

## СИНДРОМ ГІПЕР-Ig E, КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Волянський А. Ю.<sup>1,2</sup>, Лук'яненко Т. В.<sup>1,3,4</sup>,  
Мангушева В. Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.  
Мечникова Національної академії медичних наук  
України»

<sup>2</sup> Медцентр "Your Baby - Your Family - Your Lab

<sup>3</sup> Медичний центр «ОН Клінік Харків ПС»

<sup>4</sup> Міська клінічна лікарня №13

### Вступ

Синдром гіпер-IgE або синдром Джоба (JS) є рідкісним первинним імунодефіцитом (ПІД).

Поширеність JS складає один на мільйон населення. У літературі описано клінічні випадки у різних країнах світу, переважно у США, Сирії, ЄС. Частіше діагностують у жінок, а також фіксують сімейні випадки JS [1]. Перша згадка у науковій літературі датована 1966 р. від Davis, Wedgewood, Schaller як синдром Іова (Job syndrome). Було наведено два клінічних випадки пацієнтів із екземою, фурункульозом, що рецидивує, гіпермобільністю суглобів, переломами в результаті незначних травм і наявністю характерних рис обличчя (глибоко посажені очі, широке перенісся, масивне підборіддя, що виступає, та широкий ніс) [1-2]. Buckley 1972 р довів асоціацію JS зі збільшеним вмістом Ig E за своїми спостереженнями [3].

Найстаршому із пацієнтів з діагностованим JS було близько 60 років. Ця група пацієнтів має високий рівень захворюваності на інфекційні хвороби, хронічний шкірно-слизистий синдром, кандидоз, переломи. Смертність пацієнтів у другій і третій декадах життя пов'язана з важкими хворобами легенів (близько 80 %) й інфікуванням грибами *Aspergillus*, *P. aeroginosa* та іншими мікроорганізмами [1, 4]. За визначенням JS - первинний імунодефіцитний стан, що характеризується клінічною тріадою: стафілококовою інфекцією шкіри, що рецидивує, повторними пневмоніями з утворенням пневмоцеле, екзематозним дерматитом та високим вмістом (більше 1000 МЕ/мл) у сироватці крові IgE. Також у 90 % пацієнтів присутня еозинофілія [2, 4].

Вирізняють два типи гіпер-IgE-синдрому.

Тип I: аутосомно-домінантний, з поліорганним ураженням, включаючи імунну систему, сполучну тканину, кістково-м'язову, судинну системи [5].

Тип II: аутосомно-рецесивний варіант гіпер-IgE-синдрому перебігає з рецидивуючими інфекціями респіраторного тракта та легенів, важкими шкірними вірусними інфекціями (контагіозний моллюск), аутоімунними захворюваннями, онкопатологією, що часто дебютує у підлітковому віці [6]. Також для них характерно ураження ЦНС, обумовлені васкулітом та інфекціями, що включають JS-вірус, асоційований із

прогресуванням мультифокальної лейкоенцефалопатії [7].

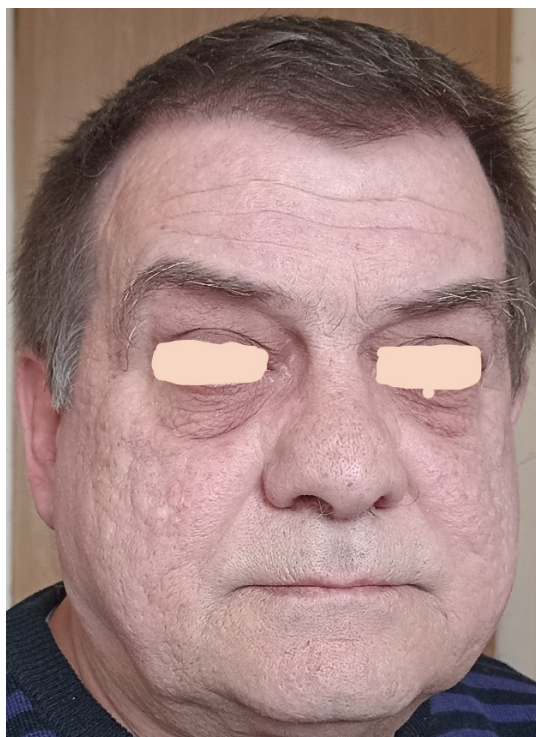
JS пов'язаний із мутацією STAT3-гену, що включений до сигнальної трансдукції сімейств цитокинів: ІЛ-2/загальне сімейство ланки G (ІЛ-2, ІЛ-7, ІЛ-9, ІЛ-15, ІЛ-21), ІЛ-6/gp130 сімейство (ІЛ-6, ІЛ-11, ІЛ-27, ІЛ-31, циліарний нейротрофічний фактор, онкостатин М, інгібіруючі лейкоз фактори), інтерферони, сімейство ІЛ-10 (ІЛ-10, ІЛ-19, ІЛ-20, ІЛ-22, ІЛ-24, ІЛ-26), - та сигнальних шляхів ІЛ-12, ІЛ-23, Flt3-ліганда, макрофагального колоніестимулюючого фактора, гранулоцитарного колоніестимулюючого фактора, лептину та гормонів роста [3-7]. Дифференційний діагноз JS проводиться з аспергільозом, атопічним дерматитом, хронічною гранулематозною хворобою, загальною варіабельною імунною недостатністю, синдромом Омен, синдромом Віскотт-Олдрича, ВІЛ-асоційованими захворюваннями. [2].

Для діагностики досліджується рівень IgE сироватки крові. Максимальне збільшення більше десяти стандартних відхилень вважається достатнім для встановлення діагнозу за наявності відповідних клінічних симптомів. Пацієнти повинні спостерігатися імунологами та суміжними спеціалістами. Ускладненнями вважаються малігнізація (неходжкінська лімфома, карцинома вульви та легенів), аутоімунні захворювання (СЧВ, мембранопроліферативний гломерулонефрит, васкуліти, дерматоміозит), гіпертензія асоційована із синдромом mal-формації, інфарктом міокарду внаслідок коронарних аневризм та лакунарною хворобою [8-9].

Основа лікування пацієнтів із JS складає антимікробна терапія, топічне лікування екзематозного дерматиту, хірургічне лікування (торакальні, ортопедичні втручання, дренажування абсцесів). Також запропонована імунобіологічна терапія омалізумабом, доза і частота введення визначається концентрацією IgE (МО/мл), що встановлюється перед початком лікування, та масою тіла пацієнта; залежно від показників; рекомендована доза 75-600 мг, дозу можна поділити на 1-4 введення; максимальна рекомендована доза 600 мг кожні два тижні; застосовується тільки у вигляді підшкірних ін'єкцій; призначений для тривалого лікування; для адекватної оцінки клінічної відповіді пацієнта на лікування необхідно не менше 12-16 тижнів; на 16-му тижні після початку терапії оцінити стан пацієнта щодо ефективності лікування до введення наступних ін'єкцій [10]. Можлива консультація генетика для інших членів сім'ї [11]. Деякі пацієнти потребують пересадки кісткового мозку [12].

**Результати та обговорення.** Клінічний випадок (Рис. 1). Пацієнт Р., 55 р., 22.06.2022 р. звернувся до дерматолога зі скаргами на висип шкіри

тулуба, кінцівок, темного кольору, що супроводжується свербінням.



**Рис. 1.** Характерні риси для синдрому Джоба.

Був встановлений діагноз: Дерматит та екзема (Рис. 2).  
Призначено обстеження та лікування: реосорбілакт по 200,0 мл внутрішньовенно крапельно 1 раз на день через день № 3, тіосульфат натрію 30 % 20,0 із 200,0

мл. Через день № 7, ніксар по 1 таблетці 1 раз на добу № 10, супрастин по 1 таблетці на ніч № 5, креон по 10000 Од 3 рази на добу під час їжі 10 діб, тримістин 2 рази на добу зовнішньо, елоком, гігієнічні навички.



**Рис. 2.** Шкірні прояви синдрому Джобу.

Отримані наступні результати лабораторії:

24.06.2022 р. кл.ан.крові - гемоглобін 156 г/л, еритроцити  $5,04 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 44,8, лейкоцити  $7,7 \times 10^9$ , нейтрофіли  $5,19 \times 10^9$ , лімфоцити  $1,70 \times 10^9$ , моноцити  $0,64 \times 10^9$ , еозинофіли  $0,15 \times 10^9$ , базофіли  $0,02 \times 10^9$ , паличкоядерні гранулоцити 4 %, сегментоядерні гранулоцити 61 %, базофіли 1 %,  $0,02 \times 10^9$ , лімфоцити 24 %, моноцити 8 %, ШОЕ – 6 мм/год.

Біохімічний аналіз крові:

аланінамінотрансфераза	26,7	Од/л,
аспартатамінотрансфераза	22,0	Од/л,
глутамілтранспептидаза	16,1	МО/л,
сечовина	4,91	ммоль/л,
креатинин	63,9	мкмоль/л.,
сечова кислота	285	мкмоль/л.,
білірубін загальний	3,44	мкмоль/л.,
білірубін прямий	3,44	мкмоль/л.,
білірубін непрямий	7,65	мкмоль/л.,
глюкоза	5,78	ммоль/л,
загальний білок	59,1	г/л.,
лужна фосфатаза	80	Од/л;
альбумін	42,9	г/л.,
холестерин	4,9	ммоль/л,
ліпопротеїди високої щільності	1,33	ммоль/л.,
ліпопротеїди низької щільності	3,18	ммоль/л,
ліпопротеїди дуже низької щільності	0,39	ммоль/л,
індекс атерогенності	2,7,	
натрій	154,7	ммоль/л,
калій	5,07	ммоль/л,
кальцій	2,23	ммоль/л.,
кальцій іонізований	1,41	ммоль/л.,
фосфор	1,02	ммоль/л.,
цинк	10,05	мкмоль/л.,
залазо	22,1	мкмоль/л.,
мідь	11,5	мкмоль/л.,
магній	0,68	ммоль/л.,
хлориди	113,18	ммоль/л.

25-ОН-вітамін D 43,9 нг/мл. Аналіз крові на антитіла до гельмінтів: антитіла Ig G до *Echinococcus granulosus* 0,04, антитіла Ig G до *Trichinella spiralis* 0,09, антитіла Ig G до *Opisthorchis talineus* 0,18, антитіла Ig G до *Ascaris lumbricoides* 0,26, антитіла Ig G до *Toxocara canis* 0,77, антитіла Ig G до *Lambliа intestinalis* 0,22.

Антитіла сумарні до *Helicobacter pylori* 6,9.

П оказники функції щитоподібної залози: трийодтиронін вільний 4,2 пмоль/л., тироксин вільний 12,2 пмоль/л., тиреотропний гормон 1,12 мкМО/мл., антитіла до тиреопероксидази 0,6 Од/мл., антитіла до тиреоглобуліну 7,3 Од/мл.

Загальний аналіз сечі: кількість 80 мл., колір жовтий, прозора, питома вага 1020, реакція слабо кисла, білок сліди, глюкоза, уретральні нитки, кетонів тіла не виявлені, гемоглобін ++, жовчні пігменти не виявлені, еритроцити 10-12 в полі зору, лейкоцити 2-4 в полі зору, плоский та перехідний епітелій 0-1 в полі зору, нирковий епітелій відсутній, слизу небагато, гіалінових та зернистих циліндрів, бактерії та солі не виявлені.

28.06.2022 р. вовчаночний антикоагулянт 1,15.

06.07.2022 р. повторна консультація дерматолога, яким відзначено повний регрес шкірних проявів, рекомендовано використовувати сонцезахисні засоби з високим СПФ фільтром 50+ та ультразвукове дослідження нирок, консультації гастроентеролога, нефролога та нефролога.

12.07.2022 р. Пацієнт консультований гастроентерологом. Встановлено діагноз: Хронічний гастроуденіт у стадії загострення, *Helicobacter pylori* позитивний. Призначено дообстеження: відеогастроуденоскопія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Лікування: пілобакт-нео, де-нол, ентожерміна форте.

25.07.2022 р. проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Висновок: УЗ-ознаки дифузних змін паренхіми печінки за типом жирового гепатозу. Кісти паренхіми печінки. Внутрішньоміхуровий холестаз. Перетинка жовчного міхура. Дифузні зміни паренхіми підшлункової залози (хронічний панкреатит з помірними фіброзними змінами). Підвищена пневматизація кишківника

Нирок: нирково-кам'яна хвороба, кіста синусі правої нирки, дифузні зміни паренхіми обох нирок.

25.07.2022 р. консультація ревматолога. Скарги: направлений дерматологом з приводу висипу на шкірі, що зберігається. Хворіє близько півроку. Також турбує біль у колінних та кульшових суглобах (більше справа), що посилюється за навантаження.

Анамнез життя: часті ГРВІ, курить, правобічна пахова кіла (1984), ліквідатор ЧАЕС.

Алергічний анамнез: непереносимість ацетилсаліцилової кислоти. Туберкульоз, венеричні хвороби, цукровий діабет заперечує. Педиккульоз, короста, членики глистів не виявлені.

Страховий анамнез: не обтяжений – не працює.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, правильної статури, достатнього харчування. Зріст 167 см. Вага 83 кг. Шкіра тулуба, верхніх та нижніх кінцівок з осередками гіперпігментації та екхімозами, видимі слизові рожеві, чисті, легка гіперемія дужок, миндалини 1-2 ст., молочні залози без ущільнень. Периферійні лімфовузли не пальпуються. Щитоподібна залоза без змін. Дефігурація та згладженість контурів колінних суглобів, розгинання  $175^\circ$ , обмеження внутрішньої ротації та біль зліва помірно, справа – виражені. У легенях дихання жорстке, одиничні сухі хрипи у нижніх відділах, дещо ослаблене зліва біля нижнього краю лопатки. ЧДР 17 за 1 хвилину. Межі відносної тупості серця розширені вліво на 1,0 см. Аускультативно: тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону на аорті та легеневого стовбурі (ЛС), м'який систолічний шум на ЛС. ЧСС 83 за 1 хвилину. Артеріальний тиск 145/95 мм. рт. ст. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, чутливий пальпаторно. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний із обох сторін. Периферійних набряків немає. Випорожнення, сечовипускання не порушені.

Діагноз: Деформуючий остеоартроз, двобічний гонартроз, двобічний коксартроз, ПФС II ст. Дерматит неуточнений.

Призначено дообстеження та лікування: піаскледин по 1 таблетці 1 раз на день тривало,

венодіол по 1 таблетці 2 рази на день під час або після їжі протягом двох місяців.

25.07.2022 р. Проведені обстеження: рентгенографія органів грудної клітини: рентген-ознаки застійних явищ у малому колі кровообігу, пневмосклероз, дегенеративно-дистрофічні зміни у грудному відділі хребта

25.07.2022 р. Оглядова рентгенографія кісток таза: рентген-ознаки двобічного коксартрозу: праворуч III-IV ст., ліворуч – I ст., вальгусна деформація шийок обох стегнових кісток (coxa valga).

Дані лабораторії від 27.07.2022 р.: креатинфосфокіназа 65,6 Од/л., С-реактивний білок 5,8 МО/мл, антистрептолізин-О 154 Мо/мл, ревматоїдний фактор 12,6 МО/мл., антинуклеарні антитіла скринінг 0,9 Од.

Коагулограма: протромбіновий індекс 13,6, протромбін по Квіку 73,9, МНО 1,19, АЧТВ 35,7, тромбіновий час 15,0, фібриноген 4,37.

Антитіла до *B. burgdorferi* 0,1.

ANA-профіль: Двоспиральна ДНК (ANA-Screen), антитіла Ig G; Scl-70 (ANA-Screen), антитіла Ig G; Jo-1 (ANA-Screen), антитіла Ig G; SS-A 52/60 (ANA-Screen), антитіла Ig G; SS-B (ANA-Screen), антитіла Ig G; Sm (ANA-Screen), антитіла Ig G; Хроматин (ANA-Screen), антитіла Ig G; Sm/RNP (ANA-Screen), антитіла Ig G; Центромер В (ANA-Screen), антитіла Ig G негативні; Рибосомальний протеїн (ANA-Screen), антитіла Ig G та RNP (ANA-Screen), антитіла Ig G пограничні.

УЗД колінних суглобів: УЗ-ознаки незначно вираженого ексудативно-проліферативного синовііту й інфрапателлярного бурситу, ушкодження? (застаріле) медіального меніску, деформуючого остеоартрозу обох колінних суглобів.

15.08.2022 р. повторна консультація ревматолога. Висип посилюється, на шкірі осередки гіперпігментацій, екхімози. В іншому – статус попередній. Діагноз уточнено: ДОО, двобічний коксартроз: справа Ro III-IV ст., зліва Ro I ст., двобічний гонартроз, Ro II ст. Недиференційоване захворювання сполучної тканини? Рекомендовані консультації гематолога, кардіолога, пульмонолога, травматолога та лабораторія (кл.ан.крові, HbS Ag, anti-HCV, імуноглобулін А, Е, G, ANCA). До лікування додано еліквіс по 2,5 мг 1 раз на день тривало, колхікум по 0,5 мг 1 раз на день після сніданку протягом трьох місяців.

15.08.2022 р. консультований гематологом, патологій не виявлено.

19.08.2022 р. кл.ан.крові - гемоглобін 151 г/л, еритроцити  $4,98 \times 10^{12}/л$ , гематокрит 43,3, лейкоцити  $8,8 \times 10^9$ , нейтрофіли  $5,38 \times 10^9$ , лімфоцити  $2,36 \times 10^9$ , моноцити  $0,73 \times 10^9$ , еозинофіли  $0,28 \times 10^9$ , базофіли  $0,02 \times 10^9$ , паличкоядерні гранулоцити 3 %, сегментоядерні гранулоцити 64 %, базофіли 0 %, еозинофіли 2 %, лімфоцити 24 %, моноцити 7 %, ШОЕ – 4 мм/год.

HbS Ag та anti-HCV негативні, імуноглобулін А 2,03 МО/мл, імуноглобулін Е 4704,5 МО/мл, імуноглобулін G 18,05 МО/мл. ANCA не здані.

УЗД наднирників патології не виявило.

УЗД серця: атеросклеротичні зміни стінок аорти, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, недостатність на трикуспідальному клапані от1 ст., порожнини серця та поперечний діаметр кореня аорти не розширені, систолічна функція серця не змінена (ФВ 62 %), діастолічна дисфункція міокарду за першим типом, показники гемодинаміки задовільні. Цілісність перетинок збережена. Додаткова аномальна коса хорда в порожнині ЛШ.

31.08.2022 р. Консультація ревматолога. Стан поліпшився: зменшилися осередки гіперпігментацій, кількість екхімозів. Пацієнт консультований гематологом. Зважаючи на високий рівень імуноглобуліна Е (4704,5 МО/мл), клінічну картину пацієнту встановлено діагноз: Гіпер- Ig - синдром (синдром Джоба) з рівнем Ig E 4704,5 МО/мл. Імуноглобулін G (18,05 МО/мл) варто повторити (на сьогоднішній аналіз імуноглобулін G4 у нашому місті не проводиться). У лікуванні рекомендовано плаквеніл по 200 мг 1 раз на день після вечері, оскільки омалізумаб має досить високу вартість і пацієнт не в змозі його застосовувати. Пацієнт направлений на консультацію до імунолога та до медико-генетичного центру, оскільки важливо не скільки встановити тип (зважаючи на клінічну картину, можемо віднести наш випадок до I типу), а вивчити можливість успадкування хвороби дітьми. Зважаючи на воєнні дії, з пацієнтом зв'язалися по телефону, дообстеження не було пройдено, стан, зі слів пацієнта, поліпшився – висип не турбує.

Висновки: гіпер-IgE-синдром виявляється часто ситуативно, бо у практиці алерголога чи пульмонолога тест є обов'язковим.

Для пацієнта, зважаючи на клінічну картину важливо спостереження суміжними спеціалістами, оскільки може розвинути аутоімунний процес та інші ускладнення.

Генетичний аналіз є важливим як для пацієнта, так для якості життя його нащадків.

Бажано створення національної бази ПІД для своєчасної допомоги та можливості компенсації державою високовартісного лікування.

## Hyper-Ig E Syndrome: A Case Report

**Volianskii A.Yu., Lukianenko T.V., Mangusheva V.**

**Introduction.** Hyper-IgE syndrome or Job's syndrome is a primary immunodeficiency condition characterized by a clinical triad: recurrent staphylococcal skin infection, recurrent pneumonias with pneumocoele formation, eczematous dermatitis, and high levels (more than 1000 IU/ml) of IgE in serum. Also, 90% of patients have eosinophilia. There are two types of hyper-IgE syndrome: Type I (autosomal dominant, with multiple organ damage, including the immune system, connective tissue,



musculoskeletal, vascular systems) and type II (autosomal recessive variant of hyper-IgE syndrome with recurrent infections of the respiratory tract and lungs, severe skin viral infections (molluscum contagiosum), autoimmune diseases, oncopathology). Job's syndrome is associated with a mutation of the STAT3 gene, which is involved in signal transduction of cytokine families. For diagnosis, the level of IgE in the blood serum is examined. The basis of treatment of patients with hyper-IgE syndrome is antimicrobial therapy, topical treatment of eczematous dermatitis, surgical treatment (thoracic, orthopedic interventions, drainage of abscesses), immunobiological therapy with omalizumab. Some patients require a bone marrow transplant. **Results and discussion.** We present a clinical case of a 55-year-old patient who was consulted by a dermatologist, rheumatologist, hematologist, and immunologist, and laboratory and instrumental studies were performed, which allowed us to establish a diagnosis of Job's syndrome and prescribe treatment. **Conclusions:** hyper-IgE syndrome is often found situationally. Patients should be examined by related specialists, taking into account possible complications. It is desirable to create a national PID database for timely assistance and the possibility of state compensation for high-cost treatment.

**Keywords:** hyper-IgE (Job's syndrome), primary immunodeficiency, triad, complications, treatment.

#### References:

1. Wissem Hafsi; Siva Naga S. Yarrarapu. Job Syndrome. StatPearls Publishing. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525947>.
2. Chopyak V.V., Zubchenko S.O., Potemkina G.O. Hyper-IgE syndrome in the practice of an allergist and immunologist. *Asthma and allergy*. 2016. N. 2. 16-20. - <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/16/pdf16-2/16.pdf>.
3. Hashemi H., Mohebbi M., Mehravaran S. et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities. *J Res Med Sci*. 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28567072/>.
4. Ponsford MJ, Klopper A et al. Hyper-IgE in the allergy clinic - when is it primary immunodeficiency? *Allergy*. 2018. 73(11). 2122-2136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043993/>.
5. Gernez Y, Freeman AF, Holland SM et al. Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. 6(3). 996-1001.
6. Goel S., Sahu S, Minz RW et al. STAT3-Mediated Transcriptional Regulation of Osteopontin in STAT3 Loss-of-Function Related Hyper IgE Syndrome. *Front Immunol*. 2018. 9. 1080. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29868029/>.
7. Bazregari S., Azizi G., Tavakol M. et al. Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. *Cent Eur J Immunol*. 2017. 42(4). 336-341. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479289/>.
8. Sanjuan M.A., Sagar D., Kolbeck R.. Role of IgE in autoimmunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. 137. 6. -1651-1661. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674916301907>.
9. Chopyak V.V., Zubchenko S.O., Pasichnyuk I.P. Analysis of the prevalence of hyper-IgE syndrome among practically healthy young adults. *Herald of problems of biology and medicine*. 2014. 3. 1 (110). 380-386. <https://vpbm.com.ua/ua/vpbm-2014-03-1/6653>.
10. Omalizumab / Compendium/handbook of drugs <http://compendium.com.ua/uk/akt/79/117291/omalizumabum/>.
11. Alekseeva N.P. Clinical case of hyper-IgE syndrome. *International medical journal*. 2015. 21.N. 4. 20-23. <http://dSPACE.nbuv.gov.ua/handle/123456789/113826>.
12. Cahyanur R., Rahmawati S. Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Job's Syndrome: A Case Report. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. 15 (2). 269-271. - Access mode: [https://www.maedica.ro/articles/2020/2/2020\\_15\(18\)\\_No2\\_pg269-271.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2020/2/2020_15(18)_No2_pg269-271.pdf).