

Objawy kliniczne zespołu hiper-IgE

Alexandra F. Freeman, Steven M. Holland

Laboratory of Clinical Infectious Diseases, NIAID, NIH, Bethesda, MD, USA

Autor korespondujący: Alexandra Freeman, MD, NIH Building 10, Room 11N234 Bethesda, MD 20892, Stany Zjednoczone; e-mail: freemaal@mail.nih.gov.

Disease Markers 29(2010)123–130

Dermatologia po Dyplomie 2012;3(2):24-33

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich 4 lat zidentyfikowano trzy geny będące przyczyną zespołu hiper-IgE: *STAT3*, *DOCK8* i *Tyk2*. We wszystkich przypadkach choroba przebiega ze zmianami wypryskowymi, zakażeniami dróg oddechowych oraz znacznie zwiększonym stężeniem IgE w surowicy. Każda postać cechuje się jednak dodatkowymi, różnymi objawami klinicznymi. Mutacja w genie *STAT3* prowadzi do wystąpienia postaci autosomalnej dominującej – zespołu Hioba (hyper-IgE syndrome, HIES, Job's syndrome), w przebiegu którego obserwuje się wiele nieprawidłowości w zakresie tkanki łącznej, kośćca oraz naczyń. Niedobór *DOCK8* charakteryzuje się obecnością wirusowych zakażeń skóry o ciężkim przebiegu (brodawki) oraz predyspozycją do występowania nowotworów w młodym wieku. Opisano tylko jednego chorego z zespołem hiper-IgE związanym z niedoborem *Tyk2*, charakteryzującym się skłonnością do występowania zakażeń wywołanych przez prątki niegruźlicze. Zidentyfikowanie tych czynników genetycznych umożliwia poznanie patogenez zespołów oraz poprawę strategii terapeutycznych.

Wprowadzenie

Do 2006 roku zespół hiper-IgE był ostatnim z pierwotnych niedoborów odporności o nieznannej etiologii. Wtedy u japońskiego chłopca ze zwiększonym stężeniem IgE, wypryskiem i skłonnością do zakażeń zidentyfikowano homozygotyczną delecję *Tyk2*.¹ Następnie, w 2007 roku, odkryto, że za dominujący zespół hiper-IgE odpowiada mutacja dominująca negatywna genu *STAT3*.^{2,3} W 2009 roku u chorych z autosomalnym recesywnym zespołem hiper-IgE zidentyfikowano homozygotyczną i złożoną heterozygotyczną mutację genu *DOCK8*.^{4,5} Każda z tych nieprawidłowości genetycznych prowadzi do różnych objawów klinicznych, a ich znajomość może odpowiednio ukierunkować badania immunologiczne i genetyczne, jak również wpływać na leczenie i poradnictwo rodzinne.

Autosomalny dominujący zespół hiper-IgE

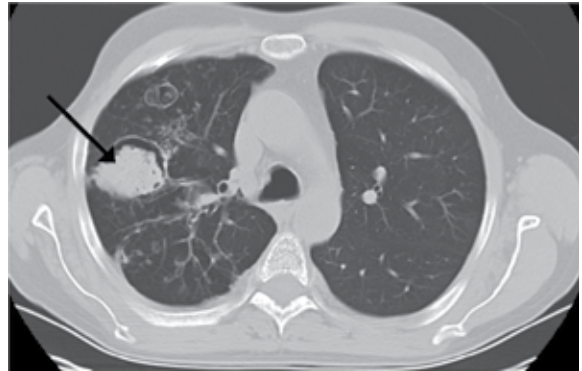
Wykazano, że mutacje w genie *STAT3* odpowiadają za większość przypadków – jeśli nie wszystkie – autosomalnego dominującego zespołu hiper-IgE (AD-HIES, zespół Hioba). Jest to wielonarządowa choroba przebiegająca z nieprawidłowościami w zakresie układu immunologicznego, kostnego, tkanki łącznej oraz naczyń.⁶⁻⁸ Rozpoznanie sugeruje obecność zarówno nieprawidłowości immunologicznych, jak i w zakresie tkanki łącznej/kośćca. Patogeneza większości tych objawów pozostaje słabo poznana.

OBJAWY IMMUNOLOGICZNE/ZAKAŻENIA

W większości przypadków w okresie noworodkowym AD-HIES przebiega z wysypką, która może być obecna już od urodzenia.^{9,10} Zwykle stwierdza się krosty, a w badaniu histopatologicznym obraz odpowiada krostkowicy eozynofilowej (*pustulosis eosinofilica*). Zmiany skór-

ne mogą ustępować lub utrzymywać się, przekształcając się w zapalenie skóry o charakterze wypryskowym (*eczematoid dermatitis*), które zwykle jest wywołane przez zakażenie *Staphylococcus aureus*. Kontrola stopnia kolonizacji prowadzi zwykle do zdecydowanej poprawy w zakresie zmian skórnych. W przebiegu zakażenia dochodzi do występowania tzw. zimnych ropni, które przebiegają bez typowego wzmoczonego ucieplenia zajętej okolicy, zaczerwienienia i dolegliwości bólowych; po aspiracji stwierdza się jednak treść ropną, z dużą ilością eozynofiliów. Częstość występowania takich zmian można zmniejszyć przez kontrolę kolonizacji *S. aureus* (stosując odpowiednie kąpiele odkażające) lub dzięki profilaktycznej antybiotykoterapii (np. trimetoprim z sulfametoksazolem). Typowo w przebiegu AD-HIES występują nawrotowe, bakteryjne zakażenia zatok, ucha i płuc. Częstym czynnikiem etiologicznym oprócz *S. aureus*, jest *Streptococcus pneumoniae* oraz bakterie z rodzaju *Hameophilus*.⁷ W obrębie dróg oddechowych stwierdza się ropnie, ale ogólne objawy zakażenia mogą nie być nasilone, co prowadzi do jego późnego rozpoznania. Mimo antybiotykoterapii, z reguły proces gojenia jest nieprawidłowy, co prowadzi do torbieli płuc oraz rozstrzeni oskrzelowych (ryc. 1). Nieprawidłowości mięszu płucnego są istotną przyczyną zachorowalności oraz śmiertelności chorych z powodu obecności trudnych do leczenia zakażeń wywoływanych przez patogeny, takie jak pleśnie (*Aspergillus*, *Scedosporium* sp.), bakterie Gram-ujemne (*Pseudomonas aeruginosa*) oraz prątki niegruźlicze (ryc. 1).¹¹⁻¹³ Skutkiem przewlekłych zakażeń są zagrażające życiu krwioplucia oraz rozsiane zakażenia. Nie opisano w pełni odpowiedniego leczenia torbieli płuc. Postępowanie chirurgiczne powinno być podejmowane ostrożnie ze względu na częste powikłania w postaci skomplikowanych przetok płucno-oskrzelowych prowadzących do zakażenia przestrzeni opłucnowej.

W przeciwieństwie do innych stanów przebiegających z obniżeniem odporności, w których stwierdza się zapalenie płuc wywoływane przez grzyby (np. przewlekła choroba ziarniniakowa), w AD-HIES zakażenia o etiologii grzybiczej występują jedynie w przypadku uszkodzenia mięszu.¹³ Przyczyną zakażeń mogą być jednak inne patogeny oportunistyczne. Często, zwykle w okresie niemowlęcym, przed zakażeniem bakteryjnym występuje zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PCP).^{14,15} Ponadto sporadycznie występują rozsiane, dymorficzne zakażenia grzybicze wywoływane przez drobnoustroje z rodzaju *Histoplasma*



Rycina 1. Obraz badania TK u 48-letniego chorego na AD-HIES wskazuje na obecność rozstrzeni oskrzeli oraz torbieli oskrzeli w przebiegu zakażenia drobnoustrojem z rodzaju *Aspergillus* (strzałka).



Rycina 2. Przewlekłe zakażenie drożdżakowe płytek paznokciowych chorego na AD-HIES (strzałka).

i *Cryptococcus*, przebiegające z zajęciem przewodu pokarmowego.¹⁶⁻¹⁹ Opisano również przypadki zapalenia opon mózgowych wywołanych przez patogeny z rodzaju *Coccidioides*.²⁰ Często stwierdza się także drożdżycę skórno-słuzówkową, wymagającą przewlekłego leczenia przeciwgrzybicznego (ryc. 2).

Występujące w przebiegu AD-HIES zakażenia wirusowe nie są szczególnie ciężkie, w przeciwieństwie do tych obserwowanych w przypadku niedoboru DOCK8 (tabela). W tej grupie chorych nie stwierdza się częstszego występowania brodawek wirusowych lub mięczaka zakaźnego. Częściej jednak stwierdza się półpasiec, z reguły ograniczony do jednego lub dwóch dermatomów (dane niepublikowane).

U chorych z AD-HIES rzadko stwierdza się również astmę oraz alergię, podobnie jak reakcje anafilaktycz-

Tabela. Objawy kliniczne zespołów hiper-IgE

	Mutacja genu STAT3 HIES	Niedobór DOCK8
Wysypka u noworodków	+++	+
Wyprysk	++++	++++
Ropnie skóry	+++	++
Zapalenia płuc	++++	+++
Zmiany w obrębie mięszu płuc (rozstrzenie oskrzeli, torbiele)	+++	+
Alergie pokarmowe	+	+++
Astma	+	+++
Zakażenia wirusowe błon śluzowych i skóry	+	++++
Zakażenia drożdżakowe błon śluzowych i skóry	+++	++
Opóźnienie wypadania zębów mlecznych	++++	+
Złamania w wyniku niewielkich urazów	+++	+
Skolioza	+++	
Charakterystyczny wygląd twarzy	+++	+
Nowotwory złośliwe	+	+++

ne wywołane spożytymi pokarmami.²¹ W przypadku zwiększonego stężenia IgE, możliwa jest również obecność swoistych IgE skierowanych przeciwko konkretnym antygenom; ich znaczenie kliniczne należy jednak interpretować ostrożnie. Niektórzy chorzy cierpią na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, odpowiadającą na stosowanie agonistów receptorów beta; ma to miejsce znacznie rzadziej niż w przebiegu innych chorób z towarzyszącym zwiększonym stężeniem IgE, takich jak atopia oraz niedobór DOCK8.

OBJAWY NIEIMMUNOLOGICZNE

Różnicowanie autosomalnego dominującego zespołu hiper-IgE z zespołami hiper-IgE o innej etiologii opiera się na stwierdzeniu charakterystycznych nieprawidłowości w zakresie tkanki łącznej, kośćca oraz zębów (tabela). Od późnego dzieciństwa lub w okresie dojrzewania ty-

powy jest charakterystyczny wygląd twarzy z asymetrią, głęboko osadzonymi oczami, wystającym czołem i brodą oraz bulwiastym nosem.^{6,7,22} Podniebienie jest wysokie, często stwierdza się wyraźne grzebień błony śluzowej jamy ustnej w obrębie podniebienia oraz zagłębienie w części centralnej języka.²³ Opisane cechy mogą sprzyjać częstszym zakażeniom zatok i ucha, będących typowym objawem choroby. Zwykle występują również nieprawidłowości w zakresie wypadania zębów mlecznych, co zaburza pojawianie się zębów stałych.²⁴

Do nieprawidłowości dotyczących kośćca zalicza się: osteoporozę, złamania powstające w wyniku niewielkich urazów, skoliozę, chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa oraz przedwczesne zarośnięcie szwów czaszki.^{6,7,25-27} Często stwierdza się osteoporozę, ale jej obecność nie jest czynnikiem predykcijnym złamań, a urazy o niewielkim natężeniu mogą być przyczyną złamań również u chorych bez objawów osteoporozy. Zaawansowanie skoliozy może wymagać interwencji terapeutycznej w postaci stabilizacji. Złamania i skolioza wymagające interwencji chirurgicznej goją się zwykle bez powikłań. Istotne jest to, że zajęcie kręgosłupa dotyczy najczęściej odcinka szyjnego i pojawia się w 4. lub 5. dekadzie życia, przebiegając z dolegliwościami bólowymi, neuropatią oraz osłabieniem (ryc. 3). U wielu chorych stabilizacja chirurgiczna okazała się skuteczna. Powszechnie stwierdza się również przedwczesne zarośnięcie szwów czaszki, jednak zwykle nie wymaga ono interwencji chirurgicznej.²⁵⁻²⁷

Nadmierna ruchliwość w stawach jest kolejnym często obserwowanym objawem, a wraz z wiekiem chory zgłasza nasilenie bólowych stawów. W łagodzeniu tych dolegliwości pomocna może być fizykoterapia.

Wśród objawów naczyniowych stwierdza się kręty przebieg tętnic, ich rozszerzenie oraz tętniaki. Z reguły opisane nieprawidłowości dotyczą naczyń wieńcowych oraz mózgowych, a ich znaczenie kliniczne pozostaje nieznanne. W przypadku znaczących tętniaków wskazane jest stosowanie leków przeciwkrzepliwych, takich jak kwas acetylosalicylowy lub inne; u chorych z zajęciem płuc należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia krwioplucia, ale również skrzepliny w tętniaku. Zwraca uwagę niewystępowanie miażdżycy naczyń współistniejącej z tymi nieprawidłowościami. Kolejnym objawem, obecnym powszechniej niż w populacji ogólnej, jest nadciśnienie tętnicze, które stwierdza się częściej u chorych w 3. i 4. dekadzie życia.

W grupie objawów wewnątrzmożgowych wymienia się malformacje Chiariego I oraz obecność hiperintensywnych ognisk w obrazie MR³² (ryc.4). Obie te nie-

prawidłowości pozostają bezobjawowe, a w większości przypadków malformacji niewymagane jest postępowanie chirurgiczne. U kilku pacjentów opisano wystąpienie zawałów zatokowych we względnie młodym wieku. Związek ognisk hiperintensywnych oraz zawałów zatokowych z nieprawidłowościami naczyniowymi wymaga dalszego wyjaśnienia.

Względnie częstym objawem są zaburzenia perystaltyki przełyku.³³ Rzadziej wśród spotykanych objawów żołądkowo-jelitowych wymienia się uchyłki jelita, samoistne perforacje oraz wypadanie odbytu – te objawy występują z częstością zbliżoną do obserwowanej w innych chorobach tkanki łącznej.

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE

W przebiegu AD-HIES częściej obserwuje się nowotwory złośliwe, a zwłaszcza chłoniaki.³⁴⁻³⁶ Ich wczesne wykrycie pozwala na włączenie standardowego postępowania terapeutycznego i wyleczenie bez znaczącego wzrostu umieralności. Wśród innych opisywanych nowotworów wymienia się białaczki oraz nowotwory sromu, wątroby i płuc.

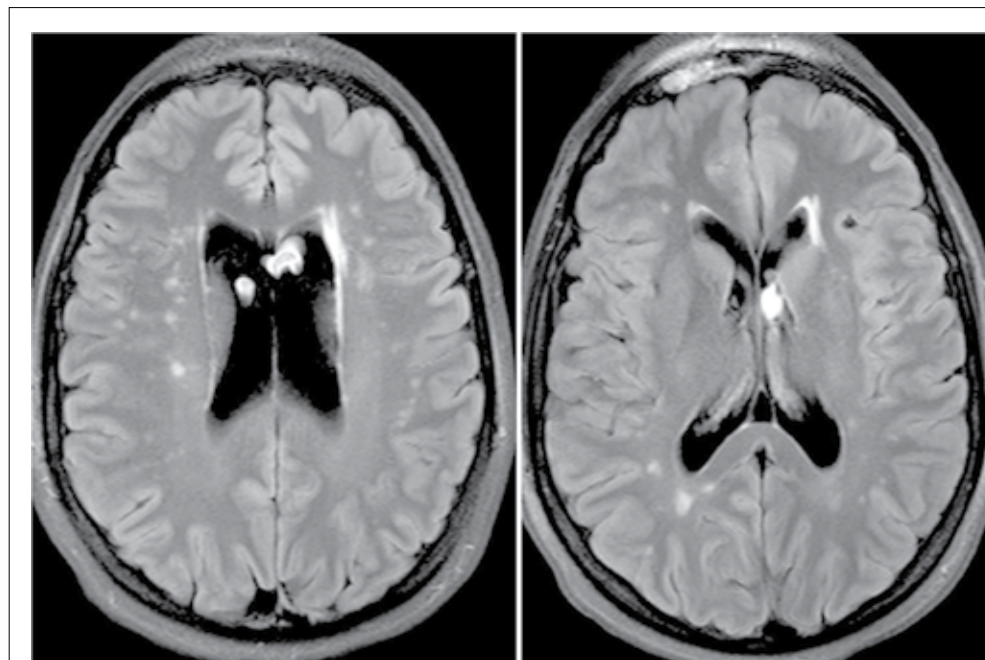
NIEPRAWIDŁOŚCI W BADANIACH LABORATORYJNYCH

W dzieciństwie u chorych z AD-HIES zwykle stwierdza się znacznie, powyżej 2000 IU/ μ l, zwiększone stę-



Rycina 3. Zajęcie odcinka szyjnego kręgosłupa u 55-letniego chorego na AD-HIES, widoczna kifoza kątowa oraz tyłozmyk kręgowy.

żenie IgE w surowicy. Z wiekiem jednak te stężenia maleją, nawet do wartości prawidłowych w 4., 5. dekadzie życia.⁷ Nie ma jasnego związku między nasileniem choroby a stężeniem IgE w surowicy. Częstym objawem jest również eozynofilia, ale nie koreluje ona



Rycina 4. Obraz mózgu w badaniu MR u 38-letniego chorego, widoczne liczne hiperintensywne ogniska.

ze stężeniem IgE. Stężenia innych immunoglobulin pozostają w granicach normy, chociaż u niektórych chorych stwierdza się zmniejszone stężenie IgA i, rzadziej, IgG. Stężenie swoistych przeciwciał pozostaje zmienne. Całkowita liczba limfocytów jest zwykle prawidłowa, jednak analiza podgrup wskazuje na zmniejszoną liczbę limfocytów T pamięci i limfocytów B.^{31,37,38} Liczba limfocytów T pamięci produkujących IL-17 (komórki Th17) jest ogólnie mniejsza.³⁹⁻⁴² U niektórych chorych stwierdza się również neutropenię.

CZYNNIKI GENETYCZNE

U chorych ze zwiększonym stężeniem IgE i obecnością zarówno immunologicznych, jak i nieimmunologicznych objawów opisanych wcześniej należy podejrzewać autosomalny dominujący zespół hiper-IgE. Przed wprowadzeniem diagnostyki genetycznej stosowano system oceny stopnia zaawansowania choroby, co ciągle może być pomocne.⁴³ W celu potwierdzenia rozpoznania sekwencjonuje się gen *STAT3*. Białko *STAT3* jest głównym przekaźnikiem sygnału cytokinowego, co sprawia, że bierze udział w różnych szlakach odporności, gojeniu się ran oraz w procesach nowotworowych. Jest mediatorem działania zarówno cytokin prozapalnych, jak IL-6 oraz przeciwzapalnych, jak IL-10, co może wyjaśniać dwoistość AD-HIES, w przebiegu którego obserwuje się nasiloną odpowiedź zapalną w przypadku zapalenia płuc przebiegającego z obecnością ropnej wydzieliny, jak również zbyt słabą odpowiedź w przypadku braku objawów zakażenia. Większość mutacji dotyczy domeny SH2, która odpowiada za interakcje między białkami oraz domeny wiążącej DNA, która odpowiada za interakcje DNA-białko. Większość z opisanych mutacji to mutacje zmiany sensu, inne to delecje ramki odczytu, oraz mutacje regionu „hot spot”. We wszystkich przypadkach opisano ekspresję białka, a fenotypowy obraz choroby był stały, zależny od rodzaju mutacji.^{2,3,42,44}

LECZENIE

W większości przypadków leczenie polega na stosowaniu profilaktyki antybiotykowej skierowanej przeciwko *S. aureus* i innym mikroorganizmom. Takie postępowanie prowadzi do zmniejszenia częstości występowania zapalenia płuc, a więc ogranicza ryzyko uszkodzenia miąższu płuc, jak również jest skuteczne w przypadku wypryskowego zapalenia skóry i ropni. Również kąpiele w środkach odkażających (1/2 kubka/wannę) lub korzystanie z basenów z chlorowaną wodą skutecznie zmniejsza kolonizację przez *S. aureus*. W przypadku nawrotowych lub przewlekłych zakażeń drożdżako-

wych, takich jak zakażenie płytek paznokciowych, skuteczna jest profilaktyka przeciwgrzybicza. Natomiast u chorych, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Aspergillus*, dobre wyniki przynosi przewlekła terapia lekami przeciwgrzybicznymi (np. worykonazol, pozakonazol). Postępowanie profilaktyczne z zastosowaniem itraconazolu jest wskazane u chorych obciążonych ryzykiem zakażenia, a zwłaszcza z tych, u których występują rozstrzenie oskrzeli; jednak nie prowadzono badań w tym zakresie. Niepotwierdzone naukowo dane wskazują, że u niektórych chorych skuteczne jest podawanie immunoglobulin, zwłaszcza w przypadku zakażeń niepoddających się postępowaniu profilaktycznemu. Nie dowiedziono, aby przeszczepienie szpiku było skuteczną metodą terapeutyczną.^{45,46} Po przeszczepieniu szpiku u 7-letniej dziewczynki początkowo nastąpiła poprawa stanu klinicznego, jednak później doszło do nawrotu choroby, choć o mniejszym nasileniu.⁴⁵ Opisano również chorego, u którego przeszczepienie zostało wykonane z powodu chłoniaka, po zabiegu obserwowano zmniejszenie wartości IgE, jednak chory zmarł z powodu powikłań.⁴⁶

Niedobór DOCK8

Stwierdzono, że przyczyną złożonego niedoboru odporności, klasyfikowanego jako postać autosomalnego recesywnego zespołu hiper-IgE, są homozygotyczna i złożona heterozygotyczna mutacja genu *DOCK8*.^{4,5} W przypadku niedoboru *DOCK8* obserwuje się podobne nieprawidłowości do występujących w AD-HIES, w tym wyprysk, zakażenia dróg oddechowych, zwiększone stężenia IgE w surowicy oraz eozynofilię. Obserwuje się jednak wiele innych cech klinicznych choroby.

Zwykle pierwsze objawy niedoboru *DOCK8* występują w okresie niemowlęcym. W przeciwieństwie do AD-HIES u noworodków może nie występować wysypka, ale pojawia się ona często u chorych kilkuletnich, tak jak ma to miejsce w przypadku atopowego zapalenia skóry. Nasilenie wyprysku jest różne, ale częściej niż w AD-HIES obserwuje się ciężki przebieg choroby. Zwykle we wczesnym dzieciństwie stwierdza się nawrotowe zakażenia dróg oddechowych. W przeciwieństwie do postaci dominującej nie ma jednego, dominującego patogenu, takiego jak *S. aureus*, odpowiedzialnego za wywoływanie zmian. Stwierdza się zarówno patogeny wirusowe, jak i bakteryjne, w tym PCP. Ponadto zakażenia płuc mogą współistnieć z astmą będącą częstym objawem niedoboru *DOCK8*. Nawracające zakażenia płuc mogą prowadzić do rozstrzeni oskrzeli, ale



Rycina 5.
Dwudziestodwuletnia chora z niedoborem DOCK8 z rozległym mięczakiem zakaźnym (A) oraz brodawkami wirusowymi (B).

w przeciwieństwie do AD-HIES odma występuje rzadko. Powszechne są zakażenia zatok i ucha, stąd niekiedy konieczna jest tympanosomia.

Najbardziej zaskakującym i różnicującym objawem są skórne zakażenia wirusowe.^{4,5} Często stwierdza się trudne do leczenia i szpecące brodawki płaskie oraz inne postacie brodawek wywołanych przez HPV, jak również rozsiane postacie mięczaka zakaźnego (ryc. 5). Powszechne są również nawrotowe zakażenia wywołane przez wirusy opryszczki i półpaśca.

Możliwe są także, choć nie tak często jak w przypadku AD-HIES, zakażenia grzybicze.^{4,5} Opisano przypadki drożdżakowych zakażeń błony śluzowej i skóry oraz zapaleń opon mózgowych wywołanych przez meningokoki.

Rzadko stwierdza się zakażenia szpiku wywołane przez gronkowce, zapalenie jelit wywołane przez drobnoustroje z rodzaju *Salmonella*, zapalenie opon mózgowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Listeria*, rozsiane zapalenie opon mózgowych wywołane przez *Neisseria meningitidis* oraz postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).^{4,5}

W przypadku niedoboru DOCK8 rzadko obserwuje się nieprawidłowości w zakresie tkanki łącznej, kośćca oraz uzębienia. Opisano kilka przypadków zaburzeń dotyczących wypadania zębów mlecznych, złamań oraz skoliozy, jednak nie wiadomo, czy są one częstsze niż w populacji ogólnej.⁴ Są doniesienia wskazujące na

występowanie w tej grupie chorych eozynofilowego zapalenia przetyku oraz eozynofilowego zapalenia płuc; jednak ze względu na obecność eozynofili w tej grupie chorych, nie do końca wiadomo, jaka jest rola tych komórek w wywoływaniu choroby. Nie opisywano nieprawidłowości w zakresie naczyń wieńcowych podobnych do opisywanych w przypadku AD-HIES. Dostępne są jednak opisy chorych z rozszerzeniem aorty, u których nie prowadzono diagnostyki genetycznej (przed odkryciem mutacji *DOCK8*), cechujących się objawami klinicznymi odpowiadającymi niedoborowi DOCK8.⁴⁷

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE

Wydaje się, że w przebiegu niedoboru DOCK8 nowotwory złośliwe występują częściej niż w przypadku AD-HIES, co dotyczy zarówno raka kolczystokomórkowego, jak i chłoniaków.^{4,5} Raki kolczystokomórkowe są związane przede wszystkim z zakażeniem HPV i są trudne do leczenia. Spotykane są również przypadki chłoniaka Burkitta, ale podobnie jak w przypadkach niezwiązanych z niedoborem DOCK8, chorobę cechuje agresywny przebieg. Są one częstą przyczyną śmierci w 2. i 3. dekadzie życia.

NIEPRAWIDŁOŚCI W BADANIACH LABORATORYJNYCH

Podobnie jak w AD-HIES częstym objawem jest eozynofilia i wysokie stężenia IgE.^{4,5} W przeciwieństwie do

postaci dominującej często stwierdza się obniżenie stężenia IgM, mimo prawidłowego lub nawet zwiększonego stężenia IgG oraz zmiennych wartości IgA. Często nie obserwuje się obecności swoistych przeciwciał. Powszechna jest limfopenia, która nasila się z wiekiem; często obserwuje się zmniejszoną liczbę limfocytów T, B oraz komórek NK, przy prawidłowym stosunku limfocytów CD4+/CD8+. Liczba neutrofilów oraz monocytów pozostaje zwykle w granicach normy.

LECZENIE

Wyprysk występujący w przebiegu niedoboru DOCK8 cechuje duże nasilenie oraz oporność na leczenie miejscowe. U wielu chorych konieczne jest leczenie ogólne, w tym glikokortykosteroidoterapia. Takie postępowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności, ponieważ u chorych z niedoborem DOCK8 trudno jest odstawić tego rodzaju leki, a ponadto mogą one nasilić zakażenia wirusowe i zwiększyć ryzyko zakażeń oportunistycznych.

W przypadku brodawek wirusowych i mięczaka zakaźnego stosuje się zwykle standardowe postępowanie, jednak jest ono raczej nieskuteczne. Istnieją niepotwierdzone doniesienia o skuteczności terapii interferonem alfa. W wieku przypadkach, mimo braku swoistych przeciwciał, stosowano również terapię immunoglobulinami, która okazała się skuteczna, jednak nie potwierdzono tych doniesień badaniami klinicznymi.

Dwóm chorym przeszczepiono komórki macierzyste.⁴⁸ Po roku doszło u nich do masywnego wysiewu mięczaka zakaźnego. Ocena, czy przeszczep zmniejszy ryzyko rozwoju nowotworu, stanowiącego główną przyczynę zgonów w tej grupie chorych, wymaga jednak dalszych badań. Ponadto konieczne są dalsze badania pozwalające na określenie najodpowiedniejszego sposobu transplantacji (jak określenie stopnia zniszczenia szpiku kostnego przed zabiegiem).

Niedobór Tyk2

Opisano jednego chorego o fenotypie odpowiadającym fenotypowi hiper-IgE oraz homozygotyczną delecją czterech par zasad genu *TYK2*, co prowadzi do braku białka *TYK2*.¹ Podobnie jak w przypadku pozostałych zespołów hiper-IgE, u chorego stwierdzono wyprysk, nawracające zakażenia układu oddechowego, drożdżycę oraz duże stężenia IgE w surowicy. Tak jak przy niedoborze DOCK8, u chorego występował mięczak zakaźny oraz zakażenia wywołane przez wirusy opryszczki. W przeciwieństwie do innych opisanych zespołów

hiper-IgE u chorego stwierdzono zakażenie BCG, prowadzące do zbadania szlaku IL-12, INF γ STAT1. Nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T chorego na IL-12 oraz INF α wyjaśnia jego podatność na zakażenie mykobakterium. U innego chorego z niedoborem Tyk2 nie obserwowano fenotypu typowego dla zespołu hiper-IgE, ale występowało u niego rozlane zakażenie wywołane przez prątki niegruźlicze (informacja ustna, J.L. Casanova).

Inne przyczyny zespołu hiper-IgE

Kilka nieprawidłowości genetycznych zostało zaklasyfikowanych jako zespół hiper-IgE. Duże stężenie IgE nie są jednak typową cechą choroby i występują w innych zespołach niedoboru odporności i zaburzeniach immunologicznych.⁴⁹ Przykładem może być zespół Wiskott-Aldricha, w przebiegu którego stwierdza się wyprysk, duże stężenie IgE, nawracające zakażenia oraz zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych.⁵⁰ Zespół jest związany z chromosomem X i współistnieje z trombocytopenią i częstymi chorobami autoimmunologicznymi. Postacią ciężkiego złożonego niedoboru odporności (severe combined immunodeficiency, SCID) jest zespół Omenna, występujący u niemowląt i przebiegający ze zwiększonym stężeniem IgE, wysypką (erytrodemia), hepatosplenomegalią, powiększeniem węzłów chłonnych oraz skłonnością do zakażeń.⁵¹ W porównaniu do zespołów hiper-IgE przebieg jest zdecydowanie cięższy w okresie niemowlęcym. Pomocne w ustaleniu wczesnego rozpoznania jest przeprowadzenie fenotypizacji. W przypadku innych pierwotnych niedoborów odporności wysokie wartości IgE świadczą o zaburzeniach odporności. U chorych z częstymi zespołami, jak atopowe zapalenie skóry, może występować duże stężenie IgE, porównywalne z widywanymi w AD-HIES, ale obraz choroby pozostaje odmienny: w przebiegu AD-HIES nie stwierdza się alergii.

Podsumowanie

W ciągu ostatnich 5 lat określono główne nieprawidłowości genetyczne występujące w kilku zespołach hiper-IgE. Ich obraz kliniczny jest odmienny, co może pomóc w określeniu celu badań genetycznych. Również leczenie różni się w zależności od podłoża genetycznego. I tak przeszczep szpiku nie stanowi postępowania z wyboru w przypadku AD-HIES, ale powinien być rozważony w przypadku niedoboru DOCK8, cechującego się znacznie większą śmiertelnością w młodym wieku.

Obecnie, kiedy określono już zaburzenia genetyczne, badania będą skupiały się na wyjaśnieniu patogenezы zespołów, która ciągle jest słabo poznana.

Informacje o finansowaniu

Badanie było wspierane przez Intramural Research program of the NIH, NIAID Bethesda, MD 20892. Poglądy przedstawione w publikacji są poglądami autorów i nie reprezentują oficjalnego stanowiska rządu Stanów Zjednoczonych.

Reprinted from *Disease Markers*, 29 (2010) 123-130, Alexandra F. Freeman, Steven M. Holland, Clinical manifestations of hyper IgE syndromes, Copyright 2010, with permission from IOS Press.

Piśmiennictwo

- 1 Y. Minegishi, M. Saito, T. Morio et al., Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokines signals involved in innate and acquired immunity, *Immunity* 25(206), 745–755.
- 2 S. Holland, F. DeLeo, H. Eloumi et al., STAT3 Mutations in the HyperIgE Syndrome, *N Engl J Med* 357 (2007), 1608–1619.
- 3 Y. Minegishi, M. Saito, S. Tsuchiya et al., Dominant Negative Mutations in the DNA binding domain of STAT3 cause hyperIgE syndrome, *Nature* 448 (2007), 1058–1062.
- 4 K.R. Engelhardt, S. McGhee, S. Winkler et al., Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomalrecessive form of hyperIgE syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 124 (2009), 1289–1302.
- 5 Q. Zhang, J. Davis, I.T. Lamborn et al., Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations, *N Engl J Med* 361 (2009), 2046–2055.
- 6 R.H. Buckley, The hyperIgE syndrome, *Clin Rev Allergy Immunol* 20 (2001), 139–154.
- 7 B. Grimbacher, S.M. Holland, J.I. Gallin, F. Greenberg, S.C. Hill, H.L. Malech, J.A. Miller, A.C. O'Connell and J.M. Puck, HyperIgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder, *N Engl J Med* 340 (1999), 692–702.
- 8 A.M. Gharib, R.I. Pettigrew, A. Elagha, A. Hsu, P. Welch, S.M. Holland and A.F. Freeman, Coronary abnormalities in hyperIgE recurrent infection syndrome: depiction at coronary MDCT angiography, *AJR Am J Roentgenology* 193 (2009), W478–W481.
- 9 S.L. Chamlin, T.H. McCalmont, B.B. Cunningham et al., Cutaneous manifestations of hyperIgE syndrome in infants and children, *J Pediatr* 141 (2002), 572–575.
- 10 C.L. Eberting, J. Davis, J.M. Puck and S.M. Holland, Dermatitis and the newborn rash of hyperIgE syndrome, *Arch Dermatol* 140 (2004), 1119–1125.
- 11 A.F. Freeman, D.E. Kleiner, H. Nadiminti, J. Davis, M. Quezado, V. Anderson, J.M. Puck and S.M. Holland, Causes of death in hyperIgE syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 119 (2007), 1234–1240.
- 12 E. Melia, A.F. Freeman, Y.R. Shea, A.P. Hsu, S.M. Holland and K.N. Olivier, Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections in hyperIgE syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 124 (2009), 617–618.
- 13 D.C. Vinh, J.A. Sugui, A.P. Hsu, A.F. Freeman and S.M. Holland, Invasive fungal disease in autosomal dominant hyperIgE syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 125 (2010), 1389–1390.
- 14 A.F. Freeman, W. Barson, J. Davis, J.M. Puck and S.M. Holland, *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome, *Pediatrics* 118 (2006), e1271–e1275.
- 15 B.Z. Garty, A. BenBaruch, A. Rolinsky, C. Woellner, B. Grimbacher and N. Marcus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a baby with hyperIgE syndrome, *J Pediatr* 169 (2010), 35–37.
- 16 J.O. Hutto, C.S. Bryan, F.L. Greene, C.J. White and J.I. Gallin, Cryptococcosis of the colon resembling Crohn's disease in a patient with the hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome, *Gastroenterology* 94 (1988), 808–812.
- 17 D.H. Jacobs, A.M. Macher, R. Handler et al., Esophageal cryptococcosis in a patient with the hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome, *Gastroenterology* 87 (1984), 201–203.
- 18 S.J. Steiner, M.B. Kleiman, M.R. Corkins, J.C. Christensen and L.J. Wheat, Ileocecal histoplasmosis simulating Crohn disease in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome, *Pediatr Infect Dis J* 28 (2009), 7444–7446.
- 19 K. Desai, D.P. Huston and G.R. Harriman, Previously undiagnosed hyperIgE syndrome in an adult with multiple systemic fungal infections, *J Allergy Clin Immunol* 98 (1996), 1123–1124.
- 20 A.E. Powers, J.M. Bender, A. Kumanovics, K. Ampofo, N. Augustine, A.T. Pavia and H.R. Hill, *Coccidioides immitis* meningitis in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome due to a novel mutation in signal transducer and activation of transcription, *Pediatr Infect Dis J* 28 (2009), 664–666.
- 21 J.D. Milner, M. Sack, R. Huang, S.M. Holland and A.F. Freeman, Effects of STAT3 Mutations on Atopy and Mast Cell Function, Abstract, North American Primary Immune Deficiency National Conference. 2010.
- 22 W.G. Borges, T. Hensley, J.C. Carey, B.A. Petrak and H.R. Hill, The face of Job, *J Pediatr* 133 (1998), 303–305.
- 23 D. Domingo, A.F. Freeman, J. Davis, J.M. Puck, W. Tianxia, S.M. Holland and T.C. Hart, Novel intraoral phenotypes in hyper Immunoglobulin E syndrome, *Oral Diseases* (2007), 1–9.
- 24 A.C. O'Connell, J.M. Puck, B. Grimbacher, F. Facchetti, A. Majorana, J.I. Gallin, H.L. Malech and S.M. Holland, Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89 (2000), 177–185.
- 25 M. Gahr, W. Mueller, B. Allgeier and C.P. Speer, Aboywith recurrent infections, impaired PMN chemotaxis, increased IgE concentrations and cranial synostosis – a variant of the hyperIgE syndrome? *Helv Paediatr Acta* 42 (1987), 185–190.
- 26 P.H. Höger, E. Boltshauser and W.H. Hitzig, Craniosynostosis in hyperIgE syndrome, *Eur J Pediatr* 144 (1985), 414–417.
- 27 E.M. Smithwick, M. Finelt, S. Pahwa et al., Cranial synostosis in Job's syndrome, *Lancet* 1 826 (1978).
- 28 E. Alomar Melero, T.D. Martin, G.M. Janelle and Y.G. Peng, An unusual giant right coronary artery aneurysm resembles an intracardiac mass, *Anesth Analg* 107 (2008), 1161–1162.
- 29 J.C. Ling, A.F. Freeman, A.M. Gharib, A.E. Arai, R.J. Lederman, D.R. Rosing and S.M. Holland, Coronary artery aneurysms in patients with hyper IgE recurrent infection syndrome, *Clin Immunol* 122 (2007), 255–258.
- 30 H. Yavuz and R. Chee, A review of the vascular phenotypes of the hyperimmunoglobulin E syndrome, *Clin Exp Immunol* 159 (2010), 238–244.
- 31 T.Y. Young, D. Jerome and S. Gupta, Hyperimmunoglobulinemia E syndrome associated with coronary artery aneurysms: deficiency of central memory CD4+ T cells and expansion of effector memory CD4+ T cells, *Ann Allergy Asthma Immunol* 98 (2007), 389–392.
- 32 A.F. Freeman, C.J. ColluraBurke, N.J. Patronas et al., Brain abnormalities in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome, *Pediatrics* 119 (2007), e1121–e1125.
- 33 J. Heimall, M. Arora, T. Heller et al., Gastrointestinal Manifestations of Autosomal Dominant Hyper IgE Syndrome, Abstract, North American Primary Immune Deficiency National Conference. 2010.
- 34 L.J. Gorin, S.C. Jeha, M.P. Sullivan, H.M. Rosenblatt and W.T. Shearer, Burkitt's lymphoma developing in a 7 year old boy with hyperIgE syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 83 (1989), 5–10.
- 35 G.D. Leonard, E. Posadas, P.C. Herrmann et al., Non Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and review of the literature, *Leuk Lymphoma* 45 (2004), 2521–2525.

- 36 I. Oztop, B. Demirkan, O. Tarhan et al., The development of a pulmonary adenocarcinoma in a patient with Job's syndrome, a rare immunodeficiency condition, *Tumori* 90 (2004), 132–135.
- 37 R.H. Buckley, S.E. Schiff and A.R. AHayward, Reduced frequency of CD45RO+ T lymphocytes in blood of hyperIgE syndrome patients, *J Allergy Clin Immunol* 87 (1991), 313.
- 38 C. Speckmann, A. Enders and C. Woellner, Reduced memory B cells in patients with hyper IgE syndrome, *Clin Immunol* 129 (2008), 448–454.
- 39 L. DeBeaucoudrey, A. Puel, O. FilipeSantos, A. Cobat, P. Ghandil, M. Chrabieh, J. Feinberg, H. von Bernuth, A. Samarina, L. Janniere, C. Fieschi, J.L. Stephan, C. Boileau, S. Lyonnet, G. Jondeau, V. Cormier-Daire, M. Le Merrer, C. Hoarau, Y. Lebranchu et al., Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL17 producing cells, *J Exp Med* 205 (2008), 1543–1550.
- 40 C.S. Ma, G.Y. Chew, N. Simpson, A. Priyadarshi, M. Wong, B. Grimbacher, D.A. Fulcher, S.G. Tangye and M.C. Cook, Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3, *J Exp Med* 205 (2008), 1551–1557.
- 41 J.D. Milner, J.M. Brenchley, A. Laurence, A.F. Freeman, B.J. Hill, K.M. Elias, Y. Kanno, C. Spalding, H.Z. Elloumi, M.L. Paulson, J. Davis, A. Hsu, A.I. Asher, J. O'shea, S.M. Holland, W.E. Paul and D.C. Douek, Impaired Th17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyperIgE syndrome, *Nature* 452 (2008), 773–776.
- 42 E.D. Renner, S. Ryalaarsdam, S. AnoverSombke, A.L. Rack, J. Reichenbach, J.C. Carey, Q. Zhu, A.F. Jansson, J. Barboza, L.F. Schimke, M.F. Leppert, M.M. Getz, R.A. Seger, H.R. Hill, B.H. Belohradsky, T.R. Torgerson and H.D. Ochs, Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced T(H)17 cells numbers, and STAT3 phosphorylation in hyperIgE syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 122 (2008), 181–187.
- 43 B. Grimbacher, A.A. Schaffer, S.M. Holland, J. Davis, J.I. Gallin, H.L. Malech, T.P. Atkinson, B.H. Belohradsky, R.H. Buckley, F. Cossu, T. Espanol, B.Z. Garty, N. Matamoros, L.A. Myers, R.P. Nelson, H.D. Ochs, E.D. Renner, N. Wellinghausen and J.M. Puck, Genetic linkage of hyperIgE syndrome to chromosome 4, *Am J Hum Genet* 65 (1999), 735–744.
- 44 C. Woellner, E.M. Gertz, A.A. Schaffer et al., Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyperIgE syndrome, *J Allergy Clin Immunol* 125 (2010), 424–432.
- 45 A.R. Gennery, T.J. Flood, M. Abinun and A.J. Cant, Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome, *Bone Marrow Transplant* 25 (2000), 1303–1305.
- 46 T.A. Nester, A.H. Wagnon, W.F. Reilly, G. Spitzer, C.R. Kjeldsberg and H.R. Hill, Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections, *Am J Med* 105 (1998), 162–164.
- 47 J.W.M. Van der Meer, C.M.R. Weemaes, Van Krieken et al., Critical aneurismal dilatation of the thoracic aorta in young adolescents with variant hyperimmunoglobulin E syndrome, *J of Internal Med* 259 (2006), 615–618.
- 48 BMT, DOCK8 paperto be published.
- 49 E. Ozcan, L.D. Notarangelo and R.S. Geha, Primary immune deficiencies with aberrant IgE production, *J Allergy Clin Immunol* 122 (2008), 1054–1062.
- 50 H.D. Ochs, A.H. Filipovich, P. Veys, M.J. Cowan and N. Kapoor, Wiskott Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment, *Biol Blood Marrow Transplant* 15(1 Suppl) (2009), 84–90.
- 51 A. Villa, L.D. Notarangelo and C.M. Roifman, Omenn syndrome: Inflammation in leaky severe combined immunodeficiency, *J Allergy Clin Immunol* 122 (2008), 1082–1086.

KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Kruszewski**
Klinika Chorób Infekcyjnych
i Alergologii Wojskowego Instytutu
Medycznego w Warszawie

Istotny postęp w poznaniu genetycznych zespołu hiper-IgE skłonił w 2010 roku skłonił Freeman i Hollanda do napisania obszernego przeglądu na temat aspektów tego dość rzadko występującego niedoboru immunologicznego.¹ Wiedzy w tym zakresie przybywa tak szybko, że już w 2012 roku autorzy tego przeglądu oficjalnie go uaktualnili, publikując wcześniej w innych czasopismach.^{2,3} Są oni uznaniymi ekspertami w tym zakresie.⁴

Choć zwiększone surowicze stężenia IgE występuje prawie w każdym wrodzonym lub nabytym nie-

doborze immunologicznym, to opisany w 1966 roku zespół, przypominający biblijny opis kary zesłanej na Hioba, jest dość charakterystyczny.⁵ Od dawna duże nadzieje na postęp leczniczy wiązano z poznaniem uwarunkowań genetycznych tego zespołu. Autorzy omówili obecnie opisane trzy możliwe jego genetyczne uwarunkowania:

- dominującą mutacją autosomalną w zakresie *STAT3* (4q21), budzącą największe zainteresowania jako często spotykaną w klasycznym autosomalnym dominującym zespole hiper-IgE (zespole Hioba),
- homozygotyczną delecję w zakresie *Tyk2*, opisaną dotychczas jedynie u dwóch chorych, z których tylko u jednego występowały charakterystyczne objawy zespołu hiper-IgE (wyprysk, nawracające zapalenia zatok, drożdżycy i duże stężenie IgE w surowicy),
- homozygotyczną i heterozygotyczną mutację w zakresie *DOCK8*, odpowiedzialną za autosomalny recesywny zespół hiper-IgE.

Omawiając obraz kliniczny wymienionych zaburzeń, autorzy skoncentrowali się szczególnie na mutacji w zakresie *STAT3*. Tu obraz może być bardzo złożony, choć zwykle jest na tyle charakterystyczny, że rozpoznanie nie powinno budzić wątpliwości. Konsekwencje zaburzeń immunologicznych (opornostyczne zakażenia skóry, układu oddechowego, często przewlekłe), zaburzeń tkanki łącznej (w uaktualnieniu szczególnie zwrócono uwagę na anomalie naczyń, w tym tętniaki naczyń wieńcowych i mózgu), skłonności do nowotworzenia (chłoniaki), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które obok dużego stężenia IgE w surowicy dotyczyć mogą wielu cytokin pro- i przeciwzapalnych, co stwarza niebezpieczeństwo dla życia. Co ciekawe, mimo tak dużego stężenia IgE w dominującym autosomalnym zespole hiper-IgE, astma zależna od IgE i inne choroby alergiczne występują wyjątkowo rzadko.

Niestety korekcja zaburzeń nie jest możliwa, próby przeszczepiania szpiku nie były udane, jak również mało celowe wydaje się stosowanie podawania immunoglobulin. Pozostaje postępowanie objawowe –

profilaktyka zakażeń przede wszystkim bakteryjnych (*Staphylococcus aureus*) i grzybiczych (*Aspergillus*). Niekiedy konieczne są chirurgiczne interwencje w powikłaniach pozakaźnych.

Wydaje się, że mimo postępu w poznaniu genetycznych uwarunkowań zespołu hiper-IgE ciągle jesteśmy zbyt dalecy od wyjaśnienia patogenezy, by planować strategie terapeutyczne. Droga do opracowania skutecznej korekcji defektów genetycznych jest ciągle otwarta.

Piśmiennictwo

1. Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations of hyper IgE syndromes. *Dis Markers*. 2010;29:123-30.
2. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1250:25-32.
3. Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:32-8.
4. Paulson ML, Freeman AF, Holland SM. Hyper IgE syndrome: an update on clinical aspects and the role of signal transducer and activator of transcription 3. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8:527-33.
5. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1:1013-15.