

SINDROMUL HIPER IGE: O CAUZA RARA DE INFECTII RECURENTE LA COPIL

**Drd. Dr. Elena-Lia Spoială^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Aniela-Luminița Rugină^{1,2},
Conf. Dr. Aurica Rugină^{1,2}**

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria“, Iași, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Iași, România

ABSTRACT

Sindromul hiperimunoglobulinemiei E sau hiperIgE (HIES) este o imunodeficiență primară complexă caracterizată prin infecții pulmonare și cutanate recurente, eczemă, eozinofilie și niveluri crescute de IgE serice. Prevalența exactă a HIES rămâne necunoscută, dar se consideră că acest sindrom afectează mai puțin de 1 persoană la un milion de locuitori în întreaga lume. Prezentăm cazul unui copil de sex feminin în vârstă de 9 ani, simptomatic de la vârsta de sugăr, cu caracteristici faciale distinctive (bază largă a nasului, fante palpebrale antimongoloide), eczemă, persistența dentiției primare și infecții bacteriene recurente (abcese cutanate și pulmonare) cu *Staphylococcus aureus*. Diagnosticul de HIES a fost stabilit pe baza scorului propus de către Institutul Național de Sănătate al SUA, care cuprinde atât criterii clinice, cât și paraclinice. Deși pacienta se află sub tratament profilactic cu trimetoprim-sulfametoxazol, aceasta a dezvoltat un abces stafilococic al regiunii temporale drepte la un an după ultima prezentare la spital.

Keywords: hiperimunoglobulinemie E, infecții recurente, copii

INTRODUCERE

HIES este o afecțiune genetică rară, caracterizată prin eczemă cronică, eozinofilie și niveluri înalte de IgE serice. Această triadă de manifestări este prezentă, totodată, și în cadrul condițiilor atopice, ceea ce poate conduce la dificultăți de diagnostic. HIES trebuie suspiciat la pacienții cu infecții recurente, cu implicare frecventă a tegumentelor, sinusurilor feței și plămânilor, dermatită cu debut neonatal, la care asociază o varietate de anomalii de țesut conjunctiv, anomalii vasculare și scheletale. Modificările paraclinice includ niveluri crescute de IgE serice, cel mai frecvent peste 2.000 UI/ml. HIES a fost descris pentru prima dată în 1966 sub denumirea de sindrom Job la copiii cu dermatită severă, piele deschisă la culoare, infecții stafilococice recurente, răspuns inflamator anormal și hiperextensibilitate articulară (1). Asocieră cu niveluri crescute ale IgE serice și eozinofilie a fost observată în 1972 de către Buckley și colab., care au raportat cazurile a 2 copii de sex masculin cu dermatită severă, abcese recurente cutanate, pulmonare și articulare, falimentul creșterii și facies particular (2). Începând cu anul 2007, au fost realizate progrese remarcabile în înțelegerea substratului genetic al bo-

lii. Deși majoritatea cazurilor de HIES sunt sporadice, modele de transmitere autozomal dominantă și autozomal recesivă au fost descrise. Forma autozomal dominantă, cunoscută și sub denumirea de sindrom Job, este cauzată de mutații heterozigote la nivelul genei STAT3 și este caracterizată prin dermatită eczematiformă și prin infecții cutanate și pulmonare recurente (3). Formele autozomal recesive sunt cauzate în principal de mutații ale genelor TYK2 (tyrosine kinase 2) și DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8). Anomaliile genei DOCK8 sunt adesea caracterizate de infecții cutanate virale severe și de un risc crescut de malignități cu debut precoce, în timp ce pacienții care prezintă mutații ale genei TYK2 dezvoltă mai frecvent infecții virale și cu micobacterii atipice (4,5). Diagnosticul definitiv este stabilit prin testare genetică, însă lipsa disponibilității generale a acestor teste poate conduce la temporizarea diagnosticului și a tratamentului.

Până în prezent, au fost emise variate recomandări de diagnostic. Woellner și colab. (6) au elaborat un scor de diagnostic pentru HIES, care clasifică tipul de diagnostic în 3 categorii: posibil, probabil și definitiv. Diagnosticul posibil este definit de hiperimunoglobu-

Autor de corespondență:
Dr. Elena-Lia Spoială
E-mail: lia_spoiala@yahoo.com

linemie E cu valori peste 1.000 UI/ml, concomitent cu un scor clinic peste 30, ale cărui criterii sunt pneumoniile recurente, rash neonatal, fracturi pe os patologic, facies caracteristic și boltă palatină înaltă. Prezentăm cazul unui copil de sex feminin în vârstă de 9 ani, simptomatică de la vârsta de 1 lună și 2 săptămâni, cu afectare multisistemică, cu infecții cutanate și pulmonare recurente, precum și trăsături faciale atipice incluzând bază nazală largă și persistența incisivilor centrali inferiori primari. Cea mai mare valoare a IgE serice a fost de 11.201 UI/ml, ceea ce este sugestiv pentru diagnosticul de HIES. Diagnosticul a fost stabilit pe baza hiperimunoglobulinemiei E și a trăsăturilor clinice specifice acestui sindrom, întrucât testarea genetică nu a fost disponibilă în acest caz.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta, în vârstă de 9 ani, fără antecedente heredocolaterale de eczemă sau HIES, se prezintă pentru apariția unor leziuni pustulare asociate cu prurit, unele dintre acestea sub formă de leziuni hemoragice și cruste. Inspecția tegumentelor a relevat prezența leziunilor la nivelul feței, gâtului, toracelui, regiunii axilare, inghinale și gluteale bilateral. Acestea au debutat în urmă cu 1 săptămână, predominant la nivelul feței și gâtului, cu afectarea ulterioară și a celorlalte regiuni menționate. Examenul fizic la internare a relevat prezența multiplelor leziuni pustulare, pruriginoase, astfel încât unele dintre acestea aveau aspect hemoragic sau de cruste. Regiunile implicate au fost: fața, gâtul, regiunea axilară și gluteală bilateral. Pacienta era afebrilă la momentul prezentării. Asimetria facială a fost observată pe seama unei tumefacții la nivelul regiunii geniene drepte, acoperită de pustule și cruste (fig. 1). Alte trăsături particulare observate au fost: fante palpebrale antimongoloide și bază nazală largă. Examenul cavității bucale a relevat prezența unei bolte palatine înalte, persistența incisivilor centrali inferiori și numeroase carii dentare (fig. 2). La nivelul hemitoracelui drept, pacienta prezenta o cicatrice postoperatorie (chistectomie pulmonară efectuată la vârsta de 1 an și 7 luni) (fig. 3).

Copilul a fost născut natural, la 36 săptămâni de gestație, dintr-o mamă 8G/5P în vârstă de 40 ani. Conform datelor anamnestice, pe parcursul sarcinii, mama a fost expusă în mod repetat la substanțe toxice (erbicide). A beneficiat de monitorizare prenatală; testele standard de screening au fost negative. Greutatea la naștere a fost de 3.300 g; scorul APGAR 7. A prezentat hipoxie perinatală, necesitând intubație și ventilație mecanică.



FIGURA 1. *Facies asimetric (tumefacție regiune geniană dreaptă)*



FIGURA 2. *Persistența incisivilor primari centrali inferiori*



FIGURA 3. *Cicatrice postoperatorie hemitorace drept și pustule în regiunea axilară*

Evoluția a fost favorabilă, cu îngrijire postnatală corespunzătoare, până la vârsta de 1 lună și 2 săptămâni, când pacienta a dezvoltat multiple microabcese cutanate, care au fost tratate cu Ceftriaxonă conform antibiogrammei (*Pseudomonas aeruginosa*). La vârsta de 1 an și 6 luni, pacienta se internează în spital cu dispnee și cianoză perioronazală. Testele de laborator au relevat creșterea proteinei C reactive, leucocitoză și hipergamaglobulinemie. Radiografia toracică a evidențiat pneumotorax și o leziune chistică la nivelul câmpului pulmonar drept. La un interval de 1 lună, pacienta a fost internată la Spitalul de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București cu stare generală influențată, tegumente și mucoase palide, febră și dispnee. Examenul fizic a relevat diminuarea murmurului vezicular la nivelul bazei hemitoracelui drept, emfizem subcutanat al peretelui toracic anterior și lateral drept. Radiografia toracică a confirmat aceeași imagine chistică, cu deviere mediastinală și emfizem subcutanat. Evoluția fiind nefavorabilă sub antibioticoterapie timp de 1 lună, pacienta a necesitat chistectomie parțială dreaptă sub anestezie generală. După recuperarea postoperatorie, pacienta a dezvoltat eczemă cronică și multiple episoade de abcese cutanate și chalazioane care au fost tratate conform rezultatelor antibiogrammei (*Staphylococcus aureus*).

La vârsta de 3 ani, pacienta a fost internată la Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria” din Iași. Examenul clinic a relevat prezența leziunilor eczematoase generalizate, chalazioane bilaterale și abces la nivelul regiunii fesiere dreapte. Pacienta prezenta trăsături faciale atipice, specifice HIES: frunte proeminentă, bază nazală largă și ochi înfundați în orbite. Testele de laborator au evidențiat un nivel excesiv de crescut al IgE serice 7.587 IU/ml (valori normale 0-90 IU/ml), valori scăzute ale IgA serice 59,5 mg/dl (valori normale 83-217 mg/dl) și eozinofilie 18,9% (valori normale 0-7%). Nivelurile de IgG și IgM au fost normale. Testul sudorii efectuat prin iontoforeză cu pilocarpină a fost negativ (33 mmol/l NaCl). Studiile mutaționale pentru gena STAT3 nu au fost disponibile astfel încât a fost utilizat un scor de diagnostic pentru HIES care a însumat 34,98 puncte, ceea ce se corelează cu o probabilitate înaltă de prezență a mutației acestei gene (tabel 1). Diagnosticul a fost stabilit pe baza nivelului IgE serice peste 1.000 UI/ml concomitent cu scorul clinic peste 30 de puncte. Principalul diagnostic care trebuie considerat în cadrul algoritmului de diagnostic diferențial este dermatita atopică, în care aspectul tipic este de vezicule care se pot suprainfecta, în timp ce în cazul pacienților cu HIES sunt întâlnite mai frecvent abcesele recurente. Cauzele inflamatorii precum boala Kimura (mai frecventă în decada a treia de viață la persoanele asiatice de sex masculin, leziuni subdermice sau adenopatie

unilaterală nedureroasă a ganglionilor cervicali) și sindromul Churg-Strauss (granulomatoză extravasculară și vasculită eozinofilică a vaselor de calibru mediu și mic) au fost excluse. De asemenea, alte imunodeficiențe primare au fost infirmate: sindromul Wiskott-Aldrich (trombocitopenie, eczemă și infecții recurente), sindromul Netherton (eozinofilie, hipomunoglobulinemie G, ihtioză și atopie), sindromul Omenn (dermatită exfoliativă cu descuamație, limfadenopatie și hepatosplenomegalie, infecții respiratorii severe cu diaree intractabilă și falimentul creșterii) și sindromul Nezelof (dermatită atopică, infecții recurente, hipotrofie staturoponderală, diaree).

TABEL 1. Scorul de diagnostic pentru HIES

Trăsături clinice	Puncte	Factor de corecție	Total puncte
Pneumonii (>3)	8	2,5	20
Rash neonatal (prezent)	4	2,08	8,32
Fracturi la traumatisme minime (absente)	0	3,33	0
Facies caracteristic (moderat)	2	3,33	6,66
Boltă palatină înaltă (absentă)	0	2,5	0
Total			34,98

Leziunile cutanate s-au remis complet, fără cicatrici, utilizând hidrocortizon topic în concentrație minimă. Ulterior, a fost inițiată profilaxia antibacteriană cu trimetoprim-sulfametoxazol, pacienta fiind monitorizată periodic. La un an distanță de la externare, pacienta a dezvoltat un abces stafilococic regiune temporală dreaptă care a necesitat drenaj chirurgical.

DISCUȚII

Polimorfismul manifestărilor în HIES conduce la dificultăți de diagnostic și de inițiere promptă a terapiei. Mai mult decât atât, cele mai frecvente manifestări clinice întâlnite în HIES (eczema, nivelurile crescute de IgE serice, infecțiile cutanate recurente) se suprapun cu cele întâlnite în alte tipuri de imunodeficiențe primare, dar și în formele severe de dermatită atopică. Spre deosebire de alte imunodeficiențe primare, HIES este caracterizat de o varietate largă de manifestări nonimunologice (7). Dintre acestea, pacienta noastră a prezentat numai facies caracteristic, retenția dentiției primare și leziuni intraorale, fără alte manifestări nonimunologice precum hipertensiune arterială, anomalii vasculare sau fracturi la traumatisme minime. Dificultățile de utilizare a testelor genetice în practica medicală curentă au generat crearea unor scoruri de diagnostic care iau în considerare atât manifestările imunologice/infecțioase, cât și anomaliiile scheletale/de țesut conjunctiv.

În cazul nostru, studiile mutaționale nu au fost disponibile, însă manifestările clinice și istoricul pozitiv

pentru infecții recurente au fost elementele sugestive pentru diagnostic. Ca alternativă pentru testarea genetică, au fost create o serie de sisteme de scor. Primul scor clinic de diagnostic a fost formulat de către un grup de cercetare a HIES al Institutului Național de Sănătate din SUA, care s-a bazat pe afectarea multisistemică a bolii (8). Astăzi, diagnosticul combină un index înalt de suspiciune clinică asociat cu testare genetică moleculară pentru gena STAT3 (9,10). Woellner și colab. (6) au dezvoltat un ghid de diagnostic care include scorul de diagnostic dezvoltat de Institutului Național de Sănătate din SUA, la care asociază determinarea nivelului de limfocite T producătoare de IL-17. Un nivel al IgE serice peste 1.000 UI/ml și un scor ponderat mai mare de 30 de puncte indică prezența unui defect al genei STAT3. La pacienta noastră, scorul de 34,98 puncte este înalt sugestiv pentru prezența mutației STAT3. Testarea genetică moleculară rămâne, totuși, modalitatea de confirmare a diagnosticului. În majoritatea cazurilor, pacienții cu HIES prezintă niveluri serice normale de IgM, IgG și IgA (11). Pacienta noastră a prezentat niveluri normale de IgG și IgM, însă valoarea serică a IgA a fost sub limita inferioară a intervalului normal, ceea ce poate avea ca substrat imaturitatea sistemului imunitar.

În prezent, nu există tratament curativ pentru corectarea defectelor care generează HIES. Se recomandă terapia profilactică pe termen lung cu antibiotice antistafilococice precum trimetoprim-sulfametoxazol

(12). Imunoglobulinele administrate intravenos pot scădea numărul de infecții (13). Rolul transplantului de măduvă osoasă rămâne controversat, întrucât primul caz la care s-a practicat această intervenție a evoluat cu reparația manifestărilor clinice și a nivelului crescut de IgE serice (14). Copiii cu HIES necesită monitorizare pentru managementul corespunzător al infecțiilor, precum și supraveghere pentru eventuala dezvoltare a malignităților sau a bolilor autoimune. HIES este asociat cu un risc crescut de lupus eritematos sistemic (15), dermatomiozită (16) și glomerulonefrită membranoproliferativă (17). A fost raportat, totodată, și o incidență crescută a bolilor limfoproliferative, în mod particular a limfoamelor nonHodgkin (18), dar și a celor de tip Hodgkin (19).

CONCLUZII

Cazul prezentat subliniază faptul că pediatrii trebuie să ia în considerare diagnosticul unei imunodeficiențe primare la copiii care sunt simptomatici încă de la vârstă mică și care prezintă infecții recurente. Diagnosticul de HIES constituie încă o provocare întrucât există multiple dificultăți în accesarea testelor genetice moleculare. În cazul nostru, recurența abceselor cutanate sub tratament profilactic cu antibiotice subliniază importanța unei constante monitorizări a acestor copii în ceea ce privește complicațiile infecțioase.

BIBLIOGRAFIE

- Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet*. 1966;1(7445):1013-5.
- Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ et al. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*. 1972;49(1):59-70.
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1608-1619.
- Minegishi Y, Saito M, Morio T et al. Human Tyrosine Kinase 2 Deficiency Reveals Its Requisite Roles in Multiple Cytokine Signals Involved in Innate and Acquired Immunity. *Immunity*. 2006;25:745-755.
- Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1289-1302.
- Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:424-432.
- Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res*. 2009; 65:R32-7.
- Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999; 65:735-44.
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357:1608-19.
- Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007; 448:1058-62.
- Buckley RH. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001;20(1):139-154.
- Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev*. 2005;203:244-0.
- 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.
- Gennery A, Flood T, Abinun M et al. Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:1303-1305.
- Perazzio SF, Granados A, Salomao R et al. High frequency of immunodeficiency-like states in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study in 300 consecutive patients. *Rheumatol*. 2016;55:1647-1655.
- Patel NH, Padhiyar JK, Shah YB et al. Unusual presentations and associations of hyper IgE Syndrome: Retrospective analysis of ten cases at tertiary care institute – With review of indian published reports. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2018;19:31-6.
- Tanji C, Yorioka N, Kanahara K et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome associated with nephrotic syndrome. *Intern Med*. 1999;38:491-494.
- Onal IK, Kurt M, Altundag K et al. Peripheral T-cell lymphoma and Job's syndrome: a rare association. *Med Oncol*. 2006;23:141-144.
- Kashef MA, Kashef S, Handjani F et al. Hodgkin lymphoma developing in a 4.5-year-old girl with hyper-IgE syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23:59-63.