

Podejrzenie zespołu hiperIgE – opis przypadku

Patient with suspected hyperIgE syndrome – a case report

Anna Rosińska, Magdalena Czarnecka-Operacz, Wojciech Silny

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 2: 87–94

Streszczenie

Zespół hiperIgE (ang. *hyper-immunoglobulin E syndrome* – HIES) jest schorzeniem należącym do grupy pierwotnych zaburzeń odporności. Charakteryzuje się triadą objawów, do których należą: znacznie podwyższone stężenie immunoglobuliny E w surowicy (>2000 IU/ml), nawracające infekcje (głównie bakteryjne) oraz zapalenia płuc. Cechą charakterystyczną HIES jest tworzenie się tzw. zimnych ropni w obrębie skóry i płuc. Dotychczas opisano w piśmiennictwie ok. 200 przypadków tej choroby. W większości przypadków występuje sporadycznie, chociaż opisywane jest także dziedziczenie autosomalnie recesywne i dominujące tego zespołu. W przypadku HIES występującego sporadycznie lub dziedzicznego autosomalnie dominująco triada objawów jest częścią wielonarządowych zaburzeń w obrębie tkanki łącznej, układu kostno-szkieletowego i zębów. W przebiegu tej choroby dziedzicznej autosomalnie recesywnie, częściej obserwuje się rozległe i nawracające infekcje wirusowe (głównie *molluscum contagiosum*) i zaburzenia neurologiczne. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 10-letniej dziewczynki, którą przyjęto do Kliniki Dermatologii z powodu erythrodermii w przebiegu atopowego zapalenia skóry (AZS) z towarzyszącym rozległym wypryskiem opryszczkowatym. Dziewczynka z obciążonym wywiadem atopowym pozostaje w stanie erythrodermii od ok. 5 lat. W wywiadzie stwierdzono nawracające infekcje bakteryjne i grzybicze oraz atopową astmę oskrzelową. Stężenie całkowitego IgE w surowicy wynosiło 51 375 KU/l.

Słowa kluczowe: zespół Hioba, immunoglobulina E, atopowe zapalenie skóry, infekcje.

Abstract

The hyper-immunoglobulin E syndrome (HIES, Job's syndrome) is a primary immunodeficiency disease. The clinical triad of symptoms such as elevated serum IgE-level (>2000 IU/ml), recurrent bacterial and viral infections and recurrent pneumonias are typical for this entity. Most cases of HIES are sporadic, but autosomal recessive (AR) and autosomal dominant (AD) inheritance have also been described. There have been more than 200 HIES patients documented in the literature. In most sporadic and AD cases the HIES clinical triad is part of a multisystem disorder including abnormalities in the soft tissue, skeletal and dental systems. Patients with AR HIES suffer more often from severe viral infections (*molluscum contagiosum*) and severe neurological complications. This paper presents the case of a 1-year-old girl, admitted to the Department of Dermatology due to erythrodermia in the course of atopic dermatitis with coexistent eczema herpeticum. The child has been erythrodermic for the last 5 years. There has been a positive family history of allergy. The child has often suffered from recurrent bacterial, viral and fungal infections as well as bronchial asthma. The total serum IgE concentration was 51 375 KU/l.

Key words: Job's syndrome, immunoglobulin E, atopic dermatitis, infections.

Opis przypadku

Dziewczynkę 10-letnią (z ciąży II, APGAR 10, masa ciała 3900 g) przyjęto do Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu erythrodermii w przebiegu atopowego zapalenia skóry (AZS), z towarzyszącym wypryskiem opryszczkowatym. Wywiad

rodzinny w kierunku chorób atopowych jest obciążony. Matka dziewczynki choruje na alergiczny nieżyt nosa (ANN) i alergiczne zapalenie spojówek, siostra na AZS (od kilku miesięcy pozostaje w stanie bezobjawowym), natomiast ojciec i brat matki na astmę oskrzelową. Przez ok. 2 lata dziewczynka karmiona była naturalnie. W tym czasie nie

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Rosińska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: rosińska.anna@gmail.com

obserwowano u niej objawów wyprysku dziecięcego lub innych zmian skórnych, natomiast okresowo występowały biegunki i epizody kaszlu z objawami duszności, przy czym kaszel z czasem zaczął utrzymywać się przewlekłe. W wieku 4 lat u dziecka pojawiły się pierwsze zmiany skórne. Miały one charakter rumieniowo-złuszczających się ognisk w obrębie skóry twarzy, dotów łokciowych i podkolanowych oraz wewnętrznych powierzchni nadgarstków, natomiast na owłosionej skórze głowy pojawiły się ogniska pokryte nawarstwionymi, tłustymi łuskami. Wykwitom towarzyszył silny świąd. Stan erytrodermii utrzymuje się od ok. 5 lat. Kilka lat temu u dziewczynki rozpoznano astmę oskrzelową i z tego powodu pozostaje pod kontrolą pulmonologa. Leczona jest wziewnymi preparatami glikokortykosteroidowymi i β_2 -mimetykami. W 2002 r. oznaczono u dziecka stężenie antygenowo swoistych przeciwciał IgE (asIgE) dla alergenów roztoczy D1 (klasa VI) i D2 (klasa VI), zbóż (klasa VI), jaja kurzego (klasa IV), soi (klasa IV), jabłka (klasa IV) i marchwi (klasa IV) – brak było jednak dokumentacji dotyczącej metody oznaczenia asIgE. Zgodnie z zaleceniami pediatry dziewczynka pozostaje na diecie bezmlecznej i bezglutenowej.

Z powodów dermatologicznych leczona była dotychczas jedynie ambulatoryjnie. Według relacji matki, leki o działaniu przeciwświądowym wywołują u dziecka reakcję paradoksalną (pobudzenie), nie powodując ustąpienia uczucia świądu. Dziewczynkę hospitalizowano wielokrotnie na oddziałach pediatrycznych, ponieważ podejrzewano histiocytozę. Na podstawie przeprowadzonych badań (morfologia, rozmaz krwi obwodowej oraz mielogram) konsultujący hematolodzy nie potwierdzili rozpoznania klinicznego. Ze względu na stwierdzone okresowo diametralnie różne wyniki oznaczeń całkowitego IgE w surowicy (3000 lub ok. 30 tys. kU/l) dziewczynka była hospitalizowana w 2004 r. w Instytucie Pediatrii z podejrzeniem zespołu hiperIgE. Podczas ostatniego pobytu na oddziale pediatrycznym zalecono dalszą diagnostykę w kierunku tego zespołu w Centrum Zdrowia Dziecka, jednakże dotychczas nie doszło do hospitalizacji. Matka dziewczynki wielokrotnie podejmowała próby leczenia dziecka w sanatoriach, stosowała także metody medycyny niekonwencjonalnej, ale nie udało się uzyskać poprawy stanu skóry.

Badanie przedmiotowe

W dniu przyjęcia do Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu dziewczynka była pogodna, współpracowała podczas badania, chociaż cały czas intensywnie drapała skórę. Uwagę zwracał niedobór wzrostu i masy ciała – wzrost 116 cm (<3. centyla), masa ciała 23 kg (<3. centyla). Budowa ciała – stwierdzono przeprost w stawach kolanowych i koślawość stawów kolanowych. Osłuchowo płuca i serce – bez odchyleń. W badaniu palpacyjnym jamy brzusznej wyczuwalna była wątroba pod prawym łukiem żebrowym.

Stan dermatologiczny

Węzły chłonne podżuchwowe i wzdłuż mięśnia mostkowo-obończykowo-sutkowego były powiększone, o średnicy ok. 1–2 cm, przesuwalne względem podłoża, niebolesne. Stwierdzono również powiększone węzły chłonne pachowe i pachwinowe, o średnicy ok. 2–3 cm, zbite w pakiety, niebolesne. Błony śluzowe jamy ustnej były czyste, bez wykwitów patologicznych. Zęby – częściowo mleczne, z widoczną zaawansowaną próchnicą, niezaopatrzone stomatologicznie. Owłosioną skórę głowy pokrywały tłuste, nawarstwione łuski, natomiast w okolicach zausznych widoczne były sączące się rozpadliny pokryte miodowożółtymi strupami. W okolicy powiek dolnych oczu widoczny był objaw Dennie-Morgana, natomiast w okolicy łuków brwiowych zanik brwi – objaw Hertoga. W obrębie skóry twarzy i górnej połowy tułowia zaobserwowano rozsiane wykwity o charakterze drobnych pęcherzyków z pępkowatym zagłębieniem i nadżerek, miejscami pokrytych strupem, typowe dla *eczema herpeticum* (1. epizod). Uwagę zwracał też nieco wystający łuk brwiowy (przez co oczy sprawiały wrażenie głęboko osadzonych), szeroka podstawa nosa, szeroki wymiar poprzeczny twarzy oraz nieznaczne wysunięcie żuchwy (tác. *prognatia*) (ryc. 1.). Skóra całego ciała była sucha, zaczerwieniona, z widocznym otrębiastym złuszczeniem naskórka (ryc. 2., 3.). W okolicy warg sromowych, podbrzusza i okolicy krzyżowej skóra była przebarwiona na kolor brunatny. Na granicy skóry i błon śluzowych warg sromowych i częściowo na błonach śluzowych warg sromowych widoczne były ogniska lichenifikacji. W obrębie skóry wewnętrznej i grzbietowej powierzchni nadgarstków, łokci, dotów łokciowych, kolan, dotów podkolanowych, ramion, przedramion, ud i podudzi widoczne były ogniska hipopigmentacji i hiperpigmentacji, liczne grudki i drobne pęcherzyki na podłożu rumieniowym, z zaznaczoną lichenifikacją (ryc. 4., 5.). W obrębie skóry całego ciała obecne były też bardzo liczne wykwity o charakterze pręciosów i rozpadlin.

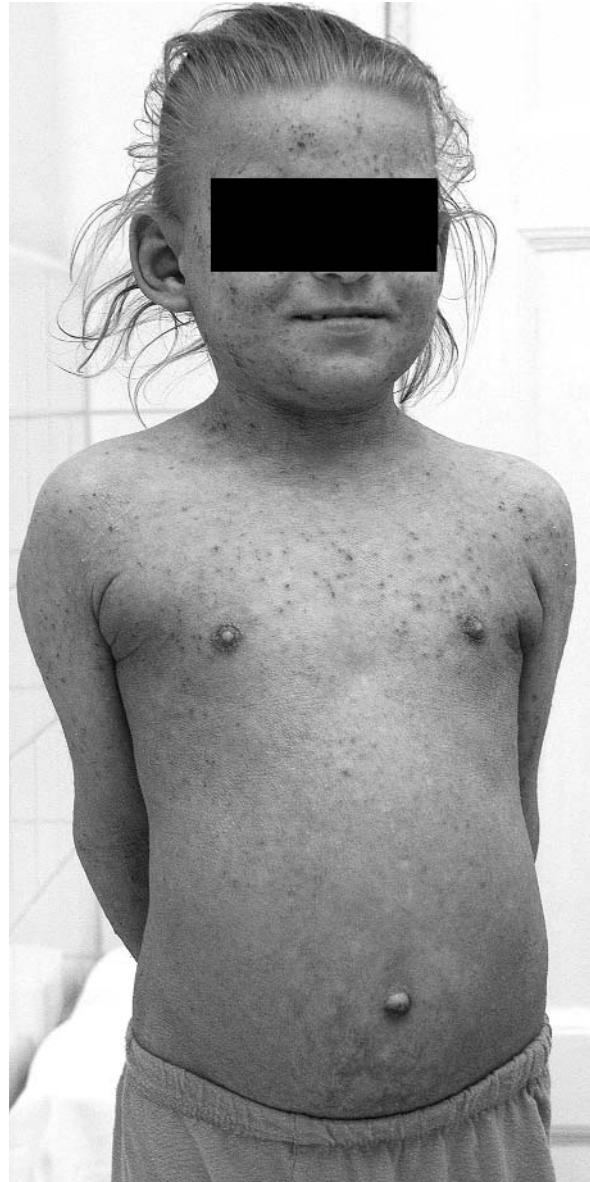
Wyniki badań laboratoryjnych

W wykonanych badaniach laboratoryjnych z odchyłami stwierdzono podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (OB 19 mm/godz., CRP 0,55 mg/l, leukocytoza $13,8 \times 10^3/\mu\text{l}$), podwyższony poziom ASO (1550 IU/ml), nieznacznie podwyższony AspAT (58 U/l), eozynofilię w rozmazie krwi obwodowej (38%) oraz niewielką ilość białka w moczu (0,49 g/l).

Elektroforeza wykazała zmniejszone stężenie albumin (40,6% – 2,96 g/dl), zwiększone stężenie α -1-globulin (4,6% – 0,34 g/dl), β -globulin (15,2% – 1,11 g/dl) i γ -globulin (28,5% – 2,08 g/dl). Stężenie całkowitego IgE w surowicy oznaczone metodą fluoroimmunoenzymatyczną (FEIA CAP System, Pharmacia, Uppsala, Szwecja) po rozcieńczeniu surowicy wynosiło 51 375 kU/l. Oznaczono antygenowo stężenie asIgE w odniesieniu do enterotoksyny gronkowcowej A (2,86 kUA/l – klasa 2) i B (1,43 kUA/l – klasa 2).



Ryc. 1. Cechy wyprysku opryszczkowego na skórze twarzy, szyi i dekoltu z widoczną suchością i otrębiastym złuszczeniem naskórka. Nieco wystający tuk brwiowy, szeroka podstawa nosa, szeroki wymiar poprzeczny twarzy oraz nieznaczna *prognatia*. Objaw Hertoga i Dennie-Morgana. Cechy lichenifikacji w obrębie skóry szyi



Ryc. 3. Suchość skóry z otrębiastym złuszczeniem naskórka. W obrębie skóry ramion, okolicy nadobojczykowej i międzyoskrzelowej widoczne drobne pęcherzyki i nadżerki pokryte strupem. W okolicy podbrzusza obserwuje się brunatne przebarwienie skóry



Ryc. 2. Suchość skóry z otrębiastym złuszczeniem naskórka. W okolicy krzyżowej przebarwienie skóry na kolor brunatny. Cechy lichenifikacji skóry w obrębie okolicy krzyżowej i wyprostnych powierzchni kończyn górnych. W okolicy nadłopatkowej i na wyprostnej powierzchni skóry ramion widoczne nadżerki pokryte strupem i pojedyncze pęcherzyki

Pobrane 3-krotnie posiew krwi nie wykazał obecności drobnoustrojów we krwi. Wykonano badanie czynnościowe polimorfonuklearów (PMN) krwi obwodowej, w którym oceniano zdolność bakteriobójczą, do migracji, chemotaksji i fagocytozy oraz ekspresję fragmentu Fc IgG. W badaniu PMN wykazano zmniejszenie zdolności bakteriobójczej (32,27; norma 50,3±5,48) i obniżoną zdolność do chemotaksji (3,00; norma 10,55±6,07). Zdolność do fagocytozy i migracji swobodnej oraz ekspresja Fc IgG były w granicach normy.



Ryc. 4. Brunatne przebarwienia i cechy lichenifikacji w obrębie skóry wewnętrznej powierzchni nadgarstków. Ogniska hipopigmentacji i hiperpigmentacji, liczne grudki i drobne pęcherzyki na podłożu rumieniowym z zaznaczoną lichenifikacją w obrębie powierzchni zgięciowej przedramion i ramion

W wieloprofilowym badaniu cytometrycznym stwierdzono rozkład subpopulacji limfocytów w granicach normy – dominowały eozynofile, które stanowiły 50%, granulocyty – 34%, natomiast limfocyty – 12%.

Konsultujący dziewczynkę laryngolog rozpoznał cechy alergicznego nieżytu nosa w obrębie błon śluzowych nosa, natomiast stomatolog zalecił sanację jamy ustnej i usunięcie zębów mlecznych.



Ryc. 5. Cechy lichenifikacji w obrębie skóry grzbietowej powierzchni rąk, liczne grudki i guzki oraz nadżerki pokryte strupem

Zastosowane leczenie

Włączono leczenie ogólne – dichlorowodorek cetyryzyny (2 razy dziennie po 10 mg), cefaklor (3 razy dziennie po 250 mg), klemastynę (2 razy dziennie po 1 mg) i acyklowir (5 razy dziennie po 400 mg). W zakresie leczenia miejscowego zastosowano kąpiele w roztworze KMnO_4 na zmianę z kąpielami w płynach zawierających emolienty, na owłosioną skórę głowy zalecono 5-procentowy roztwór oliwy salicylowej 2 razy dziennie, a do natłuszczenia skóry całego ciała zastosowano krem borny i preparat Exomega krem kilka razy dziennie.

W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano poprawę stanu dermatologicznego dziecka. W stanie ogólnym wyrównanym wypisano ją do domu. Matce dziewczynki zalecono udanie się do Centrum Zdrowia Dziecka w celu poszerzenia diagnostyki w kierunku zespołu hiperIgE.

Omówienie

Zespół hiperIgE (HIES), nazywany również zespołem Hioba (ang. *Job's syndrome*), należy do grupy chorób z pierwotnym niedoborem odporności z towarzyszącymi wadami rozwojowymi. Jest to rzadka jednostka chorobowa – częstość jej występowania w USA szacuje się na 1:500 tys. przypadków. Na świecie udokumentowano dotychczas nieco ponad 200 przypadków zespołu HIES charakteryzującego się triadą objawów, do których należą: zwiększone stężenie całkowitego IgE w surowicy, nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe oraz nawracające zapalenia płuc z tworzeniem się tzw. zimnych ropni [1, 2]. Nazwa zespół *Hioba* pochodzi od biblijnego Hioba, którego ciało szatan za karę pokrył ropniami *od podszew stóp po koronę* [2]. Zespół ten w 1966 r. opisali po raz pierwszy Davis i wsp. [2]. Autorzy przedstawili przypadki 2 rudowłosych dziewczynek o jasnej karnacji, u których często występowały: infekcje zatok i płuc, ciężkie stany zapalne oraz infekcje gronkowcowe skóry (ropnie i czyraki). Zmiany skórne zwróciły

uwagę badaczy ze względu na brak klasycznych cech stanu zapalnego, m.in. wzrostu temperatury ciała, dlatego też zostały nazwane *zimnymi* ropniami.

Zespół HIES występuje sporadycznie, ale może być też dziedziczony autosomalnie recesywnie lub dominująco. W postaci występującej sporadycznie lub dziedzicznej autosomalnie dominująco zespół ten jest częścią wielonarządowych zaburzeń związanych z nieprawidłowościami w obrębie tkanki łącznej, układu kostno-stawowego i zębów. Z kolei pacjenci z dziedziczną autosomalnie recesywnie postacią HIES częściej prezentują objawy poważnych infekcji wirusowych (głównie mięczak zakaźny) lub zaburzeń immunologicznych. U tych chorych nie stwierdza się nieprawidłowości w obrębie zębów, układu kostno-stawowego czy też tworzenia się ropni płuc w przypadku zapaleń płuc.

Obserwowane w przebiegu HIES zaburzenie równowagi między limfocytami Th1 i Th2 i związana z tym nadprodukcja IgE przez komórki plazmatyczne tłumaczą skłonność do ciężkich objawów o charakterze atopowym, natomiast niedobór pozostałych typów immunoglobulin (IgA, IgG, IgM, IgD) skutkuje nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi oraz grzybiczymi o poważnym przebiegu [1–4]. U pacjentów z zespołem nadmiaru IgE najczęściej stwierdza się bakteryjne infekcje skóry i dróg oddechowych wywołane głównie przez *Staphylococcus aureus*, chociaż infekcje spowodowane przez drobnoustroje, takie jak: *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Cryptococcus*, również nie należą do rzadkości. Ropnie powstające w płucach jako powikłanie zapalenia oskrzeli lub płuc są patognomiczne dla HIES dziedziczonego autosomalnie recesywnie [1]. W przypadku opisywanym przez autorki niniejszej pracy nie stwierdzono dotychczas obecności ropni w płucach, chociaż dziewczynkę bardzo często leczono antybiotykami z powodu nawracających infekcji dróg oddechowych. Z relacji matki wynika, że podczas przyjmowania przez dziecko antybiotyków obserwowała również poprawę stanu skóry. U chorych z HIES częściej występują także infekcje wirusowe, głównie mięczak zakaźny, opryszczka zwykła (łac. *eczema herpeticum*), półpasiec, brodawki zwykłe i płaskie. Infekcje wirusowe są zwykle rozległe i mają przewlekły, nawrotowy charakter [5]. Uogólniona infekcja HSV w postaci wyprysku opryszczkowatego pojawiała się również w prezentowanym przypadku. Jak wiadomo, *eczema herpeticum* obserwuje się stosunkowo często u pacjentów z AZS. Infekcja HSV ograniczona np. do wargi w wyniku autoinokulacji ulega rozsiewowi ze względu na uszkodzoną barierę naskórkową i zaburzenia w zakresie układu immunologicznego skóry. Z kolei zakażenia grzybicze w przebiegu HIES – głównie wywołane przez *Candida albicans* – mogą przyjąć postać przewlekłej kandydozy skóry i błon śluzowych (ang. *chronic mucocutaneous candidiasis* – CMC). W przebiegu CMC u chorych z zespołem nadmiaru IgE obserwowano drożdżycę obejmującą wszystkie paznokcie, jamę ustną, rozsianą kandydozę płucną,

a nawet zapalenie wsierdza i gałki ocznej wywołane przez *C. albicans*. Dotychczas opisano 6 przypadków współistnienia zespołu hiperIgE z CMC [6].

U pacjentów z postacią HIES dziedziczną autosomalnie dominującą do charakterystycznych należą objawy ze strony układu kostno-stawowego. Najczęściej spotykane to: skolioza, skłonność do złamań (nadmierna resorpcja kości pod wpływem cytokin), nadmierna giętkość stawów i skłonność do przeprostu w stawach [1, 4, 5, 7]. U niektórych chorych stwierdza się obecność 2 rzędów uzębienia, co jest spowodowane opóźnieniem wypadania zębów mlecznych, przy jednoczesnym wyrzynaniu się zębów stałych [1, 8]. W opisywanym przypadku zaobserwowano nadmierną giętkość stawów i przeprost w stawach łokciowych i kolanowych. Konsultujący stomatolog zalecił ekstrakcję zębów mlecznych z próchnicą, które z jednej strony stanowiły potencjalne ognisko utajonego zakażenia, natomiast z drugiej – ze względu na opóźnione wypadanie – mogą opóźniać wyrzynanie się zębów stałych.

Część autorów podaje, że chorzy na HIES prezentują wiele charakterystycznych cech w zakresie wyglądu twarzy [8, 9]. Należą do nich: wystający łuk brwiowy (przez co oczy sprawiają wrażenie głęboko osadzonych), szeroka podstawa nosa, szeroki wymiar poprzeczny twarzy, wysunięcie żuchwy do przodu (łac. *prognatia*) oraz większa warga dolna niż górna. Niektóre z powyższych cech wyglądu twarzy (stosunkowo szeroka podstawa nosa i wymiar poprzeczny twarzy, *prognatia*, większa warga dolna) zaobserwowano również u opisywanej dziewczynki.

U pacjentów z postacią HIES dziedziczną autosomalnie recesywnie stosunkowo powszechne są objawy neurologiczne. Wśród najczęstszych należy wymienić porażenia nerwów twarzowych, ponadto znane są przypadki niedowładów połowicznych. Etiologia objawów neurologicznych w przebiegu tego zespołu wciąż pozostaje niewyjaśniona. Sugeruje się, że u podłoża tych zaburzeń może leżeć ukryta infekcja lub eozynofilowe zapalenie naczyń [1].

Ze względu na upośledzenie odporności humoralnej w przebiegu HIES, występuje większe ryzyko rozwoju nowotworów. Dotychczas opisano przypadki współistnienia tego zespołu z nowotworami układu krwiotwórczego, głównie chłoniakami typu HL (ang. *Hodgkin lymphoma* – HL) i NHL (ang. *non-Hodgkin lymphoma* – NHL) [10, 11]. Leonard i wsp. [11] dowodzą, że względne ryzyko wystąpienia chłoniaka NHL u pacjenta z HIES jest 259 razy większe niż u osoby zdrowej. Mechanizmy wpływające na tak duże występowanie chłoniaków wśród pacjentów z HIES nie do końca są poznane, ale uważa się, że są bardzo podobne do tych obserwowanych przy rozwoju chłoniaków w przebiegu AIDS. Opisywano przypadki osób zakażonych wirusem HIV, u których występowały klasyczne objawy AZS o ciężkim przebiegu [12], lub HIES ze znacznym wzrostem stężenia IgE w surowicy [13]. Inne nowotwory towarzyszące HIES to rak płuc [14] i kolczystokomórkowy sromu, który został po raz pierwszy opisany w 1998 r. przez Clarka i wsp. [15].

Zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego w przebiegu HIES (głównie tętniaki rozwarstwiające aorty) występują jedynie u pacjentów z postacią zespołu dziedziczną autosomalnie recesywnie [16, 17]. Ling i wsp. [18] jako pierwsi w historii opisali przypadki 2 mężczyzn z HIES w wywiadzie, u których stwierdzono tętniaki tętnic wieńcowych.

Zmiany zapalne w obrębie skóry (do erythrodermii włącznie) w przebiegu HIES mogą do złudzenia przypominać klasyczne objawy AZS [16-19]. Zarówno u chorych na AZS, jak i u osób z HIES występuje podatność na zakażenia *S. aureus* i podwyższone stężenie IgE w surowicy (nierzadko sięgające 10 tys. IU/ml) [20]. Uważa się jednak, że objawy, takie jak infekcje głębokie (zimne ropnie skóry, ropnie płuc) wywołane przez *S. aureus* oraz bardzo wysokie stężenie IgE, przy stosunkowo niewielkiej eozynofili obwodowej u pacjenta, u którego podejrzewa się AZS, powinny zawsze skłonić do diagnostyki w kierunku HIES [21]. Chamlin i wsp. [22] podają, że spośród 8 badanych dzieci z rozpoznaniem HIES u 7 w 1. roku życia pojawiły się wykwity o charakterze wysypki grudkowo-krostkowej w obrębie owłosionej skóry głowy i twarzy, która sugerowała AZS. Z kolei przeprowadzona przez Ebertinga i wsp. [23] analiza 43 pacjentów z rozpoznaniem HIES wykazała, że 65% z nich spełniało klasyczne kryteria rozpoznania AZS. Autorzy spostrzegli, że stwierdzenie osutki grudkowo-rumieniowej u noworodka w chwili urodzenia (ang. *newborn rash*) lub pojawienie się jej tuż po urodzeniu jest znamienym czynnikiem prognostycznym, który prawie zawsze jest objawem HIES. U 81% z 43 badanych w okresie noworodkowym występowała wspomniana osutka, 19% urodziło się z objawami skórnymi, u 53% osutka pojawiła się w ciągu 7 dni, u 74% po 14 dniach, natomiast u 79% po 30 dniach od urodzenia. Badacze stwierdzili także, że infekcje, takie jak: nawracające zapalenia ucha zewnętrzne, sączące rozpadliny w okolicach zausznych, stan zapalny obejmujący skórę okolic dołów pachowych i pachwinowych z wtórnym nadkażeniem bakteryjnym, zapalenie mieszków włosowych w obrębie skóry pleców i ramion, zimne ropnie skóry, rozsiane drobne blizny zanikowe na skórze twarzy czy wreszcie kandydoza błon śluzowych, są charakterystyczne dla pacjentów z HIES.

Mechanizmy leżące u podstaw zespołu nadmiaru IgE pozostają wciąż tematem badań. Najnowsze doniesienia, jako przyczynę powstawania HIES, wskazują zaburzenie prawidłowego stosunku liczby limfocytów Th1 do limfocytów Th2 na korzyść limfocytów Th2 i związaną z tym zmianą profilu cytokin wydzielanych przez te komórki. Nadmierna odpowiedź ze strony limfocytów Th2 i upośledzona czynność limfocytów Th1 przy obniżonych stężeniach w surowicy IL-12 i INF- γ wydaje się sprzyjać wydzielaniu IL-4, IL-10 i IL-13, które z kolei ułatwiają tzw. *switch*, czyli promowanie powstawania IgE kosztem innych immunoglobulin [3]. Borges i wsp. [3] na podstawie analizy surowicy 10 pacjentów z HIES stwierdzili, że wyjściowe stężenie IL-12 było mniejsze niż stężenie u osób zdrowych, nawet po sty-

mulacji antygenami gronkowcowymi, które odgrywają jedną z głównych ról w etiopatogenezie HIES. Garraud i wsp. [24] dowiedli również, że u chorych na HIES pod wpływem działania IL-12 i INF- γ dochodziło do zmniejszenia (ale nie do całkowitego zahamowania) produkcji IgE. Autorzy zauważyli, że podanie przeciwciał przeciwko IL-4 i IL-13 spowodowało zmniejszenie produkcji IgE i IgG4, co może być cenną wskazówką w kwestii badań nad leczeniem zespołu nadmiaru IgE. Netea i wsp. [25] donieśli, że zaburzenie w funkcjonowaniu osi cytokin IL-12/IL-18 i INF- γ leży u podstaw zespołu hiperIgE. Badacze ci oceniali zdolność do produkcji cytokin przez leukocyty pochodzące od osób zdrowych i pacjentów z HIES, po stymulacji antygenami *S. aureus* i *C. albicans*. Liczba INF- γ i stosunek INF- γ do IL-10 były u pacjentów z HIES 10–30 razy niższe niż w grupie osób zdrowych. Nieprawidłowy profil cytokin u chorych na HIES może mieć także związek ze zmniejszoną ekspresją genów dla interferonu γ i TGF- β , jaką stwierdzono w aktywowanych limfocytach T [26]. Przez wiele lat sądzono, że u podstaw HIES leży również defekt genu receptora TLR (ang. *toll-like receptor* – TLR) na limfocytach, który miałby odpowiadać za upośledzoną odpowiedź limfocytów na antygeny bakteryjne, wirusowe i grzybicze. W najnowszych, wieloośrodkowych badaniach wykazano, że gen TLR nie wykazuje mutacji lub polimorfizmu, które mogłyby uzasadniać objawy obserwowane w przebiegu HIES [27, 28]. W przypadku opisywanej dziewczynki z podejrzeniem zespołu HIES nie stwierdzono dotychczas zimnych ropni w obrębie skóry lub ropni płuc. Wykonywane podczas wielokrotnych hospitalizacji – z powodu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych – zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej nie wykazały obecności ropni w obrębie płuc. W czasie antybiotykoterapii zwykle dochodziło jednak do poprawy stanu klinicznego skóry dziecka.

Leczenie zespołu nadmiaru IgE

Wprowadzenie odpowiednio wcześniej celowanego leczenia utrudnia fakt, że większość pacjentów z HIES nie jest świadoma poważnego stanu swojego zdrowia. Bardzo często osoby, u których stwierdza się ropnie płuc lub rozległe zmiany w obrębie skóry, nie prezentują objawów ogólnych i nie zgłaszają żadnych dolegliwości. Brak objawów ogólnych infekcji jest jedną z charakterystycznych cech zespołu nadmiaru IgE, co niezmiernie utrudnia przekonanie chorego o konieczności długotrwałej terapii w warunkach szpitalnych lub profilaktycznego stosowania niektórych leków (antybiotyki, leki przeciwwirusowe). Antybiotykoterapię w przebiegu zakażeń *S. aureus* utrudnia natomiast fakt, że u większości pacjentów są to szczepy metycylinyoporne (MRSA). Uważa się, że profilaktyczne leczenie antybiotykami działającymi na gronkowce zmniejsza częstość występowania zakażeń skóry i zapaleń płuc z tworzeniem się ropni w omawianej grupie osób. W ramach profilaktyki infekcji zaleca się: kotrimoksazol, półsyntetyczne penicyliny czy cefalosporyny. Chociaż przewlekłe stosowanie antybio-

tyków wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności wśród szczepów bakteryjnych, to jednak takie postępowanie znacząco zmniejsza częstość występowania uszkodzeń płuc w przebiegu nawracających ropni płuc. Większość chorych dobrze odpowiada na leczenie zakażeń wywołanych przez *C. albicans* lekami triazolowymi.

Ze względu na to, że u prawie 100% osób z HIES stwierdza się cechy AZS, dużego znaczenia nabiera właściwa codzienna pielęgnacja skóry. Odpowiednio dobrane emolienty stosowane kilka razy dziennie i środki myjące przeznaczone do skóry atopowej wpływają w znacznym stopniu na poprawę stanu dermatologicznego w tej grupie chorych.

Dotychczas brak jest danych dotyczących miejscowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimus i takrolimus) u pacjentów z HIES. Z kolei dane na temat skuteczności leczenia za pomocą INF- γ są jak na razie sprzeczne [3]. Od wielu lat prowadzone są także badania nad możliwością leczenia HIES cyklosporyną A. Wyniki wydają się być obiecujące – stosowanie cyklosporyny A powodowało zmniejszenie stężenia IgE w surowicy i poprawiało chemotaktyczną funkcję neutrofilów. Leczenie małymi dawkami cyklosporyny A (3–5 mg/kg m.c./dobę) wydaje się być skuteczną formą leczenia pacjentów z HIES o ciężkim przebiegu [20, 21, 29, 30]. Po leczeniu cyklosporyną A część autorów zaleca długoterminowe leczenie trimetoprimem – sulfametoksazolem [31, 32]. Dowiedziono, że leki te również powodują zmniejszenie stężenia IgE w surowicy i poprawiają czynność leukocytów. Co ciekawe, chociaż korzystne działanie tych leków obserwowane jest klinicznie, to nie potwierdzono ich w warunkach *in vitro*.

Obserwowany w przebiegu HIES niedobór IgG uzasadnia podejmowane przez wielu badaczy próby leczenia za pomocą dożylnych wlewni IgG. Wyniki terapii dożylnymi wlewniami IgG są stosunkowo obiecujące [33, 34].

Ze względu na to, że HIES należy do grupy pierwotnych zaburzeń odporności, nie dziwią próby zastosowania przeszczepu szpiku w ramach leczenia tego zespołu. Dostępne dane wskazują jednak, że nie jest to skuteczna metoda leczenia tego zespołu – 1 pacjent zmarł, a u 2 powrócił pełnoobjawowy zespół nadmiaru IgE [35, 36]. Wydaje się jednak, że sposób leczenia osób z zespołem nadmiaru IgE należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego i rodzaju najczęściej prezentowanych objawów.

Podsumowanie

Zespół nadmiaru IgE jest rzadką jednostką chorobową, trudną do odróżnienia od ciężkich postaci AZS. Znamienna dla HIES osutka pojawiająca się w okresie tuż po urodzeniu odróżnia ten zespół od AZS, w przebiegu którego pierwsze zmiany pojawiają się najczęściej ok. 3. mies. życia. Nie udało się ustalić, czy bezpośrednio po urodzeniu na skórze opisywanej przez autorów niniejszej pracy dziewczynki występowały zmiany skórne (brak adnotacji w książeczce zdrowia przy parametrach oceniających stan

noworodka po porodzie), a matka dziecka podaje jedynie, że suchość skóry występowała od pierwszych dni życia. Wiele cech klinicznych w tym przypadku (budowa ciała, skłonność do infekcji bakteryjnych, poprawa podczas stosowania antybiotyków) oraz bardzo wysokie stężenia całkowitego IgE w surowicy przemawiają za rozpoznaniem zespołu hiperIgE. Wcześniej u pacjentki wielokrotnie oznaczano całkowite IgE w surowicy, jednak dotychczas nie zwrócono uwagi na diametralnie różne, chociaż zawsze bardzo wysokie (3000 lub ponad 30 tys.) wyniki oznaczeń stężenia cIgE w surowicy krwi. Należy podkreślić różnorodność metod i konieczność badań rozcieńczonych próbek surowicy chorych do oznaczenia stężeń przekraczających przykładowo 5000 kU/l dla FEIA CAP SYSTEM.

Piśmiennictwo

- Grimbacher B, Holland S, Puck J. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005; 203: 244-50.
- Davis S, Schaller J, Wedgwood R. Job's syndrome. Recurrent, "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 1: 1013-5.
- Borges W, Augustine N, Hill H. Defective interleukin-12 /interferon-gamma pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Pediatr* 2000; 136: 176-80.
- Sordet C, Cantagrel A, Schaefferbeke T, Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. *Joint Bone Spine* 2005; 6: 503-14.
- Lei XB, Geng SM, Zeng WH, et al. Unusual coexistence of molluscum contagiosum and verruca plana in a hyper-IgE syndrome. *Int J Dermatol* 116; 45: 1199-201.
- Guarneri F, Guarneri C, Cannavo SP. A patient with hyper-immunoglobulin E syndrome 25 years later. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1474-6.
- Tan WM, Kandiah DA, Tan SB. Hyperimmunoglobulin E syndrome (Job syndrome) in a patient following corrective spine surgery: case report and review of the literature. *Spine* 2006; 14: E471-4.
- McAuliffe NJ, Hunter ML, Kau CH, et al. The dental management of a patient with hyperimmunoglobulinemia E syndrome: a case report. *Int J Paediatr Dent* 2005; 15: 127-30.
- O'Connel AC, Puck JM, Grimbacher B, et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 177-85.
- Kashew M, Kashew S, Handjani F, Karimi M. Hodgkin lymphoma developing in a 4.5-year-old girl with hyper-IgE syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 1: 59-63.
- Leonard GD, Posadas E, Herrmann PC, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review. *Leuk Lymphoma* 2004; 12: 2521-5.
- Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 275-81.
- Lange C, Gripshover B, Valdez H, Lederman MM. Manifestation of hyper-IgE syndrome in advanced HIV-1 infection. *Med Klin (Munich)* 2002; 15: 34-9.
- Oztop I, Demirkan B, Tarhan O, et al. The development of pulmonary adenocarcinoma in a patient with Job's syndrome, a rare immunodeficiency condition. *Tumori* 2004; 90: 132-5.

15. Clark T, Herod J, Kehoe S, Luesley DM. The development of invasive cancer in a patient with Job's syndrome, a rare immunodeficient condition. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 468-70.
16. van der Meer JW, Weemaes CM, van Krieken JH, et al. Critical aneurismal dilatation of the thoracic aorta in young adolescents with variant hyper-immunoglobulin E syndrome. *J Intern Med* 2006; 259: 615-8.
17. van Son JA, O'Marcaigh AS, Edwards WD, et al. Successful resection of thoracic aortic aneurysms in Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 685-7.
18. Ling JC, Freeman AF, Gharib AM, et al. Coronary artery aneurysms in patients with hyper-IgE recurrent infection syndrome. *Clin Immunol* 2007; 122: 255-8.
19. Ito T, Ohata T. Acute myocarditis with transient eosinophilia and serum Hyper-IgE-emia in patient with atopic dermatitis. *Heart Vessels* 2001; 16: 28-31.
20. Hill HR. The syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Am J Dis Child* 1982; 136: 767-71.
21. Ohameje NU, Loveless JW, Saini SS. Atopic dermatitis or hyper-IgE syndrome? *Allergy, Asthma, Proc* 2006; 27: 289-91.
22. Chamlin SL, Mc Calmont TH, Cunningham BB, et al. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J Pediatr* 2002; 141: 572-5.
23. Eberting CL, Davis J, Puck JM, et al. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1119-25.
24. Garraud O, Mollis SN, Holland SM, et al. Regulation of immunoglobulin production in hyper-IgE (Job's) syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 333-40.
25. Netea MG, Kulberg B, van der Meer JW. Severely impaired IL-12/IL-8/IFN-gamma axis in patients with hyper-IgE syndrome. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 718-21.
26. Ohga S, Nomura A, Ihara K, et al. Cytokine imbalance in hyper-IgE syndrome: reduced expression of transforming growth factor-beta and interferon gamma genes in circulating activated T cells. *Br J Haematol* 2003; 121: 324-31.
27. Hawn T, Ozinsky A, Williams L, et al. Hyper-IgE syndrome is not associated with defects in several candidate toll-like receptors pathway genes. *Hum Immunol* 2005; 7: 842-7.
28. Renner ED, Pawlita I, Hoffmann F, et al. No indication for a defect in toll-like receptor signaling in patients with hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* 2005; 4: 321-8.
29. Wolach B, Eliakim A, Pomeranz A, et al. Cyclosporin treatment in hyperimmunoglobulin E syndrome. *Lancet* 1996; 347: 67.
30. Etzioni A, Shehadeh N, Brecher A, et al. Cyclosporin A in hyperimmunoglobulin E syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 413-4.
31. Hattori K, Hasui M, Masuda K, et al. Successful trimethoprim – sulfamethoxazole therapy in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr* 1993; 82: 324-6.
32. deWitt C, Bishop AB, Buescher L, et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 855-65.
33. Wakim M, Alazard M, Yajima A, et al. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 153-8.
34. Bilora F, Petrobelli F, Boccioletti V, Pomerri F. Moderate-dose intravenous immunoglobulin treatment of Job's syndrome. Case report. *Minerva Med* 2000; 91: 113-6.
35. Nester T, Wagnon A, Reilly W, et al. Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with Job syndrome and recurrent infections. *Am J Med* 1998; 105: 162-4.
36. Gennery A, Flood T, Abinum M, Cant AJ. Bone marrow transplantation does not correct the hyper-IgE syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1303-5.