

儿童高 IgE 综合征 1 例报告并文献复习

李玉婷^{1,3} 李蕾² 郭兴青² 曲政海² 管仁政² 王芳²

(¹ 青岛大学医学部, 青岛 266000; ² 青岛大学附属医院儿童呼吸心血管内科, 青岛 266000;

³ 济南市妇幼保健院儿科, 济南 250002)

摘要 为了提高对儿童高 IgE 综合征(hyper-IgE syndrome, HIES)的认识,通过分析我院收治的 1 例 HIES 患儿及其家庭成员临床资料,完善患儿及父母免疫缺陷相关基因检测。患儿 1 岁 6 个月,因“阵发性咳嗽半月,发热 2d”入院,既往有 9~10 次呼吸道感染史,其中 5 次诊断为“肺炎”,经检测 IgE 明显升高,胸部 CT 示双肺可见多发斑片状影,边界模糊。右肺上叶部分肺实变,内见支气管影。予以抗感染、人免疫球蛋白及雾化治疗,复查胸部 CT:右肺上叶肺炎较前明显减小、好转。基因结果显示患儿 STAT3 基因有 1 个杂合突变(c. 1144C>T)。结合相关文献,HIES 分为常染色体显性遗传型(AD-HIES)和常染色体隐性遗传型(AR-HIES)。AD-HIE 占有 HIES 的 60%~70%,目前唯一已知的 AD-HIES 致病基因是 STAT3。对于因反复肺炎住院的患儿,同时有肺脓肿、反复皮疹、皮肤脓疱的临床表现,要提高警惕,完善相关检查,进行 NIH 评分,必要时行 HIES 相关基因检测,以免延误诊断。

关键词 高 IgE 综合征;突变;STAT3 基因

中图分类号:R725.6;R394 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2024)06-261-04

HIES in children: a case report and literature review

LI Yuting^{1,3}, LI Lei², GUO Xingqing², QU Zhenghai², GUAN Renzheng², WANG Fang²

(¹ Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266000, China; ² Department of Pediatric Respiratory Cardiovascular, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; ³ Department of Pediatric, Jinan Maternity and Child Care Hospital, Jinan 250002, China;)

Abstract: To raise the awareness of HIES in children by analyzing the clinical data of one patient with HIES admitted to our hospital and his family members, the immunodeficiency related genes testing was performed for the patient and his parents. The patient aged 1 year 6 months attended the hospital due to "paroxysmal cough for half a month, fever for 2 days". Previously he had 9-10 respiratory infections, 5 of which were diagnosed as "pneumonia". Laboratory examination showed a significant increase in IgE, and thoracic CT showed that multiple patchy shadows with blurred boundary were observed in bilateral lung and partial pulmonary consolidation in the right upper lobe with bronchial shadows. The patient was given treatment including anti-infection, immunoglobulin and aerosol inhalation. Reexamination of thoracic CT showed that right upper lobe pneumonia significantly decreased and improved than before. Genetic test results revealed that the patient had the c. 1144delCT heterozygous mutation in the STAT3 gene. Relevant articles were reviewed. HIES can be classified into 2 types: autosomal dominant HIES(AD-HIES) and autosomal recessive HIES(AR-HIES). Presently STAT3 is the only known pathogenic gene of AD-HIES which accounting for 60%-70% of all HIES. Children hospitalized with recurrent pneumonia, lung abscess, recurrent rash and skin pustules should be paid attention that consuming relevant examinations, performing NIH score, and HIES-related genetic testing are necessary to avoid delay in diagnosis.

Keywords: Hyper-IgE syndrome; Mutation; STAT3 gene

高 IgE 综合征(hyper-IgE syndrome, HIES),又

称 Job 综合征,是一种罕见的原发性免疫缺陷病,由 DAVIS 等在 1966 年第一次报道。1972 年, Buckley 等^[1]认为是 IgE 水平升高时的主要临床表

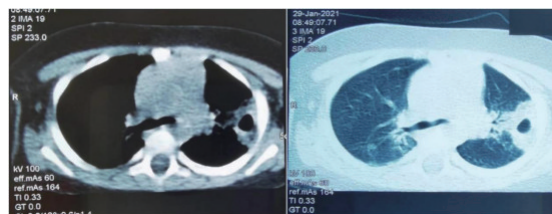
现,因此将其命名为高 IgE 综合征。本病以血清高 IgE、婴幼儿湿疹样皮疹、反复肺部感染及皮肤脓肿为主要临床表现,发病率低于 1/10 万,常于婴幼儿时期发病,无性别和种族差异^[2]。现将本院收治的 1 例高 IgE 综合征患儿进行报道,从而提高对该病的认识。

1 病例资料

1.1 病历摘要

患儿男,1 岁 6 个月。因“阵发性咳嗽半月,发热 2d”入院。患儿于入院半月出现阵发性单声咳嗽,有痰不易咳出,流清涕,伴声嘶,无喘息,无发热,否认异物吸入史。自行口服头孢类等药物治疗 4d,患儿咳嗽好转。入院 2d 前患儿出现发热,热峰 38.7℃,2~3 次/d,无寒战,无抽搐,予以“布洛芬颗粒、退热栓”后体温不易降。1d 前患儿咳嗽频次增多,就诊于我院查血常规+CRP:白细胞计数 $16.16 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 71.90%,C 反应蛋白 58.07mg/l。门诊予以“静脉用头孢美唑钠、雾化吸入布地奈德+硫酸特布他林+异丙托溴铵”治疗 1d。仍发热,为进一步诊疗,以“支气管肺炎”收入院。患儿系 G2P2,37⁺ 周顺产,生后因“羊水吸入性肺炎、气胸”在当地医院新生儿科住院治疗 11d,行“闭式引流灌洗”。既往体质一般,生后多次因湿疹于医院就诊。既往有 9~10 次呼吸道感染病史,其中出生时、生后 6 个月、8 个月、1 岁 3 个月(当时双肺 CT 平扫:双肺肺野多发结节状、大片状高密度影,左上肺显著,左上叶呈大叶性高密度实变影,其内可见较大厚壁囊肿及含气支气管征。带弥漫小网格状磨玻璃密度增高影,其内多个细小点状高密度结节影。诊断:左上叶大叶性肺炎并脓肿形成、双肺支气管播散。见图 1)、1 岁 6 个月诊断为“肺炎”。有海鲜、毛毡、胶带过敏史。患儿出生体重 2.9kg,身高 50cm,1 岁 3 个月时体重 12kg (P85-P97),身高 78cm (P15-P50),生后母乳喂养,运动发育同正常同龄儿,12 个月龄喊妈妈,14 个月喊爸爸。患儿父母体健,非近亲结婚,患儿有 1 哥哥,3.5 岁,36⁺ 周顺产,生后反复呼吸道感染病史,其中 3 次诊断为“肺炎”。母亲否认家族中有同类疾病史,否认有家族性遗传代谢病史及传染疾病史。入院查体:体重 13kg (P85-97),身高 83cm (P50),头围 48cm。神志清,精神可,特殊面容,前额突出、眼窝深陷、眼距增宽、鼻翼肥大,眼周

可见散在湿疹,头颅前额长约 1cm 线状伤口,缝合好,无渗液、红肿,咽充血,双侧扁桃体无肿大,双肺呼吸音粗,可闻及痰鸣音及水泡音,心率 120 次/分,心律齐,腹软,无压痛,无包块,肝脾肋下未触及。



注:左上叶大叶性肺炎并脓肿形成。

图 1 胸部 CT 检查结果

1.2 辅助检查

血常规+CRP:白细胞 $18.61 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $7.27 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $8.99 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 $0.77 \times 10^9/L$,血红蛋白 106.00g/L,血小板 $283.00 \times 10^9/L$,C 反应蛋白 107.27mg/L;降钙素原 0.68ng/mL;肺炎支原体 IgM 弱阳性,滴度 1:40;真菌 G 试验、曲霉菌 GM 试验大致正常;免疫球蛋白测定(血):免疫球蛋白 M 1.10g/L,免疫球蛋白 G 6.91g/L,免疫球蛋白 A 1.04g/L,免疫球蛋白 E 2030.00IU/ml;肌酸激酶同工酶-MB 51.00U/L,肌酸激酶 54.0U/L;肝肾功、生化大致正常;淋巴细胞亚群检测大致正常;结核感染 T 细胞检测阴性。胸部增强 CT(2021-05-12):双肺可见多发斑片状影,边界模糊。右肺上叶部分肺实变,内见支气管影。心脏超声未见明显异常。

1.3 治疗过程

入院后根据美国国立研究院(NIH)评分^[3],患儿评分 45 分。患儿 1 岁 6 个月,生后因“羊水吸入性肺炎”住院治疗,每年呼吸系统感染>6 次,其中 4 次为肺炎,肺部 CT 可见实变,婴儿期湿疹史,查体见特殊面容,辅助检查示嗜酸性粒细胞增多伴 IgE 水平增加。根据患儿的病史、临床表现及辅助检查,诊断为:高 IgE 综合征、支气管肺炎、支原体感染,建议完善免疫缺陷相关基因检测,予以头孢美唑钠、哌拉西林钠他唑巴坦钠、阿奇霉素、人免疫球蛋白及雾化(布地奈德+硫酸特布他林+异丙托溴铵、乙酰半胱氨酸)治疗,复查胸部 CT:右肺上叶肺炎较前明显减小、好转。患儿病情好转出院。

1.4 出院随访

患儿出院后继续服用头孢克洛干混悬剂,出院

1 周后门诊复诊病情好转,门诊随访。

1.5 基因结果

发现 STAT3 基因有 1 个杂合突变:在 1144 号核苷酸由胞嘧啶 C 变为胸腺嘧啶 T(c. 1144C>T)的杂合突变,导致第 382 号氨基酸由精氨酸变为色氨酸(p. R382W)。父母该位点均无变异,此变异来源为自发突变,为致病性变异。(见图 2)

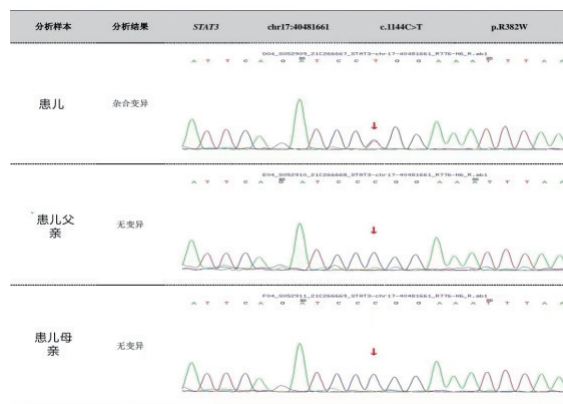


图 2 患儿基因分析报告

2 讨论

根据遗传方式不同,HIES 分为常染色体显性遗传型(AD-HIES)和常染色体隐性遗传型(AR-HIES)。AD-HIES 居多,占 60%~70%,目前唯一已知的 AD-HIES 致病基因是 STAT3(signal transducer and activator of transcription 3)^[4],STAT3 是一种参与伤口愈合、血管生成、骨骼发育和癌症等多种途径的信号转导蛋白,也是许多免疫途径的关键调节因子^[5]。其发生突变后,将影响多种细胞因子的信号转导,引发一系列临床症状:出生时或新生儿期出现顽固性湿疹样皮炎及皮肤脓肿;外周血嗜酸性粒细胞增高;显著升高的血清 IgE;反复肺部感染,甚至发展为肺膨出及支气管扩张,肺实质的损害主要包括曲霉菌、铜绿假单胞菌、肺结核分枝杆菌引起的慢性感染^[6];AD-HIES 患儿还可出现特殊面容(面部不对称、前额突出、眼窝深陷、眼距增宽、鼻翼肥大)、骨骼异常(骨质疏松、小创伤骨折、脊柱侧弯、退行性脊柱疾病、颅缝早闭)和乳牙脱落延迟^[7]。AD-HIES 患儿一般无其他过敏表现。结合病史:临床表现辅助检及基因检测,该患儿确诊为高 IgE 综合征。

AR-HIES 的致病基因包括胞质分裂专一 8 蛋

白(dedicator of cytokinesis 8 protein, DOCK8)基因和酪氨酸激酶 2(tyrosinekinase-2, TYK2)基因^[8]。其中 DOCK8 基因突变者较为多见,AR-HIES 患者中 DOCK8 基因缺失可引起 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞联合免疫缺陷,从而使患者对病毒感染的抵抗力明显减弱。TYK2 基因突变者较为罕见,TYK2 基因突变可引起 IL-12 信号转导缺陷,引起 IL-12 介导的 IFN- γ 产生受损,导致突变患者对病毒的易感性增强^[9];还可引起 Th1 细胞分化异常,导致 Th1 细胞分化受损,而 Th2 细胞分化加速,使患者出现特征性的 Th2 型反应:严重过敏、嗜酸性粒细胞增多和血清 IgE 水平升高;甚至可以抑制 Th17 细胞的分化,削弱 Th17 细胞介导的抗真菌反应^[4]。因此,AR-HIES 患者相比 AD-HIES 患者,除了有顽固性湿疹样皮炎、外周血嗜酸性粒细胞增高、显著升高的血清 IgE 外,对细菌、病毒及真菌的易感性增加,且感染难以控制,通常伴有严重的过敏性疾病,少数患者因感染或血管病变发生严重的中枢神经系统病变,如偏瘫、缺血性梗死等^[10]。AR-HIES 的预后更差,只有约 50% 的患者活到 20 岁以后^[11]。但 AR-HIES 患者不会出现特殊面容、结缔组织、骨骼及牙齿的病变。

HIES 属于少见病,特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)和 HIES 的临床表现、实验室检查结果等有很多相似,因此需注意两者相鉴别。HIES 患者多于 1 岁以内开始发病,而 AD 可发生在各年龄段。儿童 AD 发病率>15%,而 HIES 发病率<1/10 万。HIES 患者可有家族史,较少有过敏性疾病史,其中伴有过敏性疾病的多为 AR-HIES^[12];而 AD 常有过敏性疾病的家族史及既往史,患者常有食物过敏原过敏。HIES 患者特应性皮炎样湿疹多泛发于面部、躯干,常累及免疫、骨骼、牙齿等其他系统,反复感染病史是其最突出的特点。AD 患者慢性湿疹样皮炎多出现在面部、四肢、肘窝、腘窝等处,无特殊感染病史。HIES 和 AD 血清 IgE 水平和嗜酸粒细胞有不同程度的升高,但 HIES 的 IgE 显著升高,可达 1000IU/ml 或更高。AD-HIES 患者的 Th17 细胞数量显著减少甚至缺如,而 AD 患者的 Th17 细胞数量无明显变化^[13]。综上所述,临床医生可根据患儿有无反复感染病史、皮损分布特点、血清 IgE 升高程度、骨骼牙齿发育情况、家族史和个人过敏性疾病史等,进行鉴别诊断,必要时完善基因监测,减少 HIES 的漏诊和误诊的风险。

目前 HIES 的治疗方法有:1) 针对病原菌,采取积极的抗感染治疗,可有效控制肺部及皮肤的感染。该患儿在治疗上予以头孢美唑钠、哌拉西林钠他唑巴坦钠、阿奇霉素联合抗感染。2) 静脉输注丙种球蛋白对部分患者有较好疗效,可起到调节免疫和抗炎的作用,从而改善湿疹和感染症状^[14]。该患儿在治疗过程中予以静注人免疫球蛋白以提高免疫力。3) 环孢素降低患者血清 IgE 水平,提高中性粒细胞趋化功能,使临床症状好转,但目前环孢素是非一线治疗药物,仅对难治患者短期治疗有效^[15]。4) 口服西咪替丁、维生素 C 可改善症状,有报道显示西咪替丁在体外能够逆转 HIES 趋化缺陷^[16]。5) 高 IgE 综合征患者外周血白细胞总数和中性粒细胞比例虽然正常或偏高,吞噬功能也正常,但中性粒细胞的趋化能力却存在明显的缺陷^[17],因此对易合并病毒感染的 AR-HIES 患者作用,规律应用 IFN- γ 可改善中性粒细胞趋化性,提高抗病毒的能力。6) 造血干细胞移植对于有 DOCK8 基因突变的 AR-HIES 患者有较确定的疗效。目前 HIES 治疗仍存在争议,希望未来能攻克根治 HIES 的难题。因此孕期筛查尤为重要,也是唯一预防方法,孕前无创基因检测目前不包含该病,羊水穿刺全外基因检测可筛查 HIES 相关基因突变,有家族史者建议行孕前筛查。

呼吸系统疑难少见病很多是遗传性疾病,其中单基因病占很大比例。呼吸系统单基因病病种多,疾病累及范围广,预后差,危害大,给家庭及社会造成极大的负担^[18]。对于因反复肺炎住院的患儿,同时有肺脓肿、反复皮疹、皮肤脓疱的临床表现,要提高警惕,完善相关检查,进行 NIH 评分,必要时行 HIES 相关基因检测,以免延误诊断。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection[J]. *Pediatrics*, 1972, 49(1): 59-70. DOI: 10.1016/s0091-6749(71)80424-4.
- [2] 李春晓. 高 IgE 综合征诊疗进展[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(1): 88-91. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.01.024.
- [3] Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(3): 735-744. DOI: 10.1086/302547.
- [4] 朱航. 高 IgE 综合征的临床和分子遗传学研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47(1): 51-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2020.01.013.
- [5] Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008, 28(2): 277-291, viii. DOI: 10.1016/j.iaac.2008.01.005.
- [6] Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations of hyper IgE syndromes[J]. *Dis Markers*, 2010, 29(3-4): 123-130. DOI: 10.3233/DMA-2010-0734.
- [7] Freeman AF, Domingo DL, Holland SM. Hyper IgE (Job's) syndrome: a primary immune deficiency with oral manifestations[J]. *Oral Dis*, 2009, 15(1): 2-7. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2008.01463.x.
- [8] Boos AC, Hagl B, Schlesinger A, et al. Atopic dermatitis, STAT3- and DOCK8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern[J]. *Allergy*, 2014, 69(7): 943-953. DOI: 10.1111/all.12416.
- [9] Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(10): 1641-1662. DOI: 10.1084/jem.20140280.
- [10] Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6): 1289-1302. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.038.
- [11] Aydin SE. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options—a review of 136 patients[J]. *J Clin Immunol*, 2015, 35(2): 189-198. DOI: 10.1007/s10875-014-0126-0.
- [12] Mogensen TH. STAT3 and the Hyper-IgE syndrome: Clinical presentation, genetic origin, pathogenesis, novel findings and remaining uncertainties[J]. *JAKSTAT*, 2013, 2(2): e23435. DOI: 10.4161/jkst.23435.
- [13] Sharma S, Saikia B, Goel S, et al. TH17 Cells in STAT3 Related Hyper-IgE Syndrome[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(10): 1104-1108. DOI: 10.1007/s12098-016-2150-y.
- [14] Singhi S. Hyper-IgE syndrome: Varied infectious presentations in four cases and review of literature[J]. *J Pediatr Infect Dis*, 2012, 8(1): 31-37. DOI: 10.3233/JPI-130372.
- [15] 刘琬, 常建民. 高 IgE 综合征[J]. *中华皮肤科杂志*, 2007, 40(9): 588-589. DOI: 10.3760/j.issn.0412-4030.2007.09.038.
- [16] DeWitt CA, Bishop AB, Buescher LS, et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of the literature[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(5): 855-865. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.10.022.
- [17] 殷凯生. 高 IgE 综合征的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2004, 8(2): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2004.02.009.
- [18] 姚瑶, 申昆玲. 儿童呼吸系统单基因病[J]. *精准医学杂志*, 2019, 34(5): 377-380, 387. DOI: 10.13362/j.jpmed.201905001.

(收稿日期 2022-07-05)

(本文编辑:甘慧敏)