno stječu otpornost na klice iz okoliša koje dolaze na dišne (ždrijelo) i crijevne sluzničke površine.⁷

Hipogamaglobulinemija u dojenačkoj dobi označava smanjenje razine imunoglobulina (protutijela) u krvi novorođenčeta ili male djece. Niska razina IgG protutijela, prije svega IgG₂ i IgG₄ razreda, predisponira infekcije inkapsuliranim uzročnicima kao što su *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*.⁸

Razlikujemo tri glavna uzroka hipogamaglobulinemije u dojenačkoj dobi:⁹

1. Smanjeni transplacentni prijenos i smanjena proizvodnja protutijela
2. Povećani gubitci zbog bolesti izvan imunostnog sustava
3. Lijekovima posredovana hipogamaglobulinemija.

Poremećaj prijenosa i proizvodnje protutijela

Nakon rođenja, razine majčinog IgG-a brzo opadaju i serumske razine ukupnog IgG-a padaju na najnižu razinu u dobi od tri do šest mjeseci kada vlastita proizvodnja IgG-a kod dojenčeta nije još kvantitativno dostatna da nadomjesti majčin. Ovaj slijed događaja prihvaćen je kao fiziološka hipogamaglobulinemija uz uvjet da je IgG najmanje 3,5 g/L i da dojenče ne dobiva teške infekcije.¹⁰

Kako se prijelaz majčinih imunoglobulina djetetu kroz posteljicu najvećim dijelom odvija tijekom trećeg

trimestra, nedonoščad, osobito ona rođena prije 32. tjedna gestacije, imaju niske razine IgG-a sve dok ne dođe do zamaha endogene proizvodnje između tri i šest mjeseci života. Hipogamaglobulinemija nedonoščeta obično se spontano ispravi u dobi od šest do dvanaest mjeseci bez težih posljedica.¹¹

Produženom prolaznom hipogamaglobulinemijom smatra se produljenje fiziološki sniženih vrijednosti IgG protutijela, sa ili bez sniženja IgA ili IgM protutijela, nakon tri do šest mjeseci života. Ovo stanje može potrajati i do dobi od četiri godine, a dijagnoza se najčešće postavlja *a posteriori* kada dođe do normalizacije razine IgG protutijela. Specifična protutijela na cijepljenje ili preboljele infekcije kod djece s produženom prolaznom hipogamaglobulinemijom uredna su ili se normaliziraju povlačenjem hipogamaglobulinemije.^{12–13} Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze nasljedne humoralne primarne imunodeficiencije koje obilježava neadekvatan specifični odgovor na cijepljenje, npr. obična varijabilna imunodeficiencija (engl. *common variable immunodeficiency*, CVID), spolno vezana ili autosomna recesivna agamaglobulinemija (engl. *X-linked agammaglobulinemia*, XLA, i *autosomal recessive agammaglobulinemia*, ARA). Primovakcinacija u pravilu završava u dobi od šest mjeseci pa je već tada moguće iskoristiti specifičnu serologiju na antigene iz cjepiva (npr. anti-HBs) kao parametar razlikovanja prolazne od nasljednih hipogamaglobulinemija.¹⁴ Hipogamaglobulinemija povezana sa smanjenim brojem perifernih B-stanica, abnormalnom staničnom imunosti i sindromskim značajkama isključena je iz definicije produžene prolazne hipogamaglobulinemije. Kod djece s produženom prolaznom hipogamaglobulinemijom i učestalim i/ili ozbiljnim infekcijama može se razmotriti antibiotska profilaksa i supstitucija imunoglobulina.¹⁵

Konačno, u podlozi dojenačke hipogamaglobulinemije mogu stajati i prirođeni poremećaji imunosti – čisto humoralni, pretežito humoralni i kombinirani. Bolesnici s nedostatkom protutijela obično se prezentiraju recidivnim otitisima, sinuitisima, pneumonijama ili konjunktivitisima i piodermijama prouzročnim inkapsuliranim bakterijama i, nerijetko, nepotpunim odgovorom na liječenje antibioticima. Izdvojeni nedostatak IgA je najčešća humoralna imunodeficiencija koja se javlja učestalošću od 1/333 do 1/16.000 osoba u različitim rasama.¹⁰ Bolesnici s nedostatkom IgA imaju u prosjeku povećanu incidenciju infekcija gornjih dišnih putova, crijevnih infekcija (*Giardia lamblia*, *Salmonella*, *Campylobacter*), alergija i autoimunostnih bolesti. Međutim, velik broj pojedinaca s izdvojenim nedostatkom IgA ostaje asimptomatski i nema ni učestalih niti težih infekcija.⁷ Kod dojenčadi i male djece s hipogamaglobulinemijom (obično IgG

TABLICA – TABLE 1. VRIJEDNOSTI IMUNOGLOBULINA / IMMUNOGLOBULIN LEVELS

Dob / Age	IgG (g/L)	IgM (g/L)	IgA (g/L)	IgE (internacionalne jedinice/mL / international units/mL) ^[1]
Krv iz pupkovine (donošeno novorođenče) / Core blood (term)	11,21 (6,36–16,06)	0,13 (0,063–0,25)	0,023 (0,014–0,036)	0,22 (0,04–1,28)
1 mjesec / 1 month	5,03 (2,51–9,06)	0,45 (0,2–0,87)	0,13 (0,013–0,53)	
6 tjedana / 6 weeks				0,69 (0,08–6,12)
2 mjeseca / 2 months	3,65 (2,06–6,01)	0,46 (0,17–1,05)	0,15 (0,028–0,47)	
3 mjeseca / 3 months	3,34 (1,76–5,81)	0,49 (0,24–0,89)	0,17 (0,046–0,46)	0,82 (0,18–3,76)
4 mjeseca / 4 months	3,43 (1,96–5,58)	0,55 (0,27–1,01)	0,23 (0,044–0,73)	
5 mjeseci / 5 months	4,03 (1,72–8,14)	0,62 (0,33–1,08)	0,31 (0,081–0,84)	
6 mjeseci / 6 months	4,07 (2,15–7,04)	0,62 (0,35–1,02)	0,25 (0,081–0,68)	2,68 (0,44–16,3)
7 do 9 mjeseci / 7 to 9 months	4,75 (2,17–9,04)	0,80 (0,34–1,26)	0,36 (0,11–0,90)	2,36 (0,76–7,31)
10 do 12 mjeseci / 10 to 12 months	5,94 (2,94–10,69)	0,82 (0,41–1,49)	0,40 (0,16–0,84)	
1 godina / 1 year	6,79 (3,45–12,13)	0,93 (0,43–1,73)	0,44 (0,14–1,06)	3,49 (0,80–15,2)

Legenda / Legend: IgG – imunoglobulin G / immunoglobulin G; IgM – imunoglobulin M / immunoglobulin M; IgA – imunoglobulin A / immunoglobulin A; IgE – imunoglobulin E / immunoglobulin E

Izvor / From: Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin Allergy. 1976;6:51.

< 2,0 g/L) i neadekvatnim specifičnim humoralnim odgovorom (odsutnost specifičnih protutijela – bilo na cjepne antigene, bilo prirodna protutijela, npr. izohemagutini), smanjeni broj B-stanica (< 2% CD19+ stanica u perifernoj krvi) govori u prilog spolno vezane ili autosomno recesivne agamaglobulinemije, dok normalan broj perifernih B-limfocita upućuje na CVID (hipogamaglobulinemija u CVID-u je blaža nego kod nasljedne agamaglobulinemije)^{7,15} (tablica 2). U kliničkom nalazu bolesnika s agamaglobulinemijom upadljivi su hipoplazija krajnika, koji su do 80% sastavljeni od B-limfocita, i neopipljivi ili sitni limfni čvorovi, dok kod bolesnika s CVID-om treba tragati za autoimunskim manifestacijama. Kod dojenčadi s niskim IgG i IgA protutijelima, normalnom ili povišenom razinom IgM protutijela i odsutnim specifičnim humoralnim odgovorom treba posumnjati na hiper-IgM (HIGM) sindrom (normalan broj B-stanica i T-stanica). Najčešći oblik je spolno vezan (XHIGM). Dijagnoza se potvrđuje nalazom mutacije u genu za CD40L (CD154), dok je utvrđivanje ekspresije CD40L na T-limfocitima manje pouzdano zbog varijanti antigenski pozitivnih, a funkcijski defektnih mutacija. Postoje autosomno recesivni oblici HIGM zbog mutacija u u genima za CD40, AICDA, UNG s određenim specifičnostima kliničke slike u odnosu na XHIGM.¹⁰ Hipogamaglobulinemija može biti značajka T-stanične imunodeficijencije jer su T-limfociti ključni za razvoj i maturaciju B-limfocita. Najjednostavnije je pogledati ukupni broj limfocita u običnoj krvnoj slici, u kojoj se kao limfociti broje T, B i NK stanice (dob < 2 g.: norm. > 3000 / μ L; dob \geq 2 g.: norm. > 2000 / μ L) i,

u slučaju limfopenije, posumnjati na nedostatak limfocita T koji čine najmanje 70% perifernih limfocita.⁷

Zbog uočene hipogamaglobulinemije u dojenačkoj dobi često se odgađa cijepjenje. Zato je potrebno utvrditi kvalitativnu sposobnost imunosne reakcije dokazom stvaranja specifičnih protutijela (izohemaglutinini, uredna reakcija na HBs antigen u cjepivu ili utvrditi neki drugi specifični titar protutijela na bolest ili cjepivo koje je dijete primilo). Nikako ne valja naslijepo poletjeti u nadomještanje polivalentnim humanim intravenskim imunoglobulinom (IVIG) jer time se kompromitira kalendar cijepjenja i brojna se cjepiva moraju odgoditi na barem tri (mrtva cjepiva) do najmanje devet mjeseci (atenuirano cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i crljenke) od infuzije IVIG-a.⁷

Hipogamaglobulinemija u ranoj dojenačkoj dobi može biti posljedica neliječene majčine primarne¹⁶ ili jatrogene hipogamaglobulinemije.¹⁷ Imunosupresivni lijekovi u majke koji mogu sekundarno kompromitirati perinatalnu imunost uključuju: rituksimab (monoklonsko protutijelo na CD20 molekulu na B-limfocitima), purinske antagoniste – azatioprin, CAR-T terapiju (terapija T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorom, engl. *chimeric antigen receptor T-cell therapy* – CAR-T), imatinib, mikofenolat-mofetil, ciklofosamid, glukokortikosteroide i antiepileptike.¹⁷

Povećani gubitci imunoglobulina

Hipogamaglobulinemija u dojenčeta može biti posljedica gubitka imunoglobulina kroz probavni sustav, limfni sustav, bubrege ili kožu.

TABLICA 2. SAŽETAK LABORATORIJSKIH NALAZA U DIJAGNOSTICI NEDOSTATKA PROTUTIJELA
TABLE 2. SUMMARY OF LABORATORY FINDINGS IN THE DIAGNOSIS OF ANTIBODY DEFICIENCIES

IgG	IgA	IgM	Supklase IgG / IgG subclass	Odgovor na cjeviva / Vaccine response	B-stanice / B cells	Dijagnoza / Diagnosis
N	N	N	N	Nizak / Low	N	SAD
N	N	N	≥1 Snižene / Low	Nizak* / Low*	N	IgGSD
N	Odsutan / Absent	N	N	N ili nizak* / N or low*	N	SIgA
N	Odsutan / Absent	N	≥1 Snižene / Low	Nizak / Low	N	SIgA +IgGSD
Nizak / Low	N	N		N*	N	Sekundarna, nedefinirana ili PH** / Possible secondary, unspecified, or transient hypogammaglobulinemia**
Nizak / Low	N ili nizak / N or low	N ili nizak / N or low		N	N ili nizak / N or low	Nespecificirana ili PH / Unspecified or transient hypogammaglobulinemia
Nizak / Low	Nizak / Low	N ili visok / N or high		Nizak / Low	N	HIGM
Nizak / Low	Nizak / Low	N ili nizak / N or low		Nizak*** / Low***	N ili nizak / N or low	CVID, moguće i THI / CVID, possible transient hypogammaglobulinemia
Odsutan / Absent	Odsutan / Absent	Odsutan / Absent			Odsutan / Absent	Agamaglobulinemija ili teški CVID**** / Agammaglobulinemia or severe CVID****

Legenda / Legend: N – uredna vrijednost / normal value, SAD – specifični nedostatak protutijela / Specific antibody deficiency, IgGSD – deficit supklasa IgG / IgG subclass deficiency, SIgA – selektivni nedostatak IgA / Selective IgA deficiency, PH/THI – prolazna hipogamaglobulinemija / Transient hypogammaglobulinemia of infancy, CVID – obična varijabilna imunodeficijencija / Common variable immunodeficiency, HIGM – hiper IgM sindrom / Hyper-IgM syndrome

* Odgovor na polisaharidne antigene / Usually refers to polysaccharide response

** Isključiti sekundarne hipogamaglobulinemije – provjeriti serumske totalne proteine i albumine / In this circumstance it is useful to measure serum total protein and/or albumin levels; if low, this is consistent with secondary hypogammaglobulinemia

*** Odgovor na proteinske i/ili polisaharidne antigene / Protein and/or polysaccharide response

**** Provjeriti staničnu imunost i isključiti kombinirane imunodeficijencije / Cellular immunity should be evaluated as indicated by other clinical features but is often worth considering when significant impairment of humoral immunity is observed because it could be a component of a CID

Izvor / From: Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT i sur. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186.

Enteropatija s gubitkom proteina (u nas se uvriježilo engleski naziv *protein losing enteropathy*, PLE) sindrom je koji se javlja kada gubitci albumina u gastrointestinalnom traktu premašuju proizvodni kapacitet jetre. S obzirom na neselektivni karakter prelijevanja serumskih proteina u lumen probavne cijevi, gube se proteini s velikom molekularnom masom pa tako i imunoglobulini.^{18–19} PLE se može javiti u različitim kliničkim stanjima: 1) primarni erozivni/ulcerozni gastrointestinalni poremećaji (npr. upalne bolesti crijeva, erozivni ezofagitis i gastritis, pseudomembranozni kolitis); 2) neerozivni/neulcerozni gastrointestinalni poremećaji (npr. alergijska gastroenteropatija, eozinofilni gastroenteritis, reumatske bolesti); 3) poremećaji koji uzrokuju povećan intersticijski tlak ili limfnu opstrukciju (primarne i sekundarne crijevne limfangiektazije). Primarna intestinalna limfangiektazija (PIL) rijedak je probavni poremećaj karakteriziran abnor-

malno proširenim limfnim žilama koje opskrbljuju sluznicu tankog crijeva.²⁰ Dijagnoza se obično postavi prije treće godine života. Etiološki razlikujemo sporadične i genetski uzorokovane (abnormalna aktivacija komplementa zbog gubitka funkcije CD55 gena [engl. *complement decay-accelerating factor*] ili poremećaj metabolizma lipida zbog gubitka funkcije DGAT1 [engl. *diacylglycerol acyl transferase*] gena) slučajeve.^{21–22} Najčešći uzroci sekundarne intestinalne limfangiektazije su venoopstruktivni i uključuju srčane bolesti s venskom stazom (zapuštene srčane greške s L-D spojem, hipoplastično lijevo srce s operacijom po Fontanu, itd.) ili povećanje retroperitonealnih limfnih čvorova s pritiskom na abdominalni venski povrat zbog malignih bolesti, odnosno utjecaja kemoterapijskih, infektivnih ili toksičnih noksija.^{23–24} Simptomi i znakovi PLE-a uključuju proljev, periferne edeme, bol u trbuhu i ascites, pleuralni izljev, perikardijalni izljev,

niski rast i smanjenu gustoću kostiju. Glavni laboratorijski nalazi jesu snižene serumske koncentracije albumina, imunoglobulina A, G i M, fibrinogena, kolesterola, transferina i ceruloplazmina.^{25–26} Dijagnoza gastroenteropatije s gubitkom proteina postavlja se nalazom povećanog klirensa alfa-1 antitripsina u stolici.²⁷ Liječenje podrazumijeva dijetetske mjere za poboljšanje prehrane i liječenje osnovne bolesti. Glavno uporište dijetetske terapije jest dijeta s niskim udjelom masti, a visokim udjelom bjelančevina i triglicerida srednjih lanaca (engl. *medium chain triglyceride*, MCT).²⁸ Kod bolesnika s primarnim limfangiektazijama i nedostatkom CD55, liječenje ekulizumabom dovodi do poboljšanja laboratorijskih (albumini) i kliničkih parametara (proljevi).^{29–30} Postoje podatci o korisnosti nadomještanja imunoglobulina u liječenju sekundarne hipogamaglobulinemije kod bolesnika s PLE-om. Hipogamaglobulinemija i limfocitopenija u bolesnika s PLE-om različite su težine i ekspresije. Ovi kvantitativni imunski nedostaci mahom su očiti, ali posljedice nisu sasvim jasne: iako postoje izvješća o slučajevima koja upućuju na korelaciju između hipogamaglobulinemije i porasta oportunističkih infekcija, ovo opažanje nije dosljedno. Bolesti tipično povezane s limfocitopenijom nisu opažene, čak ni u bolesnika s niskim brojem CD4+.^{31–32} Iako postoje prikazi bolesnika koji sugeriraju poboljšanje sekundarne hipogamaglobulinemije tijekom susptitucije IVIG-a, ovi bolesnici u pravilu rijetko doživljavaju klinički značajne infekcije i ne zahtijevaju rutnski antibiotsku profilaksu ili supstituciju IVIG-a.¹⁸

Imunoglobulini se mogu gubiti kroz bubrege kod bolesnika s neselektivnim nefrotskim sindromom ili bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Mogući uzroci hipogamaglobulinemije kod dojenčadi na kroničnoj dijalizi jesu gubitak imunoglobulina u dijalizat, pothranjenost zbog bubrežne disfunkcije i uremija koja za posljedicu ima disfunkcionalne T-stanice ili B-stanice i manjak proizvodnje imunoglobulina.^{33–34} U nefrotskom sindromu (NS) hipogamaglobulinemija se pripisuje općem gubitku proteina u urinu i disfunkciji imunskog sustava (poremećena sinteza IgG-a). Kod blagog NS-a dolazi do gubitka samo IgG protutijela, dok kod težeg NS-a zbog kompromitirane filtracije dolazi do gubitka i IgA i IgM protutijela.^{35–36} Nadomjesni IVIG gubi se urinom jednako kao i vlastiti i za sada nema jasnih dokaza u prilog rutinskog nadomještanja u bolesnika s NS-om i sekundarnom hipogamaglobulinemijom.¹⁸

U novije vrijeme kao ozbiljan problem zapažen je gubitak proteina u dojenčadi s teškim atopijskim dermatitisom (engl. *severe protein loss in atopic dermatitis*, SPLAD).³⁷ Osim što imunoglobulini mogu biti sniženi, dojenčad s teškim atopijskim dermatitisom mogu imati neadekvatan odgovor na cijepljenje zbog masiv-

nog gubitka volumena izvanstanične tekućine kroz kožne lezije.³⁸ Liječenje podrazumijeva agresivno lokalno liječenje atopijskog dermatitisa i supstituciju imunoglobulina do poboljšanja kožnog statusa.³⁹

Jatrogeni uzroci gubitka imunoglobulina mogu biti posljedicom ponavljanih plazmafereza, velikih gubitka krvi u traumi ili operaciji, ili pak višestrukog uzorkovanja krvi u nedonoščadi.²³

Izravno uništenje i supresija imunoglobulina

Sekundarnu hipogamaglobulinemiju može uzrokovati nekoliko lijekova. 12 – 56% odraslih bolesnika na dugoročnoj terapiji kortikosteroidima ili na terapiji visokim dozama kortikosteroida ima hipogamaglobulinemiju koja je najvjerojatnije posljedica supresije limfocita (prvenstveno snižena CD4 stanica) i posljednog smanjenja proizvodnje imunoglobulina. IgG je jače pogođen nego IgA i IgM protutijela. Međutim, bolesnici sa sekundarnom hipogamaglobulinemijom zbog kortikosteroida nemaju učestalije niti teže infekcije, jer je specifična imunost očuvana (mjerena npr. titrom protutijela na cjepivo protiv tetanusa, hepatitisa B, pneumokoka ili influence). Rutinsko praćenje razine imunoglobulina kod ovih bolesnika ne preporučuje se.¹⁸

Antiepileptici poput fenitoina, karbamazepina i levotirecetama mogu prouzročiti hipogamaglobulinemiju, ali je mehanizam nastanka hipogamaglobulinemije nepoznat.¹⁸

Sekundarna hipogamaglobulinemija s većim rizikom infekcije javlja se kao posljedica terapije usmjerene na depleciju B-limfocita (engl. *B-cell targeted therapies*, BCTT). Sve je više prikaza pedijatrijskih bolesnika sa sekundarnom hipogamaglobulinemijom zbog terapije rituksimabom koja se nadoknađuje IVIG-om. Kod bolesnika kod kojih se planira BCTT preporučuje se odrediti razinu IgG-a u serumu kao i broj B-limfocita u perifernoj krvi prije i nakon započinjanja liječenja. Nakon liječenja rituksimabom broj limfocita počinje se oporavljati nakon šest mjeseci i oporavi se otprilike za dvanaest mjeseci od završetka liječenja.¹⁸

Dijagnostička obrada i liječenje hipogamaglobulinemije

Prije upuštanja u dijagnostičku obradu dojenčeta sa sumnjom na poremećaj imunosti važno je definirati broj infekcija kod zdravog dojenčeta. Prosječno dijete ima četiri do osam respiratornih infekcija godišnje.^{40–42} Dojenčad i mala djeca koja imaju ograničen kontakt s osobama izvan svoje uže obitelji oboljevaju od samo jedne ili dvije infekcije godišnje. Dojenčad koja ima stariju braću i sestre ili pohađaju jaslice mogu imati i deset do dvanaest infekcija godišnje. Prosječno traja-

TABLICA 3. DESET ZNAKOVA KOJI UPUĆUJU NA PRIMARNU IMUNODEFICIJENCIJU

TABLICA 3. TEN WARNING SIGNS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

1.	Četiri ili više infekcija srednjeg uha godišnje / ≥ 4 ear infections in one year
2.	Dva ili više teških sinusitisa godišnje / ≥ 2 serious sinus infections in one year
3.	Dvije ili više pneumonija godišnje / ≥ 2 pneumonias in one year
4.	Rekurentni duboki apscesi kože ili unutarnjih organa / Recurrent, deep skin or organ abscesses
5.	Perzistentni soor usta ili gljivične infekcije kože / Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin
6.	Dvije ili više teških ili duboko ukorijenjenih infekcija, uključujući sepsu / ≥ 2 deep-seated infections including septicemia
7.	Dva ili više mjeseci antibiotske terapije sa slabom/niskom učinkovitošću / ≥ 2 months on antibiotics with little effect
8.	Potreba za intravenskim antibioticima za liječenje infekcija / Need for intravenous antibiotics to clear infections
9.	Zaostajanje u rastu i razvoju dojenčeta / Failure of an infant to gain weight or grow normally
10.	Obiteljska anamneza primarne imunodeficiencije / Family history of primary immunodeficiency

Izvor / From: Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: A new paradigm is needed for the 21st century. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1238:7–14. 25.

nje virusnih respiratornih simptoma je osam dana, no normalni raspon može trajati i dulje od dva tjedna, što znači da „normalno“ dijete s više od deset virusnih respiratornih infekcija može imati simptome gotovo pola godine.⁴³ Većinom je riječ o virusnim respiratornim infekcijama. Ova djeca uglavnom nemaju više od jedne epizode upale pluća niti više od dvije epizode nekomplikirane upale srednjeg uha u prve tri godine života. Rast i razvoj su normalni, reakcija na odgovarajuće antimikrobno liječenje je brza, uz potpuni oporavak i puno zdravlje između infekcija. Fizički pregled je bez odstupanja. Kako bi se pomoglo liječnicima primarne zdravstvene zaštite u prepoznavanju bolesnika s primarnom imunodeficijencom, Zaklada Jeffrey Modell objavila je „Deset znakova koji upućuju na primarnu imunodeficienciju“ (tablica 3).⁴⁴

Kod dojenčadi s recidivnim infekcijama inkapsuliranim bakterijama nekoliko osnovnih laboratorijskih testova može dati važnu informaciju o imunom statusu.

Kompletna krvna slika: limfopenija je karakteristična za razne kombinirane imunodeficiencije (defektna stanična i humoralna imunost). Limfopenija u dojenčeta mlađeg od osam mjeseci definira se kao apsolutni broj limfocita $< 4500/\mu\text{L}$, a u starijem djeteta i odraslih

limfopenija podrazumijeva apsolutni broj limfocita $< 1500/\mu\text{L}$.⁴⁵ Neutropenija se može naći kod nekih primarnih poremećaja fagocita ili kao dio kliničke slike onoga što se primarno smatra imunodeficijencom limfocita, uključujući nekoliko podtipova kombinirane imunodeficiencije.⁴⁶ Leukocitoza može ukazivati na kroničnu infekciju, a eozinofilija na atopiju ili primarnu imunodeficienciju.⁴⁷

Kompletna analiza urina pomaže u isključenju sekundarnih uzroka hipogamaglobulinemije (metabolički poremećaji, bolesti bubrega i probavnog sustava). Hipoalbuminemija ili niske razine proteina u serumu ukazuju na pothranjenost ili gubitak proteina. Izrazito povišene razine globulina mogu se vidjeti kod gamopatija ili kroničnih infekcija.

Odsutnost sjene timusa na radiogramu prsnog koša dojenčeta znak je upozorenja te zahtijeva vizualizaciju timusa ultrazvukom ili kompjutoriziranom tomografijom (engl. *multislice computed tomography*, MSCT). Hipoplazija i aplazija timusa ukazuju na poremećaj T-stanične imunosti (DiGeorgov sindrom, teška kombinirana imunodeficiencija – engl. *severe combined immunodeficiency*, SCID).¹⁴

U slučaju sumnje na nedostatak protutijela potrebno je izmjeriti koncentraciju serumskih imunoglobulina (A, G, M, E). Pri tumačenju nalaza treba imati na umu da su referentni rasponi prilagođeni dobi (tablica 1). Hipogamaglobulinemija se definira kao IgG manji od dvije standardne devijacije ispod normale, a agamaglobulinemija se obično razmatra kada je IgG $< 1 \text{ g/L}$. Panhipogamaglobulinemija se definira niskim razinama IgA, IgG i IgM i vidi se kod B-staničnih imunodeficiencija, SCID-a te u određenim genetskim varijantama CVID-a. Izolirana niska razina IgA relativno je česta i ne mora nužno značiti primarnu imunodeficienciju. Mjerenje podrazreda IgG obično nije od pomoći u dojenačkoj dobi zbog širokog raspona normalnih vrijednosti, a dijagnoza deficita supklasa IgG-a ne postavlja se prije sedme godine života.⁷

Klinički značajno oštećenje funkcije protutijela može biti prisutno čak i kada su razine protutijela u serumu normalne (specifični nedostatak protutijela – engl. *specific antibody deficiency*, SAD).¹⁵ Funkcija protutijela (specifična imunost) može se procijeniti mjerenjem titra protutijela (obično izotipa IgG) na specifične antigene (također poznate kao specifična protutijela) kao odgovor na imunizaciju ili prirodnu infekciju. Dva su glavna cilja mjerenja odgovora na cjepivo: prvo, procijeniti mogu li naivne B-stanice odgovoriti na novi antigen; drugo, procijeniti reagiraju li memorijske B-stanice na odgovarajući način na antigen viđen u prošlosti. Odabir pravog cjepiva za testiranje ključan je za pravilnu procjenu funkcije B-stanica. Funkcija protutijela procjenjuje se ispitivanjem odgovora pacijenta na dvije opće vrste antigena: proteinske

antigene i polisaharidne antigene. Rutinska cijepjenja daju primjere obje vrste:

- a) Cjepiva koja procjenjuju odgovore na proteinske antigene – mjerenje titra protutijela na tetanus, difteriju, *H. influenzae* B i proteinska konjugirana pneumokokna cjepiva (npr. Prevnar) koriste se za procjenu odgovora na proteinske antigene. Također se mogu koristiti titri protutijela na druga cjepiva (npr. hepatitis A i hepatitis B, ospice, druga).
- b) Cjepiva koja procjenjuju odgovore na polisaharidne antigene – mjerenje titra protutijela na višestruke serotipove u polisaharidnim cjepivima protiv pneumokoka (npr. Pneumovax 23) koristi se za procjenu odgovora na polisaharidne antigene. Ova procjena je korisna kod odraslih i djece starije od dvije godine.¹⁵

Izohemaglutinini su protutijela iz IgM i IgG klase koja se normalno stvaraju kao odgovor na polisaharidne antigene na bakterijama normalne crijevne flore. Ta su protutijela križno reaktivna s antigenima krvnih grupa A i B na površini eritrocita.⁴⁸ Počinju se javljati u krvi tijekom trećeg do šestog mjeseca života. Korisna su u djece koja iz nekog razloga nisu bila cijepljena. U malog dojenčeta titrovi obično ne prelaze 1:2 – 1:8, a u odraslih iznose od 1:16 do 1:64.⁷ Dojenčad i mala djeca od 12 do 24 mjeseca starosti s krvnom grupom A trebaju imati anti-B izohemaglutinine ($\geq 1:2$), a oni s krvnom grupom B anti-A izohemaglutinine ($\geq 1:4$). Bolesnici s krvnom grupom 0 trebaju imati i anti-A i anti-B, dok bolesnici s krvnom grupom AB nemaju izohemaglutinine.

Imunofenotipizacijom perifernih mononukleara stječe se uvid u broj i raspored različitih podskupina limfocita: ukupnih T-limfocita (CD3+), ukupnih B-limfocita (CD19+ ili CD20+), NK stanica (CD16,56+) te podskupina T-limfocita: pomagačkih Th (CD3/CD4+) i citotoksičnih Tc (CD3/CD8+). Osim osnovnih podskupina limfocita (T, B i NK stanice), ovi testovi omogućuju važne dodatne informacije kao što su informacije o perifernom sazrijevanju B-stanica, čime se omogućuje razlikovanje humoralnih imunodeficijenција (defekt u CVID-u, prekinut u HIGM, a normalno u prolaznoj hipogamaglobulinemiji dojenačke dobi).⁴⁹

Procjena sposobnosti *in vitro* proliferacije limfocita nakon stimulacije antigenima, alogenim stanicama ili mitogenima (fitohemaglutinin – PHA, konkanavalin A – ConA, *poke weed mitogen* – PWM), može biti dodatno korisno sredstvo za identifikaciju staničnih imunodeficijenција u slučajevima kada nema limfopenije, a podskupine T-stanica su samo djelomično zahvaćene.^{15,50}

Dojenče s učestalim infekcijama i hipogamaglobulinemijom bilo kojeg uzroka treba bez odgađanja cijepiti **neživim** cjepivima prema kalendaru cijepjenja. Odgovor na primijenjena cjepiva dat će uvid u specifični

imunosni odgovor i kasnije pomoći u odluci o sigurnoj primjeni živog cjepiva u drugoj godini. U slučaju infekcije važno je identificirati uzročnika bolesti i primjeniti ciljano antimikrobno liječenje. Dokumentacija uzročnika bolesti pomoći će primarnom pedijatru u prepoznavanju dojenčeta s mogućim osnovnim imunskim poremećajem (npr. inkapsulirani uzročnici – humoralna imunost, oportunistički uzročnici – stanične i kombinirane imunodeficijenције) te kasnije usmjeriti daljnju imunološku obradu i liječenje. Kod svake sumnje na pririođenu imunodeficijenciju potrebno je dojenče / dijete što prije uputiti pedijatrijskom alergologu i kliničkom imunologu u cilju postavljanja definitivne dijagnoze i ispravnog liječenja. Supstituciju IVIG-om ili supkutanim imunoglobulinima (SCIG) ne bi trebalo započinjati prije temeljite obrade i procjene imunskog sustava bolesnika. IVIG i SCIG su skupi, imaju potencijalno štetne učinke, a njihova primjena odgodit će redovito cijepjenje i mogućnost procjene specifičnoga imunskog odgovora na nekoliko mjeseci. Indikaciju za nadomjesnom primjenom IVIG-a treba prepustiti pedijatrijskom alergologu i kliničkom imunologu.

Liječenje sekundarne hipogamaglobulinemije uključuje uklanjanje jatrogenih uzroka (npr. prekid uzimanja uzročnog lijeka) ili liječenje osnovne bolesti (npr. liječenje NS-a). U slučaju kada ovi uvjeti ne mogu biti zadovoljeni, a bolesnik ima učestale infekcije, u obzir dolazi primjena antibiotske profilakse (odabrane prema bolesnikovoj povijesti infekcija i osjetljivosti patogena) ili nadomjesna terapija IVIG-om.

Zaključak

S obzirom na široki raspon normalnih vrijednosti imunoglobulina kod asimptomatske dojenčadi, važno je imati na umu da kod bolesnika koji nemaju infekcije koje bi bile precipitirane niskim razinama IgG-a ili nisu izloženi riziku sekundarne hipogamaglobulinemije zbog imunosupresije nije potrebno određivati razinu imunoglobulina. Uloga primarnog pedijatra ključna je u postavljanju sumnje na primarnu imunodeficijenaciju na više načina. Radiografska i/ili mikrobiološka potkrjepa važna je za potvrdu kliničke sumnje na infekciju. Izravna detekcija patogena pomoću kulture ili lančane reakcije polimerazom (PCR) neophodna je u bolesnika s primarnom imunodeficijenacijom jer usmjerava daljnju imunološku obradu. Vrijedne informacije o funkciji imunskog sustava mogu se prikupiti iz testova koji su dostupni na razini primarne zdravstvene zaštite: kompletna krvna slika, mjerenje razine imunoglobulina (IgG, IgA, IgM i IgE) i odgovor na cjepiva kao što su hepatitis B i pneumokok, analiza urina, serumski albumin i ukupni proteini (sekundarne hipogamaglobulinemije). Odstupanje u fizikalnom statusu (nenapredovanje na težini ili fenotipske zna-

čajke tipične za sindromske primarne imunodeficijencije – mikrocefalija, hipoplazija hrskavice ili dlake, ataksija, itd.), nalaz limfopenije ili odsutnost specifičnog imunskog odgovora na cjepivo zahtijeva što hitnije upućivanje bolesnika pedijatrijskom alergologu i kliničkom imunologu.

Najveći broj dojenčadi s hipogamaglobulinemijom nema infekcije i ne zahtijeva liječenje.

LITERATURA

1. Fleisher TA. Back to basics: primary immune deficiencies: windows into the immune system. *Pediatr Rev.* 2006;27:363–72.
2. Yong PF, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(4):691–713, vii.
3. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S41–52.
4. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effects of delayed cord clamping on neurodevelopment and infection at four months of age: a randomised trial. *Acta Paediatr.* 2013;102:525–31.
5. Ricci G, Piccinno V, Giannetti A, Miniaci A, Specchia F, Masi M. Evolution of hypogammaglobulinemia in premature and full-term infants. *Int J Immunopathol Pharm.* 2011;24:721–6.
6. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effects of delayed cord clamping on neurodevelopment and infection at four months of age: a randomised trial. *Acta Paediatr.* 2013;102:525–31.
7. Richter D. Imunost i imunodeficijencije. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 411.
8. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:11–2.
9. Darmawan D, Raychaudhuri S, Lakshminrusimha S, Dimitriades VR. Hypogammaglobulinemia in neonates: illustrative cases and review of the literature. *J Perinatol.* 2023 Sep 4. doi: 10.1038/s41372-023-01766-6.
10. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 24):11–12. doi: 10.1111/pai.13166.
11. Ricci G, Piccinno V, Giannetti A, Miniaci A, Specchia F, Masi M. Evolution of hypogammaglobulinemia in premature and full-term infants. *Int J Immunopathol Pharm.* 2011;24:721–6.
12. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):590.
13. Cano F, Mayo DR, Ballow M. Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(2):510.
14. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:11–2.
15. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT i sur. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186.
16. Kobayashi RH, Hyman CJ, Stiehm ER. Immunologic maturation in an infant born to a mother with agammaglobulinemia. *Am J Dis Child.* 1980;134:942–4.
17. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15:505–13.
18. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK i sur. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.025. Epub 2022 Feb 14.
19. Takeda H, Ishihama K, Fukui T, Fujishima S, Orii T, Nakazawa Y i sur. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(54):1963.
20. Isa HM, Al-Arayedh GG, Mohamed AM. Intestinal lymphangiectasia in children. A favorable response to dietary modifications. *Saudi Med J* 2016;37:199–204.
21. Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, Dominguez Conde C, Dalgic B, Beser OF i sur. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy, and thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377:52–61.
22. Stephen J, Vilboux T, Haberman Y, Pri-Chen H, Pode-Shakked B, Mazaheri S i sur. Congenital protein losing enteropathy: an inborn error of lipid metabolism due to DGAT1 mutations. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1268–73.
23. Costello JM, Steinhorn D, McColley S, Gerber ME, Kumar SP. Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. *Pediatrics.* 2002;109:e67.
24. Liston K, Jeffers M, Hogan J, McHugh J. Protein-losing enteropathy in association with gastrointestinal IgM deposition in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2022;198(5):801. Epub 2022 Jul 7.
25. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:5.
26. Lopez RN, Day AS. Primary intestinal lymphangiectasia in children: a review. *J Paediatr Child Health.* 2020;56:1719–23.
27. Florent C, LHirondel C, Desmazures C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1981;81:777–80.
28. Tift WL, Lloyd JK. Intestinal lymphangiectasia. Long-term results with MCT diet. *Arch Dis Child.* 1975;50(4):269.
29. Kurolap A, Eshach Adiv O, Hershkovitz T, Tabib A, Karbian N, Paperna T i sur. Eculizumab is safe and effective as a long-term treatment for protein-losing enteropathy due to CD55 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:325–33. 345.
30. Kurolap A, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, Paperna T, Mory A, Oz-Levi D i sur. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med.* 2017;377:87–9.
31. Hlavackova E, Liska M, Jicinska H, Navratil J, Litzman J. Secondary Combined Immunodeficiency in Pediatric Patients after the Fontan Operation: Three Case Reports. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170:251.
32. Magdo HS, Stillwell TL, Greenhawt MJ, Stringer KS, Yu S, Fifer CG i sur. Immune Abnormalities in Fontan Protein-Losing Enteropathy: A Case-Control Study. *J Pediatr.* 2015;167:331.
33. Lalan S, Dai H, Warady BA. Hypogammaglobulinemia in infants receiving chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:503–9.
34. El Mashad GM, El Hady Ibrahim SA, Abdelnaby SAA. Immunoglobulin G and M levels in childhood nephrotic syndrome: two centers Egyptian study. *Electron Physician.* 2017;9:3728–32.

35. *Kaysen GA, al Bander H.* Metabolism of albumin and immunoglobulins in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990; 10:36–42.
36. *Roy RR, Roy E, Rahman MH, Hossain MM.* Serum immunoglobulin G, M and IgG:IgM ratio as predictors for outcome of childhood nephrotic syndrome. *World J Pediatr.* 2009;5:127–31.
37. *Nomura I, Leung DYM, Saito A, Fukuie T, Akashi M, Suda T i sur.* Severe Protein-Loss in Atopic Dermatitis: Summary of 50 Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008; 121(2 Suppl 1):S34.
38. *Lankisch P, Laws HJ, Weiss M, Borkhardt A.* Agammaglobulinemia and lack of immunization protection in exudative atopic dermatitis. *Eur J Pediatr.* 2014;173:117–9.
39. *Shinagawa T, Matsuda S, Ishiguro H, Shikada M, Takakura I, Morimoto T i sur.* Hyperaldosteronemia and hypogammaglobulinemia secondary to atopic dermatitis-induced exudation in with growth failure. *Tokai J Exp Clin Med.* 2007; 32:18–22.
40. *Monto AS.* Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents, and interventions. *Am J Med.* 1995;99:24S.
41. *Campbell H.* Acute respiratory infection: a global challenge. *Arch Dis Child.* 1995;73:281.
42. *Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V i sur.* History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19:505.
43. *Bush A.* Recurrent respiratory infections. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56:67.
44. *Arkwright PD, Gennery AR.* Ten warning signs of primary immunodeficiency: A new paradigm is needed for the 21st century. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1238:7–14. 25.
45. *Régent A, Kluger N, BéreznéA, Lassoued K, Mouthon L.* [Lymphocytopenia: aetiology and diagnosis, when to think about idiopathic CD4(+) lymphocytopenia?]. *Rev Med Interne.* 2012;33(11):628–34. Epub 2012 May 30.
46. *Sokolic R.* Neutropenia in primary immunodeficiency. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(1):55–65. doi: 10.1097/MOH.0b013e32835aef1c.
47. *Olbrich P, Ortiz Aljaro P, Freeman AF.* Eosinophilia Associated With Immune Deficiency. *K Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1140–1153. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.016. Epub 2022 Feb 25.
48. *Fong SW, Qaqundah BY, Taylor WF.* Developmental patterns of ABO isoagglutinins in normal children correlated with the effects of age, sex, and maternal isoagglutinins. *Transfusion.* 1974;14(6):551.
49. *Abraham RS, Aubert G.* Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(4):254. Epub 2016 Apr 4.
50. *Hicks MJ, Jones JF, Thies AC, Weigle KA, Minnich LL.* Age-related changes in mitogen-induced lymphocyte function from birth to old age. *Am J Clin Pathol.* 1983;80(2):159.