

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Settembre 1999

numero 7

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Sindrome da iper IgE-infezioni ricorrenti acute (sindrome di Job)

Giorgio Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria dell'Università di Firenze

La sindrome da iper IgE è un raro quadro d'immunodeficienza primaria, caratterizzata dalla comparsa di numerosi, ricorrenti, estesi ascessi da stafilococco, da polmonite con formazione di pneumatoceli e da livelli notevolmente elevati di IgE sieriche. Essa si ritrova nel catalogo delle malattie ereditarie al numero 147.060 e 243.700. Ne sono stati descritti oltre 200 casi.

Il rilievo di uomini e donne colpiti in successive generazioni, con quadri clinici diversi, fa sospettare che si tratti di una malattia trasmessa come carattere autosomico dominante, con penetranza incompleta.

La malattia si caratterizza per alterazioni di numerosi processi immunologici:

- livelli eccezionali di IgE (fino a 58.200 UI in un soggetto), contro valori normali, diversi da un'età all'altra, ma comunque sempre sotto le 130 UI. Il livello di IgE è soggetto a notevoli fluttuazioni. Sono normali i livelli di IgG, IgA e IgM, mentre sono elevati anche i livelli di IgD
- marcata eosinofilia nell'escreato e nel sangue
- risposte anticorpali anamnestiche anormalmente basse
- scarse risposte immunitarie umorali e cellulari ai nuovi antigeni
- risposte di tipo Th2 in eccesso e di tipo Th1 in difetto; di recente tuttavia questo rilievo non è stato confermato
- difettosa chemiotassi dei neutrofili
- diminuita produzione o risposta delle citochine, come l'interleuchina quattro e l'interferon gamma
- normali percentuali di CD2, CD3, CD4 e CD8 linfociti positivi
- normale è anche la risposta linfocitaria ai mitogeni
- ridotto è invece il numero delle cellule della memoria (CD45RO)

La presenza di queste caratteristiche è variamente combinata: gli unici due punti essenziali sono l'iper IgE e la presenza di ascessi da stafilococco.

A questo quadro immunologico di base, ben conosciuto da quanti amino dedicarsi agli studi d'immunologia, si sono aggiunte negli ultimi anni molte alterazioni morfologiche del soma, che niente hanno a che fare con le descritte alterazioni immunitarie.

In un ampia rassegna di Grimbacher sono descritte le alterazioni morfologiche di 30 pazienti, insieme a 70 dei loro parenti. In tutti i soggetti in età superiore agli otto anni furono

messe in evidenza caratteristiche somatiche, associate variamente alle alterazioni immunologiche sopra descritte: quest'interessante rilievo ci permette di capire perché nelle più frequenti descrizioni di casi con età inferiore agli otto anni, quest'importante aspetto della sindrome sia completamente sfuggito.

ALTERAZIONI DEI DENTI

Presenza dei denti decidui fino all'età adulta, mancata eruzione dei denti permanenti, spesso denti in doppia fila per l'eruzione dei permanenti, non preceduta dalla caduta dei decidui. In questo caso, a differenza della situazione che si verifica in molte malattie croniche, il dente non è che non erompe, perché non si è formato o si è formato tardi, nella sindrome da iper IgE lo sviluppo dei denti corrisponde all'età cronologica, ma c'è un ritardo nella loro eruzione. In cinque pazienti a 20 e 35 anni erano ancora presenti i denti decidui e stavano erompendo allora quelli permanenti. I denti che non hanno precursori (come tutti i decidui e come i molari permanenti) hanno un'eruzione alle età considerate normali. Quando i denti decidui sono stati tolti nell'adolescenza, i denti permanenti erompono regolarmente. Alla base di tutto questo sembra vi sia una ridotta velocità di riassorbimento delle radici dei denti decidui che impedisce una regolare eruzione dei permanenti.

ALTERAZIONI DELLA TESTA E DELLA FACCIA

Sono comuni a tutti i soggetti studiati, quando questi abbiano superato l'età dei sedici anni. Sono presenti: alterazioni della faccia, con quadro simil-emipertrofia, sopracciglia prominenti, occhi profondi, largo ponte nasale, narici dilatate, leggero prognatismo. La pelle del volto è ruvida e i pori sono prominenti.

ALTERAZIONI DELLO SCHELETRO

Le fratture dello scheletro sono molto frequenti; il 57% dei pazienti studiati ha avuto almeno tre fratture. Il 76% aveva scoliosi con una curva di dieci gradi o più e il 32% aveva una curva di venti gradi o più. Le articolazioni sono iperestensibili.

ALTRI SEGNI

Tutti avevano manifestazioni di tipo eczematoso, ascessi, candidiasi, polmonite con formazione di pneumatoceli. Oltre lo stafilococco, è stato ritrovato l'*Haemophilus influenzae*, la *Pseudomonas aeruginosa* e l'*Aspergillus fumigatus*.

TRATTAMENTO

Quando vi sia un'infezione polmonare è indicata la somministrazione di un antibiotico beta-lattamico penicillinasi-resistente; nei soggetti con agammaglobulinemia è indicata la somministrazione di Ig in vena. Negli pneumatoceci che durino più di sei mesi è indicato l'intervento chirurgico.

L'interesse recente su questa particolare sindrome è molteplice:

- in primo luogo essa non è da considerare più come una malattia a estrinsecazione unicamente immunologica, ma alle alterazioni immunitarie si associano numerose alterazioni morfologiche facciali e scheletriche
- in secondo luogo si tratta di manifestazioni morfologiche che compaiono tardivamente durante la vita e mai prima degli otto anni di età. Questo rilievo sottolinea la necessità nelle malattie ereditarie in generale di ricontrollare a distanza il soggetto colpito, per mettere in evidenza le alterazioni che eventualmente comparissero nelle età successive, indipendentemente o in conseguenza delle alterazioni preventivamente dimostrate
- caratterizzata in tal modo la sindrome, rimane da chiarire quali legami possano esistere fra la componente immunitaria e le alterazioni fisionomico-scheletriche evidenziate: in altre parole si tratta di un'alterazione di un singolo gene? o di diversi geni?

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ – Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection – *Pediatrics* 49, 59-70, 1972
- Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI et al – Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder – *N Engl J Med* 340, 692-02, 1999
- Rodriguez MF, Patino PJ, Montya F et al – Interleukin 4 and interferon gamma secretion by antigen and mitogen-stimulated mononuclear cells in the hyper-IgE syndrome: no Th-2 cytokine pattern – *Ann Allergy Asthma Immunol* 81, 443-7, 1998
- Wakim M, Alazard M, Yajima A et al – High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome – *Ann Allergy Asthma Immunol* 81, 153-8, 1998