گزارش مورد

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره شانزدهم شماره ۵۶ بهمن و اسفند سال ۱۳۸۵ (۱۶۰-۱۵۵)

معرفی یک مورد سندرم ازدیاد IgE [Hyper-IgE Syndrome]

جواد غفاری(M.D.) *+ محمد قره گزلو(M.D.) ** زینب نظری(M.D.) ***

چکیده

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

واژه های کلیدی : سندرم ازدیاد IgE، Job`s Syndrom، پنوماتوسل

مقدمه

ازدیاد IgE یا Job`s Syndrome یک نقص ایمنی اولیه نادر همراه با بیگانه خواری و با عفونت‌های مکرر مخصوصا عفونت‌های استافیلوککی 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[1] و همکارانش (۱۹۷۲ و ۲۰۰۱) گزارش شده است(۲،۱). 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(۲تا۴).

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

1. Buckley

* فوق تخصص آلرژی ،آسم و ایمونولوژی اطفال، عضو هیأت 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 دریافت : ۸۴/۸/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۴/۱۲/۱۷ تاریخ تصویب: ۸۵/۷/۱۸

Archive of SID
www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-19]

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 عمدتا همراه با مصرف آنتی بیوتیک نیز بوده است. در بررسی این آبسه‌ها در محیط کشت، استافیلوکک طلایی 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 به طور سرپایی، تحت نظر بوده و گاهاً توسط همکاران مختلف، بستری شده است ولی به فوق تخصص ایمنی شناسی و حساسیت مراجعه نداشته است.عدم آگاهی یاتوجه همکاران به بیماری‌های نقص ایمنی باعث عدم تشخیص و یا تاخیر در تشخیص این بیمار شده است.

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 ۱و۲). در بیمار پیشانی برجسته، پل بینی فرورفته، چانه به جلو آمده، گودرفتگی نسبی چشم‌ها، چماقی شدن انگشتان و چهره نسبتا خشن دیده می‌شد (تصاویر شماره ۱و۲). در معاینات ریوی دارای رال‌های فراوان درسرتاسر 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.

عفونت دندانی همراه با پوسیدگی دندان نیز وجود داشت. در پرتونگاری سینوس‌ها، سینوزیت دو طرفه فک فوقانی و در پرتونگاری قفسه سینه افزایش ضخامت برونش‌ها، ضایعات لانه زنبوری و کیستیک و اتساع برونش‌ها (پنو ماتوسل) دیده می‌شد (تصویر شماره ۳) که در بررسی با CT اسکن موارد فوق تائید شد. در این بیمار با توجه به عفونت‌های مکرر پوستی و پنومونی مکرر و ضایعات پوستی همراه با چهره خشن، تشخیص سندرم IgE مطرح شد که با بررسی‌های آزمایشگاهی این بیماری در سال ۱۳۸۳ در زمان بستری تائید شد. یافته های اسپیرومتری بیمار در جدول شماره ۱ و نتایج سایر آزمایش‌های پاراکلینیک انجام شده در جدول شماره ۲ امده است.



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



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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-19]

Archive of SID

www.SID.ir



تصویر شماره ۳ : ارتشاح ریوی دو طرفه، پنوماتوسل (کیست های) متعدد دوطرفه

بحث

سندرم ازدیاد IgE بر اساس عفونت مکرر و شدید به شکل کورک (furancle) و آبسه‌های پوستی و پنومونی مکرر ثانویه به استافیلوکک طلایی از ابتدای شیرخوارگی و افزایشIgE سرمی تشخیص داده می‌شود. در بیمار فوق علائم اولیه با عفونت‌های آبسه‌ای پوست سر و صورت در یک ماهگی شروع شده و تحت درمان مکرر آنتی‌بیوتیکی و حتی چندین بار تحت تخلیه سرپایی آبسه‌ها قرار گرفت که از علایم خاص اختلال دربیگانه خواری می‌باشد. دربعضی از بیماران پنوماتوسل دیده می‌شود که به علت پنومونی مکرر می‌باشد(۶). در هر فردی که با عفونت‌های مکرر پوستی (حداقل ۳ بار) ویا 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 لوبکتومی، 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 استافیلوککی وابسه‌های پوستی وچهره

جدول شماره ۱ : یافته‌های اسپیرومتری در این بیمار

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

FEV1=forced expiratory volume in one second (حجم بازدهی قوی در طی یک ثانیه)
* BD=bronchodilator (مسع کننده برونش)
FVC=forced vital capacity (ظرفیت حیاتی قوی)
FEF=forced expiratory flow (جریان بازدهی قوی)

جدول شماره ۲ : یافته های آزمایشگاهی

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

() BMA=bone marrow aspiration
NBT=nitroblutetrazolium

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-19]

www.SID.ir

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 دراین بیمار هم علائم پوکی‌استخوان و هم مختصری اسکولیوز وجود داشته است (شکل شماره ۳) و درد ناحیه پشت و کمر بیمار به علت مشکلات اسکلتی ستون‌فقرات 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 صورتی‌که آتوپی در این‌ها مطرح نیست و ضمن این‌که در التهاب پوستی، پنومونی مکرر دیده نمی‌شود. ائوزینوفیلی خون و خلط در اکثراین بیماران دیده می‌شود (گاهی بالاتراز ۵۵-۶۰ درصد). تعداد و درصد ائوزینوفیل بیش‌تر از بیماران دچار التهاب پوستی حساسیتی ارثی می‌باشد(۵،۲،۱). در بیمار ما ائوزینوفیلی وجود نداشت (کم‌تر از۳ درصد) که این مسأله گاها در برخی از این بیماران مشاهده می‌شود. میزان گلبول‌های سفید خون از طبیعی تا افزایش یافته (۵۰۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰) متفاوت است. کم خونی به علت بیماری مزمن دیده می‌شود ولی با کنترل عفونت شیوع ان کاهش می‌یابد. میزان IgE سرم از ۳-۸۲ برابر حداکثر طبیعی (معمولا بالای IU/ML۲۰۰۰) آن می‌باشد که در این بیمار افزایش قابل ملاحظه IgE دیده شد (جدول شماره ۲). همچنین نقص پاسخ آنتی بادی به استافیلوکک طلائی و دیگر میکرو ارگانیسم‌ها مثل هموفیلوس آنفولانزا دیده می‌شود. در این بیمار آبسه‌های پوستی و خلط دارای کشت مثبت استافیلوکک طلایی وجود داشت که شایع‌ترین میکروارگانیسم در این بیماران می‌باشد. ایمونوگلوبین D در اکثر بیماران افزایش می‌یابد(۱). ایمونوگلبولین‌های 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. عموما لنفوسیت‌های T و B و NK طبیعی هستند. در بیمار ما نیزفلوسیتومتری CD3,CD4, CD8,CD20,CD16 طبیعی بوده است (جدول شماره۲). 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 میتوژن‌ها طبیعی ولی به کاندیدیا آلیکنس و کزاز کم است. در این بیمار LTT (تعیین تست تغییر شکل لنفوسیت ها یا LPT تست پرولیفراسیون لنفوسیت‌ها) به میتوژن PHA (تست پرولیفراسیون لنفوسیت‌ها) طبیعی بوده است. بیماری با آنتی‌ژنی لکوسیت انسانی(HLA)[1] خاصی ارتباط ندارد(۸). نقص واکنش گلبول‌های سفید چند هسته‌ای‌ها به فرآوردهای حاصل از واکنش ایمنی(Chemotaxis) PMN[2] دربعضی ازبیماران دیده‌شده است. به‌نظرمی‌رسد که این نقص با عفونت‌ها یا درمان‌ها ارتباطی نداشته باشد(۹)که دربیمار 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.

1. Human Leucocyte Antigen
2. Polymorphonuclears

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-19]

Archive of SID

www.SID.ir

از تشخیص‌های افتراقی مهم در سندرم ازدیاد IgE ، بیماری‌های نقص ایمنی به‌خصوص 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(۶،۵). 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 این بیمار مطرح نمی‌باشد.

از نظر درمانی، بهترین اقدام تجویز آنتی بیوتیک به صورت پیشگیری بر علیه استافیلوکک 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 باکوتریماکسازول 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 استافیلوکک قرار گیرد، پیش‌آگهی خوبی دارد.

فهرست منابع

1. Buckly RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. ***Pediatrics,*** 1972(49): 59-70.
2. Buckly 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, Cunningha 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 hyperimmunoglulinemia 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.

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-19]
www.SID.ir

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-19]

www.SID.ir