

Staphylococcus által kiváltott, immunglobulin-E-alapú anafilaxiás reakciók Crohn-betegségben

Egy tünetegyüttes első leírása

Zöld Éva dr.¹ ■ Barta Zsolt dr.^{2, 6} ■ Török Miklós dr.³ ■ Soltész Pál dr.⁴
Szegedi Andrea dr.⁵ ■ Sipka Sándor dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Gastroenterológiai Nem Önálló Tanszék, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kórbonctani Osztály, Debrecen

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Angiológiai Nem Önálló Tanszék, Debrecen

⁵Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Allergia Tanszék,
Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen

⁶Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kihelyezett Infektológiai Tanszék,
Kenézy Gyula Oktató Kórház, Debrecen

Immunglobulin-E (IgE)-alapú, rendszertelenül ismétlődő, súlyos, anafilaxiás reakciók jelentkeztek egy 50 éves, európai fehér férfi betegnél, akinél ugyanakkor Crohn-betegség is igazolódott. Az immunológiai laboratóriumi vizsgálatok alapján felmerült egy olyan patomechanizmus lehetősége, hogy a Crohn-betegség miatt sérült bélfalon át mikrobaeredetű molekulák kerülhettek a vérbe, és ezek allergénként szerepeltek. A mikrobiológiai vizsgálatok atípusos *Staphylococcus* mutattak ki a székletből. A szérumban magas IgE-szintet mértek. A célzott antibiotikum, továbbá az allergiaellenes és immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazásával teljes remisszió volt elérhető néhány hónap alatt. Nemcsak a Crohn-betegség javult, de a szérum össz-IgE-mennyisége is jelentősen csökkent, valamint teljesen megszűntek a kiszámíthatatlan anafilaxiás rohamok. Az atípusos mikrobaallergének (például *Staphylococcus*-származékok) által kiváltott anafilaxiás komplikáció – e kóros mechanizmus felismerése után – eredményesen kezelhető Crohn-betegségben. Ez az első leírása ennek a kórképnek.

Orv Hetil. 2019; 160(38): 1514–1518.

Kulcsszavak: Crohn-betegség, immunglobulin-E-alapú anafilaxia, *Staphylococcus*

Staphylococcus-induced immunglobulin E-dependent allergic anaphylaxis in Crohn's disease

First description of an association of symptoms

Immunglobulin E (IgE)-based, irregularly recurring, severe anaphylactic reactions occurred in a 50-year-old European white male patient suffering also from Crohn's disease. On the base of immunologic laboratory tests concerning the mechanism of the phenomenon, the idea arose whether molecules derived for certain microbial derivatives could enter the blood circulation *via* the damaged bowel walls in the patient with Crohn's disease and they might act as allergens. The microbial analysis diagnosed atypical *Staphylococcus* in the stool. The serum level of IgE was very high. The concomitant use of targeted antibiotics and anti-allergy and immunosuppressive agents resulted in a complete remission during a couple of months. Not only Crohn's disease has improved, but also the total serum IgE level has decreased significantly, and the unpredictable anaphylactic attacks have been completely eliminated. In Crohn's disease, the anaphylactic complications induced by atypical microbial allergens (*e.g.*, derivatives of *Staphylococcus*) can be effectively treated after the recognition of this pathological mechanism. This is the first description of such a pathologic state.

Keywords: Crohn's disease, immunoglobulin E-dependent anaphylactic reactions, *Staphylococcus*

Zöld É, Barta Zs, Török M, Soltész P, Szegedi A, Sipka S. [*Staphylococcus*-induced immunoglobulin E-dependent allergic anaphylaxis in Crohn's disease. First description of an association of symptoms]. Orv Hetil. 2019; 160(38): 1514–1518.

(Beérkezett: 2019. március 8.; elfogadva: 2019. április 25.)

Rövidítések

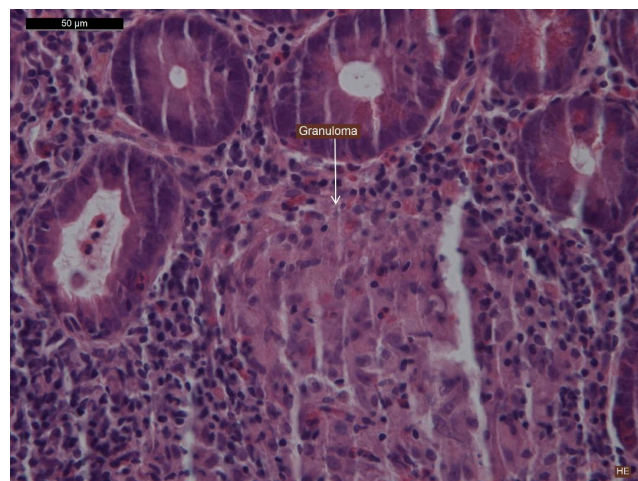
ASCA = (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody) anti-*Saccharomyces cerevisiae*-ellenanyag; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; IBD = (inflammatory bowel diseases) gyulladásos bélbetegség; IgA = immunoglobulin-A; IgE = immunoglobulin-E; IgG = immunoglobulin-G

A gyulladásos bélbetegségek (IBD: inflammatory bowel diseases) lehetséges kiváltó okai között több genetikai és környezeti tényező felmerült [1]. Az elmúlt évek kutatásai során a mikrobiom tanulmányozása hozott ígéretes eredményeket az IBD kialakulásával kapcsolatban [2–4]. Egy japán munkacsoport egy colitis ulcerosás beteg érintett bélszakasz-nyálkahártyájából vett szövettani mintában *Staphylococcus aureus* izolált [5]. *Pedamallu és mtsai* [6] összehasonlították a mikrobiom összetételét Crohn-betegek és vastagbél tumoros betegek egészséges ileumszakaszainak mély rétegében, amelynek során a Crohn-betegekben „dysbiosis” találtak. Vizsgálataikban enterotoxint termelő *S. aureus* és egy korábban nem ismert *Mycobacterium*-típus tenyésztett ki. *Reginald és mtsai* megfigyelték, hogy a *S. aureus* poliklonális IgE-termelést válthat ki a bél nyálkahártyasejtjeiben [7], ami képes kapcsolódni a baktérium fibronectinkötő fehérjéjéhez [8].

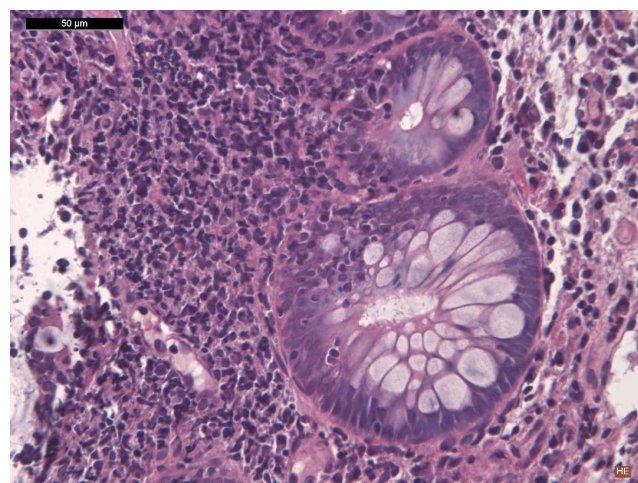
Esetismertetés

Az 50 éves európai, fehér férfi korábbi anamnézisében gyomorfekély miatti kezelés, valamint visszatérő deréktáji gerincpanaszok szerepeltek. Klinikánk intenzív osztályára legelőször hirtelen fellepő, az egész testen jelentkező bőrkiütéssel, ajakduzzanattal, szédüléssel, hasi fájdalommal, alacsony vérnyomással és súlyos anafilaxiás tünetekkel érkezett. Felmerült a megelőzően derékfájdalomra alkalmazott, nemszteroid fájdalomcsillapító provokáló szerepe, továbbá a gyógyszerérzékenységet kimutató vizsgálat, a „lymphocytranszformációs teszt” [9] is pozitív volt Apranax (naproxén)-molekulára. Az ezt követő egy évben azonban még további három alkalommal jelentkezett nála az Apranax szedéséhez nem köthető, súlyos, a korábbihoz hasonló anafilaxiás reakció. A tünetek szteroid- és antihisztamin terápiát követően megszűntek. Egyértelmű provokáló tényező egyik esetben sem volt azonosítható, így pszeudoallergiás reakció gyanúja merült fel. További kivizsgálása során azonban hasi CT is történt, amely a duodenumban és a terminalis

ileumban a fal megvastagodását mutatta, illetőleg a sigmabél területén lumenszűkület ábrázolódott. Az endoszkópia során a duodenojejunalis átmenetből és a terminalis ileumból vett biopsziás mintákban Crohn-betegségre jellemző szövettani kép mutatkozott (1. és 2. ábra), amelyet az eosinophil gastroenteritistől a következő jellemzők alapján lehetett elkülöníteni: 1) az eosinophil arány nem jelentős; 2) cryptitis és mirigydysztorzió látható; 3) aftoid fekély van jelen; 4) a duodenojejunalis átmenetben granuloma van, ami nem jellemző az eosinophil gastroenteritisre.



1. ábra | Nem nekrotizáló granuloma a duodenojejunalis átmenetben



2. ábra | Cryptitis terminalis ileumban (hematoxinil-eozin festés)

1. táblázat | Kóros immunológiai laboratóriumi értékek

A szerológiai vizsgálatok kóros eredményei			
Össz-IgE	1183,2	(ref. 0–100 kU/l)	Nagyon emelkedett
IgG	5,8	(ref. 7–16,0 g/l)	Csökkent
Cl-észteráz-inhibitor	0,41	(0,23–0,40 g/l)	Kissé emelkedett
A sejtes vizsgálatok kóros eredményei			
Fehérvérsejtszám	12,6	(ref. 4,4–10,8 G/l)	Emelkedett
Neutrophilszázalék	90,8	(ref. 43–76%)	Emelkedett
Lymphocytaszázalék	8,1	(9–31%)	Csökkent
Lymphocyta-alcsoportok			
CD19+	32,8	(ref. 5–20%)	Nagyon emelkedett
CD3-HLA-DR+	8,8	(ref. 0–5%)	Emelkedett
CD4+CD8+	5,0	(ref. 1–3%)	Emelkedett
Fagocita-alapkemilumineszcencia	61,7	(ref. 183–668 RLE)	Nagyon csökkent
Zimozán-SI	1,10	(ref. 1,50–5,60 RLE)	Csökkent

g/l = gramm/liter; G/l = giga/liter; IgE = immunglobulin-E; IgG = immunglobulin-G; RLE = relatív lumineszcencia egység; SI = stimulációs index

A beteg kóros immunológiai laboratóriumi eredményeit az 1. táblázat tartalmazza.

Ezeknek az eredményeknek az értékelését és értelmezését a laboratóriumi és a klinikus kollégák együtt végezték a következő módon: „A fehérvérsejtek száma és százalékos aránya emelkedésének hátterében felmerült valamilyen kóros, baktérium okozta fertőzés. A csökkent fagocitakemilumineszcencia (oxigénszabadgyök-képződés) azonban arra utalt, hogy a neutrophil/monocyta működést valamilyen toxikus anyag (baktériumszármazék) gátolta. A kóros immunglobulin-képzés kétirányúnak mutatkozott, mivel az IgE-szint nagyon magas, az IgG pedig alacsony volt. A CD19+ és CD+HLA-DR+ lymphocyták magas aránya a fokozott IgE-képzés jele lehetett, illetőleg a nagyon magas IgE-szint magyarázhatta az anafilaxiás reakciókat. Crohn-betegségben hasonló jelenség leírása az eddigiekben azonban még nem történt. A jelenség magyarázatára korábbi, az irodalmi adatok alapján felmerült toxintermelő *Staphylococcus*-törzsek megjelenése [5], valamint a *Staphylococcus*-eredetű anyagokkal szembeni IgE-termelés lehetősége [7, 8]. Hipotézisünk megerősítéséhez széklet mikrobiológiai vizsgálat történt, amelynek során koaguláznegatív *Staphylococcus* tenyésztett ki.”

A normáltartományba eső, nem kóros laboratóriumi eredményekből fontos kiemelni, hogy a C-reaktív protein (CRP) értéke mindig a normáltartományban volt. Az intenzív osztályon vett legutóbbi értéke: 4,7 mg/l (ref. 0–5 mg/l). Ez a laboratóriumi, továbbá az a klinikai

adat, hogy a betegnél sem a rohamok alatt, sem egyéb időben még hőemelkedést sem mértek, nem valószínűsíti a *Staphylococcus* szeptikus hatását. A hemokultúra negatív volt.

A fagocitaműködés aktiválódását okozó különböző baktériumtermék(ek) jelenlétét ugyanakkor ki lehetett mutatni a heparinnal alvadástgátolt vérben a nagy érzékenységű, általunk módosított, automatizált fagocitakemilumineszcencia-mérés segítségével [10].

A széklet *Staphylococcus*-pozitivitása miatt 3 × 625 mg Akti® (500 mg amoxicillin és 125 mg klavulánsav) kezelés indult, majd később 2 × 200 mg Nizoral® (ketokonazol) kiegészítés történt két hétig. A Crohn-betegség miatt napi 9 mg orális budezonid (Budenofalk®) alkalmazására került sor, majd két hónap múlva gyógyszerváltás: napi 2 g meszazalin (Pentasa®) adása történt, melyre a hasi fájdalmak csökkentek, az általános állapot javult. Fenntartó kezelésként további egy éven át napi 1 g meszazalinterápia történt. Egy év után a panaszmentesség miatt a beteg a kezelést önkényesen elhagyta. Az urticariák kezelése rendszeres 5 mg levocetirizin (Xyzal®) és alkalom szerint 2 × 100 mg ciklosporin (Sandimmun Neoral®) adásával történt.

A antibiotikum- és Crohn-specifikus gyógyszeres kezelést követően a beteg anafilaxiaszempontból tünet- és panaszmentessé vált, újabb anafilaxiás roham nem jelentkezett. A széklet mikrobiológiai kontrollvizsgálata során *Staphylococcus* nem volt, ugyanakkor *Candida glabrata* jelent meg. A szérumszint 599 kU/l* (ref. 0–100 kU/l) a korábbihoz képest (1183,2 kU/l) jelentősen (kb. a felére) csökkent. Hat hónap elteltével a kolonoszkópos vizsgálat makroszkóposan remissziót igazolt. Ugyanakkor az újabb ajánlások szerinti, kiegészítő kalprotektin- [11, 12] és a régebbi anti-*Saccharomyces cerevisiae*-ellenanyag (ASCA) [13] vizsgálat elvégzésére nem volt lehetőségünk.

Megbeszélés

Bizonyos baktériumok, például egyes *Staphylococcus*- és *Mycobacterium*-fajok esetleges kóroki szerepét IBD-ben már korábban is felvetették [6]. Ugyanakkor ezeknek mint a sérült bélszöveten keresztül a keringésbe kerülő lehetséges „allergéneknek” az IgE-mechanizmusú, életveszélyes anafilaxiát kiváltó szerepéről korábbi leírás még nem született. Esetünkben ennek a mechanizmusnak a felismerésében és igazolásában az immunológiai és mikrobiológiai vizsgálatoknak volt döntő szerepük. Esetismertetésünk az első leírás, amelyben egy 50 éves, Crohn-betegségben szenvedő férfi betegnél egy atípusos *Staphylococcus*-törzs jelenléte kapcsolatba hozható volt a súlyos, ismétlődő anafilaxiás reakciókkal, amelyek a célzott antibakteriális és sikeres, komplex, antiallergiás és immunszuppressziós terápia hatására megszűntek. Az immunszuppressziós és antiallergiás, gyulladásgátló kezeléssel egyidejűleg alkalmazott, célzott mikrobaellenes terápia hatékonynak bizonyult mind a gastrointestinalis,

mind a bőrtünetek megszüntetésében. A kóros folyamatokat kiváltó *Staphylococcus* eliminálása, a különböző bakteriális származékok véráramba kerülésének gátlása csökkentette a kóros IgE-termelést, majd az így kiváltott és fenntartott anafilaxiás reakciókat.

Ez az esetünk rávilágít, hogy Crohn-betegségben (is) előfordulhat allergiás, anafilaxiás komplikáció. Ez a kóros (allergénspecifikus, IgE-mediált) reakció három elemről épül fel: 1) A gyulladt és sérült bélnyálkahártyán atípusos bélbaktériumtörzsek, például *Staphylococcus* vagy mások jelennek meg [5], melyekből különböző molekulák (bomlástermékek, toxinok, enzimek stb.) kerülnek a vérbe. 2) Ezek a termékek atípusosan, az IgG, IgA helyett (bizonyos genetikai háttérű személyeknél) IgE-típusú immunglobulin-termelést indítanak el, melyek a különböző IgE-receptor-hordozó sejteket, hízósejteket, bazofileket és társaikat aktiválják az „allergén(ek)” jelenlétében. Ezen immunregulációs zavarnak sajátos genetikai háttere lehet. 3) A nagy mennyiségben felszabaduló mediátor molekulák, például hisztamin, trombocitaaktiváló faktor és a többiek, létrehozják az anafilaxiás tüneteket. Minél nagyobb a bélnyálkahártya sérülése, annál súlyosabb lehet az allergiás reakció. A diagnosztikai folyamatban ennek a mechanizmusnak a felvetése döntő jelentőségű, mivel ennek igazolásával az életveszélyes, kóros állapot csaknem tökéletesen gyógyítható.

Sajnos a beteg kivizsgálása és kezelése során nem tudtunk preparátumot készíteni a kitenyésztett *Staphylococcus*-törzsből, amellyel valamilyen *ex vivo* módszerrel igazolni tudtuk volna akkor a „baktérium- allergén és specifikus-IgE-reakcióját”. Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy a kezelés előtti székletmintából „kóros” mikrobaként egyedül az említett koaguláznegatív *Staphylococcus* volt kimutatható, és ennek a célzott antibiotikummal történt kezelése az anafilaxiás reakciók megszűnését eredményezte, bár ehhez hozzájárult a helyesen alkalmazott immunszuppresszív és allergiagátló terápia is. Ám nagyon valószínű, hogy a három hónap alatt a felére csökkenő össz-IgE-értékben legalább megfelelő az „eredeti”, specifikus IgE mennyisége is. Továbbá az igazoltan begyógyult bélumen szövetében szanalódhatott az „allergén” penetráció is. Ez a két változás pedig kiiktatta az anafilaxia kialakulásának lehetőségét. Meg kell említeni azonban, hogy mások is figyeltek meg egyes Crohn-betegekben anafilaxiás reakciókat, de teljesen más mechanizmus alapján és következtében. A monoklonális, „biológiai” ellenanyag-terápia alkalmazása során ugyanis, például infliximab- vagy adalimumabkészítményeknél [14–16] az „allergének” a terápiásan alkalmazott, parenteralisan beadott gyógyszerfehérjék voltak, melyek ellen IgE-típusú ellenanyagok képződtek egyes személyekben.

Az, hogy a betegünknek a megfigyelt anafilaxiás rohamok időben egybeestek a Crohn-betegség diagnózisával, újabb, megválaszolásra váró kérdéseket vet fel a különböző *Staphylococcus*-törzsek lehetséges további szerepéről ebben a kórképben.

Ezért úgy véljük, hogy ennek az esetnek a megismerése tanulságos lehet mind a klinikusok, mind a laboratóriumi szakemberek számára. Jó példa arra, hogy csak a komplex, kollaborációs diagnosztika teszi lehetővé egy-egy bonyolultabb beteg célzott és hatékony ellátását, ahol a pontos diagnosztika alapján a terápia már megalapozott és sikeres lehet. A mostani esethez hasonló leírást nem találtunk az irodalomban. Ez az első, dokumentált eset.

Anyagi támogatás: A kézirat elkészítése és a kapcsolódó munka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: S. S., Z. É., B. Zs., S. P.: A hipotézis kidolgozása. S. S., S. P., Sz. A., T. M.: A vizsgálatok lefolytatása. S. S., Z. É., B. Zs., Sz. A.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–124.
- [2] Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13780–13785.
- [3] Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of fecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55: 205–211.
- [4] Tamburini S, Clemente JC. Zooming in on inflammatory bowel disease: microbial and proteomic features associated with IBD in colonic microenvironments. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2: 540–541.
- [5] Chiba M, Hoshina S, Kono M, et al. *Staphylococcus aureus* in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36: 615–620.
- [6] Pedamallu CS, Bhatt AS, Bullman S, et al. Metagenomic characterization of microbial communities *in situ* within the deeper layers of ileum in Crohn's disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2: 563–566.e5.
- [7] Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, et al. *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 82–91.e8.
- [8] Bachert C, van Steen K, Zhang N, et al. Specific Ig E against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: an independent risk factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 376–381.e8.
- [9] Dobozy A, Hunyadi J, Kenderssly AS, et al. Lymphocyte transformation test in detection of drug hypersensitivity. *Clin Exp Dermatol*. 1981; 6: 367–372.
- [10] Antal P, Szegedi Gy, Szabó G, et al. Upgrading of a luminol dependent chemiluminescence phagocytic assay. [A fagocitózist jellemző, luminolfüggő kemilumineszcencia mérés korszerűsítése.] *Labor Diagn*. 1994; 21: 267–273.
- [11] Iliás Á, Rózsa FP, Gönczi L, et al. The role of fecal calprotectin in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases. [A székletkalprotektin meghatározásának szerepe a bélbeteg-

- ségek diagnosztikájában és kezelésében.] Orv Hetil. 2019; 160: 322–328. [Hungarian]
- [12] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohn's Colitis 2019; 13: 144–164.
- [13] Barta Z, Csipő I, Antal-Szalmás P, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in patients with Crohn's disease. (*Saccharomyces cerevisiae* elleni antitest előfordulása Crohn-betegségben.) Orv Hetil. 2001; 142: 2303–2307. [Hungarian]
- [14] Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, et al. Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. J Crohn's Colitis 2012; 6: 108–111.
- [15] Babouri A, Roblin X, Filippi J, et al. Tolerability of one hour 10 mg/kg infliximab infusions in inflammatory bowel diseases: a prospective multicenter cohort study. J Crohn's Colitis 2014; 8: 161–165.
- [16] Uyanikoglu A, Ermis F, Akyuz F, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: attention to adverse events. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18: 2337–2342.

(Sipka Sándor dr.,
Debrecen, Móricz Zsigmond út 22., 4032
e-mail: sipka.sandor45@gmail.com)

„Ita amicum habeas, posse ut facile fieri hunc inimicum putes.”
(Kezeld úgy barátodat, hogy ne feledd: könnyen ellenségeddé lehet.)