

Dermatite e IgE alte

RAFFAELE BADOLATO

Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Una pillola, breve e istruttiva. Tutto quello che volevate sapere su... indovinatelo voi.

Gia dai primi giorni di vita, Federica (nome di fantasia) aveva presentato una dermatite escoriativa al volto e al cuoio capelluto. Poiché Federica era allattata al seno, era stata tentata l'esclusione delle proteine del latte vaccino dalla dieta della madre, ma questa condotta non aveva apportato alcun miglioramento apprezzabile. Nei mesi successivi erano stati effettuati altri accertamenti diagnostici che evidenziavano un aumento complessivo di IgE elevate (2000 UI/ml) e sensibilizzazione ad acari e aspergillo. Fino ai 6 anni di vita la bambina presentava numerosi episodi di otite e di infezioni respiratorie, tra le quali si registrano tre episodi di broncopolmonite. All'età di due anni, una radiografia occasionale consentiva di riscontrare la presenza di pneumatocele. Inoltre, la bambina presentava infezioni ricorrenti da candida sia al cavo orale che alle mucose genitali. Nel corso degli anni successivi la bimba sviluppava una scoliosi a S italiana a carico del rachide dorso-lombo-sacrale. A partire dai 12 anni di vita gli episodi di infezioni respiratorie si aggravavano ulteriormente: si osservavano una grave broncopolmonite sostenuta da *Pseudomonas*, altre infezioni respiratorie da stafilococco, e il peggioramento dello pneumatocele che richiedevano interventi di resezione polmonare. Dopo l'intervento la ragazza veniva posta in profilassi antibiotica e antimicotica. Gli esami immunologici effettuati, tra i quali il dosaggio delle immunoglobuline e lo studio delle sotto-

DERMATITIS AND HYPER IgE SYNDROME

(*Medico e Bambino* 2011;30:107-109)

Key words

Dermatitis, Hyper IgE syndrome, Job Syndrome

Summary

A case of Job syndrome is presented. Job syndrome is linked to a dominant autosomal disorder of the gene that codifies an intracellular protein whose function is the transduction of receptorial signals from the membrane to the nucleus. This central disorder explains the diversity and the complexity (resistance defect against staphylococcus, skeletal or facial alterations, IgE hyper production) of the syndrome in relation to other genetic disorders affecting only the immune system or only the mesenchyme. The first manifestation is a resistant dermatitis, with neonatal onset, while infections (staphylococcal, with pneumatoceles and cold granulomas), skeletal disorders (scoliosis and others) and hypereosinophilia with high IgE levels appear later.

popolazioni linfocitarie, risultavano nella norma.

La storia clinica di infezioni respiratorie, il rash cutaneo neonatale, le lesioni scheletriche e il riscontro di pneumatocele erano suggestivi per la sindrome di Giobbe (*Job syndrome*). L'analisi genetica della proteina intracellulare STAT3 confermava il sospetto clinico.

LA SINDROME DI GIOBBE

(ovvero sindrome con iper-IgE autosomica dominante)

Di che cosa si tratta

L'esordio più frequente della sindrome di Giobbe avviene in periodo neonatale quando si osserva una dermatite a carico del volto e del corpo. A questa manifestazione cutanea seguono generalmente gli episodi infettivi

broncopolmonari e/o le infezioni cutanee sostenute da stafilococco e quelle micotiche a carico di cavo orale e genitali. Il riscontro di pneumatocele è molto caratteristico di questa sindrome. Sono altrettanto tipiche le alterazioni scheletriche che comprendono la scoliosi, le fratture patologiche, il palato ogivale, la facies caratteristica, le numerose ritenzioni dentarie (*Figure 1 e 2*). Tuttavia queste manifestazioni, sebbene siano inequivocabili segni della sindrome di Giobbe, si osservano generalmente in epoca più tardiva. La presenza di IgE elevate, a cui si deve la denominazione più nota della malattia, è un riscontro comune nei soggetti affetti dalla sindrome, ma è assolutamente aspecifico in quanto risulta comune a molte malattie allergiche che non si associano a broncopolmoniti né a pneumatocele.

La malattia di Giobbe, nella forma

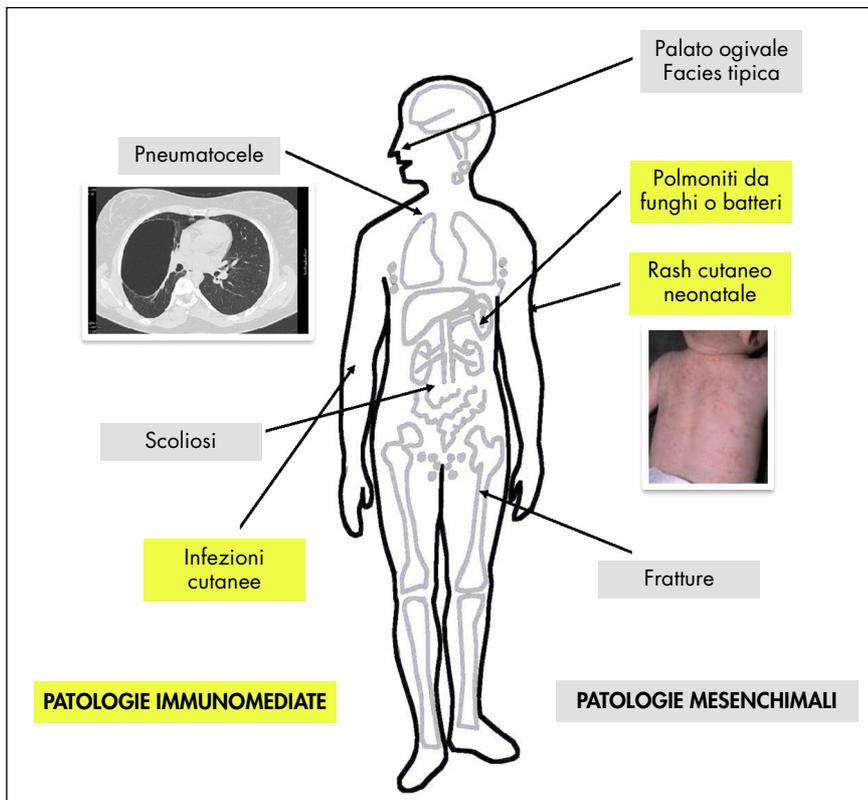


Figura 1. Manifestazioni tipiche della sindrome di Giobbe.

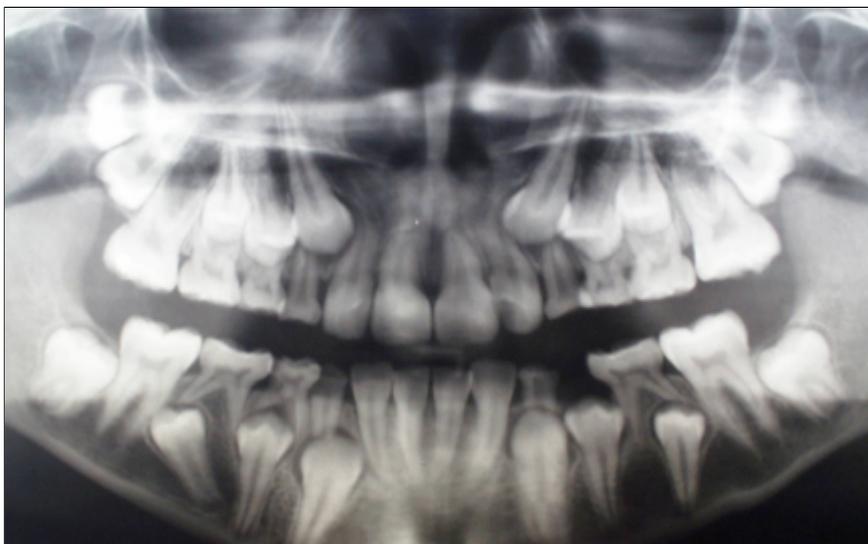


Figura 2. Radiografia panoramica di una paziente di 14 anni, che mostra ritenzione dei molari e canini decidui con minimo riassorbimento delle radici. Per gentile concessione del prof. Facchetti, 1° Servizio di Anatomia e Istologia Patologica, Spedali Civili di Brescia.

che si trasmette con modalità autosomica dominante, è causata da mutazioni a carico del gene che codifica per la proteina intracellulare STAT3, mentre le altre forme di sindrome con iper-IgE

hanno una trasmissione autosomica recessiva, e si caratterizzano per la mancanza di manifestazioni scheletriche. La proteina STAT3 è una proteina espressa non solo nelle cellule del si-

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ La sindrome di Giobbe è legata a un difetto autosomico dominante a carico di un gene che codifica per una proteina intracellulare, la cui funzione consiste nella trasduzione di segnali recettoriali dalla membrana al nucleo.
- ❑ Questo difetto "centrale" spiega la diversità e la complessità (difetto di resistenza contro lo stafilococco, alterazioni scheletriche o facciali, eccesso di IgE prodotte) della sindrome nei riguardi di altri disturbi genetici riguardanti soltanto l'immunità o soltanto il mesenchima.
- ❑ La prima manifestazione in ordine di tempo è rappresentata da una dermatite resistente, a esordio neonatale, mentre le infezioni (stafilococciche, con pneumatoceles e granulomi freddi), scheletriche (scoliosi e altro) e l'iper-eosinofilia con IgE alte compaiono più tardi.

stema ematopoietico ma anche nelle cellule mesenchimali; questo spiega perché i sintomi della malattia riguardino anche lo scheletro oltre che il sistema immunitario. La funzione di STAT3 consiste nella trasduzione dei segnali recettoriali dalla membrana al nucleo. In conseguenza delle mutazioni, la risposta delle cellule a numerose citochine, tra cui IL-6, IL-10, IL-21, IL-23, è alterata. Questo comporta un grave difetto nel numero di un tipo di linfociti T, noti come Th17. Queste cellule sono capaci di attivare la risposta anti-microbica dei granulociti contro batteri e funghi. Inoltre, la mutazione di STAT3 influenza il tipo di risposta anticorpale che risulta favorire la sintesi di IgE piuttosto che degli altri isotipi anticorpali.

Perché è importante

Diversamente da quanto si osserva nelle malattie allergiche, la sindrome di Giobbe si associa a una grave suscettibilità alle infezioni da stafilococco, e alle infezioni fungine. Il riconoscimento della malattia permette di iniziare le profilassi antifungine con fluconazolo o itraconazolo e antibiotiche che riducono il rischio di danno pol-

monare. Purtroppo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche non appare adeguato a curare la malattia in quanto non previene le manifestazioni scheletriche.

Indirizzo per corrispondenza:

Raffaele Badolato
e-mail: badolato@med.unibs.it

Bibliografia di riferimento

- Avery DT, Ma CS, Bryant VL, et al. STAT3 is required for IL-21-induced secretion of IgE from Human Naïve B cells. *Blood* 2008;112:1784-93.
- Buckley RH. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;20:139-54. Review.
- Eberting CL, Davis J, Puck JM, Holland SM, Turner ML. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol* 2004;140:1119-25.
- Gennery AR, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1303-5.
- Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735-44.
- Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper IgE syndrome with recurrent infections-an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692-702.
- Holland SM, DeLeo FR, Houda ZE, et al. Stat3 mutations in the Hyper-IgE Syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1608-19.
- Itoh S, Udagawa N, Takahashi N, et al. A critical role for interleukin-6 family-mediated Stat3 activation in osteoblast differentiation and bone formation. *Bone* 2006;39:505-12.
- Levy DE, Loomis CA. STAT3 signaling and the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1655-8.
- Ma CS, Chew GY, Simpson N, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* 2008;205:1551-7.
- Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause Hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007;448:1058-62.
- Minegishi Y. Hyper IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 2009;21:487-92.
- Nester TA, Wagnon AH, Reilly WF, Spitzer G, Kjeldsberg CR, Hill HR. Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Am J Med* 1998;105:162-4.
- O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher B, et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:177-85.
- Ozaki K, Spolski R, Feng CG, et al. A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. *Science* 2002;298:1630-4.
- Renner ED, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, et al. Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced TH17 cell numbers, and variability defective STAT3 phosphorylation in Hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:181-7.
- Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:611-7.e1.
- Tamassia N, Castellucci M, Rossato M, et al. Uncovering an IL-10-dependent NF-kappaB recruitment to the IL-1R promoter that is impaired in STAT3 functionally defective patients. *FASEB J* 2010;24:1365-75.
- Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:424-32.e8.
- Woellner C, Schäffer AA, Puck JM, et al. The hyper IgE syndrome and mutations in TYK2. *Immunity* 2007;26:535.

