

## معرفی یک مورد سندرم از دیاد IgE [Hyper-IgE Syndrome]

جواد غفاری (M.D.)<sup>+</sup> \* محمد قره گزولو (M.D.)<sup>\*\*</sup> زینب نظری (M.D.)<sup>\*\*\*</sup>

### چکیده

سندرم از دیاد IgE (Hyper-IgE Syndrome) یا Job's Syndrom یک نقص ایمنی اولیه نادر با عفونت‌های مکرر مخصوصاً عفونت‌های استافیلوکوکی، چهره خشن، ناهنجاری‌های اسکلتی و افزایش قابل ملاحظه سطح سرمی IgE (بالای ۲۰۰۰iu/ml) می‌باشد. بیمار آقای ۱۶ ساله‌ای می‌باشد که به علت سرفه، تنگی نفس، اگزما و پنوماتوسل با سابقه عفونت‌های پوستی از ۱ ماهگی مراجعه کرده و در بررسی‌های انجام شده سطح IgE سرم بالا بوده که با تشخیص سندرم از دیاد IgE اکنون تحت درمان می‌باشد.

واژه های کلیدی: سندرم از دیاد IgE، Job's Syndrom، پنوماتوسل

### معرفی بیمار

بیمار آقای ۱۶ ساله اهل و ساکن قم است که به علت سرفه و تنگی نفس مزمن در مرکز طبی اطفال در سال ۱۳۸۳ بستری شده بود. وی از دو سالگی به طور مداوم دچار سرفه‌های همراه با خلط می‌شد که به عنوان عفونت و گاهی باعنوان ریه تحریک‌پذیر تحت درمان با آنتی بیوتیک و یا سالبوتامول (شربت) قرار می‌گرفت. بیمار همچنین از خس خس سینه، گرفتگی بینی و دردهای کمر و پشت شکایت داشته و نیز به طور مکرر دچار آبسه‌های متعدد پوستی به خصوص در ناحیه پوست سر از همان ماه اول زندگی می‌شده است. بعضی

### مقدمه

از دیاد IgE یا Job's Syndrome یک نقص ایمنی اولیه نادر همراه با بیگانه خواری و با عفونت‌های مکرر مخصوصاً عفونت‌های استافیلوکوکی نسج نرم و ریه، درماتیت، چهره خشن، ناهنجاری‌های اسکلتی و افزایش قابل ملاحظه سطح IgE سرمی می‌باشد که اولین بار در سال ۱۹۷۲ توسط بوکلی<sup>۱</sup> و همکارانش (۱۹۷۲ و ۲۰۰۱) گزارش شده است (۲۰۱). توارث آن اغلب به صورت اتوزوم غالب (گاهی اتوزوم مغلوب و تک گیر) با نفوذپذیری متفاوت می‌باشد که ژن آن روی کروموزوم ۴ قرار دارد (۴تا۲).

#### 1. Buckley

\* فوق تخصص آلرژی، آسم و ایمونولوژی اطفال، عضو هیات علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

✉ مولف مسئول: ساری- بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

\*\* فوق تخصص آلرژی، آسم و ایمونولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\* متخصص زنان و زایمان و فلوی انکولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ تصویب: ۸۵/۷/۱۸

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۴/۱۲/۱۷

تاریخ دریافت: ۸۴/۸/۲۸

از این آبسه‌ها به‌طور خود به خود سر باز کرده و بهبود می‌یافتند و بعضی دیگر به لحاظ وسعت و شدت آن نیاز به درناژ جراحی پیدا می‌کردند که عمدتاً همراه با مصرف آنتی بیوتیک نیز بوده است. در بررسی این آبسه‌ها در محیط کشت، استافیلوکوک طلائی رشد کرده بود. همچنین سابقه عفونت‌های مکرر ریه (پنومونی) را داشته است که چند بار منجر به بستری شدن بیمار شده است و هر بار با تزریقات آنتی بیوتیک بهبودی داشته و ترخیص می‌شده است. بیمار فرزند پنجم (آخرین فرزند) از پدر و مادری که نسبت فامیلی دور داشته‌اند، بوده و دیگر اعضای خانواده سابقه بیماری خاصی را ذکر نمی‌کنند. بیمار در این مدت به‌طور سرپایی، تحت نظر بوده و گاهی توسط همکاران مختلف، بستری شده است ولی به فوق تخصص ایمنی شناسی و حساسیت مراجعه نداشته است. عدم آگاهی یا توجه همکاران به بیماری‌های نقص ایمنی باعث عدم تشخیص و یا تاخیر در تشخیص این بیمار شده است.



تصویر شماره ۱: صورت زبر و خشن، بثورات جلدی، چانه برآمده



تصویر شماره ۲: صورت زبر و خشن، پیشانی برجسته، انگشتان چماقی شکل

در معاینه در روی پوست بیمار ضایعات اگزمایی خارش دار وجود داشت که در اکثر نقاط بدن پراکنده بود ولی بیش‌تر در ناحیه دور گردن و انتهای دست‌ها و پاها مشاهده می‌شد (تصاویر شماره ۱ و ۲). در بیمار پیشانی برجسته، پل بینی فرورفته، چانه به جلو آمده، گودرفتگی نسبی چشم‌ها، چماقی شدن انگشتان و چهره نسبتاً خشن دیده می‌شد (تصاویر شماره ۱ و ۲). در معاینات ریوی دارای رال‌های فراوان در سرتاسر ریه به خصوص سمت راست همراه با کراکل و ویزینگ بازدمی بود. در ستون فقرات دچار خمیدگی خفیف و در پرتونگاری دارای پوکی استخوان و همچنین انحنای خفیف ستون مهره‌ها به یک سمت (Scoliosis) بود. تاخیر واضح بلوغ نیز دیده می‌شد و در حد Tanner III بود. رشد فیزیکی با توجه به وزن ۲۷ کیلو گرم و قد ۱۲۹ سانتی‌متر کم‌تر از صدک پنجم استاندارد بود.

در معاینه در روی پوست بیمار ضایعات اگزمایی خارش دار وجود داشت که در اکثر نقاط بدن پراکنده بود ولی بیش‌تر در ناحیه دور گردن و انتهای دست‌ها و پاها مشاهده می‌شد (تصاویر شماره ۱ و ۲). در بیمار پیشانی برجسته، پل بینی فرورفته، چانه به جلو آمده، گودرفتگی نسبی چشم‌ها، چماقی شدن انگشتان و چهره نسبتاً خشن دیده می‌شد (تصاویر شماره ۱ و ۲). در معاینات ریوی دارای رال‌های فراوان در سرتاسر ریه به خصوص سمت راست همراه با کراکل و ویزینگ بازدمی بود. در ستون فقرات دچار خمیدگی خفیف و در پرتونگاری دارای پوکی استخوان و همچنین انحنای خفیف ستون مهره‌ها به یک سمت (Scoliosis) بود. تاخیر واضح بلوغ نیز دیده می‌شد و در حد Tanner III بود. رشد فیزیکی با توجه به وزن ۲۷ کیلو گرم و قد ۱۲۹ سانتی‌متر کم‌تر از صدک پنجم استاندارد بود.

پوست سر و صورت در یک ماهگی شروع شده و تحت درمان مکرر آنتی‌بیوتیکی و حتی چندین بار تحت تخلیه سربایی آبسه‌ها قرار گرفت که از علایم خاص اختلال در بیگانه خواری می‌باشد. در بعضی از بیماران پنوماتوسل دیده می‌شود که به علت پنومونی مکرر می‌باشد (۶). در هر فردی که با عفونت‌های مکرر پوستی (حداقل ۳ بار) و یا پنومونی مکرر (حداقل دو بار) مراجعه می‌کند باید به فکر بیماری‌های نقص ایمنی بود که در مورد این بیمار به این نکات توجهی نشده است. بعضی از بیماران ممکن است نیاز به جراحی ریوی از جمله لوپکتومی، پنومونکتومی و گاهی اوقات پیوند ریه پیدا کنند. در بیمار ما پنوماتوسل‌های متعدد بزرگ دو طرفه وجود داشت که به علت وسعت زیاد آن امکان جراحی را سلب کرده بود و این به علت تاخیر در تشخیص و مراقبت نادرست به وجود آمده بود. این بیمار با توجه به سابقه عفونت‌های استافیلوکوکی وابسه‌های پوستی و چهره



تصویر شماره ۳: ارتشاح ریوی دو طرفه، پنوماتوسل (کیست‌های) متعدد دو طرفه

## بحث

سندرم ازدیاد IgE بر اساس عفونت مکرر و شدید به شکل کورک (furangle) و آبسه‌های پوستی و پنومونی مکرر ثانویه به استافیلوکوک طلایی از ابتدای شیرخوارگی و افزایش IgE سرمی تشخیص داده می‌شود. در بیمار فوق علائم اولیه با عفونت‌های آبسه‌ای

جدول شماره ۱: یافته‌های اسپیرومتري در این بیمار

FEF25-75%=32	FEV1/FVC=97%	FVC=34L	FEV1=35L	قبل از BD*
FEF25-75%=77	FEV1/FVC=90%	FVC=43/6L	FEV1=48L	بعد از BD*
%۱۳۴	%۷	%۸	%۳۸	درصد تغییرات

FEV1=forced expiratory volume in one second (حجم بازدهی قوی در طی یک ثانیه)

\* BD=bronchodilator (مسخ کننده برونش)

FVC=forced vital capacity (ظرفیت حیاتی قوی)

FEF=forced expiratory flow (جریان بازدهی قوی)

جدول شماره ۲: یافته‌های آزمایشگاهی

WBC	PMN	Lymphocyte	Monocyte	Hb	Hct	Mcv	Mch	ESR	آلبومین ادرار	کیست ادرار	رنگ آزمایشی
15800	60%	33%	2%	9/4	31/4	72	21/6	46	طبیعی	منفی	نتیجه
کشت خون	BMA	Platelet	Iron	Na	K	Al ph	RF	Ca	BUN	Chemotaxis	نوع آزمایش
منفی	طبیعی	572000	29	144	4/1	489	منفی	9/9	9	طبیعی	نتیجه
IgE	IgG	IgA	IgM	NBT	CH50	C3	C4	FBS		Flowcytometry CD3,CD4,CD8, CD19,CD20, CD56,CD16	نوع آزمایش
5000 IU/ml	2500 mg/dl	148 mg/dl	160 mg/d	طبیعی	150	85	27	91		طبیعی	نتیجه

(O) BMA=bone marrow aspiration

NBT=nitroblutetrazolium

افزایش قابل ملاحظه IgE دیده شد (جدول شماره ۲). همچنین نقص پاسخ آنتی بادی به استافیلوکوک طلائی و دیگر میکروارگانیسم‌ها مثل هموفیلوس آنفولانزا دیده می‌شود. در این بیمار آبه‌های پوستی و خلط دارای کشت مثبت استافیلوکوک طلائی وجود داشت که شایع‌ترین میکروارگانیسم در این بیماران می‌باشد. ایمنوگلوبین D در اکثر بیماران افزایش می‌یابد (۱). ایمنوگلوبولین‌های دیگر می‌توانند طبیعی بوده یا افزایش یابند و در موارد خاص نیز کاهش نشان دهند. در این بیمار افزایش IgG دیده شد (جدول شماره ۲). اکثر بیماران ممکن است آزمون پوستی مثبت به دنبال آلرژن‌های هوایی و غذایی داشته باشند. در بیمار فوق آزمون پوستی نسبت به آلرژن‌های شایع هوایی و غذایی منفی بوده است. عموماً لنفوسیت‌های T و B و NK طبیعی هستند. در بیمار ما نیز فلوسیتومتری CD3, CD4, CD8, CD20, CD16 طبیعی بوده است (جدول شماره ۲). اما سلول‌های T حافظه‌ای (ایزوفرم CD45 Ro) در همه آنها کم می‌باشد که به علت عدم امکانات در این بیمار انجام نشد. ارتشاح لنفوسیت (LTT) به میتوزها طبیعی ولی به کاندیدیا آلیکنس و کزاز کم است. در این بیمار LTT (تعیین تست تغییر شکل لنفوسیت‌ها یا LPT تست پرولیفراسیون لنفوسیت‌ها) به میتوزن PHA (تست پرولیفراسیون لنفوسیت‌ها) طبیعی بوده است. بیماری با آنتی‌ژنی لکوسیت انسانی (HLA) خاصی ارتباط ندارد (۸). نقص واکنش گلبول‌های سفید چند هسته‌ای‌ها به فرآورده‌های حاصل از واکنش ایمنی (Chemotaxis) PMN<sup>۲</sup> در بعضی از بیماران دیده شده است. به نظر می‌رسد که این نقص با عفونت‌ها یا درمان‌ها ارتباطی نداشته باشد (۹) که در بیمار ما چنین اختلالی وجود نداشته است. کمپلمان‌ها در این بیماران دارای سطح و فعالیت طبیعی هستند (۱) مشابه آنچه که در این بیمار دیده شده است.

خاص مشکوک به سندرم ازدیاد IgE در نظر گرفته شد. بدین شکل که پیشانی برجسته، چشم‌های فرورفته، بینی پهن، نوک بینی پهن براق، مختصری برآمدگی چانه، غیر قرینگی صورت وجود داشت. این چهره در تمام بیماران ازدیاد IgE بعد از ۱۶ سالگی دیده می‌شود. اسکولیوزیس و مفاصل انعطاف پذیر شایع است. کاهش سلول‌های استخوانی در اکثر بیماران وجود دارد و بدین خاطر شکستگی مکرر نیز اتفاق می‌افتد (۵). فروخوابیدن (Collapse) ستون فقرات نیز دیده می‌شود، البته این تغییرات با فعالیت بیمار و میزان کلسیم و فسفر سرم ارتباطی ندارد (۷) و در این بیمار هم علائم پوکی استخوان و هم مختصری اسکولیوز وجود داشته است (شکل شماره ۳) و درد ناحیه پشت و کمر بیمار به علت مشکلات اسکلتی ستون فقرات بوده است. التهاب پوست در اکثر (بیش از ۸۰ درصد) بیماران وجود دارد. در این بیمار نیز التهاب پوستی خارش دار در بیشتر مناطق بدن وجود داشت (۵) و به اشتباه مدت‌ها به عنوان التهاب پوستی حساسیتی ارثی (Atopic) تحت درمان قرار می‌گرفت در صورتی که آتوپی در این‌ها مطرح نیست و ضمن این‌که در التهاب پوستی، پنومونی مکرر دیده نمی‌شود. اتوزینوفیلی خون و خلط در اکثر این بیماران دیده می‌شود (گاهی بالاتراز ۵۵-۶۰ درصد). تعداد و درصد اتوزینوفیل بیش‌تر از بیماران دچار التهاب پوستی حساسیتی ارثی می‌باشد (۵،۲،۱). در بیمار ما اتوزینوفیلی وجود نداشت (کم‌تر از ۳ درصد) که این مسأله گاهی در برخی از این بیماران مشاهده می‌شود. میزان گلبول‌های سفید خون از طبیعی تا افزایش یافته (۵۰۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰) متفاوت است. کم‌خونی به علت بیماری مزمن دیده می‌شود ولی با کنترل عفونت شیوع آن کاهش می‌یابد. میزان IgE سرم از ۳-۸۲ برابر حداکثر طبیعی (معمولاً بالای ۲۰۰۰ IU/ML) آن می‌باشد که در این بیمار

1. Human Leucocyte Antigen  
2. Polymorphonuclears

این بیمار مطرح نمی‌باشد.

از نظر درمانی، بهترین اقدام تجویز آنتی بیوتیک به صورت پیشگیری بر علیه استافیلوکوک به مدت طولانی (تا آخر عمر) می‌باشد (۲). اگر آبسه جلدی داشته باشند نیاز به تخلیه و آنتی بیوتیک می‌باشد. Transfer factor و لوامیزول و گاماانترفرون اثری ندارند (۱۱،۱۰). IVIG به میزان بالا، سبب بهبود علائم بالینی معنی‌دار نشده است (۱۲). بیمار فوق تحت درمان پیشگیری کننده با کوتریماکسازول و ضد قارچ ایتراکونازول قرار گرفت. بیمار به علت پاسخ نسبی به متسع کننده‌های برونش تحت درمان با سالبوتامول و استروئید استنشاقی قرار دارد. از نظر پیش‌آگهی اگر بیماری زود تشخیص داده شود و تحت درمان پیشگیری کننده و مناسب ضد استافیلوکوک قرار گیرد، پیش‌آگهی خوبی دارد.

از تشخیص‌های افتراقی مهم در سندرم ازدیاد IgE، بیماری‌های نقص ایمنی به خصوص بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) می‌باشد. از نظر بالینی عفونت کاتالاز منفی، پنوماتوسل دائم و وسیع در ازدیاد IgE واضح می‌باشد. ولی استئومیلیت، عفونت یا انسداد ادراری و گوارشی و اسهال در CGD واضح و بارزتر است (۵،۶). در این بیمار با توجه به طبیعی بودن آزمون نیترو بلو تترازولیوم (NBT) CGD رد شده است. بیماری‌های دیگر نقص ایمنی مثل کاهش گاما گلوبولین خون و یا ازدیاد IgM نیز در تشخیص افتراقی مطرح هستند که در این بیمار با توجه به ایمونوگلوبولین‌های افزایش یافته مطرح نمی‌گردند. تشخیص افتراقی مهم دیگر التهاب پوستی حساسیتی می‌باشد که با توجه به عفونت‌های پوستی عمقی و ریوی مکرر (پنومونی) و پنوماتوسل در

## فهرست منابع

1. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*, 1972(49): 59-70.
2. Buckley RH. The hyper-IgE syndrome. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2001(20): 139-154.
3. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, Miller JA, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections-an autosomal dominant multisystem disorder. *N. Engl. J. Med.* 1999 (340): 692-702.
4. Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 6(65): 735-744.
5. Chamlin SL, McCalmont TH, Cunnigha BB, Esterly NB, Lai CH, Mallory SB, et al. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J. Pediatr.* 2002 (141): 572-575.
6. Merten DF, Buckley RH, Pratt PC, Effmann EL, Grossman H. The hyperimmunoglobulinemia E syndrome, radiographic observations. *Radiology.* 1979 (132): 71-78.
7. Kirchner SG, Sivit CJ, Wright PF. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome, association with osteoporosis and recurrent fractures. *Radiology.* 1985 (156): 362.

8. Buckley RH, Sampson HA. The hyperimmunoglobulinemia E syndrome. In *Clinical Immunology Update*. New York, Elsevier North-Holland 1981 (pp): 147-167.
9. Hill HR, Quie PG, Pabst HF, Ochs HD, Clark RA, Leadoff SJ, Wedgwood RJ. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent cold staphylococcal abscesses. *Lancet*. 1974(2): 617-619.
10. Donabedian H, Alling DW, Gallin JI. Levamisole is inferior to placebo in the hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome. *N. Engl. J. M.* 1982(307):290-29.
11. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Bonnefoy J-Y, Spits H, et al. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons and prostaglandin E2. *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 1988 (85): 6880-6884.
12. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998(81): 153-8.

Archive of SID