

STAT3 hyper IgE syndrom

STAT-3 hyper IgE syndrome

RENÁTA HRABOVSKÁ¹, TOMÁŠ FREI BERGER²

¹ *Alergomed, s. r. o., Třinec*

² *Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno*

SOUHRN

Autozomálně dominantní hyper IgE syndrom je charakterizován triádou plicních infekcí, dermatitidy a recidivujících kožních infekcí nebo lokalizovaných abscesu. Mohou se objevit „studené“ abscesy, které byly původně popsány, ale zánetlivé symptomy mohou být také často vyjádřeny. Syndrom má multisystémovou povahu, kromě infekčních projevů se mohou u pacienta vyskytovat charakteristické rysy obličeje, skolióza, osteoporóza s častějšími zlomeninami po lehkém traumatu a opožděná proerupce mléčných zubů. Symptomy nemusí být plně vyjádřeny a často se objevují až s přibývajícím věkem pacienta, jak je prezentováno v uvedené kazuistice. Při podezření na tento syndrom je již dostupné genetické vyšetření.

Klíčová slova: Hyper IgE syndrom, dermatitida, abscesy

SUMMARY

Autosomal dominant hyper IgE syndrome is characterized by a triad of pulmonary infections, dermatitis, and recurrent skin infections or localized abscesses. Originally described "cold" abscesses may occur, inflammatory symptoms are, however, also frequently expressed. The syndrome is of multisystemic nature; besides infectious manifestations, patients may present also with characteristic facial features, scoliosis, osteoporosis with relatively frequent fractures after mild trauma, and/or delayed teeth eruption. Symptoms may not be fully expressed and often appear only at an increasing age, as presented in this case report. Genetic testing is already available when this syndrome is suspected.

Key words: Hyper IgE syndrome, dermatitis, abscesses

úvod

STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) hyper IgE syndrom (HIES) je vzácné onemocnění, roční incidence se odhaduje na 1/1 000 000 obyvatel a vyskytuje se u osob z různých etnických skupin (1, 2). Poprvé byl popsán v roce 1966 jako kazuistické sdělení u dvou dívek se světlou kůží, zrzavými vlasy a opakovanými studenými stafylokokovými abscesy (tj. abscesy bez výrazných projevů zánetu). Obe trpěly plicním onemocněním, chronickou sinusitidou, otitidou a infikovanými ekzémovými kožními lézemi. Bylo konstatováno, že vzhledem k opakujícím se abscesům a kožním infekcím se jeví vhodné pojmenování jako Jobuv syndrom podle biblické postavy stíženého bolavými vředy (3). Dále byly doplňovány další odchylky a nálezy patřící do tohoto syndromu, který byl nazýván nejen jako Jobuv syndrom, ale také jako syndrom Buckleyové nebo hyper IgE syndrom (4). Grimbacher et al. v roce 1999 shrnuli HIES jako multisystémovou poruchu, která postihuje chrup, kostru, pojivovou tkáň a imunitní systém. Dedí se autozomálně dominantně s variabilní penetrancí (1). V roce 2007 bylo publikováno dvěma samostatnými skupinami vedenými Minegishim et al. a Hollandem et al., že genetickým podkladem syndromu je mutace genu *STAT3* typu loss-of-function (5, 6). Existují i typy hyper IgE syndromu, které však mají odlišnou patogenézi a klinický obraz (7). STAT3 je kódován na chromozomu 17q21 (5). Mutace tohoto genu se nejčastěji nacházejí v DNA vázající doméne a SH2 doméne (Src Homology 2) (8). Mutace způsobující HIES jsou převážně typu missense nebo in-frame delece, vedoucí k produkci proteínu s dominantně negativní aktivitou. Laboratorní konstrukty specifických mutací DNA vazebných domén ukazují, že DNA vazebná aktivita není zcela inhibována, ale klesá

přibližně na čtvrtinu po stimulaci IL-6 a IL-10. STAT3 hraje klíčovou roli v regulaci cytokinu, jako jsou IL-6, IL-10, IL-17, IL-21 a IL-22 (9). Základní model převodu signálu probíhá takto: po navázání příslušného cytokinu na receptor cytoplazmatické domény receptoru uvedených cytokinu asociují s tyrosinkinázami skupiny JAK, ty následně fosforylují STAT3, který dimerizuje prostřednictvím fosfotyrosinu a SH2 domény a přesouvá se do jádra. Tam se váže na specifické sekvence v genomu a aktivuje příslušnou genovou sekvenci (9, 10). Snížený výskyt klasických příznaků zánetu u pacientů s HIES by tedy mohl být připsán defektní signalizaci IL-6. STAT3 také hraje významnou roli ve vývoji Th17 buněk produkujících IL-17, prozánětlivého cytokinu zapojeného do obrany hostitele proti patogenům *Staphylococcus aureus* a *Candida*. IL-22 stimuluje buňky v kůži a dýchacím systémem k produkci beta-defensinu. Citlivost k extracelulárním bakteriálním infekcím by tedy mohla být připsána, alespoň částečně, defektu ve vývoji Th17 a signalizaci IL-22 (11).

Klinické projevy

První příznaky choroby se obvykle objeví na kůži. Papulopustulózní dermatitida se může objevit na obličejí již před dosažením 2 měsíců věku. Tato „časná dermatitida“ se odlišuje od jiných neonatálních projevů krustovitými papulami a pustulami, dále intenzitou a návaznou chronickou dermatitidou. Chronická dermatitida se téměř vždy objeví před dosažením věku 18 měsíců a je lokalizována především na obličejí, pokožce hlavy, hrudníku a hýždí. Obvykle má papulární nebo papulopustulózní charakter a bývá infikována bakteriemi *Staphylococcus aureus* (12). Prestože léze HIES připomínají atopickou dermatitidu s lichenifikovanou kůží, jejich distribuce a charakteristiky

nejsou pro atopickou dermatitidu typické (4). Na rozdíl od atopické dermatitidy u STAT3 HIES obvykle nenalzáme osobní nebo rodinnou anamnézu atopie a pruritus je velmi mírný, nebo dokonce chybí. Časná diagnóza je ale obtížná, především proto, že klinické příznaky jsou nespecifické. Navíc vysoké IgE v séru, charakteristické pro HIES, může být přítomno i u pacienta s atopickou dermatitidou, a naopak u pacienta se STAT3 HIES může být hladina IgE v séru střední nebo normální (12).

Častým symptomem HIES je také chronická kandidóza sliznice dutiny ústní a nehtu, a to i u dětí, které dosud nemely zápal plie ani kožní abscesy (1, 12).

K tvorbe abscesu obvykle dochází pozdeji, prômerne ve 4 letech veku. Nejčasteji se s nimi setkáme na krku a trupu (12). Navzdory puvodním popisům, ktoré zdurazňovali pi'ítomnosť „studených“ abscesu, mohou být abscesy citlivé a proteplené, ale mnoho pacientů může mít jen minimální systémové příznaky zánetu (4). Z kožních infekcí se dále může ve zvýšené míře vyskytnout impetigo, pustulóza, furunkulóza, paronychie či celulitída (13). V puberte, nekdy i v mladším veku, se objevuje hrubnutí kôže obličeje s výrazným folikulárním ústím (nesouvisející s akné nebo obličejovými abscesy) (12).

Dále pacienti trpí recidivujícími zánety plie. Nejčasteji jsou způsobeny infekcí bakteriemi *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*, dále napr. *Haemophilus influenzae* či *Pseudomonas aeruginosa* - ta byla izolována zejména od pacientu s anamnézou recidivující pneumonie, bronchiektázie a cystických plicních lézí. Plicní komplikace nebo následky byly hlášeny u více než poloviny pacientu, a to zejména ve forme bronchiektázií nebo pneumatokély. Mohou se vyskytnout i další komplikace, jako bronchopleurální píšte], pneumotorax, pneumomediastinum nebo tracheální stenóza (13). U pacientu s parenchymálními defekty plie stoupá riziko invazivního plísňového onemocnění (zejména rod *Aspergillus*), typicky postihujícího dýchací cesty. Na rozdíl od chronické granulomatózní choroby (CGD) se však invazivní plísňová onemocnění vyskytují pozdeji, typicky až ve čtvrté dekádě života, a to pouze tehdy, když byly

současne pi'ítomny anatomické plicní defekty z predchádzajících bakteriálních pneumonií (14).

Opakované zánety stredného ucha se objevují podobně jako ekzematózní léze od velmi raného veku, většinou již v kojeneckém období (12). ORL infekce jsou neziřidka hlášeny i u dospělých. Krome recidivujících zánetu sřředního ucha se často vyskytuje zevní otitida, rekurentní a chronické sinusitidy, dále i težíš faryngitidy, laryngitidy, občas i masto iditida, tonzilitída a parafaryngeální absces. Nejčasteji izolovanými bakteriemi jsou *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus* (13).

Pacienti s HIES mají také charakteristické obličejové rysy. Patří sem výrazné čelo s hluboko posazenými očima, větší šířka nosu, plný spodní ret a ztlustění mekkých tkání ucha nebo nosu (obr. 1). Může být patrná asymetrie obličeje s náznakem hemihypertrofie. Obličejové rysy se zvýrazňují s vekom pacienta (1, 15).

K postižením kostí patří zlomeniny, skolióza a osteopenie. Hustota kostí u dospívajících a mladých dospělých časem značne klesá (16). Počet patologických zlomenin však nekoreluje s celkovou kostní denzitou (17). Krome toho se zlomeniny bežne spojované s osteoporózou nacházejí v telech obratlu a krčku stehenní kosti, ale ke zlomeninám u pacientu se STAT3 HIES dochází spíše v dlouhých kostech. Dále lze pozorovat generalizovanou hyperextenzibilitu kloubu (1).

Součástí HIES je také opožděné prorezávání trvalých zubu. To se deje spíše z dôvodu pi'etrvávání epitelialního koi'enového pouzdra dočasné dentice než kvôli opoždění vývoje trvalých zubu. Zubní lékaři je treba na toto upozornit, protože včasný zásah umožní normální prorezání trvalého chrupu a predejde se tak komplikacím (18).

Dospelí pacienti mají vysokou prevalenci vaskulárních abnormalit v celém arteriálním strome. Tyto abnormality byly charakterizovány hypotrofickou remodelací steny tepny a zvýšenou náchylností k dilataci a tvorbe aneuryzmat, které mohou ovlivňovat i srdce a mozkové cévy, a mohou tak predstavovat vysoké vaskulární riziko (19).

Z malignit se u techto pacientu mohou se zvýšeným rizikem vyskytovat predevším lymfomy (20).



Obr. 1a, 1b: Fotografie pacientky: dermatitída a charakteristické obličejové rysy - patrné je výrazné čelo, větší šířka nosu, ztlustění mekkých tkání nosu i ucha. Fotografie byly použity s laskavým svolením matky pacientky

Diagnostika, léčba, prognóza

Co se týče laboratorních nálezů, imunologický fenotyp pacientů s deficitem STAT3 je charakterizován nízkými hladinami cirkulujících IL-17, produkujících T buněk a paměťových B buněk, eozinofilii a obvykle vysokými hladinami sérových IgE (13). Nebyly však nalezeny žádné korelace mezi eozinofilií a hladinami IgE nebo infekčními komplikacemi (21). Počty neutrofilů bývají u těchto pacientů (s výjimkou infekčních příhod) v normálním rozmezí, stejně jako funkce fagocytů (oxidační vzplanutí a chemotaxe) a počty NK buněk i B lymfocytů (s výjimkou paměťových CD19+CD27+ B lymfocytů, jejichž hladina bývá nízká). Hladiny IgG, IgA a IgM bývají u většiny pacientů normální až vysoké (13).

Diagnóza HIES je podobá sestavení puzzle, kde se jednotlivé symptomy mohou vyvíjet v průběhu let. V diagnostice je vhodné použít skórovací systém, který publikovali Grimbacher et al. a zohledňuje jak klinická, tak laboratorní kritéria, která pomohou identifikovat suspektní jedince vhodné ke genetickému vyšetření. V tomto skórovacím systému nad 15 bodů pacient pravděpodobně nese genotyp HIES. Naopak pod 10 bodů je nepravděpodobné, že by pacient měl STAT3 HIES. Některé z klinických nálezů používaných v rámci tohoto skórovacího systému, jako je například skolióza, retence dočasných dentice či charakteristické rysy obličeje, však nelze pozorovat u malých dětí, podobně jako počet epizod infekcí a zlomenin (22). Kromě vyšších hladin IgE a přítomnosti klinických příznaků lze v diagnóze vzít v úvahu další indikátory, jako jsou nedostatek Th17 buněk nebo pozitivní rodinná anamnéza. Definitivní diagnózu potvrdí průkaz heterozygotní patogenní varianty v genu *STAT3* (8).

Léčba je především podpůrná. Zahrnuje profylaktické podávání antibiotik, popr. i antimykotik, časnou léčbu infekcí, v některých případech podávání imunoglobulinů nebo zvažování transplantace hematopoetických kmenových buněk. Včasná diagnóza a zahájení antibiotické profylaxe může být spojeno s lepšími výsledky, pokud jde o poškození plíce. Cílem je zabránit rozvoji plicních komplikací. Není však zcela jasné, kdy se má profylaxe zahájit, popr. zda by měla být započata ihned po diagnóze. Pacienti s poškozením plíce jsou zvláště ohroženi rozvojem plísňových plicních infekcí, a proto by u nich měla být zvažována antimykotická léčba (23). Hlavním zdrojem úmrtnosti u pacientů se STAT3 HIES jsou infikované pneumatokély a bronchiektázie. Charakteristické postinfekční abnormality plicního parenchymu pravděpodobně souvisejí s abnormálním průběhem zánětu a remodelací plicní tkáně. Zřejmě stejná patofyziologie způsobuje vysokou míru komplikací po hrudních chirurgických zákrocích. Plicní operace u těchto pacientů mívají často přidružené komplikace, většinou se tvoří bronchopleurální píštěle, vedoucí často k empyémům, které následně vyžadují další intervence. K resekcími operacím je třeba přistupovat opatrně a počítat s pooperačními komplikacemi. Progresi bronchiektázií mohou zmírnit techniky čištění dýchacích cest, jako je hrudní fyzioterapie a inhalace hypertonického fyziologického roztoku (24). U pacientů s recidivujícími plicními infekcemi by mohla být přínosná profylaxe kombinující perorální antibiotika a podávání imunoglobulinů,

zatím ale u těchto pacientů není potvrzen jednoznačný přínos imunoglobulinové léčby (13). První zkušenosti s transplantací hematopoetických kmenových buněk byly spíše zklamáním, ale následné zprávy podporují názor, že alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk může u těchto pacientů zlepšit imunitní fenotyp ve smyslu snížení frekvence významnějších infekcí, zastavení progresu plicního poškození a zlepšení stavu kůže. Výzvou do budoucna bude určit, kteří pacienti budou mít prospěch z včasného zvažování této terapie, aby se předešlo poškození koncových orgánů, snížila se nutnost hospitalizace a zlepšila kvalita života, a také jaký režim přípravy použít (25). Oblíbené použití biologické léčby, např. použití dupilumabu u těžké dermatitidy u pacienta s HIES, jsou zatím informace jen ve formě kazuistických sdělení (26). Včasná extrakce retinované dočasné dentice v období fyziologického prořezávání stálých zubů může zabránit komplikacím, zhoršené hojení ran po extrakci pozorováno nebylo (27).

Prognóza tohoto syndromu souvisí se stupněm plicního onemocnění. Při studiu kvality života byla odhalena u významného počtu těchto pacientů deprese a únava, které byly spojeny s plicními onemocněními. Tomu je třeba také věnovat pozornost, protože deprese může vést ke špatnému dodržování lékařských doporučení (2).

Kazuistika

Prezentovaná pacientka (obr. 1) se narodila v termínu jako fyziologický novorozenec, poporodní adaptace bez komplikací. Rodinná anamnéza byla bezpozoruhodností. Již v novorozeneckém věku však byla konstatována dermatitida na čele a hlavičce - seborrhoea. K první hospitalizaci došlo již ve věku jednoho měsíce pro omfalitidu a zhoršení seborrhoické dermatitidy, která se - impetiginizována zlatým stafylokokem - současně rozšířila na celé tělo. Dítě bylo standardně kalmetizováno, záhy se však v místě rozvinul absces, načež byla zahájena léčba isoniazidem. V osmi měsících věku se v místě BCG vakcinace objevil absces znovu, hojení bylo dlouhodobé. Prakticky od třech měsíců věku začínají opakované infekce zejména dýchacích cest - rýma, kaše, soor, v prvním roce věku i recidivující močové infekce. Pacientka byla opakovaně léčena antibiotiky, pro soor i ketokonazolem. V ambulanci alergologie a klinické imunologie byla poprvé vyšetřena v necelých pěti měsících věku. Dle laboratorního nálezu prakticky chybely NK buňky, v humorální imunitě bylo zjištěno nižší IgA 0,08 g/l, fagocytární funkce (oxidativní vzplanutí) v normě, IgE 8 kIU/l (norma do 30 kIU/l). Následně byla pacientka vyšetřena v Ústavu alergologie a klinické imunologie v Brně, kde ale výsledky imunologického vyšetření byly bez výraznější patologie k danému věku dítěte. Další hospitalizace byla v roce věku pro infekci močových cest; na levé ledvině byl pozorován ložiskový útvar, konečná diagnóza byla fokální nefritida. V kontrolních odběrech po roce a půl věku bez větší patologie, IgA 0,45 g/l, ostatní hladiny imunoglobulinů v normě včetně IgE (stále 8 kIU/l), snížení počtu NK buněk a CD4+ T lymfocytů již bylo jen mírné, bez eozinofilie. Pacientka však nadále trpěla opakovanými infekcemi zejména dýchacích cest

charakteru rýmy, kašle s pískoty, dále pak afty a otitidy. Při těchto infekcích pacientka mívala zvýšenou teplotu. Docházela na kožní ambulanci pro opakovaný výsev exantému, zřejmě veziku lózního. V odberech ve 2,5 letech věku byla detekována hladina IgE 38 kIU/l (norma do 60 kIU/l), bez eozinofilie, lehce snížené NK buňky, v alergologických odberech pozitivita specifického IgE na kravské mléko a vaječný bílek. V necelých třech letech věku utrpěla první zlomeninu - po pádu při běhu (fraktura radia a ulny). Ve třech letech věku při prevenci již byla popisována hypermobilita kloubů a pustulky na obličeji. Zvýšená hodnota IgE (109 IU/ml) a eozinofilie ($0,591 \times 10^9/l$) byla poprvé zachycena v pěti letech věku. V 10 letech věku došlo k další zlomenině po pádu (fraktura radia vlevo). Hladina IgE byla již 456 kU/l (norma do 200 kU/l), bez eozinofilie, hladiny ostatních imunoglobulinů v normě, NK buňky již také v normě. V 11 letech věku pacientka byla operována ke korekci stabilizaci skoliózy, hladina IgE byla v té době již 708 kU/l. Stále trpěla na recidivující infekce dýchacích cest (většinou febrilních), dále na afty, kašel s pískoty, otitidy (často včetně spontánní perforace bubínku), opakovaně byla nasazována antibiotická léčba. Kožní projevy byly lokalizovány v oblasti hlavy, krku a na hýždích (obr. 2). V kultivacích prevažoval *Staphylococcus aureus*. Ve 12 letech věku byla chirurgicky i'ěšena cysta v oblasti pravé axilly - hodnoceno jako hidradenitis abscedens. Vzhledem k recidivujícím infekcím byla pacientka léčena imunomodulačními preparáty (inosin pranobex, transfer faktor, krátce i imunoglobuliny). Ve 13 letech věku hladina IgE již stoupla na 3 690 kU/l, byla detekována mírná senzibilizace na alergenové extrakty potravin - hrách, fazole, pšenici, hrušku. Následně byla znovu vyšetřena v Ústavu klinické imunologie a alergologie v Brně a při genetickém vyšetření byla metodou cíleného masivního paralelního sekvenování (NGS), s následným potvrzením Sangerovým sekvenováním, prokázána missense mutace c.140G & gt; T; p.Gln469His potvrzující HIES. U pacientky byla nasazena antibiotická profylaxe (azithromycin). Nemocnost poklesla, hlavním problémem zůstává spíše dermatitida a recidivující stomatitidy. Další chirurgický zákrok podstoupila pro řešení abscesového ložiska v podkoží levé axilly. Pneumonii dosud neměla. Žádné potíže s prorazáváním trvalých zubů nebyly zaznamenány.

Diskuse

Tato kazuistika poukazuje zejména na význam klinického sledování pro diagnózu HIES. Tento syndrom je sice vzácný, ale může se objevit v našich ordinacích a dlouho se maskovat za jinou diagnózu, zejména za alergická onemocnění, kde vyšší hladinu IgE, ekzém (často impetigo ginizovaný), opakované záněty horních cest dýchacích a kašel vidáme poměrně často. U naší pacientky dochází typicky ke kožním projevům od raného věku, ale také ke komplikaci po BCG vakcinaci, což u pacientů se STAT3 HIES nebývá obvyklé (13). Tato komplikace spolu se zánětlivým ložiskem na ledvině logicky vedla u pacientky k podezření na primární imunodeficienci. Podezření na HIES vzniklo překvapivě už v tomto raném věku, protože hladina IgE byla nízká, ale v té době nebyla ještě známa genetická podstata

syndromu, a podezření tak nebylo možné potvrdit. Je proto vhodné upozornit, že přestože tento syndrom má vysokou hladinu IgE ve svém názvu, v dětském věku mohou být tyto hladiny i v normálním rozmezí (13). Na druhou stranu se u jiných pacientů s tímto syndromem může také objevit tendence k poklesu IgE až s věkem pacienta (2). V dalším vývoji pacientky pozorujeme, kromě dermatitidy, spíše opakované infekce horních cest dýchacích a kašel s pískoty, což spolu se senzibilizací (i když nízkou) k potravinovým alergenům ukazovalo spíše k alergickému onemocnění. Naše pacientka neměla žádnou pneumonii a příznaky imunodeficitu nejsou (dosud) příliš výrazně vyjádřeny. Dále je zajímavé, že hladina IgE se zvyšovala jen velmi pozvolna, což je v dětském věku fyziologické. Hypermobilita kloubů a rozvoj skoliózy byl jen další strípek do mozaiky. Teprve rozvoj abscesu ve 12 letech a nárůst sérové hladiny IgE vedl znovu k podezření na HIES a v té době už bylo možné provést genetické vyšetření, jak již bylo publikováno i v české literatuře (28). Včasná diagnóza je však velice důležitá, protože ze zahájení antibiotické profylaxe mohou pacienti profitovat, podobně jako naše pacientka, a tato terapie také pomáhá předjet zejména plicním komplikacím.

Záver

Cílem tohoto článku bylo upozornit na vzácné onemocnění a podat o tomto syndromu ucelené informace. U pacientů s dermatitidou a recidivujícími infekcemi dýchacích cest s nepresvědčivou atopickou anamnézou je vhodné myslet i na diagnózu HIES a v případě podezření provést genetické vyšetření.

Podekování:

Dekuji prof. MUDr. Jiřímu Litzmanovi, CSc., za cenné připomínky při přípravě textu. Dekuji MUDr. Michaelu Främmerové a MUDr. Daniele Potyszové za jejich čas a odbornou konzultaci.

Prohlášení o střetu zájmu

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmu a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i spoluautora.

LITERATURA

1. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent Infections - an autosomal dominant multisystem disorder. *New Engl J Med* 1999; 340: 692-702.
2. Gemez Y, Freeman AF, Holland SM, et al. Autosomal dominant hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* [online] 2018; 6:996-1001 [cit. 2022-08-31].
3. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 287(7445):1013-1015.
4. Buckley RH. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* [online] 2001; 20:139-154 [cit. 2023-03-10].
5. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause

- hyper-IgE syndrome. *Nature* [online] 2007; 448(7157):1058-1062 [cit. 2022-08-26].
6. Holland SM, Deleo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Engl J Med* [online] 2007; 357:1608-1619 [cit. 2022-08-26].
 7. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update. *Allergol Int* [online] 2021; 70:407-414 [cit. 2023-05-21].
 8. Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [online] 2010; 125:424-4328 [cit. 2022-09-15].
 9. Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* [online] 2010; 38:32-38 [cit. 2022-10-12].
 10. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: Input and output in integration. *J Immunol* [online] 2007; 178: 2623-2629 [cit. 2022-09-29].
 11. Minegishi Y, Karasuyama H. Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. *Int Immunol* [online] 2009; 21:105-112 [cit. 2022-11-08].
 12. Olaiwan A, Chandersis MO, Freitag S, et al. Cutaneous findings in sporadic and familial autosomal dominant hyper-IgE syndrome: A retrospective, single-center study of 21 patients diagnosed using molecular analysis. *J Am Acad Dermatol* [online] 2011; 65:1167-1172 [cit. 2023-01-05].
 13. Chandersis MO, Melki I, Natividad A, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome. *Medicine* [online] 2012; 91: 1-19 [cit. 2022-09-01].
 14. Vinh DC, Sugui JA, Hsu AP, et al. Invasive fungal disease in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [online] 2010; 125:1389-1390 [cit. 2023-01-11].
 15. Borges WG, Hensley T, Carey JC, et al. The face of Job. *J Pediatr* [online] 1998; 133:303-305 [cit. 2023-01-11].
 16. Scheuerman O, Hoffer V, Cohen AH, et al. Reduced bone density in patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* [online] 2013; 33:903-908 [cit. 2023-01-12].
 17. Sowerwine KJ, Shaw PA, Ou W, et al. Bone density and fractures in autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* [online] 2014; 34:260-264 [cit. 2023-01-12].
 18. 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* [online] 2000; 89:177-185 [cit. 2023-01-11].
 19. Chandersis MO, Azarine A, Ong KT, et al. Frequent and widespread vascular abnormalities in human signal transducer and activator of transcription 3 deficiency. *Circ Cardiovasc Genet* [online] 2012; 5:25-34 [cit. 2023-01-10].
 20. Leonard G, Posadas E, Herrmann P, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: A case report and literature review. *Leuk Lymphoma* [online] 2004; 45:2521-2525 [cit. 2023-01-12].
 21. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* [online] 2005; 203:244-250 [cit. 2023-02-23].
 22. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* [online] 1999; 65:735-744 [cit. 2022-10-13].
 23. Flinn AM, Cant A, Leahy TR, et al. Autosomal dominant hyper-IgE syndrome - treatment strategies and clinical outcomes. *J Clin Immunol* [online] 2016; 36:107-109 [cit. 2023-02-02].
 24. Freeman AF, Renner ED, Henderson C, et al. Lung parenchyma surgery in autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* [online] 2013; 33:896-902 [cit. 2023-02-02].
 25. Harrison SC, Tsilifis C, Slatter MA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation resolves the immune deficit associated with STAT3-dominant-negative hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* [online] 2021; 41:934-943 [cit. 2023-01-26].
 26. Sogkas G, Hirsch S, Jablonka A, et al. Dupilumab to treat severe atopic dermatitis in autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Clin Immunol* [online] 2020; 215:1-2 [cit. 2023-01-30].
 27. Meixner I, Hagl B, Kröner CI, et al. Retained primary teeth in STAT3 hyper-IgE syndrome: early intervention in childhood is essential. *Orphanet J Rare Dis* [online] 2020; 15:244 [cit. 2023-02-23].
 28. Litzman J. Hyper-IgE syndrom - další z primárních imuno-deficitu, u něhož byla poznána genetická podstata. *Alergie* 2008; 10(1):19-23.

MUDr. Renáta Hrabovská
Alergomed s.r.o.
nám. Svobody 527
739 61 Třinec - Lyžbice
e-mail: renata.hrabovska@alergomed.cz

Obdrženo: 14. 6. 2023
Revidováno: 16. 8. 2023
PNjato k tisku: 25. 9. 2023