

PRIMARNE IMUNODEFIICIJENCIJE

# SINDROM POVIŠENOG IgE



## SRAĆENICE KOJE SU KORIŠĆENE

HIGE	Sindrom povišenog IgE (engl. Hyper IgE Syndrome)
IgE	Imunoglobulin E
IPOPI	Medjunarodna organizacija pacijenata sa primarnim imunodeficijencijama
PID	Primarna imunodeficijencija

IPOPI se zahvaljuje pacijenima i porodicama koji su ustupili svoje fotografije za ilustovanje ove brošure.

Sindrom povišenog IgE (prvo izdanje).

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies/Medjunarodna organizacija pacijenata za primarne imunodeficijencije (IPOPI), 2022

Izdavač: IPOPI: [IPOPI.org](https://www.ipopi.org)

## UVOD

Ova brošura pojašnjava sindrom povišenog imunoglobulina E (IgE), kako se dijagnostikuje i kako se leči. Sindrom povišenog IgE (engl. Hyper IgE Syndrome, HIGE) je urođeni poremećaj imunskog sistema koja se javlja kod jedne osobe na 1.000.000 stanovnika. Ovaj tip imunodeficijencije karakteriše promene na koži (ekcem) koje su posledica visokih koncentracija IgE u serumu. Sindrom je prepoznatljiv po karakterističnim bakterijskim i gljivičnim infekcijama, ponavljajućim infekcijama pluća i po visokom broju eozinofila u krvi.

U većini slučajeva HIGE je uzrokovana mutacijom gena koji kodira STAT3 zbog čega gen gubi funkciju. Gubitak funkcije ovog gena javlja se u pojedinačnim slučajevima, mada je evidentirana i porodična pojava bolesti. Sindrom povišenog IgE se može naslediti autozomno-dominantno (što znači da je dovoljno da bude prisutna samo jedna kopija mutiranog gena da bi se razvila bolest) ili autozomno-recesivno (što znači da moraju biti prisutne dve kopije mutiranog gena da bi se razvila bolest). Autozomno-dominantni oblik sindroma povišenog IgE uzrokovan je mutacijom gena *STAT3*, *ERBB2IP*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *CARD11* i *IL6ST*, dok je recesivni oblik bolesti uzrokovan mutacijama gena *DOCK8*, *TYK2*, *ZNF341*, *IL6ST*, *IL6R*, *SPINK5* i *PGM3*<sup>1,2</sup>.

Naredni odeljci pružaju pregled simptoma i mogućnosti za dijagnostikovanje HIGE, genske osnove bolesti, pregled dostupnih terapijskih modaliteta i informacije o tome kako pacijenti žive sa ovom bolešću.

---

<sup>1</sup> Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol* 2019;97:368-379.

<sup>2</sup> Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39:49-61

## ŠTA JE SINDROM POVIŠENOG IGE - HIGE?

HIGE je karakterističan po kožnim promenama po tipu ekcema usled veoma visokih koncentracija IgE u serumu. Osobe sa ovom bolešću imaju česte bakterijske i gljivične infekcije kože, noktiju i drugih mekih tkiva, rekurentne infekcije sinusa, uha i pluća, visoki broj eozinofila u krvi i kod njih često izostaje zamena mlečnih zuba čak i nakon pojave stalnih zuba. Skeletne abnormalnosti i slabost vezivnog tkiva, poput hiperomobilnosti zglobova i ponovljenih preloma kostiju mogu biti prisutni kod pacijenata sa HIGE. Karakteriše ih asimetričan izgled lica sa naglašenim čelom i bradom, duboko usađenim očima, širokim nosom, zadebljanom kožom lica i visokim svodom nepca. Ove karakteristike evoluiraju tokom detinjstva i postaju izraženije u adolescenciji.

Opisana su dva oblika sindroma/HIGE, uključujući autozomno-dominantni (AD, ili tip 1) i autozomno-recesivni (AR, ili tip 2) oblik. Kliničke i laboratorijske analize kod ova dva oblika se preklapaju, ali imaju različite kliničke prezentacije, tok i ishod bolesti. Osobe sa autozomno recesivnim sindromom nemaju deformitete skeleta ili vezivnog tkiva, ali imaju druge, ozbiljnije kliničke manifestacije bolesti koje uključuju:

- Ozbiljne, ponavljajuće virusne infekcije izazvane patogenima kao što je Herpes simplex, Herpes zoster i *Molluscum contagiosum*
- Alergijske reakcije kao što su alergije na hranu
- Autoimunske i inflamatorne komplikacije poput hemolitičke anemije, vaskulitisa i upale mozga koja dovodi i do neuroloških komplikacija.

## GENI POVEZANI SA SINDROMOM POVIŠENOG IgE

Sindrom povišenog IgE se nasledjuje autozomno dominantno (što znači da je dovoljno da bude prisutna samo jedna kopija mutiranog gena da bi se razvila bolest) ili autozomno recesivno (što znači da moraju biti prisutne dve kopije mutiranog gena). Većina slučajeva autozomno-dominantne forme sindroma uzrokovana je mutacijom gena *STAT3*, *ERBB2IP*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *CARD11* i *IL6ST* i obično se javljaju sporadično. Autozomno-recesivni oblik bolesti je uzrokovan mutacijama gena *DOCK8*, *TYK2*, *ZNF341*, *IL6ST*, *IL6R*, *SPINK5* i *PGM3*, i redje se sreće nego autozomno dominantni oblik.

## KAKO SE POSTAVLJA DIJAGNOZA HIGE

Dijagnoza HIGE-a može se postaviti na osnovu kombinacije kliničkih i laboratorijskih nalaza, pri čemu je povišen nivo IgE u serumu prisutan kod svih pacijenata koji imaju ovaj vid PID. Međutim, to samo po sebi nije dovoljno za postavljanje dijagnoze, jer pacijenti sa drugim stanjima poput teškog ekcema bilo kog porekla mogu imati povišene vrednosti IgE kao i pacijenti sa HIGE. Određene druge karakteristike, poput formiranja pneumatocele (cističnih prostora ispunjenih vazduhom unutar pluća) uz druge karakteristike koje ukazuju na sindrom povišenog IgE, sugerišu dijagnozu autozomno dominantnog oblika ove bolesti.

Skoring sistem, koji je razvio Nacionalni institut zdravlja u SAD, može da se koristi kada se sumnja na ovu bolest i može da potvrdi dijagnozu sindroma povišenog IgE/HIGE koji je nastao usled mutacije gena *STAT3*, kao i za procenu težine kliničke slike. Skoring sistem služi da se ocenjuje prisustvo sledećih kliničkih i laboratorijskih karakteristika:

- Prisustvo osipa kod novorođenčadi
- Ekcem
- Apscesi na koži
- Rekurentne respiratorne infekcije, uključujući upalu pluća
- Promene na plućima (pneumatocele)
- Kandidijaza i druge teške infekcije
- Karakterističan izgled lica (asimetričan izgled, povećana širina nosa, visoko nepce) (videti slike)
- Zadržavanje mlečnih zuba
- Hiperobilnost zglobova
- Prelomi nakon manjih trauma
- Skolioza
- Anatomske abnormalnosti u srednjoj liniji tela
- Limfom
- Visoka koncentracija IgE u serumu
- Eozinofilija (povećan broj eozinofila u krvi).

Skor korelira sa težinom bolesti:

- 0–15: sindrom nije prisutan
- 16–39: postoji verovatnoća
- 40–59: velika je verovatnoća
- ≥60: sindrom je definitivno prisutan

Ovaj sistem skorovanja je posebno koristan za postavljanje dijagnoze autozomno dominantnog oblika sindroma, ali znatno manje za autozomno recesivni oblik. Definitivna dijagnoza može se postaviti genetičkom analizom gena *STAT3* i/ili *DOCK8*.

## PREPORUČENE TERAPIJE

Terapija je uglavnom suportivna. Trenutno ne postoje terapijski algoritmi za autozomno-dominantni oblik, već se terapija fokusira na podršku imunskom sistemu, često primenom profilaktičkog lečenja radi sprečavanja ponovljajućih infekcija i nege kože kako bi se smanjio rizik od kožnih infekcija.

Konstantan oprez zbog pojave infekcija je ključan, posebno zato što osobe sa ovim sindromom mogu biti veoma ugrožene usled nastale infekcije, a da pritom mogu izgledati dobro i govoriti lekaru da se tako i osećaju.

### ANTIBAKTERIJSKA PROFILAKSA

Apscesi na koži mogu zahtevati hiruršku intervenciju (inciziju) i drenažu, ali se uglavnom mogu sprečiti oralnom antibakterijskom profilaksom. Apscesi u plućima i drugim dubokim tkivima mogu zahtevati drenažu ili resekciju. Mesta rezolucije upale pluća, ciste ili šupljine u plućima postaju mesta pogodna za kolonizaciju bakterija, a ove superinfekcije mogu značajno otežati lečenje. Potencijalne strategije za držanje ovog sindroma pod kontrolom uključuju kontinuirano lečenje antibakterijskim i/ili antifungalnim lekovima.

### ANTIFUNGALNA TERAPIJA (ZA KANDIDIJAZU)

Kandidijaza noktiju, usne šupljine ili vagine kod HIGE retko se širi na dublje tkivo i dobro reaguje na oralnu antifungalnu terapiju.

### NEGA KOŽE

Nega kože je veoma važna, radi smanjenja rizika od kožnih infekcija. Kod teškog ekcema, topikalne hidratantne kreme i ograničena upotreba topikalnih kortikosteroida mogu pomoći u obezbeđivanju epitelizacije oštećenog tkiva. Antiseptički tretmani kože značajno smanjuju prisustvo bakterija na koži i bakterija koje su otporne na antimikrobne lekove.

### TERAPIJA - SUPSTITUCIJA IMUNOGLOBULINA

Smanjena produkcija antitela nakon vakcinacije sugerise da je neophodna supstitucija imunoglobulina kod pacijenata sa sindromom povišenog IgE. Transplantacija koštane srži ili transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (TMČH) može dovesti do izlečenja autozomno recesivnog oblika HIGE nastalog mutacijom *DOCK8* gena i obzirom na ozbiljnost i težinu kliničke slike, kao i na celoživotni rizik za nastanak fatalnih komplikacija, i stoga se preporučuje. Nasuprot tome, pacijenti sa autozomno dominantnim oblikom obično dobro reaguju na intenzivnu suportivnu terapiju, pa se transplantacija koštane srži kod ovog oblika ne preporučuje.



## DODATNE INFORMACIJE I PODRŠKA

Ovu brošura je pripremila Međunarodna organizacija pacijenata sa primarnim imunodeficijencijama (IPOPI). U ovoj seriji dostupne su i druge brošure. Molimo da se sa tom namenom konsultuju nacionalne smernice za lečenje PID (njihova izrada se priprema u bliskoj budućnosti) ili da se konsultuju imunolozi u referentnim ustanovama za retke bolesti i PID u Srbiji: za uzrast do 18 godina to je **Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta “Dr Vukan Čupić”**, a za odrasle **Univerzitetski klinički centar Srbije**, obe ustanove su u Beogradu.

Ovaj prevod je pripremio subjekt koji nije IPOPI. Kao takav, iako su uloženi svi naponi da se osigura tačnost prevoda, IPOPI ne garantuje tačnost, pouzdanost ili pravovremenost bilo koje prevedene informacije i neće biti odgovoran za bilo kakve gubitke uzrokovane oslanjanjem na tačnost, pouzdanost ili pravovremenost takve informacije.



POSPID-Podrška osobama s primarnim imunodeficitima

Udruženje građana, koje okuplja osobe sa urođenim poremećajem u radu imunskog sistema, njihove porodice i prijatelje, stručnjake i sve zainteresovane. Cilj udruženja je širenje informacija o ovoj retkoj bolesti, podizanje svesti o njoj, kao i o značaju ranog dijagnostikovanja i obezbeđivanja adekvatnog lečenja dece i odraslih pacijenata. Udruženje postoji od 1997 godine i aktivno je na teritoriji Srbije.

Kontakt:

11080 Beograd, Đorđa Čutukovića 28a/5

[www.pospid.org.rs](http://www.pospid.org.rs)

[gojkovicnatasas86@gmail.com](mailto:gojkovicnatasas86@gmail.com)

+381 62 8639 635

[Draganakoruga@gmail.com](mailto:Draganakoruga@gmail.com)

+381 63 38 00 37