

Urszula Nowicka¹, Elżbieta Wiatr¹, Włodzimierz Kupis¹, Barbara Burakowska¹,
Krystyna Folcik², Tadeusz Orłowski¹, Kazimierz Roszkowski-Śliż¹

¹Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Samodzielny Specjalistyczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Rudce

Pneumatocele w trakcie długotrwałej obserwacji chorego na zespół hiper IgE (zespół Hioba)

Pneumatocele during long-lasting observation of hiper IgE patient

Abstract

Hyper IgE syndrome (Job's syndrome) is a rare multiorgan disease characterized by the triad: elevated serum IgE level, recurrent sinopulmonary infections, most often staphylococcal, and cutaneous cold abscesses starting in infancy. We report 21 years old patient with hyper IgE syndrome, diagnosed at age of 6 years on the basis of hyperimmunoglobulinaemia E and recurrent pulmonary and cutaneous infections. Now he was admitted because of pneumonia complicating with pneumatocele, which could not be resolved despite intravenous antibiotics. Surgical intervention was necessary. The postoperative period was complicated by *Staphylococcus aureus* sepsis.

Key words: hyper IgE, Job's syndrome, pneumatocele, sepsis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 200–207

Streszczenie

Zespół hiper IgE (zespół Hioba) jest rzadkim, wielonarządowym schorzeniem charakteryzującym się występowaniem triady objawów: podwyższone stężenie immunoglobulin IgE, nawracające infekcje układu oddechowego i zatok (najczęściej o etiologii gronkowcowej) oraz występowanie już od dzieciństwa zimnych ropni skóry. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 21-letniego chorego z zespołem hiper IgE, zdiagnozowanego w wieku 6 lat na podstawie występowania hiperimmunoglobulinemii E oraz nawrotnych infekcji płucnych oraz skórnych. Obecnie powodem przyjęcia do szpitala były powikłania zapalenia płuc pod postacią *pneumatocele*, które nie uległo regresji pomimo zastosowania dożylniej antybiotykoterapii. Konieczne okazało się wykonanie zabiegu chirurgicznego. Przebieg pooperacyjny był powikłany wystąpieniem posocznicy (*Staphylococcus aureus*).

Słowa kluczowe: hiper IgE, zespół Hioba, *pneumatocele*, posocznica

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 200–207

Wstęp

Zespół hiper IgE (zespół Hioba, hipergammaglobulinemia E, HIES, *hyperimmunoglobulin E syndrome*) jest rzadką chorobą, należącą do grupy pierwotnych niedoborów odporności, charakteryzującą się nawracającymi infekcjami dróg oddechowych, zimnymi ropniami skóry i znacznie podwyż-

szonym stężeniem immunoglobuliny E w surowicy (> 2000 j.m./ml).

Zespół ten opisali po raz pierwszy w 1966 roku Davis i wsp. [1] u dwóch rudowłosych dziewczynek z przewlekłym zapaleniem skóry, nawracającymi ropniami o etiologii gronkowcowej i zapaleniami płuc. Los chorych autorzy skojarzyli z biblijną postacią Hioba i stąd pochodzi nazwa zespołu [1, 2].

Adres do korespondencji: Urszula Nowicka, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: u.nowicka@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.01.2007 r.

Copyright © 2007 Via Medica

ISSN 0867–7077

W 1972 roku Buckley i wsp. opisali dwóch chłopców z podobnymi objawami, podwyższonym stężeniem IgE w surowicy oraz dodatkowo z eozynofilią we krwi obwodowej [3]. Początkowo zespół nazwano zespołem Buckleya. Obecnie te dwa zespoły zaliczają się do zespołu hiper IgE.

Dotychczas opisano około 250 przypadków zespołu hiper IgE, a jego częstość występowania określana jest na $< 1:1\,000\,000$ [2, 4]. Choroba występuje w różnych grupach etnicznych, z jednakową częstością u obu płci [4, 5].

Genetyczne podstawy zespołu hiper IgE nie zostały dotąd dobrze poznane. Choroba może występować sporadycznie, dziedziczyć się autosomalnie dominująco lub recesywnie [4–6]. Defekt jest zlokalizowany w obrębie chromosomu 4q [4, 7, 8].

Zespół ten jest chorobą wieloukładową z różnie wyrażoną ekspresją objawów. U chorych często nawracają zakażenia bakteryjne skóry i układu oddechowego, zwykle o etiologii gronkowcowej. Ropnie często przebiegające bez stanu zapalnego, tak zwane „zimne ropnie”, są opisywane jako patognomoniczne dla zespołu hiper IgE [10, 11]. Objawy choroby ze strony układu oddechowego obejmują: nawracające zapalenia zatok, zapalenia płuc powikłane tworzeniem *pneumatocele* lub odmą opłucnową.

Poniżej przedstawiono przypadek chorego na zespół hiper IgE, wielokrotnie hospitalizowanego w Instytucie „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” (IP-CZD) z powodu nawracających zakażeń skóry, rogówki i układu oddechowego, a obecnie hospitalizowanego po raz pierwszy w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie z powodu dominujących objawów płucnych. Przypadek ten opisano w literaturze pediatrycznej (praca zbiorowa) przed 13 laty [12]. Niniejsza praca przedstawia powyższy przypadek jako bardzo rzadki wśród osób dorosłych, a także jako skomplikowany problem leczniczy, dotyczący powikłań płucnych.

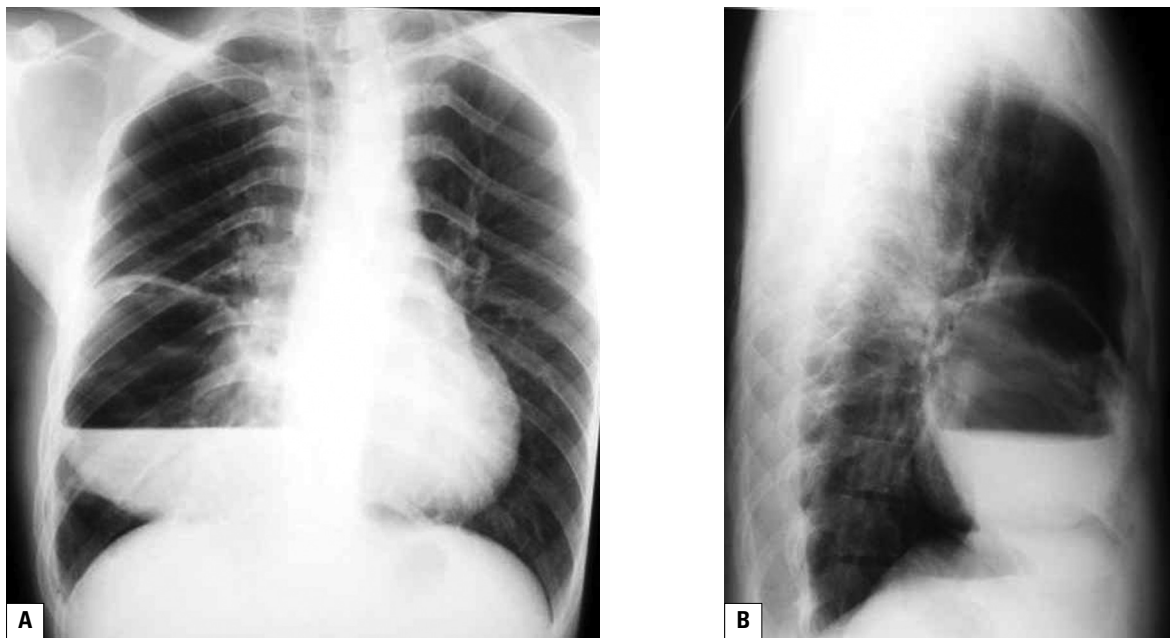
Opis przypadku

Chory J.J., lat 21, student informatyki, został przyjęty do kliniki 16.10.2006 roku z powodu gorączki 40°C oraz torbieli z poziomem płynu w płucu prawym i ropniaka opłucnej prawej.

Chłopiec urodził się z niepowikłanej ciąży, o czasie, przez cięcie cesarskie z powodu braku postępu akcji porodowej, z oceną 8 punktów w skali Apgar. W 3. dobie u noworodka wystąpiły zaburzenia oddychania, które samoistnie ustąpiły. Od urodzenia u chorego stwierdzano zmiany wypryskowe na owłosionej skórze głowy i policzkach, wymagające stosowania maści antybiotykowych.

W 5. miesiącu życia konieczna była hospitalizacja w IP-CZD z powodu zapalenia płuc o etiologii gronkowcowej, które było powikłane odmą i ropniakiem opłucnej prawej. Po zastosowaniu czynnego drenażu i intensywnej antybiotykoterapii, wykonano 3-krotne nakłucie „pęcherzy rozedmy”, uzyskując prawie całkowitą normalizację obrazu radiologicznego płuc. Wykonywano też nacinanie ropni skóry i po 3-miesięcznym pobycie w szpitalu, chorego wypisano do domu. W latach 1986–1990 chłopiec często był leczony ambulatoryjnie z powodu zapaleń gardła, oskrzeli, spojówek i skóry o etiologii gronkowcowej. Pozostawał także pod opieką kardiologiczną z powodu wrodzonej wady serca w postaci ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu ASD II. Podejrzewając zespół niedoboru odporności, badano stężenia immunoglobulin w surowicy, które okazały się prawidłowe; dodatkowo stwierdzano nadwrażliwość na liczne alergenzy wziewne i pokarmowe, wymagającą stosowania diety hipalergicznej i opieki dermatologicznej. Ostatecznie, w 6. roku życia (w 1991 r.) rozpoznano u chorego zespół hiper IgE na podstawie: podwyższonego stężenia IgE $> 20\,000\text{ }\mu\text{g/ml}$, eozynofilii we krwi obwodowej $1,1 \times 10^9/\text{l}$ (11%). Test redukcji NBT wynosił 25%, a w testach skórnych nie stwierdzano odpowiedzi typu późnego na 7 powszechnych antygenów: tężec, pałeczki błonicy, paciorkowca, tuberkulinę, drożdże, *Trichophyton* i *Proteus*. Chemotaksja granulocytów krwi obwodowej była prawidłowa, migracja spontaniczna granulocytów krwi obwodowej — nieznacznie podwyższona. Subpopulacje limfocytów, składowe dopełniacza i aktywność hemolityczna dopełniacza pozostawały w normie. Od czasu ustalenia rozpoznania chory pozostawał pod opieką Oddziału i Poradni Immunologii Klinicznej IP-CZD.

Rok później u pacjenta przeprowadzono korekcję chirurgiczną wady serca, której powikłaniem był ropień gronkowcowy w bliźnie pooperacyjnej. Kolejna hospitalizacja była konieczna w 7. roku życia z powodu zapalenia płuca prawego i jednoczesnego ciężkiego zapalenia skóry. Dodatkowo stwierdzono aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C. Od 11. roku życia u chorego rozpoczęto leczenie profilaktyczne nawracających zakażeń, stosując kotrimoksazol w dawce 20 mg/kg mc. na dobę (maks. 960 mg) i ketokonazol 5 mg/kg mc. na dobę (maks. 100 mg) oraz cetytryzynę 10 mg/d. W 16. roku życia chorego hospitalizowano z powodu obustronnego zapalenia rogówki o etiologii gronkowcowej, a jednocześnie rozpoznano u niego przewlekłe zapalenie zatok przynosowych. Rok później miała miejsce



Rycina 1A, B. Zdjęcie RTG klatki piersiowej przednio-tylne (PA, *posterior anterior*) i boczne. Skolioza kręgosłupa piersiowego. W środkowym polu płuca prawego widoczna grubościenna przestrzeń powietrzna z poziomem płynu. Zagęszczenia miąższowe w płacie środkowym z możliwością rozstrzeni oskrzeli

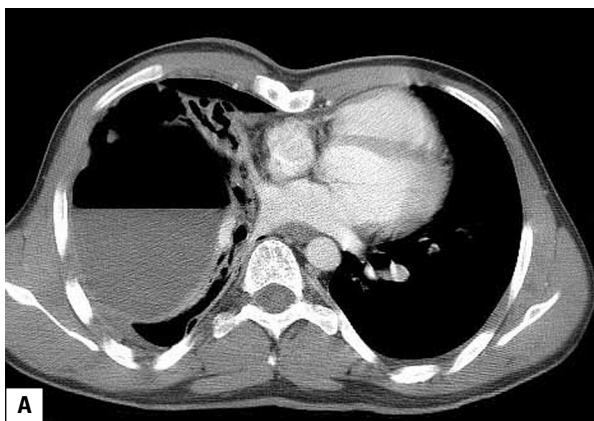
Figure 1A, B. Chest X ray, pa and lateral view. Thoracic scoliosis. In the middle part of the right lung thickened wall air space with fluid level is present. Pulmonary consolidation in the middle lobe with suspicion of the bronchiectases

kolejna hospitalizacja z powodu zapalenia rogówki, z towarzyszącymi licznymi wielokomorowymi ropniami skóry i tkanki podskórnej, wymagającymi nacinania. W tym czasie z płwociny, z wymazu z worka spojówkowego hodowano *Staphylococcus aureus*. Nie wykazano antygenu *Aspergillus* w surowicy. Eozynofilia we krwi obwodowej wynosiła $1,89 \times 10^9/l$. Zastosowano leczenie wankomycyną i klarytromycyną. Kilka miesięcy później powstał ropień policzka prawego, wymagający nacinania, i zgorzel miazgi zębowej kilku zębów. U chłopca obserwowano nieprawidłowości dotyczące uzębienia, polegające na opóźnionym wypadaniu zębów mlecznych. W międzyczasie u chorego usuwano gradówki. Na zdjęciu RTG klatki piersiowej z tego okresu stwierdzano obraz sugerujący marskość i rozstrzenie oskrzeli w płucu prawym. W 20. roku życia chorego hospitalizowano po raz pierwszy z powodu skurczowego zapalenia oskrzeli. W tym okresie stężenie IgE wynosiło 41 356 j.m./l, eozynofilia we krwi obwodowej $1,0 \times 10^9/l$. Jego stan w okresie dojrzewania był jednak na tyle dobry, że pacjent ukończył szkołę średnią i rozpoczął studia.

Obecna choroba rozpoczęła się w końcu września 2006 roku: u pacjenta wystąpił ból gardła, a następnie stany gorączkowe do $39^\circ C$ i kaszel z wykrztuszaniem ropnej płwociny. Zastosowana

empiryczna antybiotykoterapia nie przyniosła oczekiwanego efektu. Chorego przyjęto do szpitala rejonowego w stanie ogólnym dość dobrym, był wydolny oddechowo (PaO_2 69,5 mm Hg, $PaCO_2$ 36,9 mm Hg), z gorączką $38,2^\circ C$ i tachykardią 100/min. W badaniach dodatkowych stwierdzano podwyższoną leukocytozę $10,4 \times 10^9/l$ z przewagą granulocytów obojętnochłonnych — 83%; IgE całkowite wynosiło $> 40\ 000$ j.m./ml. W RTG klatki piersiowej (ryc. 1A, B) stwierdzono obecność dużej grubościennej jamy z widocznym poziomem płynu w płacie dolnym płuca prawego oraz zmiany zapalne z możliwością rozstrzeni oskrzeli w płacie środkowym płuca prawego. Podczas bronchoskopii stwierdzono bardzo intensywny stan zapalny oskrzeli z dużą ilością ropnej wydzieliny, głównie po stronie prawej. W badaniu tomokomputerowym klatki piersiowej potwierdzono obecność grubościennej torbieli o wymiarach $126 \times 136 \times 94$ mm z poziomem gęstego płynu, uciskającej płat środkowy, oraz obecność rozstrzeni oskrzeli w płacie środkowym płuca prawego i języczku (ryc. 2A, 2B). Z płwociny wyhodowano *Staphylococcus aureus*, a z treści ropnia — *Pseudomonas sp.* Chory otrzymał klindamycynę i ciprofloksacynę.

W dniu 16.10.2006 roku chorego przekazano do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w celu dalszego leczenia. Przy przyjęciu stan ogólny



Rycina 2A, B. Tomografia komputerowa klatki piersiowej, przekrój poprzeczny, okno śródpiersiowe i płucne. W płucu prawym, na granicy płata środkowego i dolnego, widoczna duża grubościenna przestrzeń powietrzna z poziomem płynu. Płat środkowy marski z rozstrzeniami oskrzeli. Płyn w prawej jamie opłucnowej

Figure 2A, B. Computed tomography of the chest, axial scan in a soft-tissue and lung window setting. In the right lung between the middle and lower lobe thickened air space with fluid level is present (*pneumatocele*). Cirrhosis of the middle lobe with bronchiectases. Right pleural effusion

ny pacjenta był dość dobry, temperatura jego ciała osiągała 39°C. W badaniu przedmiotowym zwracała uwagę sucha, łuszcząca się skóra z licznymi przeczosami oraz wykwity grudkowe na całym ciele, miejscami z tendencją do zlewania. Nad płucami, poza ściszeniem szmeru pęcherzykowego nad płucem prawym, obecne były liczne świsty. W badaniach morfologii stwierdzono: WBC — $11,43 \times 10^9/l$, neutrofile — 58%, HGB — 11,1 g/dl, PLT — $462 \times 10^9/l$. W badaniach dodatkowych zwracały uwagę podwyższone wartości CRP do 87 mg/l. U chorego nie stwierdzano cech niewydolności oddechowej (PaO_2 — 68,6 mm Hg, $PaCO_2$ — 36,7 mm Hg).

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej przy przyjęciu (ryc. 3) w dolnym polu płuca prawego widoczna była olbrzymia torbielowata przestrzeń powietrzna z poziomem płynu, wyraźnie większa w porównaniu ze stwierdzoną w badaniu sprzed 2 tygodni, mimo stosowania antybiotykoterapii. Dodatkowo stwierdzono obecność niewielkiej ilości płynu w opłucnej prawej. Podczas bronchoskopii stwierdzono bardzo dużą ilość gęstej ropnej wydzieliny i „korki ropy”. Z wydzieliny oskrzelowej, płwociny, wymazu z nosa ponownie wyhodowano *Staphylococcus aureus* i *Candida glabrata*. Posiewy krwi były jałowe. Nie stwierdzano obecności antygenów *Aspergillus*, *Candida* i *Cryptococcus* w surowicy. W badaniach laboratoryjnych z tego okresu stwierdzono znacznie podwyższone stężenie IgE w surowicy — 49 800 j.m./ml (norma: 0–100), eozynofilię we krwi obwodowej — 24% ($2,75 \times 10^9/l$), podwyższone stężenie IgG 1880 mg% (norma: 800–1700). Badanie podklas IgG



Rycina 3. Zdjęcie RTG klatki piersiowej. Powiększona przestrzeń powietrzna w płucu prawym, widoczny płyn w opłucnej po stronie prawej

Figure 3. Chest X-ray. Enlargement of the pneumatocele. Right pleural effusion

wykazało: obniżenie IgG1 do 33 mg/dl (norma: 435–1120) oraz podwyższenie IgG4 do 1270 mg/dl (norma: 19–113), stężenia IgG2 i IgG3 były prawidłowe. Stężenia pozostałych immunoglobulin mie-

ściły się w granicach normy. Chory od dzieciństwa był zakażony wirusem HCV, badania w kierunku zakażenia wirusami HBV i HIV były ujemne. Dodatkowo, badanie subpopulacji limfocytów wykazało skrajnie niską liczbę limfocytów we wszystkich subpopulacjach: limfocyty B — 5,25% (tj. 7 komórek/mikrol); limfocyty T — 87,37% (114 komórek/mikrol); limfocyty CD4 — 52,47% (tj. 69 komórek/mikrol); limfocyty CD8 — 34,36% (45 komórek/mikrol); komórki NK — 7,22% (tj. 9 komórek/mikrol), stosunek limfocytów CD4/CD8 wynosił 1,5.

U chorego zastosowano drenaż bierny ropniaka opłucnej prawej i torbieli płuca prawego, z których uzyskiwano 50–200 ml bardzo gęstej ropnej treści na dobę. Stosowano celowane leczenie wankomycyną i ketokonazolem, dodatkowo podawano mukolityki, β_2 -mimetyki, prowadzono rehabilitację oddechową, uzyskując poprawę kliniczną. Podczas bronchoskopii wykonanej po 2 tygodniach drenażu i antybiotykoterapii nadal stwierdzano obecność gęstej ropnej wydzieliny i „korków ropy”. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości wykazała obecność dużej jamy o pogrubiałych ścianach, wypełnionej powietrzem w płacie środkowym, a dodatkowo rozstrzenie oskrzeli w segmentach 4., 5. i 9. płuca prawego (ryc. 4). Po usunięciu drenu z jamy opłucnej podjęto próbę usunięcia drenu z torbieli w płucu prawym. Jednak ze względu na cechy rozdęcia torbieli przy próbie zamknięcia



Rycina 4. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR), okno płucne. W środkowym polu prawego płuca grubościenna jama wypełniona powietrzem, mniejsza niż w poprzednim badaniu tomografii komputerowej. Rozstrzenie oskrzeli w marskim płacie środkowym

Figure 4. HRCT (high resolution computed tomography), lung window setting. In the right lung, between middle and lower lobe pneumatocele is present, now decreased and without fluid, comparing with previous CT examination. Bronchiectases in the cirrhotic middle lobe

drenu, co świadczyło o obecności przetok oskrzelowych, chorego zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego usunięcia zakażonej przestrzeni. W czasie operacji rozcięto torbiel płuca zlokalizowaną na granicy płata środkowego i dolnego o średnicy 10–12 cm, zabezpieczono szwami miejsca przetok oskrzelowych, a ściany torbieli zszyto oddzielnie na płatach dolnym i środkowym. Nie udało się usunąć ścian torbieli, ponieważ w wielu miejscach była ona wrośnięta w otaczający mięsz płuca. W okresie pooperacyjnym stosowano przez 10 dni wankomycynę — w tym czasie rana goiła się dobrze, chory nie gorączkował. Po odstawieniu antybiotyku wystąpiła posocznica wywołana przez *Staphylococcus aureus* z zakażeniem rany pooperacyjnej, co wymagało ponownej interwencji chirurgicznej. Jeszcze raz zastosowano celowaną antybiotykoterapię klindamycyną oraz miejscowe leczenie chirurgiczne z dobrym efektem, a następnie długotrwałą profilaktykę zakażeń gronkowcowych i grzybiczych kloksacyliną i ketokonazolem. W badaniach dodatkowych obserwowano wówczas normalizację leukocytozy $6,32 \times 10^9/l$, z granulocytopenią $0,58 \times 10^9/l$ i znaczną hipereozynofilią $2,81 \times 10^9/l$ (55%), z wyraźnym przesunięciem w lewo w zakresie linii granulocytów kwasochłonnych w rozmazie krwi obwodowej.

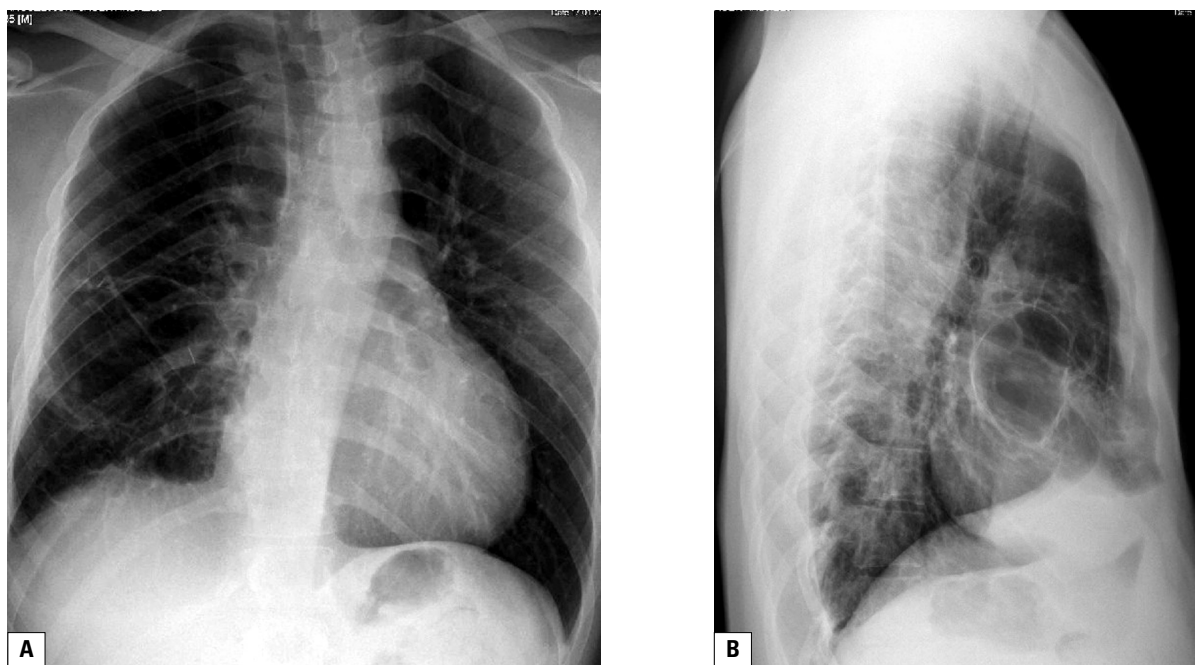
Chorego wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym, z gojącą się raną pooperacyjną, wymagającą kontroli chirurgicznej. Zalecono leczenie profilaktyczne nawracających zakażeń kloksacyliną, ketokonazolem, ranitydyną i cetyryzyną.

W czasie hospitalizacji chorego dodatkowymi problemami były zapalenie rogówki oka prawego oraz konieczność leczenia stomatologicznego zębów dotkniętych zgorzelą. Na zdjęciu pantomograficznym stwierdzono obecność przetrwałego zęba mlecznego. Zmiany skórne o charakterze „zimnych ropni” znacznie się zmniejszały w czasie stosowania celowanej antybiotykoterapii i zastrzeleniu przy próbach zakończenia leczenia przeciw bakteryjnego.

W czasie ambulatoryjnej obserwacji, po 6 tygodniach od poprzedniego badania radiologicznego płuc wykonano kolejne, które ujawniło obecność powietrznej przestrzeni (*pneumatocele*) w miejscu wcześniejszego zbiornika ropy. Obecnie chory nie ma objawów infekcji (ryc. 5A, B).

Omówienie

Zespół hiperimmunoglobulinemii E jest rzadką chorobą wieloukładową z grupy pierwotnych niedoborów odporności, ujawniającą się zwykle w pierwszych 2 latach życia, a wyjątkowo u osób



Rycina 5A, B. Zdjęcie RTG klatki piersiowej po operacji, przednio-tylne (PA, *posterior anterior*) i boczne. Zmniejszona przestrzeń powietrzna w środkowym polu płuca prawego. Brak płynu w prawej jamie opłucnowej

Figure 5A, B. Chest X-ray after surgery, pa and lateral view. Pneumatocele diminish. No right pleural effusion

dorosłych [13]. Davis i wsp. [1] zaproponowali nazwę „zespół Hioba” w nawiązaniu do biblijnej postaci Hioba, którą Szatan obsypał „trądem złośliwym od stóp do głów” (Hi 2,7) [14]. Buckley i wsp. [3] powiązali ten zespół objawów z hiperimmunoglobulinemią E i charakterystycznym wyglądem twarzy. Objawy kliniczne choroby obejmują zmiany skórne o charakterze atopowego zapalenia skóry (*athopic-like dermatitis*), nawracające ropne zakażenia skóry, wywołane najczęściej zakażeniem *Staphylococcus aureus*, kandydiazę skóry i śluzówek, zapalenia zatok i układu oddechowego [15]. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych obejmują przede wszystkim podwyższone stężenie IgE, zwykle przekraczające 2000 j.m./ml (10-krotność górnej granicy normy) [2] i eozynofilię we krwi obwodowej. U dzieci poniżej 6. roku życia stężenia IgE mogą być obniżone lub prawidłowe. U 93% chorych stężenie IgE przekracza wartość 2 odchyleń standardowych. Aktywność choroby nie musi współistnieć z nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych [2].

Genetyczne podstawy zespołu hiper IgE nie zostały dotąd dobrze poznane. Defekt jest zlokalizowany w obrębie chromosomu 4q. Hiperimmunoglobulinemia może być spowodowana mutacją pojedynczego genu, mutacjami wielogenowymi lub delecją kilku genów krótkiego ramienia chromoso-

mu [4, 8]. Choroba najczęściej ujawnia się w przebiegu mutacji sporadycznych lub dziedzicznej autosomalnie dominująco ze zmienną ekspresją i niepełną penetracją [4–6]. Rzadziej występuje dziedziczenie autosomalnie recesywne [4]. W zależności od rodzaju dziedziczenia, nieco odmienne są objawy kliniczne choroby. Dla dziedziczenia autosomalnie dominującego, podobnie jak w sporadycznych przypadkach, charakterystyczne są nawracające zapalenia płuc z tworzeniem *pneumatocele* w następstwie zapaleń płuc oraz nieprawidłowości w obrębie twarzoczaszki i układu kostnego (nieprawidłowości uzębienia, opóźnione wypadanie zębów mlecznych, skolioza) [5, 14]. Zakażenia są najczęściej wywołane przez *Staphylococcus aureus* lub *Haemophilus influenzae*, a dodatkowo występują nadkażenia *Pseudomonas aeruginosa* lub *Aspergillus fumigatus* [8]. W przypadku dziedziczenia autosomalnie recesywnego częściej występują ciężkie zakażenia wirusowe, choroby autoimmunizacyjne i zaburzenia neurologiczne [5].

U opisywanego chorego częste infekcje skóry i dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc o etiologii *Staphylococcus aureus*, obserwowano już w wieku niemowlęcym. Mimo wcześniejszych przypuszczeń, że u pacjenta występuje zespół niedoboru odporności, chorobę ostatecznie rozpoznano

dopiero w 6. roku życia na podstawie wysokiego stężenia IgE w surowicy ($> 20\ 000\ \mu\text{g}/\text{ml}$) w powiązaniu z eozynofilią i objawami klinicznymi. Choroba ujawniła się najprawdopodobniej w przebiegu mutacji sporadycznej, ponieważ u nikogo w rodzinie nie stwierdzano podobnych nieprawidłowości, a w obrazie klinicznym dominują zakażenia bakteryjne i nie stwierdza się cech procesu autoimmunizacyjnego ani zaburzeń neurologicznych, charakterystycznych dla recesywnego typu dziedziczenia.

W ciągu ostatnich 20 lat u chorych na HIES opisywano bardzo wiele zaburzeń immunologicznych. Dotyczą one przede wszystkim wysokiego stężenia swoistych IgE przeciw antygenom *Staphylococcus aureus* [16], ale także upośledzonej funkcji supresorowych limfocytów T [14, 17] i defektu chemotaksji neutrofili [15, 18]. Mimo że niektórzy badacze uważają defekt chemotaksji neutrofili za podstawowy mechanizm choroby [8], to inni uznają go za wtórny wobec innych zaburzeń immunologicznych [16]. Dodatkowo wiadomo, że defekt ten nie jest stały i może się zmieniać u tego samego chorego [8]. Poza tym istnieją dowody, że komórki jednojądrzaste pacjentów z zespołem hiper IgE mogą produkować inhibitor chemotaksji neutrofili między innymi w odpowiedzi na ekspozycję na *Staphylococcus aureus* [19]. U opisywanego chorego test chemotaksji neutrofili był prawidłowy, co może potwierdzać te spostrzeżenia.

Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną produkcję IgE wciąż nie jest jednoznacznie wyjaśniony [8, 14]. Uważa się, że za nieprawidłową regulację może odpowiadać zaburzenie równowagi w obrębie limfocytów T. W prawidłowych warunkach synteza IgE zwiększa się pod wpływem IL-4 i IL-13 produkowanych przez limfocyty Th2, a hamowana jest przez IFN γ i IL-12, produkowane przez limfocyty Th1. W zespole hiper IgE odpowiedź limfocytów Th1 jest prawdopodobnie obniżona, ale bez jednoczesnego zwiększenia odpowiedzi limfocytów Th2 [8]. Organizmy chorych produkują w bardzo wysokim stężeniu immunoglobuliny IgE skierowane przeciw *Staphylococcus aureus* i innym drobnoustrojom, przy jednoczesnym braku syntezy IgG skierowanych przeciw tym patogenom [14]. W niektórych badaniach wykazano zwiększoną produkcję podklasy IgG1 i IgG2 w odpowiedzi na długotrwałą stymulację *Staphylococcus aureus* [16]. Natomiast zwiększone wytwarzanie IgG4 może mieć związek ze zwiększonym wytwarzaniem IgE na skutek stymulacji IL-4. Również u opisanego chorego stężenie IgE w surowicy było znacznie podwyższone, z jednoczesnym wysokim stężeniem IgG4. Obniżone stężenie IgG1 może

świadczyc o istotnie zaburzonej odpowiedzi na stymulację *Staphylococcus aureus*, ale zależy także od ewentualnych zaburzeń fagocytozy i układu dopełniacza.

Pneumatocela i rozstrzenie oskrzeli często powstają u chorych z zespołem hiper IgE jako wynik nawracających gronkowcowych zapaleń płuc, zwiększając predyspozycję tych osób do tworzenia nawracających ropni płuc, a czasem masywnego krwiopłucia [18]. Po zastosowaniu antybiotykoterapii zmiany zapalne mogą ustąpić, pozostawiając pasma zwłóknień w płucu, ale *pneumatocela* zwykle pozostają i w dalszym przebiegu wymagają leczenia chirurgicznego. W przetrwałych jamach często dochodzi do nadkażeń bakteryjnych (*Pseudomonas aeruginosa*, inne pałeczki Gram-ujemne) lub grzybiczych (*Aspergillus fumigatus*). Dodatkowo *pneumatocela* zwykle są połączone z drzewem oskrzelowym. Zmiany te są bardzo trudne do leczenia — długotrwałe stosowanie antybiotyków zwykle nie powoduje wyleczenia, natomiast leczenie chirurgiczne często wymaga resekcji części miąższu płuca, a przy tym jest zwykle trudne ze względu na bardzo duże ryzyko uogólnienia zakażenia, a także trudności z gojeniem się ran u tych chorych [4]. U opisywanego pacjenta od dzieciństwa występowały gronkowcowe zapalenia płuc. Już w 5. miesiącu życia w czasie pierwszego zapalenia płuc opisywano „pęcherze rozedmowe” w płucach wymagające nakłuć, które po antybiotykoterapii uległy regresji. Najprawdopodobniej już wtedy były to *pneumatocela* charakterystyczne dla zespołu Hioba. Nawracające infekcje w konsekwencji doprowadziły do rozstrzeni oskrzeli i uformowania *pneumatocela* w prawym płucu. W ostatnim czasie w ich obrębie powstał zbiornik ropnej treści wymagający drenażu, a następnie leczenia operacyjnego. W czasie zabiegu chirurgicznego potwierdziły się przypuszczenia autorów o istnieniu połączenia z drzewem oskrzelowym, jednak torbieli nie udało się usunąć ze względu na duże zrosty z miąższem płuca i ryzyko uszkodzenia miąższu. Duże ryzyko związane z wykonywaniem zabiegów chirurgicznych u tych chorych potwierdziło się dodatkowo w okresie pooperacyjnym, kiedy wystąpiła posocznica wywołana *Staphylococcus aureus* i pojawiły się trudności z zagojeniem rany pooperacyjnej.

Nie istnieje leczenie przyczynowe zespołu hiper IgE. W ramach profilaktyki zakażeń stosuje się długotrwałe kotrimoksazol lub doustne antybiotyki przeciwgronkowcowe oraz ketokonazol, cymetydynę, usuwającą defekt chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych w warunkach *in vitro* [8] i leki antyhistaminowe w okresach bezobjawo-

wych. Podejmuje się też próby leczenia interferonem gamma, cyklosporyną A, dużymi dawkami dożylnych immunoglobulin, lewamizolem, kromoglikanem dwusodowym, a nawet allogenicznymi przeszczepieniami macierzystych komórek krwiotwórczych [4, 5]. Jednak żadna z tych metod leczenia nie jest wystarczająco skuteczna, by uchronić chorych z zespołem Hioba przed nawrotami zakażeń. W okresach ostrych zakażeń konieczne są: dożylne stosowanie antybiotyków przeciwwgronkowcowych, często przez wiele tygodni, rehabilitacja oddechowa i leczenie chirurgiczne.

U chorych z zespołem hiper IgE nie można zapominać o zwiększonym ryzyku rozwoju chorób rozrostowych, między innymi chłoniaków nieziarniczych i ziarniczych, chłoniaka Burkitta, ostrej białaczki szpikowej. U opisanego pacjenta bardzo duża eozynofilia z wyraźnym przesunięciem w lewo tej linii komórkowej wymaga dalszej obserwacji i zwiększonej czujności.

Jest to pierwszy opisany w Polsce przypadek zespołu hiper IgE u dorosłego chorego, mającego typowe powikłania płucne.

Piśmiennictwo

1. Davis S.D., Schaller J., Wedgwood R.J. Job's syndrome. Recurrent 'cold' *staphylococcal abscesses*. Lancet 1966; 1: 1013–1015.
2. DeWitt C.A., Bishop A.B., Buescher L.S., Stone S.P. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and review of the literature. J. Am. Acad. Dermatol. 2006; 54: 855–865.
3. Buckley R.H., Wray B.B., Belmaker E.Z. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. Pediatrics 1972; 49: 59–70.
4. Grimbacher B., Holland S.M., Puck J.M. Hyper-IgE syndromes. Immunol. Rev. 2005; 203: 244–250.
5. Grimbacher B., Holland S.M., Gallin J.I. i wsp. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections — an autosomal dominant multisystem disorder. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 692–702.
6. Alkadhi H., Wildermuth S., Russi E.W., Marcinek B., Boehm T. Imaging in hyper-IgE syndrome. Respiration 2006; 73: 365–366.
7. Grimbacher B., Schaffer A.A., Holland S.M. i wsp. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. Am. J. Hum. Genet. 1999; 65: 735–744.
8. Erlewyn-Lajeunesse M.D.S. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: A review of current opinion and treatment. Pediatr. Allergy Immunol. 2000; 11: 133–141.
10. Verma S., Wollina U. Job's syndrome — a case report. JEADV 2003; 17: 711–714.
11. Chen-Tong H., Yu-Tsan L., Yao-Hsu Y., Bor-Luen Ch. The hyperimmunoglobulin E syndrome. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2004; 37: 121–123.
12. Janowicz W., Skopczyńska H., Sandi G. i wsp. Zespół hiper-IgE u pięciorga dzieci. Pediatria Pol. 1993; 68: 41–44.
13. Buckley R.H., Wray B.B., Belmaker E.Z. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. Pediatrics 1972; 49: 59–70.
14. Shamberger R.C., Wohl M.E., Perez-Atayde A., Hendren W.H. *Pneumatocele* complicating hyperimmunoglobulin E syndrome (Job's syndrome). Ann. Thorac. Surg. 1992; 54: 1206–1208.
15. Sato E., Yamamoto H., Honda T., Koyama S., Kubo K., Sediguchi M. Acute respiratory distress syndrome due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis in hyper-IgE syndrome. Eur. Respir. J. 1996; 9: 386–388.
16. Ishizaka A., Kojima K., Sakiyama Y. i wsp. Hyper-response of serum IgG1 to *Staphylococcus aureus peptidoglycan* in patients with hyper-IgE syndrome. Clin. Exp. Immunol. 1992; 87: 53–57.
17. Robinson M.F., McGregor R., Cheung K. Combined neutrophil and T-cell deficiency: initial report of a kindred with features of the hyper-IgE syndrome and chronic granulomatous disease. Am. J. Med. 1982; 73: 63–70.
18. Lui R.C., Inculet R.I. Job's syndrome: a rare cause of recurrent lung abscess in childhood. Ann. Thorac. Surg. 1990; 50: 992–994.
19. Hall R.A., Salhany K.E., Lebel E., Bavaria J.E., Kaiser L.R. Fungal pulmonary abscess in an adult secondary to hyperimmunoglobulin E (Job's) syndrome. Ann. Thorac. Surg. 1995; 59: 759–761.