

# سندرم افزایش IgE (HIE) گزارش ۱۱ مورد

دکتر مصطفی معین - بخش ایمنولوژی و آلرژی - مرکز طبی کودکان - دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر مسعود مرحدی - بخش ایمنولوژی و آلرژی - مرکز طبی کودکان - دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر ابوالحسن فرهودی - بخش ایمنولوژی و آلرژی - مرکز طبی کودکان - دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Hyper IgE Syndrome (HIE) (Report of 11 Cases) ABSTRACT

HIE is a primary immunodeficiency characterized by recurrent staphylococcal abscesses and markedly elevated serum IgE concentrations. These abscesses involve the skin, lungs, joints, and other sites, and there is a unique tendency to form pneumatoceles following staphylococcal pneumonias.

Although, There is as yet no clearly defined immunologic cause for this rare syndrome, but some form of T-Cell defect may be cause, leading to markedly elevation of IgE and eosinophilia.

In this study clinical and immunopathological aspects of HIE syndrome in 11 patients have been evaluated.

**Key Words:** Hyper - IgE syndrome, recurrent staphylococcal abscesses, primary immunodeficiency.

## خلاصه

سندرم افزایش IgE یک بیماری کمبود اولیه ایمنی است که تظاهرات اصلی آن آبسه‌های مکرر استافیلوکوکی و افزایش شدید مقدار IgE سرم است. محل این آبسه‌ها در پوست، ریه‌ها، مفاصل و سایر نقاط بدن است و مخصوصاً بدنیاال پنهونی استافیلوکوکی، تمایل به تشکیل پنوماتوسل‌های مقاوم وجود دارد. تاکنون علل ایمنولوژیک این بیماری نادر کمبود ایمنی ناشناخته است، ولی نوعی نارسایی لنفوسیت‌های T مطرح است که منجر به افزایش تعداد ائوزینوفیلها می‌شود. در این مطالعه جنبه‌های بالینی و ایمنولوژی در ۱۱ بیمار دچار سندرم HIE مورد بررسی قرار گرفت.

**کلمات کلیدی:** سندرم افزایش IgE، آبسه‌های مکرر استافیلوکوکی، کمبود ایمنی اولیه

## مقدمه

سندرم افزایش IgE یک بیماری کمبود ایمنی اولیه است که تظاهرات اصلی آن، آبسه‌های مکرر استافیلوکوکی و افزایش شدید مقدار IgE سرم می‌باشد. محل تشکیل این آبسه‌ها پوست، ریه‌ها،

مفاصل و سایر نقاط بدن بوده و مخصوصاً بدنیاال پنهونی استافیلوکوکی، تمایل به تشکیل پنوماتوسل‌های مقاوم وجود دارد (۱،۳،۵،۱۹).

نخستین گزارش از این بیماری تحت عنوان "سندرم چاب" توسط دیویس و همکارانش در سال ۱۹۶۶ به چاپ رسید (۶). متعاقباً در سال ۱۹۷۲ سندرم افزایش IgE توسط باکلی در دو بیمار گزارش گردید (۳) و تا سال ۱۹۹۱ باکلی و سامپسون بیش از ۳۰ مورد این بیماری را گزارش کردند (۴، ۵). مواردی از این بیماری از سایر مراکز هم گزارش شده است (۱، ۵، ۶، ۷).

بیماری در جنس مذکر و مؤنث دیده می‌شود و در محدوده سنی ۳-۲۱ سال، گزارش گردیده است. شایعترین جرم ایجاد کننده عفونت در این بیماران، استافیلوکوک طلائی می‌باشد. علاوه بر آن هموفیلوس آنفولانزا، پنوموکوک، استرپتوکوک گروه A، میکروبهای گرم منفی و قارچها نیز به وفور ایجاد عفونت می‌نمایند (۲، ۱۹). شایعترین محل ابتلا در این بیماری، پوست و ریتین می‌باشد، ولی گوش، چشم، مخاط دهان، سینوسها، مفاصل، خون و حتی احشاء نیز ممکن است درگیر شوند. عفونتهای ادراری و گوارشی کمتر دیده می‌شود. اغلب این بیماران از اوایل زندگی دچار درماتیت خارش‌دار

بوده و اکثراً دارای چهره‌های خشن هستند (۵، ۲۰).

بسیاری از این بیماران از استوینی رنج می‌برند، که می‌تواند موجب بروز شکستگی‌های مکرر و حتی کلاپس اجسام مبره‌ای شود که علت احتمالی آنرا، فعالیت مونوسیتها بر روی استخوانها در پاسخ به پروستاگلاندین E2 می‌دانند. الگوی ارثی این بیماری، اتوزوم غالب با نفوذ ناقص است (۵).

از نظر آزمایشگاهی، افزایش شدید غلظت IgE سرم (۱۲، ۸، ۶، ۳) مشاهده می‌شود، در حالیکه غلظت IgA، IgG و IgM در حد طبیعی است (۴، ۵).

این در حالی است که پاسخ ضعیف پادتنی به تزریقات یادآور واکسن‌ها، و پاسخ ضعیف پادتنی و ایمنی سلولی در مقابل پادگنهای جدید دیده می‌شود. اتوزینوفیلی شدید در خون و خلط وجود دارد و اتوزینوفیلی محیطی ممکن است به ۶۰-۵۵٪ برسد. تعداد کل گلبولهای سفید در حدود ۶۰۰۰۰-۵۰۰۰۰ می‌باشد.

اختلال کموتاکسی در زمانهای مختلف متغیر است (۵، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۶).

### روش کار

در این مطالعه، انتخاب بیماران بر اساس علائم بالینی و آزمایشگاهی مشخص صورت گرفت. این علائم شامل: عفونتهای شدید پوستی و سیستم تنفسی تحتانی نظیر فرونگلوز، آبه‌های جلدی، پنوموتی استافیلوکوکی و پنوماتوسل، و عفونتهای سایر نقاط بدن از جمله مفاصل، گوش، سینوس، چشم، دهان و مخاطها

جدول شماره ۱ - علائم عمومی ۱۱ بیمار دچار سندرم HIE

بیمار	سر موقع مراجعه	سر کنونی	سر شروع اولین عفونت	جنس	نسبت فامیلی	سابقه آتوزی	دیوره کلایک	چهره خشن	علائم بالینی همراه
۱	۷ ساله	۱۸ ساله	۲۰ روزگی	مذکر	-	-	+	+	سینوزیت، آبه‌های مکرر، برونشکنازی پنوماتوسل، عفونت پوستی آبه‌ریه، پرپتونیت
۲	۱/۵	۱۲	۱۰ روزگی	مونث	-	-	+	+	پنومونی مکرر، اگزما، آبه، لنفادنوپاتی
۳	۲۸	۳۸	۲ ساله	مونث	-	-	+	+	اگزما، فرونگل، لنفادنوپاتی، برفک، پنومونی
۴	۱۱	۲۱	۳ ساله	مونث	-	-	+	+	اونیت، آبه، آبه‌دندان، پنومونی، ماستوئیدیت
۵	۲	۵	۲	مذکر	-	-	+	+	اگزما، لنفادنوپاتی، برفک، اونیت
۶	۱/۲۵	۱۱	۲ ماهه	مونث	-	-	+	+	کاندید با زناخن، هموپتزی، پنومونی، ضایعات دهان، سینوزیت
۷	۶	۷	۲۰ روزه	مونث	+	+	+	+	آبه‌ریه، اونیت، برونشکنازی، هپاتواسپلنومگالی
۸	۴/۵	۵/۵	۱۰ روزه	مذکر	-	+	+	+	اونیت دو طرفه، آرتریت سمیتیک، اسهال خونی، پنومونی مکرر، هپاتواسپلنومگالی
۹	۳/۵	۱۰/۵	موقع تولد	مونث	+	+	+	+	پنومونی مکرر، اسهال، اوستئومیلیت، فرونگلوز، آبه پشت سر
۱۰	۸	۸	۲ ماهه	مونث	-	-	+	+	آبه ناحیه گردن، پنومونی مکرر، اونیت، سینوزیت، برفک دهان، آبه کبد
۱۱	۴	۹	۷ ماهه	مذکر	-	+	+	+	

### نتایج

علائم عمومی ۱۱ بیمار دچار سندرم هیپر IgE در جدول شماره (۱)، علائم آزمایشگاهی بیماران در جدول شماره (۲)، ارگانیسمنهای جدا شده از بیماران در جدول شماره (۳) و محلتهای در جدول شماره (۴) نشان داده شده است.

### گرفت و همچنین تعداد سلولهای T و B شمارش گردید.

در موارد مشکوک به بیماری، تستهای مقدماتی شامل: CRP، ESR، CBC، بررسی از نظر کانونهای عفونی، کشتهای مختلف، تصویربرداری از قفسه سینه و در صورت لزوم سونوگرافی و CT اسکن شکم صورت گرفته و آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف مناسب شروع شد. علاوه بر این تستهای ایمونولوژیک نیز جهت بررسی وضعیت ایمنی سلولی، ایمنی هومورال، فاگوسیتوز و کمپلمان انجام گردید که شامل آزمونهای غربالگری (Screening) از جمله بررسی حساسیت تأخیری (DTH)، اندازه‌گیری ایمونوگلوبولینها، انجام NBT، اندازه‌گیری C3، C4 و CH50 بود.

با مشخص شدن افزایش شدید IgE، در مرحله بعد تست کموتاکسی (سلولی و سرمی) در مقایسه با کنترل طبیعی انجام گرفت و همچنین تعداد سلولهای T و B شمارش گردید.

در اکثر موارد، عامل این عفونتها استافیلوکوک طلائی بود، ولی جرمهایی نظیر اسپریلوس، میکروبیهای گرم‌منفی، هموفیلوس آنفولانزا، پنوموکوک و استرپتوکوک نیز در مواردی جدا گردید. از علائم دیگر بیماران، وجود درماتیت و چهره خشن بود.

در موارد مشکوک به بیماری، تستهای مقدماتی شامل: CRP، ESR، CBC، بررسی از نظر کانونهای عفونی، کشتهای مختلف، تصویربرداری از قفسه سینه و در صورت لزوم سونوگرافی و CT اسکن شکم صورت گرفته و آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف مناسب شروع شد. علاوه بر این تستهای ایمونولوژیک نیز جهت بررسی وضعیت ایمنی سلولی، ایمنی هومورال، فاگوسیتوز و کمپلمان انجام گردید که شامل آزمونهای غربالگری (Screening) از جمله بررسی حساسیت تأخیری (DTH)، اندازه‌گیری ایمونوگلوبولینها، انجام NBT، اندازه‌گیری C3، C4 و CH50 بود.

با مشخص شدن افزایش شدید IgE، در مرحله بعد تست کموتاکسی (سلولی و سرمی) در مقایسه با کنترل طبیعی انجام گرفت و همچنین تعداد سلولهای T و B شمارش گردید.

جدول شماره ۲ - علائم آزمایشگاهی بیماران IIII

بیمار	انوزینوفیلی	IgI بالا	کموناکسی	شماره T Cell	IgG	IgM	IgA
۱	+	>۳۳۰۰	پایین	نورمال	>۲۸۰۰	بالا ۲۸۰	بالا ۲۳۰
۲	۱۲۲۳/mm <sup>3</sup> +	>۶۳۰۰	پایین	پایین	۱۷۸۰	۱۶۸	۶۷
۳	(%۷۰)۵۸۱	۱۰۰.ku/l	نورمال	نورمال	نورمال	نورمال	نورمال
۴	(%۶۱)۱۸۳۰۰	۱۰۰.ku/l	پایین	پایین	بالا	بالا	بالا
۵	+	۴۶۰.ku/l	پایین	نورمال	بالا	بالا	بالا
۶	+	۱۰۰.ku/l	پایین	؟	نورمال	نورمال	بالا
۷	(۷۵۰)+	>۲۵۰۰	نورمال	پایین	نورمال	پایین	نورمال
۸	(۶۵۰)+	۵۰۰۰	نورمال	؟	بالا	نورمال	نورمال
۹	(۱۲۰۰)+	۱۲۰۰IU	نورمال	پایین	بالا	نورمال	بالا
۱۰	(۱۰۳۲)+	۶۰۰۰IU	نورمال	نورمال	بالا	بالا	نورمال
۱۱	+	۵۶۰۰IU	پایین	نورمال	بالا	بالا	نورمال

شروع بیماری اکثراً در دوران شیرخوارگی است، ولی ۹۰٪ بیماران ما در دوره کودکی و ۱۰٪ در دوره جوانی به این مرکز ارجاع داده شده‌اند. به هنگام مراجعه، در تمامی موارد چهره خشن، آگزما، عفونتهای مکرر استافیلوکوکی و از نظر آزمایشگاهی، بالا بودن IgE سرم وجود داشته است. در حالیکه بالا بودن IgG, IgM, IgA به ترتیب در ۷۰، ۵۰ و ۲۰ درصد موارد مشاهده گردیده است.

عدم پاسخهای DTH در همه موارد، کاهش تعداد لنفوسیتهای T در ۴۰٪ موارد و اختلال کموتاکسی در ۵۰٪ موارد وجود داشت. در مطالعاتی که در سایر مراکز صورت گرفته، نشان داده شده که درصد لنفوسیتهای CD8<sup>+</sup>، CD4<sup>+</sup> و CD3<sup>+</sup> و لنفوسیتهای B تولید کننده IgE طبیعی بوده، ولی نقصی در سلولهای CD3<sup>+</sup>T از نوع ایزوفورم CD45 RO (فنوتیپ T cell خاطره‌ای)، در تمامی این بیماران وجود داشته است. مطالعاتی که در حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته حاکی از این است که این ایزوفورم بر روی سلولهای TH1 وجود دارد، در حالیکه بر روی سلولهای TH2 نیست. لذا می‌توان تصور نمود که اشکالی در سلولهای TH1 وجود دارد. پاسخ لنفوپرولیفراتیو این بیماران در مقابل میتوژنها (PWM, ConA) طبیعی و در مقابل آنتی‌ژنهایی مانند کاندیدا آلبیکانس و توکسوئید کزاز، ضعیف می‌باشد. همچنین پاسخ (Mixed Leucocyte culture) آنها نیز مختل است.

در این بیماری اشکال تنظیم سلولهای T وجود دارد بطوری که با تفوق سلولهای TH2، افزایش ترشح IL-4 و IL-13، و کاهش ترشح گاما-انترفرون و TNF- $\alpha$ ، موجب ترشح مقادیر زیاد IgE می‌شود که خود می‌تواند منجر به اختلال کموتاکسی سلولهای پلیمرفونوکلتر و مستعد شدن در مقابل عفونتها گردد (۴، ۵، ۸، ۱۳). با توجه به اینکه IL-5 ناشی از همان زیرگروه سلولهای TH2 است که IL-4 را ترشح می‌کنند، لذا ترشح IL-5 موجب افزایش اتوزینوفیلها می‌گردد (۵). اتوزینوفیلها نقش مهمی در ایجاد التهاب در پوست دارند و از طرفی دیگر بالا بودن IgE، موجب پاسخ‌دهی به آلرژنهای محیطی و ایجاد ضایعات آگزما توتید در این بیماران می‌گردد.

علیرغم فرضیه‌های مختلفی که درباره مکانیسم‌های موجد این بیماری مطرح گردیده، ایمونوپاتولوژی دقیق این بیماری نادر کمبود ایمنی هنوز ناشناخته مانده است. با وجود این، نتایج بررسی ما نیز، نوعی نارسایی لنفوسیت‌های T را (از نظر تعداد و یا فعالیت) تأیید می‌کند. این نارسایی می‌تواند کمبود ایمنی سلولی، کمبود ایمنی پادتنی، اختلال در کموتاکسی و استعداد بیشتر این بیماران نسبت به عفونتها را تبیین نماید. فرآیند نهایی نارسایی لنفوسیت‌های T، می‌تواند به افزایش بسیار زیاد سطح IgE، افزایش تعداد اتوزینوفیلها در سرم و ضایعات شبیه آگزما منجر شود که در تمامی بیماران ما وجود داشته است.

با تشکر از خانم کیانیپور و خانم امیدی.

جدول شماره ۳ - ارگانیس‌هایی که در ۱۱ مورد بهار HIE موجب عفونت شده‌اند

ارگانسیم	شماره بیماران
استافیلوکوک طلایی	$\frac{11}{11}$
کاندیدا آلبیکانس	$\frac{7}{11}$
میکروبیهای گرم منفی	$\frac{4}{11}$
استریتوکوک	$\frac{1}{11}$
هریس	$\frac{1}{11}$

جدول شماره ۴ - محل عفونت‌ها در ۱۱ بیمار دچار HIE

محل	شماره بیماران
پوست	$\frac{11}{11}$
ریه	$\frac{11}{11}$
کوش	$\frac{5}{11}$
مخاط دهان	$\frac{5}{11}$
سینوسها	$\frac{3}{11}$
چشم	$\frac{1}{11}$
مفاصل	$\frac{2}{11}$
احتشاء	$\frac{3}{11}$
خون	$\frac{3}{11}$

علاوه بر این در تمامی بیماران علام آزرزی جلدی بصورت منفی شدن تستهای

PPD و کاندیدا وجود داشت.

## بحث

سندرم افزایش IgE یک بیماری کمبود اولیه ایمنی است که تظاهرات اصلی آن، آبه‌های مکرر استافیلوکوکی و افزایش شدید مقدار IgE سرم می‌باشد.

در ۱۱ مورد از این بیماران که در بخش ایمونولوژی و آلرژی مرکز طبی کودکان مورد بررسی قرار گرفتند، نشان داده شد که اگرچه

## منابع

- 1- Bannatyne R.M. Job's syndrome-a Variant of chronic granulomatous disease the J. Ped. 236. 1969.
- 2- Berger M. IgE antibodies to staphylococcus aureus and candida albicans in patients with the syndrome of hyper-IgE and recurrent infections. J.Immunology. Vol. 125. No. 6. page 2437.9.1980.
- 3- Buckley R.H. Extreme hyper - immunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. ped. Vol 49. 1. Jan. 59-70. 1972.
- 4- Buckley RH. Reduced frequency of CD45RO T lymphocyte in blood of hyper IgE syndrome patients. J allergy clin Immunol 87: 313. 1991.
- 5- Buckley R.H. Disorders of the IgE system. Immunologic disorders in infants and children by ER Stiehm p: 409-422. 4th Ed. WB Saunders. 1996.
- 6- Davis S.D. et al. Job's syndrome. The lancet, 1013-1015. 1966.
- 7- Del prete G. et al. Defective in-vitro production of gamma - interferon and tumor necrosis factor -  $\alpha$  by circulating T-cells from patients with the hyper - IgE syndrome. J clin invest. 1830-5. 1989.
- 8- Donabedian H. the hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's) syndrome Medicine Vol. 62. no 4. 1983.
- 9- Donabedian H. levamisole is inferior to placebo in the hyper-IgE recurrent - infection (Job's) syndrome. Vol. 307. p 290-1. 1982.
- 10- Fontan. G. et al. defective neutrophil chemotaxis and hyper - IgE syndrome Acta paediat scand 65: 509-511. 1976.
- 11- Hill H.R. Quie. P.G. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses. Lancet, 617-8. 1974.
- 12- Hill H.R. Quie. P.G. Rassed serum - IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in 3 children with eczema and recurrent bacterial infections Lancet. Feb 9-183-4. 1974.
- 13- Ishizaka A. et al. Regulation of and IgE and IgG4 synthesis in patients with hyper - IgE syndrome. Immunology, 414-6. 1990.
- 14- Ishazaka K, Ishizaka T. Biological Function of gd antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity. Clin.exp.Immunol 6, 25-42. 1970.
- 15- Jeppson J.D. use of recombinant human interferon gamma to enhance neutrophil chemotactic responses in Job syndrome of hyper - IgE and recurrent infections J. pediat. 118: 383-7. 1991.
- 16- Jacobs J.C. A familial defect of neutrophil chemotaxis with asthma, eczema, and recurrent skin infections.Pediat. Res. 11: 132-736. 1977.
- 17- Kimata H. High-dose intravenous  $\gamma$ -globulin treatment for hype IgE syndrome. J Allergy Clin immunol., Immunoglobulin & recurrent - infection (Job's) syndrome, medicine Vol. 62. No 4. 1983.
- 18- Kikkawa Y. thymic lymphoplasia with hyper - IgE-globulinemia. ped Vol. SI No 4. 690-963. 1973.
- 19- Schopeer K. staphylococcal IgE antibodies, hyper - IgE and staphylococcus aureus infections. New England J of Med. 835. 1979.
- 20- Walsh G.A. Immunoglobulin E anti-staphylococcus aureus antibodies in atopic patients. J.clin. Microb. 1046-1048. 1981.