

HIPER-IgE U PRIMARNIM IMUNODEFICIJENCIJAMA - DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV

DARKO RICHTER*

Hiper-IgE definira se koncentracijom IgE >1000 kU/L. Takav nalaz apsolutno je najčešći u atopijskim i parazitskim bolestima, no ipak je znakovit i za nekolicinu primarnih imunodeficijencija: u novorođenačkoj dobi uz "red baby syndrome" snažno upućuje na Omennov i Comel-Nethertonov sindrom. Pojava ranog ekcema, u prvih 6 tjedana života, uz hiper IgE, može ukazivati na hiper-IgE sindrom (Jobov sindrom), imunodeficijenciju zbog nedostatka DOCK8 i Wiskott-Aldrichev sindrom. Kod obrade standardnih alergijskih bolesti nerijetko se otkrije izdvojeni nedostatak IgA - čak 50% izdvojenih nedostataka IgA otkriva se na taj način a IgE može dosegnuti 3800 kU/L. Uz imunodeficijencije s hiper-IgE-om nalazimo nerijetko i autoimune bolesti, obično autoimunu hemolitičku anemiju ili druge citopenije, vaskulitis i IgA nefropatiju. U nekim slučajevima, kao u Jobovom sindromu i podskupini autoimunog limfoproliferativnog sindroma s hiper-IgE-om, nema zbog toga povećane stope specifičnih alergijskih senzitivizacija i alergijskih bolesti. U drugim slučajevima (DOCK8 i Wiskott Aldrichev sindrom) atopija se javlja u visokom postotku, kao i alergijske bolesti pa čak i anafilaksija.

Deskriptori: HIPER-IgE, EOZINOFILIJ, PRIMARNE IMUNODEFICIJENCIJE, ALERGIJA, ATOPIJA

Uvod

Imunoglobulin E (IgE) jest količinski najoskudnije, a efektorski najburnije protutijelo ljudskog organizma. Dok u urbaniziranim modernim društvima s razmjernom lakoćom upoznajemo uloge imunoglobulina IgG, A, M, imunih stanica i komplementa na rijetkim primjerima prirođenih imunodeficijencija ljudi i eksperimentalnim životinjskim modelima, fiziološka je uloga IgE još uvijek najvećim dijelom nepoznanica. Izdvojeni nedostatak IgE još nije opisan. Postoje slučajevi nedetektibilnog ukupnog IgE koji je skoro uvijek praćen nedostatkom ili sniženjem drugih protutijela: IgG1, IgG2 i IgA koja određuju

klinički fenotip sklonosti infekcijama, dok alergijskih sastavnica u tim kliničkim slikama nema (1).

Mišljenje da je IgE od presudne važnosti za obranu od metazoarnih parazita (helminti: plosnati crvi - koljeno Platyhelminthes - poput metlja i trakavica; oblici ili gliste - koljeno Nematodes - poput askarisa, trihinele, ankilostome, strondiloideusa,...) nije opovrgnuto, ali nije nedvosmisleno dokazano patogenetski (mehanički), niti na nekom prirodnom ili eksperimentalnom modelu. Činjenica jest da se IgE nalazi gotovo jednako rasprostranjen među ljudima u urbaniziranom okolišu, u kojem je dokazano patogenetski upleten u epidemiju alergijskih bolesti, ali jednako, ili još više među ljudima u zemljama u razvoju, osobito subtropskog i tropskog pojasa obje polutke, u kojima je, izvan urbanih sredina, epidemija alergijskih bolesti gotovo nepoznata, ali je još uvijek prisutna masivna infestacija metazoarnim parazitima. Zanimljivo je da je IgE nagomilan u alergijskim bolestima visoko specifičan za pojedine alergene, dok kod infestacije metazoarnim parazitima nalazimo ta-

kođer visoke koncentracije IgE, koji su, samo malim dijelom specifični za antigene helminata (2). Sve serološke metode dijagnosticiranja parazitskih infekcija počivaju na dokazu specifičnih IgG, a ne IgE. Osim toga, helminti moduliraju supresiju tog odgovara stimulacijom IL-10, TGF- β i Treg stanica. Postoje dokazi za tezu da upravo ovakvo djelovanje helminata suprimira alergijski odgovor i da dezinfestacija na kraju otvara put alergijskoj paradigmi imune reakcije (3).

Imunoglobulin E

Imunoglobulin E (IgE) prisutan je u serumu čovjeka u težinskoj koncentraciji koja je >100.000 puta manja od IgG. Mjerna jedinica koncentracije IgE je 1 kU/L (1 U/mL), i odgovara količini od 2,4 μ g (mikrograma) (4). Ukupni IgE obično se mjeri nefelometrijski s donjom granicom detektibilnosti od 2-4 kU/L (4,8-9,6 μ g/L) (4). Međutim, pravim nedostatkom IgE smatra se koncentracija <0,35 kU/L (metodom ImmunoCAP, Thermo Scientific, Uppsala), koja se rutinski rabi tek

*Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Darko Richter, specijalist pedijatrije
i uže specijalnosti pedijatrijske alergologije i
kliničke imunologije
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
E-mail: darkorichter@gmail.com
darko.richter@kbc-zagreb.hr

za mjerenje razina specifičnog IgE) (1). Prema istom izvoru, okvirne orijentacijske razine za IgE su: sniženi IgE: IgE < 4 kU/L, normalni IgE: IgE 10-100 kU/L, povišeni IgE: IgE > 100 kU/L (1). Treba voditi računa i na to da razine ukupnog IgE rastu s dobi: u dojenačkoj dobi su < 20 kU/L, u dobi od 5 godina < 60 kU/L i u dobi od 16 g. < 90 kU/L (5).

Za razliku od drugih izotipova (IgG₃, IgG₁, IgA₁, IgG₂, IgG₄, IgA₂), IgE se može sintetizirati u sluznici bronha bez pomoći limfocita T (T-independent, ili neovisno o pomoći limfocita T). Međutim, takav IgE ne podliježe somatskoj hipermutaciji, tj. izoštravanju paratopske specifičnosti i pretvaranju u memorijske B-stanice. Moguće je da ima određene funkcije pripojen visokoafinitetnim receptorom (FcεRI) na predočne stanice (makrofagi, dendritične stanice, Langerhansove stanice) u usmjeravanju Th0 stanica u Th2 paradigmu. Međutim, memorijske B-stanice i trajna sinteza IgE zavise o dvostrukom prekapčanju: najprije se IgM⁺ B-stanice prekapčaju u IgG⁺, pa slijedi somatska hipermutacija, da bi konačno uslijedilo prekapčanje u izospecifični IgE. Većina IgE i praktički svi visoko specifični IgE potječu od ove intermedijarne rekombinacije koja uključuje međufazu s IgG⁺ limfocitima B (6).

Visokoafinitetni receptor FcεRI (mastociti, bazofili, makrofagi eozinoifli) čvrsto veže IgE (vrlo niska konstanta disocijacije). IgE u izvanstaničnoj tekućini znatno pojačava ispoljavanje FcεRI na površini efektorskih stanica te trajno umnoženu gustoću mastocita u tkivu. Uklanjanje IgE pomoću omalizumaba (monoklonsko protutijelo usmjereno na C3 domenu teškog lanca IgE) malo po

malo smanjuje i količinu vezanog IgE te količinu visokoafinitetnih receptora na mastocitima. Zbog čvrste vezanosti za FcεRI na uočljiviji klinički učinak potrebno je pričekati barem 3 mjeseca. Poznat je prijenos alergijske preosjetljivosti na hranu putem mastocita s vezanim specifičnim IgE u presađenim organima (najviše jetra, manje koštana srž, srce, pluća i bubreg), koji doduše spontano prolazi, ali tek nakon nekih 12 mjeseci (7).

Uloga IgE u obrani organizma još uvijek je razmjerno slabo poznata. U područjima u kojima je i do 30% pučanstva infestirano metazoarnim parazitima, npr. *Schistosoma mansoni*, razina IgE korelira s otpornošću na reinfestaciju. IgE opsonizira parazita i izvrgava ga uništenju putem eozinofilne toksičnosti. Smatra se i da potiče eliminaciju *Trichinella spiralis*. Unatoč visokim koncentracijama IgE, alergijske su bolesti prava rijetkost. No, uočilo se da efikasna antihelminthska terapija otvara put alergijskim reakcijama u prethodno infestiranih osoba (2, 4, 6).

Opažanja da se IgE stvara na zmijski, pčelinji i osinji otrov i da eksperimentalne životinje može zaštititi od smrtnog ishoda, mada istraživački za ljudsku su evoluciju i opstanak irelevantni. Istog je ranga i IgE koji se stvori na slinu teškog krpelja *Amblyomma americanum* koji može križno anafilaktički reagirati s diglikozidima (α -gal) u nekim vrstama mesa (8).

Hiper-IgE

Kao ekstremno povišenje IgE uzima se deseterostruko veća koncentracija od normalne, odnosno razina ukupnog

IgE > 1000 kU/L (9). Takva koncentracija ukupnog IgE, bez obzira na kliničke crte u pojedinog bolesnika, zbog same svoje upadljivosti uvijek je smjerokazom za alergološku obradu. Međutim, među tim stanjima, koja su mahom čisto alergijske prirode, pronađe se i određeni broj primarnih imunodeficijenција, mada ne u velikom postotku (cca 1%) (10). U tablici 1 se navode uobičajena stanja praćena povišenjem IgE, obično praćenog perifernom eozinofilijom.

Nalaz hiper-IgE-a zapravo se ograničuje na nekoliko kliničkih sindroma, koje bi klinički trebalo prepoznavati, i zatim dijagnostički točno definirati. Izraz hiper-IgE sindrom odgovara posebnom entitetu primarne imunodeficijenције koji se skraćeno zove HIES, a u tekstu ćemo izraz hiper-IgE (bez "sindrom"), koristiti za svaki nalaz IgE > 1000 kU/L.

Novorođenačka eritrodermija

O novorođenačkoj eritrodermiji ili popularno engl. "red baby syndrome", govorimo kada je u novorođenačkoj dobi > 90% površine kože zahvaćeno eritrodermijom. Diferencijalna dijagnoza uključuje neke neposredno vitalno opasne infektivne bolesti: stafilodermiju i generaliziranu kandidozu. Ako je to isključeno, ostale bolesti iz diferencijalne dijagnoze, mada nisu manje vitalno opasne, ipak su nešto sporijeg tijeka. U slučaju nalaza normalnog IgE, i normalnog broja eozinofila, moguće bolesti uključuju: kongenitalnu ichthiozu (erythrodermia ichthyosiformis congenita), mastocitozu, psorijazu, i neke metaboličke poremećaje (višestruki nedostatak karboksilaza, neki poremećaji metabolizma ami-

Tablica 1.
Diferencijalna dijagnoza povišenog IgE (9)

Bolest	Obilježja
Atopija	atopijski ekcem, astma, alergijski rinokonjunktivitis
Parazitske infekcije	helminti s tkivnom fazom u ljudskom organizmu
Zloćudne bolesti	limfomi (Hodgkin i non-Hodgkin)
Plućne bolesti	kronična eozinofilna pneumonija, alergijska bronhopulmonalna aspergiloza
Primarne imunodeficijenције	Omenov sindrom, Comel Nethertonov sindrom, HIES, DOCK8, WAS, ALPS

Kratice: HIES - hiper IgE sindrom; DOCK8 - dedicator of cytokinesis 8; WAS - Wiskott aldrichov sindrom; ALPS - autoimuni limfoproliferativni sindrom

noxiselina). Ako nađemo eozinofiliju, potrebno je ispitati postojanje hiper-igE sindroma, što diferencijalno dijagnostičke opcije ograničuje se na primarne imunodeficijencije: tešku kombiniranu imunodeficijenciju s hipomorfni mutacijama odgovornih gena koje dovode do slike Omennovog sindroma, tešku kombiniranu imunodeficijenciju s potpunim mutacijama i sa slikom graft-versus-host bolesti od nacijepljenih majčinih limfocita, i Comel-Nethertonov sindrom.

Sindromi teške kombinirane imunodeficijencije (severe combined immunodeficiency, SCID) s hipomorfni mutacijama, tj. mutacijama koje rezultiraju smanjenim brojem limfocita i ograničenim receptorskim repertoarom (ali ne potpunim nedostatkom limfocita), obilježeni su limfopenijom, teškom hipogamaglobulinemijom (uz izuzetak hiper-IgE-a), i teškom ekfolijativnom eritrodermijom, hepatosplenomegalijom i teškim infekcijama standardnim patogenima, oportunistima i vakcinalnim klicama (Omennov sindrom) (11).

Izlaz je u hitnom presađivanju hematopoetskim matičnih stanica. Do tada treba nadomještati imunoglobuline i provoditi antimikrobno liječenje. Ove rijetke bolesti prouzročene su spolno vezanom mutacijom gena za IL-2R γ , autosomno recesivnim mutacijama gena IL-7R α , gena adenozin deaminaze, RAG1/2, CHD7, ZAP70, DNA ligaze IV i autosomno dominantnim mikrodelecijskim sindromom 22q1 s kompletnim DiGeorgeovim sindromom (aplazija timusa) (12).

Comel-Nethertonov sindrom prouzročen je autosomno recesivnim mutacijama gena SPINK5, koji kodira bjelančevinu LEKTI odgovornu za funkciju brane u epidermisu. Povećan je transepidermalni gubitak vode. Koža je suha, ljuskava i crvena. Eritrodermija koja prelazi u tešku ihtiozu karakteristično se javlja već u novorođenačkoj dobi. Patognomoničan je nalaz vlasi u obliku bambusove trske (trichorrhexis invaginata, bamboo hair). Snižene su B-stanice, i odgovor na polisaharidne antigene (13). Povišen je IgE i IgA. Dijete je podložno infekcijama stafilokokom i inkapsuliranim bakterijama, ne napreduje na tjelesnoj masi, i zapada u hipoalburinemiju. Liječenje je teško,

pokušava se nadomještanje imunoglobulina, antimikrobno liječenje. Smrtnost u prvoj godini je do 20%.

Rani dojenački ekcem s učestalim infekcijama

Rana pojava ekcema, u prvih 6-8 tjedana života, najčešće i nije znak primarne imunodeficijencije, ali razine ukupnog IgE >1000 kU/L upućuju na potrebu uvažavanja i te diferencijalno-dijagnostičke mogućnosti. Otprilike 5-10% takvih bolesnika može imati primarnu imunodeficijenciju (14). Eozinofilija je prisutna i uz čistu atopiju, i uz primarne imunodeficijencije s hiper-IgE-om. U ovoj skupini valja potražiti klasični Jobov sindrom, tj. hiper-IgE sindrom (HIES), nedostatak DOCK8, Wiskott-Aldrichev sindrom i IPEX (imuna disregulacija, poliendokrinopatija, enteropatija X-vezano).

HIES (hiper IgE-sindrom, Jobov sindrom) posljedica je autosomno-recesivne mutacije STAT3 (signal transduction and activator of transcription), a patofiziološka posljedica jest gubitak T-limfocita koji proizvode IL-17, za koji se za sada zna da je važan u obrani od izvanstaničnih gljivičnih mikroorganizama. Mikrobiom kože preplavljen je, osim kandidom, inače neuobičajenim stanovnicima: Clostridium, Serratia marcescens, Aspergillus. Obilježen je ranim ekcemom, koji se obično javi ekstenzivno već u prvih 5-6 tjedana života. Za razliku od čistog atopijskog ekcema, koža je, osobito na licu, grublja i deblja. Sklonost infekcijama ispoljuje se kroničnim i ponavljanim tzv. hladnim apscesima kože (bolni su), limfnih čvorova, jetre i drugih lokalizacija, koje su prouzročene zlatnim stafilokokom, a nerijetko kandidom i apsergilusom. Može biti prisutna i kronična mukokutana kandidoza. Plućne stafilokokne infekcije s pneumatocelema toliko su učestale da u današnje vrijeme u nekim izvorima pneumatocele smatraju patognomoničnim za HIES i njegovu infektivnu i atopijsku fenokopiju, nedostatak fosfoglukomutaze 3 (PGM3), koji, uz to, pokazuje i neurološke promjene) (15). Za HIES je znakovita patološka lomljivost kostiju, bez uvjerljivih denzitometrijskih korelata. Unatoč eozinofiliji i hiper-IgE-u, bolesnici s HIES-om zapra-

vo nemaju povišenu atopijsku sklonost, kako klinički, tako i repertoarom specifičnih senzitivizacija.

Ekcem, hiper-IgE s niskim IgM, sklonost perzistentnim virusnim i stafilokoknim infekcijama kože, i snižene NK-stanice upućuju na autosomno recesivno nasljedni nedostatak DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8). HIES-u nalikuje po hiper-IgE-u i eozinofiliji te dišnim i stafilokoknim infekcijama. Međutim, osim bitno lošije prognoze, u slučaju imunodeficijencije DOCK8 atopijski je fenotip izrazito naglašen. Protein DOCK8 posreduje polimerizaciju aktinskog citoskeleta T-limfocita podraženih putem T-staničnog receptora. Defektna citoarhitektonika ometa funkcije T-limfocita s posljedičnom smanjenom proliferacijom, smanjenjem CD27+ memorijskih B-limfocita i proširenim kožnim virusnim i stafilokoknim infekcijama. Nedostaju Treg-limfociti. Posljedica je ne samo infekcijski i atopijski fenotip, već i sklonost malignoj alteraciji (rak epidermalnog i limforetikularnog tkiva), te smrtni ishod prije dobi do 20 godina. Definitivno liječenje oslanja se na što ranije presađivanje krvotvornih matičnih stanica.

Wiskott-Aldrichev sindrom (WAS) je spolno vezana recesivna primarna imunodeficijencija poznata po trijasu: ekcem, ponavljane sinopulmonalne infekcije i trombocitopenija s mikrotrombocitima (<6 fL). Klasični trijas prisutan je tek u trećine bolesnika. Udruženi su infektivni i atopijski fenotip, sa sklonosti virusnim infekcijama kože, otitisu i sinopulmonalnim infekcijama inkapsuliranim bakterijama, hiper-IgE, alergija na hranu i povećani rizik maligne limfoproliferacije i autoimunih bolesti. T-limfociti postupno propadaju, smanjen je proliferativni odgovor na anti-CD3, dok su B-stanice brojem normalne, ali je humoralni odgovor na inkapsulirane bakterije slab. Povišeni su IgE i IgA, a IgM je snižen. Maligna limfoproliferacija tipično je EBV-pozitivni B-stanični limfom/leukemija. Patogeneza je slična kao kod DOCK8: mutacija WASp (WAS protein) remeti citoskelet i sposobnost interakcije limfnih i mijeloidnih stanica. Definitivno liječenje počiva na presađivanju krvotvornih matičnih stanica.

Spolno vezana imuna disregulacija, poliendokrinopatija i enteropatija (IPEX) posljedica je ispada broja i funkcije regulacijski T-limfocita (Treg: imunofenotipizacijski: CD4+ CD25+ FOXP3+) zbog autosomno recesivne mutacije gena za FOXP3. Od novorođenačke dobi počinju tvrdokorni proljevi, ekcem s hiper-IgE nalazom i povišenjem IgA, rani dijabetes tipa I, autoimuni tireoiditis i autoimune citopenije. IgG i ukupni broj limfocita su uredni. Liječenje je imunosupresijsko do definitivnog presađivanja hematopoetskih matičnih stanica.

Autoimunost i hiper-IgE

Autoimuni limfoproliferativni sindrom (ALPS) zasniva se na autosomno nasljednim mutacijama signalnih molekula, receptora i akcitijskih enzima apoptoze: Fas (CD95), liganda za Fas (FasL) i nekoliko unutarstaničnih kaspaza koje provode apoptotski signal u stanici. Hiper-IgE ima ne više od 25% bolesnika. Izostanak apoptoze rezultira neobuzdanom proliferacijom limfocita, kako onih koji su potaknuti infekcijom, tako i autoreaktivnih. U do 25% bolesnika postoji eozinofilija i hiper-IgE bez antigenske specifičnosti zbog nekontroliranog dozrijevanja plazma stanica nastalih izotipskim prekapčanjem IgG u IgE (vidi odlomak "Imnoglobulin E") (16).

Klinički je bolest obilježena upadljivim nezloćudnim povećanjem limfnih čvorova, splenomegalijom i autoimunim poremećajima: osobito autoimunim citopenijama. Postoji hipergamaglobulinemija, često ekstremno povišenje upalnih parametara (sedimentacija eritrocita, CRP), u do četvrtine slučajeva i hiper-IgE, te nalaz autoprotutijela na različite krvne loze. Specifičan je imunofenotipizacijski nalaz povišenih dvostruko negativnih TCR $\alpha\beta$ -T-limfocita (CD4⁻CD8⁻TCR $\alpha\beta$), od 2,5-25% (normalno <1,5%). Povišen je i vitamin B12. Liječi se kortikosteroidima, imunosupresijskom i imunomodulacijskom terapijom (rituksimab, mikofenolat, ciklosporin, sirolimus, visoke doze intravenskog imunoglobulina) (17). Postoji povišeni rizik hematoloških malignih oboljenja, osobito limfoma. Slično kao i bolesnici s HIES-om, oni koji uz ALPS imaju hiper-IgE, ne poka-

zuju veću stopu alergijskih bolesti, ali imaju višu smrtnost od infekcija (18).

Autoimune pojave prisutne su u velikog broja bolesnika s WAS-om (25-75%) i DOCK8 (13%) (19, 20). Uglavnom se radi o vaskulitisu, autoimunom hemolitičkoj anemiji i IgA nefropatiji.

Odnos hiper-IgE sindroma i alergije

Često se čuje da povišeni ukupni IgE ne znači ništa u pogledu nastanka ili dijagnostičke potvrde alergije i da samo dokaz specifičnog IgE ima dokaznu vrijednost za atopiju. To je točno samo u prvoj godini života, ali već u dobi maloga djeteta ukupni IgE snažno korelira s postojećom ili kasnijim razvojem atopije (21, 22). Pogrešna dijagnoza alergije tamo gdje se zapravo radi o primanoj imunodeficijenciji posljedica je supostojanja alergijskih poremećaja u okviru nekih primarnih imunodeficijencija, kao i brojnosti atopije i alergijskih bolesti u općoj populaciji pri čemu pomisao na primarnu imunodeficijenciju nije na prvom mjestu.

Najčešća primarna imunodeficijencija s prevalencijom oko 1:600 u Europi jest izdvojeni nedostatak IgA. Čak 50% slučajeva dijagnosticira se nakon primarne obrade na okolnost neke alergijske bolesti (alergijski rinokonjunktivitis, astma urtikarija, ekcem, alergija na hranu) (23). Zabilježene su razine uk. IgE od 3-3800 kU/L (24). Treba biti svjestan činjenice da IgA može biti nedetektibilan (<0,07 g/L) tijekom prve 4 godine života, te se dijagnoza može priznati tek nakon izvršene 4. godine života nakon što 2 mjerenja pokažu sveudiljnu nedetektibilnost IgA, uredan IgG i uredan serološki odgovor na cjepiva ili prirodne infekcije. Poznat je rizik anafilaksije na krvne derivat koji sadržavaju tuđi IgA (25).

Već je prije u ovom tekstu istaknuto da HIES, unatoč eozinofiliji i hiper-IgE sindromu, ne pokazuje znatniju sklonost alergijskim poremećajima. Jedno od mogućih objašnjenja leži u činjenici da je za HIES znakovita slaba degranulacijska aktivnost mastocita (26). Slično je i u podskupini bolesnika s ALPS-om koji imaju eozinofiliju i hiper-IgE.

Obrnuto, DOCK8 i WAS pokazuju ne samo eozinofiliju s hiper-IgE-om, već s time u svezi i sklonost alergijama i alergijskim bolestima: atopijskom ekcemu, alergijskom rinokonjunktivitisu i astmi (27). Alergološko testiranje važno je radi eliminacijske i ekspozicijske zaštite. Značajan broj bolesnika s nedostatkom DOCK8 pati od alergije na hranu s visokom učestalosti anafilaksije - oko 16% (20).

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. M. Elkuch M, Greiff V, Berger CT, Bouchenaki M, Daikeler T, Bircher A, Navarini AA, Heijnen I, Recher M. Low immunoglobulin E flags two distinct types of immune dysregulation. *Clin Exp Immunol* 2017; 187: 345-52.
2. Colin Matthew Fitzsimmons CM, Falcone FH, Dunne DW. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity. *Frontiers in Immunology* 2014; 5: 1-12.
3. Afifi MA, Jiman-Fatani AA, El Saadany S, Fouad MA. Parasites-allergy paradox: Disease mediators or therapeutic modulators. *J Microscopy Ultrastructure* 2015; 3: 53-61.
4. Winter WE, Hardt NS, Fuhrman S. Immunoglobulin E. Importance in Parasitic Infections and Hypersensitivity Responses. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1382-5.
5. Dodig S, Richter D, Benko B i sur. Cut-off values for total serum immunoglobulin E between non-atopic and atopic children in north-west Croatia. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 639-47.

6. Oettgen HC, Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1631-45.
7. Hosakoppal SS, Bryce PJ. Transplant-acquired food allergy: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2017; 10: 307-15.
8. Commins SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1286-93.
9. Ponsford MJ, Klopper A, Pulvirenti F, Dalm VASH, Milota T, Cinetto F et al. Hyper-IgE in the allergy clinic-when is it primary immunodeficiency? *Allergy*. 2018; 73: 2122-36.
10. Tay TR, Bosco J, Aumann H, O'Hehir R, Hew M. Elevated total serum immunoglobulin E (>1000 IU/mL): implications? *Intern Med J* 2016; 46: 846-9.
11. Richter D. Eritrodermija kao znak primarne imunodefijencije. *Pedijatrija danas (Tuzla)*. 2011; 7: 74.
12. Capucine Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015; 35: 696-726.
13. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S et al. Comel-Netherton syndrome - defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 536-43.
14. Aghamohammadi A, Moghaddam ZG, Abolhassani H et al. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 2014; 42: 336-41.
15. Yang L, Fliegauf M, Grimbacher B. Hyper-IgE syndromes: reviewing PGM3 deficiency. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 697-703.
16. Butt D, Chan Tyani D, Bourne K et al. FAS inactivation releases unconventional germinal center B Cells that escape antigen control and drive IgE and autoantibody production. *Immunity*. 2015; 42: 890-902.
17. Rao V, Oliveira J. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2011; 118: 5741-51.
18. Kim YJ, Dale JK, Noel P, Brown MR, Nutman TB, Straus SE. Eosinophilia is associated with a higher mortality rate among patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Hematol* 2007; 82: 615-24.
19. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics*. 2003; 111: 622-7.
20. Aydin SE, Kilic SS, Aytakin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. *J Clin Immunol* 2015; 35: 189-98.
21. Sybilski A, Doboszynska A, Samolinski B. Prediction of atopy in the first year of life using cord blood IgE levels and family history. *Eur J Med Res* 2009; 14: 227.
22. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 28-36.
23. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. *J Clin Immunol* 2013; 33: 742-7.
24. Buckley RH, Fiscus SA. Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases. *J Clin Investig.* 1975; 55: 157-65.
25. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 560-4.
26. Siegel AM, Stone KD, Cruse G et al. Diminished allergic disease in patients with STAT3 mutations reveals a role for STAT3 signaling in mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1388-96.
27. Boos AC, Hagl B, Schlesinger A et al. Atopic dermatitis, STAT3-and DOCK8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern. *Allergy* 2014; 69: 943-63.

Summary

HYPER-IgE IN PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES: A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE

Darko Richter

Hyper-IgE is defined as IgE concentration >1000 kU/L. Although this is primarily present in atopic and parasitic diseases, nevertheless it is a significant hint toward a number of primary immunodeficiency diseases. The "red baby syndrome" accompanied by hyper IgE is virtually specific for Omenn and Comel-Netherton syndromes. The appearance of eczema within the first 6 weeks of life accompanied by hyper-IgE may point to the hyper-IgE syndrome (Job syndrome), DOCK8 immunodeficiency and Wiskott-Aldrich syndrome. About 50% of isolated IgA deficiency cases with IgE up to 3800 kU/L are discovered during regular work-up for standard allergic disease. Primary immunodeficiency with hyper-IgE is frequently complicated by autoimmune disease (usually autoimmune hemolytic anemia and other autoimmune citopenias, vasculitis, IgE nephropathy). In some primary immunodeficiency diseases such as Job syndrome and in a subset of autoimmune lymphoproliferative syndrome patients with eosinophilia and hyper-IgE there is no increase in atopic disease nor increase in specific IgE sensitization. In others, like DOCK8 deficiency and Wiskott-Aldrich syndrome atopy, allergic disease and risk of anaphylaxis are increased.

Descriptors: HYPER-IgE, EOSINOPHILIA, PRIMARY IMMUNODEFICIENCY, ALLERGY, ATOPY

Primljeno/Received: 13. 2. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 19. 3. 2019.