

Дефиниција

Синдром Повишеног IgE (*SPIE/HIES*) је комплексни урођени поремећај функције имуног система или примарно имунодефицијентни поремећај, кога карактерише цео спектар абнормалности имуног система, костију, везивних ткива и зуба.

Узрок SPIE/HIESa је непознат. Овај поремећај је познат и под називом Јовов Синдром или ``Job Syndrome``, због тога што се на кожи јављају гнојни чиреви, што је главна карактеристика а подсећа на библијски лик Јов-а кога је Ђаво обузео „болним чиревима од врхова прстију до круне на глави“. Синдром Повишеног Имуноглобулина Е је од почетка описан као тријадна клиничка слика која укључује: поткожне чиреве, епизоде компликоване пнеумоније и врло висок ниво IgE.

Историја болести

Davis, Schaller и Wedgewood (1966) су први пријавили две црвенкосе девојчице светле пути са честим епизодама пнеумоније, екцемима као оспама и поткожним чиревима који се појављују у циклусима, препознатљивим по недостатку топлоте, црвенила или осетљивости око њих. Синдром је касније дефинисао и појаснио Buckley (1972) који је приметио сличне инфекције код два дечака, такође са карактеристичним фацијалним изгледом и врло високим нивоима IgE. Пратећи овај извештај, висок ниво IgE пронађен је и код две девојчице, показујући тако да су “Job Syndrome” и “Buckley Syndrome” заправо исто стање.

Клиничка слика

У последњој деценији, обимна и исцрпна студија о SPIE/HIES употпунила је клиничку слику овог поремећаја. Студија је, такође, показала да степен комплексности различитих клиничких симптома зависи од старости и да се разликује од особе до особе, чак и унутар исте породице.

Имуни систем

Многи симптоми као што су екцеми, абсцеси, пнеумоније, гљивичне инфекције кандидом, врло високе вредности IgE у крви, висок ниво еозинофила (врста белих крвних зрнаца) указују на повезаност са имуним системом. Током првог месеца живота, у $\frac{3}{4}$ описаних случајева SPIE/HIESa, појављују се оспе, најчешће у прегибима иза ушију, на леђима, задњици и на кожи главе.

Staphylococcus aureus је најчешћи узрочник појаве абсцеса или чирева. За разлику од чирева код људи са нормалним имунитетом, чиреви код особа са SPIE нису топли, црвени или болни. Због тога често остају непознати, не лече се адекватно нити на време. Инфекције горњег респираторног тракта - синуситис, otitis media, мастоидитис и otitis externa такође се често јављају.

Срећом, уз употребу анти-стафилококних антибиотика као профилаксе абсцеси и чиреви се појављују много ређе код особа са SPIE, а респираторне инфекције су много блаже.

Карактеристичан клинички симптом је пнеумонија. До раног зрелог доба, више од 50% пацијената је имало три и више пнеумонија потврђених рендгенским снимцима. Из још увек неразумљивих разлога, пнеумонија

код људи са SPIE изазива деструкцију плућног ткива што резултује појавом шупљина у плућима (пнеуматоцеле) или задебљалих и изгребаних доњих дисајних путева (bronchiektaziје).

Још један хронични инфективни проблем је хронична гљивична инфекција кандидом мукусних мембрана (уста и грло) и ноктију.

Скелет и везивна ткива

Скелетне абнормалности и карактеристичан фацијални изглед код Синдрома повишеног IgE описани су већ у првим случајевима, али се испоставило да су светла пут и црвена коса код пацијената, били само случајност. Пацијенти са SPIE често личе једни на друге, имају истурено чело и браду, широк нос и задебљалу кожу лица; ова обележја се развијају током адолесценције. Слаби зглобови су такође типични. Фрактуре костију се јављају и код наизглед безначајних повреда, а густина костију такође може бити смањена. Искривљеност кичме (сколиоза) је такође честа појава и мора се пратити код деце са SPIE, како би се могло интервенисати на време. Срасле кости лобање (краниосиностоза) и неправилно формирана ребра или кичма срећу се чешће код особа са SPIE него код других.

Зуби

Дуже задржавање примарних (тј. беби) зуба код особа са SPIE такође се често јавља као клинички симптом. Смањена ресорптивност корена примарних зуба доводи до тога да они не испадају, што последично спречава трајне зубе да израсту. Пошто се рентгеном утврди присуство трајних зуба, деци се изваде ови примарни зуби,

након чега имају нормалан раст трајних зуба.

Остали клинички симптоми

Особе са SPIE су под повећаним ризиком од малигнитета, поготову лимфома. SLE (Sistemski lupus erythematosus) и остале аутоимуне болести такође се често јављају заједно са SPIE.

Дијагностиковање и наслеђивање

У немогућности постављања генетски засноване дијагностике, дијагноза SPIE се мора поставити комбинањем клиничких и лабораторијских открића. Повишене вредности IgE нису довољне за дијагнозу зато што пацијенти са одређеним стањима, као што су компликоване алергијске оспе по кожи, обично имају веће вредности IgE иако немају SPIE. Вредности IgE преко 2000 i.j./ml (нормалне вредности за одрасле су < 100 i.j./ml) коришћене су као граничне вредности за SPIE, али уз присуство и других симптома као што су поткожни чиреви и пнеумоније. Код новорођенчади, нормалне вредности IgE су обично врло ниске. Уколико се код новорођенчета утврде вредности IgE које су 10 пута веће од нормалних за тај узраст, оне врло вероватно указују на Синдром повишеног IgE.

Треба напоменути да се дешава да код неких одраслих код којих је утврђен SPIE, вредности IgE могу опати и чак постати нормалне. Тада присуство других клиничких симптома, укључујући и деформитете скеле-

та и зуба, може бити врло корисно за подржавање дијагнозе.

Други лабораторијски тестови (осим нивоа IgE) нису подржавајући за дијагностиковање SPIE. Чак и високе вредности IgE нису специфичност, обзиром да оне могу бити присутне и у другим стањима. Многе студије су се фокусирале на имунолошке аспекте, као што је рецимо миграција неутрофила према оштећеном или инфилтрираном ткиву. На крају свих испитивања, ниједан специфично имуни дефект није пронађен код пацијената са Синдромом повишеног IgE.

Аутозомално доминантно наслеђивање

Синдром повишеног IgE је врло редак. До сада је објављено свега 200 случајева аутозомално доминантног типа наслеђивања. Јавља се и код мушкараца и код жена, код свих етничких група, са отприлике истом фреквентношћу. У највећем броју породица у којима се утврди више од једног оболелог члана, присутно је аутозомално доминантно наслеђивање. Код овог облика наслеђивања, поремећај изазива присуство оштећеног гена на само једном од пацијентових два аутозома („беспolni хромозоми“). Код њих оштећени ген на том једном хромозому доминира над нормалним геном на другом хромозому и доводи до појаве болести. Код неких породица, али не код свих, синдром повишеног IgE је повезан са маркерима на хромозому 4, специфичним регионом оштећеног хромозома који се може наћи код пацијента са спорадичним SPIE.

Аутозомално рецесивно наслеђивање

Код малог броја пацијената, који је у роду са породицама са компликованом пнеумонијом, абсцесима, екцемима, високим нивоом IgE и еозинофилијом, примећена је аутозомално рецесивна форма Синдрома повишеног IgE. Поред бактеријских инфекција, ови пацијенти имају и пратеће вирусне инфекције, које укључују изазиваче као што је *Molluscum contagiosum*, *Herpes simplex* и рекурентна (повратну, која се поново јавља) *Varicella zoster*. У плућима пацијената са SPIE не појављују се цисте, иако је инциденца пнеумоније иста, а многи не преживе период раног детињства, због неуролошких компликација.

ЛЕЧЕЊЕ

Нега коже и адекватан третман инфекција представљају најважније елементе лечења SPIE. Колонизација коже бактеријама претходи развоју инфекције. Антибактеријска средства за кожу и третман оралним антибиотикима најчешће су врло ефикасна мера превенције.

Када се јави компликован екцем коже, хидрантне креме и ограничена употреба топијских стероида могу допринети излечењу. Антисептични третмани коже у великој мери смањују бактеријско језгро без појаве бактерије резистентне на антибиотике.

Абсцеси коже могу захтевати резекцију и дренажу што у великој мери може бити превенирано континуираном употребом оралних антибиотика. Улога антибиотика у профилакси није још у потпуности истражена, али генерално постоји позитиван став према упо-

треби антибиотика против *Staphylococcus aureus* код SPIE.

Кандидијаза ноктију на ногама, кандидијаза уста или вагине, код особа са SPIE се ретко кад расејава, а реагује добро на оралне антифунгалне триазоле што је од велике користи за ове пацијенте. Иако се прекомерна употреба антибиотика и антифунгалних лекова код „нормалних“ пацијената не препоручује, да не би дошло до развоја резистентних сојева, недовољна употреба код особа са SPIE оставља их под ризиком од компликованих инфекција које могу бити јако опасне и могу у великој мери ослабити организам.

Невероватна карактеристика SPIE је то да се пацијент може осећати добро (и изгледати) када је под инфекцијом. На пример, чак и када лекар докаже присуство значајне инфекције (нпр. рентгенским снимком пнеумоније), пацијент са SPIE не осећа мучнину и не види потребу за инвазивним дијагностичким тестовима или дуготрајним лечењем. Чак и доктори којима није познат Синдром Повишеног IgE не могу да поверују да пацијенти који не изгледају тако болесно, заправо јесу врло болесни.

Зато детаљно испитивање, бактериолошке анализе ради откривања врсте микроорганизама - узрочника инфекције не сматра се пренаглашеним код пацијената са SPIE. Абсцес у плућима може захтевати дренажу или ресекцију. Међутим, операција код особа са SPIE може бити компликована зато што, након одстрањивања дела ткива, преостало плућно ткиво не може да се прошири на целу плућну шупљину. У том случају су неопходни продужена дренажа плућа и интензивна интравенска терапија антибиотикима. Зато се не препоручује операција плућа код пацијената са SPIE. Уколико је то једино решење,

идеално би било да се она изведе у медицинском центру у коме већ постоји искуство са SPIE.

Пратећи резолуцију акутне пнеумоније, плућне цисте или шупљине представљају места за колонизацију бактерија *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus* и других гљивичних врста. Ове дуготрајне, раширене инфекције, могу бити отежавајући аспект код особа са SPIE. Потенцијалне стратегије за њихово санирање могу да укључе континуирани третман антифунгицидима и/или антибиотикима аеросолима.

Иако у појединачним случајевима примена интерферона, супститутивна терапија имуноглобулинима, лечење Цитокинима и Фактором раста (G-CSF) доприносе бољитку, терапијска улога имуно реконституције и/или поменутих имуномодулатора код SPIE, генерално није доказана. Раније се сматрало да трансплантација костне сржи може допринети излечењу особе са Синдромом повишеног IgE. Међутим, код пацијената код којих то јесте изведено, резултати нису били довољно охрабрујући да би трансплантација костне сржи, као ефикасна терапијска метода, била препоручена ширем кругу пацијената.

ОЧЕКИВАЊА

Пацијенти са SPIE/HIES захтевају сталну опрезност због могућих бактеријских и гљивичних инфекција и болести плућа. Са раном дијагнозом и третманом инфекције, већина пацијената са SPIE води нормалан живот, као сви продуктивни, одрасли људи.



www.pospid.org

dragana.koruga@pospid.com

koruga@sezampro.rs

тел. 011 260 20 30

моб. 063/ 380 037



Друга издања:

Недостатак субкласа IgG
и Недостатак специфичних антитела
(*IgG Subclass Deficiency and Specific Antibody Deficiency*)

Ди Џорџ Синдром
(*Di GEORGE SYNDROME*)

Селективни недостатак IgA
(*SELECTIVE IgA DEFICIENCY*)

Штампање и публикавање ове књиге подржали су
Министарство здравља Републике Србије,
Министарство рада и социјалне политике,
ПОСПИД Подршка особама с примарном имунодефицијенцијом
и IPOPI International patient organization for primary immunodeficiency



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Синдром повишеног IgE

POsPID

Брошура је намењена пацијентима и њиховим породицама и не може да замени савете и предлоге за лечење клиничког имунолога

Hyper IgE Syndrome - HIES