

高 IgE 综合征 1 例

陈婷婷 李强 雷明雨 郭霞 刘金燕

(四川大学华西附二院儿科,四川 成都 610041)

[中图分类号] R593.3 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2010)07-0586-02

患儿,男,3岁3月,因反复发热1年余,咳嗽、气促2月余,加重3d入院。入院前1年余,患儿无明显诱因发热、上腹痛,于外院经腹部CT检查诊断为“多发性肝脓肿”,经抗感染治疗(具体不详)复查腹部CT无异常后出院。此后患儿常发热,反复出现头部疖及小脓肿,并出现颈部脓肿3次,左腋下脓肿1次,均无明显疼痛及红肿,曾行4次脓肿切开引流术。入院前2月余患儿再次发热,体温39℃~40℃,伴咳嗽、气促,入院后血培养1次为金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌生长,1次为金黄色葡萄球菌生长,胸部CT诊断为“金黄色葡萄球菌肺炎”,先后予多种抗生素(包括万古霉素)及对症治疗病情仍反复,经胸片、胸部CT检查诊断为“肺脓肿、右侧脓气胸、肺大泡”,行胸腔闭式引流及抗感染治疗好转回当地医院继续治疗。入院前3d,患儿胸腔闭式引流管拔管后,咳嗽加重,口唇发绀、呼吸困难、喘息,烦躁哭闹,急诊收入院。

患儿系第1胎第1产,双胎之大,孕36周因其母双胎妊娠剖宫产,出生体重2100g,与其孪生兄弟为双胎盘,可能系异卵双生。患儿生后1周即出现严重湿疹伴感染(皮肤有黄水样及脓性分泌物)住院治疗。此后患儿湿疹样皮疹持续存在并反复加重,因搔痒抓破后有皮肤脓疱。出生后至2岁患儿反复呼吸道感染约18次,口腔鹅口疮3次。因皮肤一直有感染灶而未接种任何疫苗。孪生兄弟体健。患儿父母否认近亲结婚,否认家族中有类似疾病患者。

入院时:T 38.5℃,P 155次/min,R 41次/min,BP 89/55 mmHg,急性重病容,表情痛苦,头部见多个大小不一的脓疱疮,面部因皮疹而呈粗糙面容(图1),全身皮肤新旧不等的丘疹,以面部及躯干为主。左颈部及左腋下皮肤均可见2cm手术瘢痕。全身浅表淋巴结未扪及肿大。气促,鼻翼扇动,口唇发绀,三凹征阳性。咽充血,扁桃体不大,软腭可见

腭裂。颈软,气管略向左偏移。右侧胸廓饱满,呼吸运动度明显减弱,右肺叩诊呈鼓音,胸腔闭式引流口处持续向外排气。听诊右肺呼吸音消失,左肺闻及干湿罗音。心脏检查无异常。腹平软,肝肋下3cm,质中,无压痛,脾未及。脊柱无侧弯、双上肢提携角过大。神经系统及肛门外生殖器无异常。

辅助检查:血常规示WBC 29.5~42.2×10⁹/L,N 0.38~0.60,嗜酸细胞0.32~0.34,L 0.07~0.20,Hb 94~104 g/L,PLT 629~747×10⁹/L。CRP 4~192 mg/L。肝肾功能、凝血功能及血气检查正常。HIV抗体阴性。体液免疫检查:IgG 14.59 g/L(正常4.7~14.3 g/L),IgA 0.81 g/L(正常0.43~2.08 g/L),IgM 4.38 g/L(正常0.30~2.22 g/L),IgE 883.8 U/mL(正常0~60 U/mL),补体C3、C4及细胞免疫正常。胸部CT:双肺散在多发大小不一囊状透光区,未见明显液平,双肺散在多个小结节,右侧胸膜增厚粘连,右侧包裹性气胸,右侧少量胸腔积液。入院后考虑诊断:高IgE综合征(hyper-IgE syndrome, HIES)。给予吸氧、抗感染及对症支持治疗,患儿病情明显好转出院。



图1 患儿面容 面容粗糙,面部湿疹样皮疹。

[收稿日期]2009-11-18;[修回日期]2010-03-05
[作者简介]陈婷婷,女,硕士,医师。

讨论:HIES 又名 Job 综合征,1966 年 Davis 等^[1]首先报道本病,是一种罕见而复杂的原发性免疫缺陷病,目前国内外没有确切的发病率报道。本病的诊断尚无统一的标准,临床以慢性湿疹样皮炎、反复细胞外细菌感染尤其是反复的、持续终生的皮肤及肺部金黄色葡萄球菌感染、肺膨出及肺大泡形成,血象嗜酸细胞增高,绝对计数 $>700/\mu\text{L}$ 及高血清 IgE 水平(通常较正常人高 $10 \sim 1\,000$ 倍,也有文献认为 $\text{IgE} > 2\,000 \text{ U/L}$) 为特征^[2]。

HIES 可分为两种亚型, HIES-1 型为 STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) 基因突变所致^[2],绝大多数为散发病例,少数为常染色体显性遗传,临床表现为多系统的异常。通常有反复皮肤化脓性感染,肺炎、肺脓肿继之有肺膨出及肺大泡的形成,在此基础上常并发曲霉菌感染和多药耐药的假单胞菌感染,成为引起 HIES 患者致死的严重问题;其他异常包括骨骼、牙、软组织,出现特征性的粗糙面容,轻微外伤后骨折,乳牙脱落延迟,脊柱侧弯,关节伸展过度等^[3]。而 HIES-2 型为 Tyk-2 (tyrosine kinase 2) 基因突变所致^[2],呈常染色体隐性遗传,多见于近亲婚配者所生子女,仅限于免疫系统的异常,无骨骼、牙、软组织异常。其特点为常并发严重的真菌和病毒感染如带状疱疹及单纯疱疹病毒、传染性软疣病毒感染,以及中枢神经系统并发症如偏瘫、缺血性梗死、蛛网膜下腔出血等,另一特点是已经报道的此型患者尽管与 HIES-1 型患者一样有反复的金黄色葡萄球菌感染,但无一例有肺膨出和肺大泡的形成^[2,4]。两种 HIES 都有严重的多种细胞因子信号的转导异常。最近研究发现,分泌 IL-17 的 CD4^+ T 辅助细胞(Th 17 细胞)异常与 HIES-I 型发病有关。由于 CD4^+ T 细胞定向于 Th 17 细胞需要暴露于 TGF- β 以及 IL-6 或 IL-21,这些细胞因子以依赖 STAT3 的方式诱导维甲酸相关孤儿受体 γt (retinoid associated orphan receptor γt , ROR γt) 表达,后者是 Th17 细胞定向发育的关键调节因子。HIES 患者由于具有 STAT3 突变的 CD4^+ T 细胞不能表达充分的转录调节因子—ROR γt ,引起分泌 IL-17 的 Th 17 细胞生成受阻,导致后者诱导的一系列细胞因子生成障碍,使患者对金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的易感性增高^[4]。

本例患儿自新生儿期起反复湿疹而呈 HIES 特征的粗糙面容,反复皮肤脓肿,出生后至 2 岁已有反复呼吸道感染 18 次,并有肝脓肿 1 次,以及金黄色葡萄球菌肺炎、肺脓肿及脓气胸、肺大泡形成,2 次血培养为金黄色葡萄球菌生长,其中一次合并有假单胞菌生长,血白细胞总数及嗜酸性细胞增高,血清 IgE 水平有 10 倍以上的升高,无阳性家族史,符合 HIES-1 型散发病例的临床特点。患儿随访 1 年中又行过两次腋窝脓肿切开引流手术,目前正准备做肺大泡切除术,是否发生骨骼的异常及牙的异常如乳牙脱落延迟还有待于进一步观察。

本病目前尚无根治方法,多采用控制感染和对症支持治疗,包括:(1)长期预防性地口服复方磺胺甲基异噁唑及周期性地根据血、痰培养结果针对性地抗感染治疗被认为是 HIES 患者的主要治疗^[2];(2)丙种球蛋白、血浆置换对控制重症感染及湿疹样皮疹有较好疗效;(3)外科手术治疗肺脓肿、脓胸、纵隔念珠菌肉芽肿及葡萄球菌肺部感染所致的肺膨出(病程 6 月以上者)。HIES 早期诊断的关键特征是新生儿期即出现顽固的皮疹,对葡萄球菌的易感性增高和血清 IgE 增高。国外文献报道的病例成人病例居多,不乏 50 ~ 60 岁的患者,故 HIES 若能早期诊断,并给予适当的治疗,预后大多良好,但如果治疗不当或不及时,引起严重的肺部感染及并发症是致死的主要原因。

[参 考 文 献]

- [1] Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses [J]. Lancet, 1966, 1(7445): 1013-1015.
- [2] Minegishi Y, Karasuyama H. Genetic origins of hyper-IgE syndrome[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2008, 8(5): 386-391.
- [3] Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome [J]. Curr Opin Immunol, 2009, 21:487-492.
- [4] Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity [J]. J Pediatr, 2004, 144(1):93-99.
- [5] Ma CS, Chew GY, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3 [J]. J Exp Med, 2008, 205(7):1551-1557.
- [6] Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome [J]. Curr Opin Immunol, 2009, 21(5):487-492.

(本文编辑:黄 榕)