

## Sindrome IperIgE: studio di 30 bambini osservati in Makkah, Arabia Saudita.

Tonsi A.  
Ummul-UI-Qura University  
Makkah, Saudi Arabia

### Riassunto

La sindrome IperIgE è un immunodeficit primitivo caratterizzato da elevati livelli di immunoglobuline E, eosinofilia, alterazioni cutanee, scheletriche, dentali. Scopo di questo studio è di stabilire la frequenza di queste alterazioni in bambini con sindrome IperIgE, al fine di allertare i medici a riconoscere e trattare precocemente questa condizione. Questo studio è stato effettuato nell'ospedale di Alawi Tonsi Hospital, Makkah, Arabia Saudita, da febbraio 2001 ad aprile 2004, in 30 bambini con sindrome IperIgE, sieronegativi per il virus dell'AIDS, figli di genitori consanguinei -19- o non consanguinei -11-. Tutti i bambini, di età pari o inferiore a 10 anni, sono stati da noi diagnosticati, perché erano arrivati direttamente al nostro ambulatorio o perché inviati da altri dipartimenti del nostro stesso ospedale. In tutti i casi abbiamo raccolto una storia clinica dettagliata e, oltre a registrare i dati antropometrici, abbiamo eseguito un esame obiettivo completo, incluso un esame dentale, ed esami di laboratorio, mettendo in evidenza il quadro classico della sindrome IperIgE. 26/30 (86,66%) bambini presentano infezioni recidivanti, sia batteriche che virali e micotiche. 22/30 bambini (73,33%) hanno infezioni respiratorie e la metà di essi soffrono di asma bronchiale. 6/30 (20%) bambini hanno anomalie scheletriche, come scoliosi, fratture ripetute e osteopenia. 16/30 bambini (53,33%) presentano anomalie dentali, mentre 5/30 (16,66%) hanno alterazioni oculari e 4/30 (13,33%) infezioni dell'orecchio. Livelli elevati di IgE sono presenti in 28 bambini (93,33%) ed eosinofilia in 29 (96,66%). In conclusione la sindrome IperIgE è un immunodeficit complesso, che interessa la cute, lo scheletro, il tessuto connettivo e i denti. Ad essa bisogna pensare quando si hanno ripetuti episodi infettivi cutanei e respiratori.

### Parole chiave

Sindrome IperIgE, sindrome di Giobbe, immunoglobuline E.

**L**a sindrome IperIgE, nota anche con il nome di sindrome di Giobbe, è stata descritta per la prima volta nel 1966. È un raro immunodeficit geneticamente determinato, con espressività variabile, trasmesso in modo autosomico dominante. È caratterizzato da dermatite atopica medio-grave, ascessi cutanei recidivanti, infezioni respiratorie responsabili talora di pneumatocele, alterata chemiotassi granulocitaria e livelli elevati di IgE nel siero (2, 4, 6). Questo studio, condotto nella città di Makkah è finalizzato a sensibilizzare i medici sull'importanza della diagnosi precoce, necessa-

ria per instaurare un trattamento adeguato e quindi per migliorare l'andamento della malattia.

### Materiale e metodi

Lo studio comprende 30 bambini con sindrome IperIgE, sieronegativi per il virus HIV. Questi bambini sono seguiti prospetticamente da un punto di vista clinico e laboratoristico. Tutti appartengono alla regione di Makkah, hanno un'età pari o inferiore a 10 anni e giungono



Fig. 1



Fig. 2

Fig. 1, 2, 3, 4: Nella Fig. 1 lesioni papulo-pustolose del cuoio capelluto e del volto, con blefarite squamo-crostosa. Nella Fig. 2 herpes simplex della palpebra e del naso. Nella Fig. 3 bambina con eczema eritrodermico, desquamazione e impetiginizzazione. Nella Fig. 4 bambino con candidiasi perianale e delle natiche associata a tipiche lesioni eczematose del ginocchio destro.



Fig. 3



Fig. 4

direttamente al nostro ambulatorio o vi sono inviati da altri reparti del nostro ospedale, come pediatria, odontoiatria, ortopedia, pneumologia.

Questi bambini sono poi seguiti per tre anni nell'Ospedale Alawi Tonsi di Makkah, in Arabia Saudita. Vengono registrati i loro dati epidemiologici, come età di inizio dei primi sintomi, età alla diagnosi, area di provenienza, razza e sesso. Si registrano anche in modo dettagliato le manifestazioni cliniche della malattia, come lesioni cutanee, muscolo-scheletriche, polmonari e dentali. Questi dati sono registrati al momento della prima visita e di quelle successive. Gli esami di laboratorio comprendono un emocromo completo, velocità di sedimentazione, livelli di IgE, indagati con una tecnica di immunodiffusione radiale, e anticorpi sierici contro HIV ed epatite. La biopsia cutanea, eseguita in 3 casi, mostra spongiosi e infiltrati perivasali con netta prevalenza di eosinofili. Negli altri 27 casi la diagnosi è talmente ovvia, da non richiedere la conferma di un esame istologico. I criteri diagnostici per la differenziazione dalla dermatite atopica si basano sui livelli di IgE -almeno 10 volte più alti dei limiti alti della norma- e sulla storia clinica di infezioni recidivanti cutanee, sinusali e respiratorie. Quando possibile, le indagini cliniche e di laboratorio sono state allargate ai parenti dei pazienti.

## Risultati

*Facies grossolana.* 11/30 bambini hanno una facies grossolana con bozze frontali sporgenti e occhi infossati.

*Infezioni cutanee.* 26/30 (86,66%) hanno lesioni cutanee nel periodo di osservazione di 3 anni: di questi 26 bambini con infezioni cutanee, 16 (61,53%) hanno infezioni batteriche come eruzioni papulo-pustolose o ascessi del cuoio capelluto, del volto e del corpo e l'agente patogeno più frequentemente isolato è lo Stafilococco aureo. 7/26 (26,92%) bambini hanno infezioni micotiche, in particolare 4 hanno una infezione da candida -uno di essi la forma muco-cutanea- e 3 infezioni dermatofitiche inguinali. 3/26 (11,53%) bambini hanno infezioni virali, 2 in particolare hanno herpes simplex e 1 ha mollusco contagioso.

*Problemi polmonari.* 22/30 (73,33%) bambini hanno infezioni polmonari e 10 di essi hanno asma bronchiale da lieve a grave, mentre 5 vanno incontro a pneumatocele.

*Anomalie scheletriche.* 6/30 (20%) bambini hanno varie anomalie scheletriche, come scoliosi vertebrale, fratture recidivanti ed osteopenia.

*Anomalie dentali.* 16/30 (53,33%) bambini hanno anomalie dentali come mancata eruzione dei denti definitivi, ritenzione o ritardata caduta dei denti decidui.

*Problemi oculari e auricolari.* 5/30 (16,66%) bambini hanno complicanze oculari, tra cui congiuntivite, cheratite e in un caso ulcerazione corneale. 4/30 (13,33%) bambini hanno complicanze a carico dell'orecchio, in particolare 3 hanno otite esterna e 1 ha otite media con perforazione della membrana del timpano (Tab. 1).

*IgE ed eosinofili.* 28/30 bambini hanno elevati livelli di IgE, con livelli normali delle altre classi immunoglobuliniche: 11 di questi bambini hanno livelli di IgE fra 3.000 e 10.000 UI/ml,

Tabella 1: Dettagli sulle manifestazioni cliniche della sindrome IperIgE.

Età (anni)	Infez. cutanee (batteriche)	Infez. cutanee (micosi)	Infez. cutanee (virali)	Malattie toraciche	Difetti scheletrici	Difetti dentali	Infez. occhio	Infez. orecchio
0-5	6	3	1	8	0	3	2	1
6-10	10	4	2	14	6	13	3	3
Totale	16	7	3	22	6	16	5	4

Tabella 2: Dettagli sui livelli di IgE ed eosinofilia in trenta pazienti.

ETÀ	LIVELLI DI IMMUNOGLOBULINE E		EOSINOFILIA	
	3.000-10.000 IU/ml	> 10.000 IU/ml	10-20%	>20%
0-5 anni	4	8	7	5
6-10 anni	7	9	11	6

mentre 17 hanno livelli di IgE superiori a 10.000 UI/ml. Nei rimanenti 2 bambini i livelli di IgE sono normali, rispettivamente 112 e 150 UI/ml (valori normali 0,3-215 UI/ml). 29/30 bambini presentano eosinofilia: in 18 di essi gli eosinofili sono tra il 10 e il 20%, mentre negli altri 11 sono più elevati del 20% (Tab. 2).

*Parenti.* 13 parenti dei bambini con sindrome IperIgE accettano di sottoporsi a visita ed esami di laboratorio: 3 di essi risultano affetti da sindrome IperIgE, 8 sono sani e 2 hanno problemi dentali modesti e alterazioni immunologiche. Numerosi parenti, pur avendo manifestazioni dermatologiche rifiutano di sottoporsi a visita e di praticare esami di laboratorio. 19 pazienti sono figli di genitori consanguinei, senza che essi presentino caratteristiche cliniche diverse dagli altri 11 pazienti, che non lo sono. 13 pazienti su 30 hanno una storia familiare positiva per atopia.

### Discussione

I livelli di IgE variano significativamente nei diversi individui e in differenti popolazioni: gli indiani Waorani dell'Equador orientale hanno i livelli più elevati di immunoglobuline E finora descritti in popolazioni umane (7).

La sindrome IperIgE, nota anche con il nome di sindrome di Giobbe, è caratterizzata da frequenti infezioni cutanee e polmonari, anomalie scheletriche, dentali ed elevati livelli di immunoglobuline E. Non predilige particolari razze o etnie, inizia in genere in età infantile, anche se la diagnosi viene di solito precisata più tardi, talora solo in età adulta. La maggior parte dei bambini

coinvolti in questo studio ha la classica triade della sindrome IperIgE, cioè infezioni cutanee o ascessi recidivanti, infezioni polmonari ed elevati livelli di IgE. Questi aspetti -elevati livelli di immunoglobuline E, infezioni suppurative recidivanti, dermatite cronica e osteopenia- sono stati ampiamente descritti in letteratura (3, 5, 8). Molti bambini coinvolti in questo studio hanno una storia di dermatiti recidivanti e ascessi cutanei multipli senza un particolare andamento stagionale. In alcuni casi c'è una eritrodermia desquamativa grave (Fig. 3). In molti casi i genitori riferiscono che i loro bambini hanno sofferto di infezioni cutanee e polmonari recidivanti sin dall'infanzia. C'è talora una storia familiare di atopia, che interessa il padre o la madre o entrambi i genitori.

Di solito la sindrome esordisce con una dermatite atopica classica, che solo in alcuni casi si complica con grave prurito, grattamento e lichenificazione; solo in seguito compaiono infezioni cutanee recidivanti, moderate o gravi. Soltanto in 4 casi all'esordio ci sono modeste manifestazioni cliniche, ma gli esami di laboratorio mettono in evidenza livelli di IgE significativamente elevati.

11 bambini di questo studio hanno una facies grossolana con bozze frontali sporgenti e occhi infossati. Alcuni bambini hanno lesioni papulopustolose su tutto il corpo, specialmente su cuoio capelluto e volto e blefarite squamocrostosa (Fig. 1). Queste infezioni recidivanti sono sempre presenti, vanno avanti cioè per tutto l'anno senza migliorare nel periodo estivo. Come già riportato in letteratura (5) durante gli episodi di riesacerbazione si osservano ascessi cutanei di varia dimensione.

Per quanto riguarda le infezioni micotiche, si tratta di solito di candidiasi, che interessano soprattutto le pieghe ascellari, inguinali e le natiche; talora le stesse sedi sono interessate da infezioni dermatofitiche. La Fig. 4 mostra un bambino con candidiasi della regione perianale e delle natiche, che presenta anche classiche lesioni atopiche dei cavi poplitei. Anche se è lecito supporre che queste infezioni micotiche siano legate ad una compromissione del sistema immunitario, bisogna dire che esse rispondono drammaticamente ad un appropriato trattamento antifungino topico.

Pochi bambini presentano infezioni virali di vario tipo come herpes simplex del naso o delle labbra (Fig. 2).

In molti casi c'è una storia di tosse, febbre, dispnea legate a infezioni polmonari, anche se sono pochi i bambini con una polmonite classica. L'alto numero di infezioni respiratorie riportate in questo studio è sovrapponibile ai dati della letteratura (2, 4, 6, 7).

Il nostro studio ha messo in evidenza notevoli variazioni dei livelli di IgE e di eosinofili nei pazienti con sindrome IperIgE. I livelli delle IgE oscillano tra 3.000 e 34.500 UI/ml, tranne in 2 bambini di età superiore a 5 anni, che presentano livelli normali di IgE. Dopo appropriata terapia i livelli di IgE sono scesi del 10-40% rispetto ai valori iniziali. Per quanto riguarda la conta degli eosinofili, come descritto in letteratura (5), questi sono aumentati con livelli fino al 30% dei globuli bianchi, in tutti i bambini con sindrome IperIgE tranne uno.

Per quanto riguarda i problemi scheletrici, due bambini presentano frattura sovracondiloidea dell'omero con conseguente limitata estensione del gomito e tre bambini presentano fratture costali. Due bambini presentano scoliosi vertebrale, quadro più frequente negli adolescenti con sindrome IperIgE. Fratture multiple delle coste, delle ossa lunghe e del bacino sono frequentemente descritte in letteratura per questa sindrome (3, 5).

Abbiamo anche riscontrato in alcuni casi anomalie dentali, tra cui mancata eruzione dei denti permanenti, ritardata caduta o ritenzione dei denti decidui. Soprattutto interessante è stata la ritenzione dei denti decidui con conseguente

rimaneggiamento della loro lamina, causati dal mancato riassorbimento delle loro radici. Questa alterazione, passata inosservata in precedenza, si riscontra nel 60% dei pazienti con sindrome IperIgE, tanto che la maggior parte di questi pazienti deve estrarre i denti decidui ritenuti (5).

In alcuni casi abbiamo osservato congiuntiviti suppurative recidivanti con conseguente blefarite squamo-crostosa o anche infezioni uni- o bilaterali dell'orecchio. In quest'ultimo caso gli esami batteriologici evidenziano *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e in un caso *Pseudomonas aeruginosa*.

La diagnosi di sindrome IperIgE è di solito fatta 12-24 mesi dopo le prime eruzioni papulopustolose, mentre invece è importante diagnosticare precocemente la sindrome, al fine di instaurare un adeguato trattamento, che ha un ruolo cruciale nell'andamento della malattia (3).

Non esiste una terapia risolutiva per la sindrome IperIgE, per cui il suo trattamento è essenzialmente basato sul controllo delle infezioni. Sono stati provati numerosi protocolli, tra cui la somministrazione a lungo termine di dosi terapeutiche di penicilline penicillinasi-resistenti, cui si aggiungono altri antibiotici o antimicotici o antivirali, secondo le necessità del singolo caso. Talora sono state somministrate immunoglobuline endovena mensilmente con risultati descritti come soddisfacenti (1, 9).

In conclusione questo studio sottolinea che la sindrome IperIgE non è soltanto un immunodeficit, ma un disordine complesso che interessa, oltre al sistema immune, lo scheletro e il tessuto connettivo. Bisogna pensare a questa sindrome ogni qualvolta ci si trova di fronte ad un bambino con infezioni cutanee e polmonari recidivanti e bisogna esaminare in maniera completa il paziente al fine di giungere il più precocemente possibile alla diagnosi e quindi ad un adeguato trattamento.

Corrispondenza a:  
Dr. Asaad Tonsi  
P.O. Box: 8197  
Makkah  
Kingdom Of Saudia-Arabia  
e-mail: [asadtunisi@hotmail.com](mailto:asadtunisi@hotmail.com)

### Bibliografia

- 1) Bilora F., Petrobelli F., Boccioletti V., et Al. - Moderate-dose intravenous immunoglobulin treatment of Job's syndrome. Case report. *Minerva Med.* 91, 113-6, 2000.
- 2) Buckley R.H., Wray B.B., Belmaker E.Z. - Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 49, 59-70, 1972.
- 3) Chamlin S.L., Mc Calmont T.H., Cunningham B.B., et Al. - Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J. Pediatr.* 141, 572-5, 2002.
- 4) Davis S.D., Schaller J., Wedgewood R.J. - Job's syndrome: recurrent, "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1, 1013-5, 1966.
- 5) Grimbacher B., Holland S.M., Gallin J.I., et Al. - Hyper-IgE syndrome with recurrent infections- an autosomal dominant multisystem disorder. *N. Engl. J. Med.* 340, 692-702, 1999.
- 6) Hill H.R., Quie P.G. - Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1, 183-7, 1974.
- 7) Kaplan J.E., Larrick J.W., Yost J.A. - Hyperimmunoglobulinemia E in the Waorani, an isolated Amerindian population. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 29, 1012-7, 1980.
- 8) Kilic S.S., Sanal O., Tezcan I., et Al. - Osteochondritis dissecans in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Turk. J. Pediatr.* 44, 357-9, 2002.
- 9) Mahdi O.Z., Mathelier L.L., al-Bardeisi N.H. - Hyperimmunoglobulin-E syndrome. *Saudi Med. J.* 23, 461-3, 2002.