

HỘI CHỨNG TĂNG IMMUNOGLOBULIN E Ở TRẺ EM: BÁO CÁO CA BỆNH VÀ TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê^{1,✉}, Nguyễn Thị Vân Anh¹, Hà Phương Anh¹
Nguyễn Đình Giang¹, Trần Thị Vân Anh², Bùi Thị Thúy Quỳnh¹
Nguyễn Thị Thanh Hương¹, Thục Thanh Huyền³, Lê Quỳnh Chi¹

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

³Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec

Hội chứng tăng immunoglobulin E (hyper-immunoglobulin E syndrome - HIES) là bệnh rối loạn miễn dịch nguyên phát do nhiều đột biến di truyền khác nhau, kèm theo các bất thường hình thái cơ thể. Tùy đột biến gen trội hay gen lặn, các trẻ HIES có các biểu hiện lâm sàng khác nhau, nhưng đều đặc trưng bởi viêm da cơ địa, nhiễm trùng tái diễn, bộ mặt bất thường, chàm rưng rặng sữa, viêm phổi, nang phổi, bất thường về xương, tăng kháng thể IgE và bạch cầu ái toan trong máu. Chẩn đoán xác định HIES là một thách thức, đặc biệt trong giai đoạn đầu đời, do HIES khó phân biệt với các bệnh khác như viêm da cơ địa. Chúng tôi mô tả hai bệnh nhi được chẩn đoán HIES do đột biến trội ở gen tín hiệu và hoạt hóa phiên mã 3 (signal transducer and activator of transcription - STAT3) và đột biến lặn ở gen điều hòa quá trình phân bào số 8 (dedicator of cytokinesis 8 - DOCK8), từ đó phân tích sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, tiếp cận chẩn đoán, tính chất di truyền ở hai đột biến gây HIES.

Từ khóa: DOCK8, STAT3, rối loạn miễn dịch nguyên phát, tăng immunoglobulin E, viêm da cơ địa.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng tăng immunoglobulin E (hyper-immunoglobulin E syndrome - HIES) là bệnh lý rối loạn miễn dịch nguyên phát hiếm gặp, đặc trưng bởi nồng độ kháng thể IgE huyết thanh cao bất thường, viêm da cơ địa, nhiễm khuẩn tái diễn ngoài da và viêm phổi tái diễn dẫn đến hình thành các nang phổi.¹⁻⁴ Tần suất mới mắc HIES ước tính khoảng 1: 1.000.000 mỗi năm.¹ Bệnh gặp ở cả 2 giới, ở nhiều chủng tộc khác nhau.¹

HIES được phân loại thành hai thể dựa vào đột biến di truyền.²⁻⁵ HIES di truyền trội (autosomal dominant - AD-HIES) trên nhiễm sắc thể (NST) thường do đột biến gen tín hiệu và hoạt hóa

phiên mã 3 (signal transducer and activator of transcription 3- STAT3) trên NST 17 là thể phổ biến nhất, gặp ở 70% trường hợp.⁴ Gen STAT3 đóng vai trò quan trọng trong con đường dẫn truyền tín hiệu của interleukin (IL)-6 và IL-10, là chất trung gian cho các phản ứng viêm cấp và phản ứng chống viêm.^{3,4} HIES di truyền lặn trên NST thường (autosomal recessive - AR-HIES) thường gặp do đột biến gen điều chỉnh phân bào 8 (dedicator of cytokinesis 8 - DOCK8) trên NST 9.⁵ Cơ chế khiếm khuyết di truyền trong gen STAT3 và DOCK8 gây ảnh hưởng hệ thống miễn dịch hiện nay vẫn chưa được xác định rõ. Một số gen khác gây HIES đã được công bố gần đây gồm: PGM3 (phosphoglucomutase 3), CARD11 (caspase recruitment domain family member 11), ZNF341 (zinc finger protein 341), TYK2 (tyrosine kinase 2), IL6ST (interleukin 6 cytokine family signal transducer).⁴

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dr.quynhle@gmail.com

Ngày nhận: 11/11/2024

Ngày được chấp nhận: 13/12/2024

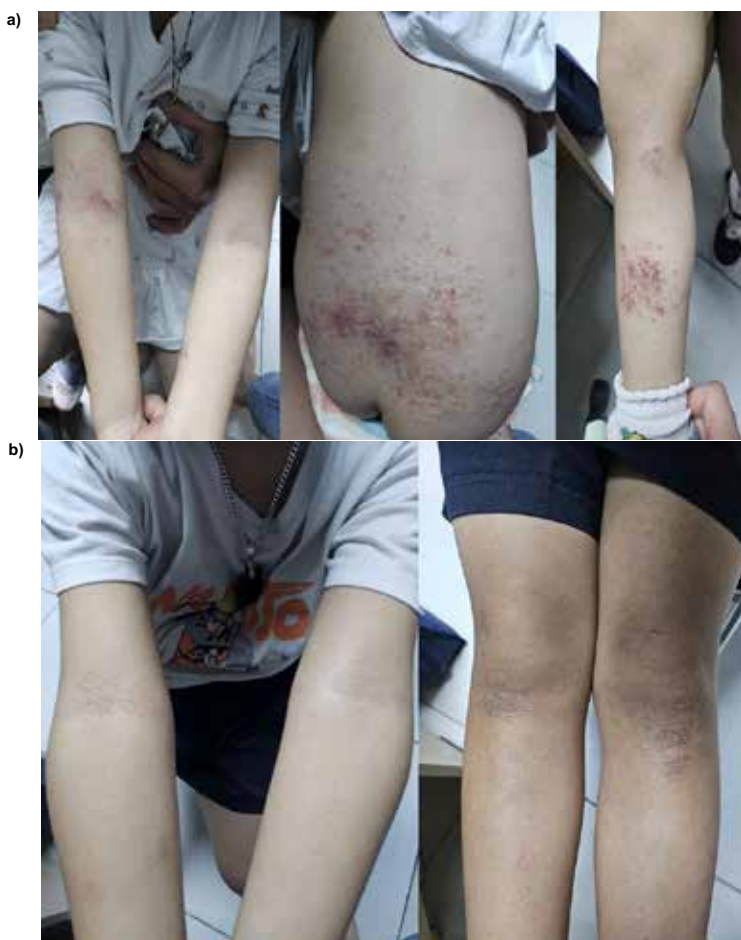
Bệnh nhân AR-HIES và AD-HIES có một số đặc điểm lâm sàng chung như nhiễm trùng ngoài da tái phát, nhiễm trùng đường hô hấp và viêm da cơ địa, nồng độ IgE huyết thanh tăng cao.^{2,3,6} Tuy nhiên, bệnh nhân AD-HIES có các đặc điểm lâm sàng đặc trưng như bất thường về răng, xương và mô liên kết, mạch máu, trong khi đó bệnh nhân AR-HIES thường tăng nguy cơ nhiễm virus herpes simplex, u mềm lây, kèm theo các bệnh dị ứng nặng và tổn thương thần kinh, nhưng không có các biến đổi ở hệ cơ xương.¹⁻³

Năm 1999, Viện Y tế Quốc gia Hoa kỳ đã đưa

ra hệ thống chấm điểm để chẩn đoán hội chứng HIES, tuy nhiên việc chẩn đoán bệnh này ở trẻ nhỏ có thể gặp khó khăn do các triệu chứng lâm sàng xuất hiện muộn theo theo thời gian, đồng thời có nhiều triệu chứng có thể nhầm lẫn với các bệnh khác.^{6,7} Trong bài viết này, chúng tôi báo cáo hai trường hợp chẩn đoán mắc HIES với các đột biến *STAT3* và *DOCK8* tại Việt Nam, cũng như các đặc điểm di truyền của các thành viên trong gia đình.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trường hợp 1



Hình 1. Tổn thương viêm da cơ địa của bệnh nhân thứ nhất (a) và anh trai bệnh nhân (b)

(Hình ảnh đã được bố mẹ bệnh nhân đồng ý cung cấp)

1.a) Tổn thương da xen kẽ mụn nước li ti, trợt da, xước da do gãi.

1.b) Tổn thương da khô, sần, dày da, lichen hóa, màu thâm

Trẻ gái 2 tuổi đến khám vì sốt cao, đau và sưng cẳng chân trái 4 ngày, nghi ngờ trẻ có một khối viêm ở cẳng chân trái, đồng thời trẻ có nhiều tổn thương đồ da, khô da ở hai má, trán, khuỷu tay, ở mông lan xuống mặt sau đùi và khoeo chân, xen kẽ nhiều vết xước do gãi (Hình 1). Các dấu hiệu sinh tồn ổn định, nghe phổi thấy có ran nổ, ran rít ở hai đáy phổi, giảm thông khí bên phổi phải. Qua hỏi bệnh phát hiện trẻ đã được bác sỹ da liễu chẩn đoán viêm da cơ địa từ lúc sơ sinh, kèm theo nhiều đợt nhiễm trùng ngoài da, 2 lần áp-xe da và nhiều lần viêm phế quản phổi. Tiền sử sản khoa không phát hiện gì đặc biệt.

Công thức máu của trẻ cho thấy tăng bạch cầu $36.500/\text{mm}^3$, tỷ lệ bạch cầu trung tính là 34,3%, bạch cầu lympho 35,2%, bạch cầu ái toan tăng cao ($5320/\text{mm}^3$ chiếm tỷ lệ 14,6%). Protein phản ứng C (C Reactive Protein- CRP) tăng 57,28 mg/L (Bảng 1). PhimX-quang phổi nghi ngờ có kén khí ở thùy dưới phổi phải. Trẻ được tiến hành chọc dò khối viêm ở chân trái, xét nghiệm có bạch cầu trong dịch mủ. Cây

dịch mủ từ ổ viêm tìm thấy *Staphylococcus aureus* nhạy cảm methicillin. Do tiền sử nhiễm trùng và viêm da cơ địa tái diễn, trẻ được làm các xét nghiệm miễn dịch. Nồng độ kháng thể immunoglobulin (Ig) A là 0,67 g/L, IgG là 18,73 g/L, IgM là 2,61 g/L trong giới hạn bình thường, nhưng IgE tăng rất cao, 36.932 IU/mL. Số lượng các tế bào lympho dưới nhóm và tỷ lệ CD4/CD8 bình thường (Bảng 1). Sàng lọc căn nguyên dị ứng cho thấy trẻ mắc cảm với nhiều loại dị nguyên đường hô hấp và thức ăn. Xét nghiệm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus - HIV) bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết với enzyme (enzyme linked immunosorbent assay- ELISA) âm tính. Trẻ đã được làm tủy đồ, kết quả bình thường. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có hình ảnh kén khí ở phổi phải - nghi ngờ thứ phát sau viêm phổi, xét nghiệm dịch tỵ hầu không tìm thấy vi khuẩn. Kháng nguyên galactomanan âm tính, kháng thể *Aspergillus* IgM dương tính 133,5 U/ml, *Aspergillus* IgG âm tính.

Bảng 1. Công thức máu, chỉ số miễn dịch và xét nghiệm gen của bệnh nhân thứ nhất và các thành viên trong gia đình

Chỉ số	Bệnh nhân	Anh trai bệnh nhân	Bố bệnh nhân	Giá trị bình thường
Bạch cầu	36,5	8,0		5,7 - 9,9 x10 ⁹ /l
Bạch cầu trung tính (%)	12,54 (34,3)	3,49 (43,6)		2,8 - 6,3 x10 ⁹ /l
Bạch cầu lympho (%)	12,83 (35,2)	3,3 (41,3)		1,2 - 2,7 x10 ⁹ /l
Bạch cầu ái toan (%)	5,32 (14,6%)	0,56 (6,9)		0,3 - 0,9 x 10 ⁹ /l
Hồng cầu	4,61	4,71	Chưa làm	3,85 - 4,75 x10 ¹² /l
Tiểu cầu	590	267		140 - 440 x10 ⁹ /l
Kháng thể IgA	0,67	1,31		0,14- 1,59 g/l
Kháng thể IgM	2,61	2,34		0,43 - 2,07 g/l
Kháng thể IgG	18,73	19,81		3,45 - 12,36 g/l
Kháng thể IgE	36932	24833		0 - 170 IU/mL

Chỉ số	Bệnh nhân	Anh trai bệnh nhân	Bố bệnh nhân	Giá trị bình thường
Xét nghiệm dị nguyên	Lòng trắng trứng, tôm, lúa mạch, đậu nành, mặt bụi nhà	Chưa làm		Âm tính
Aspergillus IgM	133,5	114,8		< 50 U/ml
CRP	57,28	20,12		< 6 mg/l
CD3+ (%)	4978,33 (60,31)	2797,63 (79,48)	Chưa làm	1400 - 3700 tế bào/ μ l
CD4+ (%)	2946,85 (35,70)	1315,17 (37,36)		700 - 2200 tế bào/ μ l
CD8+ (%)	2012,21 (24,38)	1292,92 (36,73)		370 - 1100 tế bào/ μ l
CD19+ (%)	2256,31 (27,33)	548,31 (15,58)		270 - 860 tế bào/ μ l
CD56+ (%)	987,64 (11,96)	170,2 (4,84)		100 - 480 tế bào/ μ l
Đột biến gen	Dị hợp tử c.172C>T (p.His58Tyr) gen <i>STAT3</i>	Dị hợp tử c.172C>T (p.His58Tyr) gen <i>STAT3</i>	Dị hợp tử c.172C>T (p.His58Tyr) gen <i>STAT3</i>	

Dựa vào đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm miễn dịch, trẻ được làm xét nghiệm di truyền tìm thấy đột biến dị hợp tử c.172C>T (p.His58Tyr) ở gen *STAT3* trên NST 17 (Bảng 1). Chẩn đoán xác định trong trường hợp này là AD-HIES. Trẻ chưa có các bất thường hình thái vẹo cột sống, gãy xương và bất thường mạch máu. Khai thác tiền sử gia đình cho thấy bố được bác sỹ da liễu chẩn đoán viêm da cơ địa. Anh trai của trẻ được chẩn đoán viêm da cơ địa từ 2 tháng tuổi và thường xuyên bị nhọt ngoài da, viêm đường hô hấp từ khi còn nhỏ. Chúng tôi khuyến cáo gia đình cho anh trẻ đi kiểm tra. Khám lâm sàng cho thấy anh trai bị viêm tai giữa mạn tính, xét nghiệm máu có bạch cầu ái toan và nồng độ IgE cao. Xét nghiệm di truyền phát hiện đột biến gen *STAT3* ở bố và anh trai (Bảng 1). Trẻ được điều trị bằng kháng sinh vancomycin tĩnh mạch (60 mg/kg/ngày), triệu chứng bệnh cải thiện nhanh và ra viện sau 11 ngày. Bệnh nhân và anh trai tiếp tục điều trị ngoại trú bằng kháng sinh và thuốc chống nấm

dự phòng, được hướng dẫn chăm sóc viêm da cơ địa. Trong thời gian theo dõi, trẻ có thêm 2 lần viêm tai giữa do *Staphylococcus aureus* và *Pseudomonas aeruginosa* cần dùng kháng sinh đường tĩnh mạch.

Trường hợp 2

Trẻ trai 6 tuổi nhập viện vì sốt và viêm loét miệng. Khám lâm sàng thấy có một khối sùi lớn kích thước 2- 3cm ở môi trên, kèm theo nhiều tổn thương loét ngoài da ở môi, niêm mạc miệng và vùng cổ, gáy của bệnh nhân (Hình 2). Khám toàn thân cho thấy trẻ có tình trạng suy dinh dưỡng, chiều cao 107cm (<3rd) và cân nặng 14kg (10th-25th). Trẻ được bác sỹ nhi khoa chẩn đoán viêm da cơ địa từ nhỏ, thường xuyên bị viêm tai giữa, viêm da do *Staphylococcus aureus*. Tiền sử gia đình không có ai mắc bệnh lý giống trẻ. Công thức máu có bạch cầu tăng cao 50.270/mm³ (15,8% bạch cầu trung tính, 15,4% bạch cầu lympho) và tăng bạch cầu ái toan 33.070/mm³ (tỷ lệ 65,8%). Tùy đồ không tìm thấy tế bào ác tính. Các xét nghiệm ký sinh

trùng (giun đũa, giun lươn, sán lá gan, sán lá phổi...) đều âm tính. Xét nghiệm dịch từ khối sùi bằng kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase (PCR) tìm thấy virus herpes simplex (HSV). Kháng thể HSV IgG trong máu dương tính và HSV IgM âm tính. ELISA HIV âm tính. Trẻ được điều trị thuốc chống virus (acyclovir tĩnh mạch 500 mg/m² da/ lần, 3 lần/ngày) trong 3 tuần nhưng đáp ứng kém. Do đó, trẻ được xét nghiệm kiểm tra miễn dịch, kết quả cho thấy kháng thể IgE tăng cao 6303 IU/ml (≤ 90 IU/ml),

các kháng thể khác trong giới hạn bình thường (IgG: 11,22 g/L, IgM: 0,3 g/L và IgA: 5,82 g/L). Xét nghiệm căn nguyên dị ứng cho thấy trẻ mẫn cảm với đạm sữa bò, sữa dê, lòng trắng trứng, tôm, cua, thịt bò và các dị nguyên hô hấp (mạt nhà, lông chó, mèo). Số lượng tế bào lympho T và B bình thường. Gia đình trẻ không đồng ý xét nghiệm di truyền do không có kinh phí. Trẻ ra viện sau 2 tháng điều trị, khối sùi vùng môi nhỏ lại nhưng không hết hoàn toàn.



a. Khối sùi vùng môi trên và môi dưới b. Khối viêm vùng cổ c. Tồn thương viêm da d. Khối viêm vùng sau tai

Hình 2. Các tổn thương ngoài da của bệnh nhân thứ hai

(Hình ảnh đã được bố mẹ bệnh nhân đồng ý cung cấp).

- 2.a) Khối sùi lớn ở môi trên kích thước 2cm, kèm theo các khối sùi nhỏ 0,5 - 1cm ở môi trên và môi dưới, loét và chảy dịch nhiều. 2.b) Khối viêm 3 x 3cm, đỏ, nóng, ranh giới không rõ, ấn đau. 2.c) Trợt da, loét da nhiều vùng cổ, gáy có chảy dịch, xen kẽ vùng khô, đóng vảy. 2.d) Khối viêm 2 x 2cm, đỏ, ranh giới rõ, không di động, ấn đau


Sau 4 tháng, trẻ quay lại bệnh viện với các triệu chứng tương tự lần thứ nhất, kèm ho, khó thở và sốt. Xét nghiệm dịch từ nốt loét tìm thấy virus HSV bằng kỹ thuật PCR, X-quang phổi có hình ảnh viêm phổi kẽ và tìm thấy *Pneumocystis jirovecii* (PCP) trong dịch tỵ hầu. Trẻ được điều trị bằng acyclovir tĩnh mạch (500 mg/m² da/lần, 3 lần/ngày) và cotrimoxazol- trimethoprim uống (20mg trimethoprim/kg/ngày) trong 3 tuần. Tình trạng viêm phổi cải thiện. Trẻ được làm xét nghiệm di truyền, kết quả tìm thấy đột biến đồng hợp tử mất đoạn exon 2 - 11 trên gen DOCK8

ở NST 9. Bố và mẹ bệnh nhân đều mang một đột biến dị hợp tử tương tự. Bệnh nhân được chẩn đoán AR-HIES. Trẻ ra viện sau 1 tháng và tiếp tục điều trị ngoại trú với thuốc kháng sinh, acyclovir, thuốc chống nấm dự phòng.

Trong thời gian tiếp theo, trẻ thường xuyên phải nhập viện do viêm da, ap-xe da vùng cổ và vùng tai, viêm tai giữa, chảy mủ tai (Hình 3). Các căn nguyên gây nhiễm trùng trong các đợt tiếp theo là HSV, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae* (HI), nhiễm trùng cơ hội do

cytomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV). Trẻ đáp ứng kém điều trị kháng sinh, acyclovir tĩnh mạch, truyền immunoglobulin.

Chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu được đặt ra với trường hợp này nhưng không tìm thấy người cho phù hợp.



Theo dõi suy giảm miễn dịch bẩm sinh	Viêm phổi do PCP Đột biến gen DOCK8	Viêm loét ống tai ngoài, sụn vành tai, áp-xe môi HSV (+)	Viêm loét ống tai ngoài, sụn vành tai HSV (+) Tụ cầu vàng CMV (+)	Viêm loét ống tai ngoài, sụn vành tai, áp-xe môi HSV (+) CMV (+)	Viêm loét ống tai ngoài, sụn vành tai tái diễn Viêm phổi do HI HSV (+) Tụ cầu vàng (+) Acinetobacter baumannii (+) CMV (+), EBV(+)
--------------------------------------	--	--	--	---	--

Hình 3. Các đợt nhiễm trùng và căn nguyên vi sinh của bệnh nhân thứ hai

III. BÀN LUẬN

Hội chứng tăng IgE (HIES) là bệnh rối loạn miễn dịch nguyên phát có thể xuất hiện ngay trong giai đoạn sơ sinh.¹⁻³ Hai thể HIES đã được xác định với cơ chế bệnh sinh, triệu chứng lâm sàng, tiên lượng khác nhau. HIES đặc trưng bởi cả triệu chứng của hệ miễn dịch và ngoài hệ miễn dịch.^{6,7} Rối loạn miễn dịch thường gặp là viêm da cơ địa, áp-xe da và nhiễm trùng hô hấp tái diễn, nhiễm nấm xâm lấn, tăng bạch cầu ái toan và IgE trong huyết thanh.^{1,2} Biểu hiện ngoài hệ miễn dịch gồm bất thường về hộp sọ, cơ xương, răng và mạch máu.¹ Người lớn và trẻ lớn mắc HIES thường có khuôn mặt không đối xứng, trán dô, mũi rộng, mắt sâu, da mặt thô ráp và tồn tại đồng thời cả răng sữa và răng vĩnh viễn.¹ Tuy nhiên, ở trẻ em mắc HIES, các bất thường về hộp sọ và mạch máu, hoặc khối u ác tính thường hiếm gặp và xuất hiện dần theo thời gian.²⁻⁴ Viêm phổi do nấm có thể là nguyên nhân gây tử vong ở trẻ em HIES.⁸ Các biểu hiện ngoài da là triệu chứng có giá trị chẩn đoán sớm HIES, đặc biệt ở những trẻ có IgE huyết thanh tăng cao và nhiễm trùng hô hấp tái

phát.^{1,2,8} HIES làm tăng nguy cơ mắc các nhiễm trùng hô hấp nặng tái phát, viêm phổi và các bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống, viêm da cơ và viêm cầu thận màng.^{1,2}

Bệnh nhân AD-HIES thường gặp viêm da cơ địa, áp-xe da tái phát và viêm phổi tái phát dẫn đến hình thành các nang phổi.⁴ Xét nghiệm của bệnh nhân AD-HIES đặc trưng với nồng độ IgE huyết thanh tăng cao, IgG huyết thanh tăng và tế bào Th17 thấp.⁴ Cơ chế bệnh sinh gây tăng IgE trong AD-HIES chưa được hiểu rõ. IgE tăng cao gợi ý đột biến *STAT3*, nhưng IgE bình thường không loại trừ chẩn đoán này, đặc biệt ở trẻ sơ sinh và trẻ em.⁷ 90% trẻ AD-HIES thường xuyên mắc viêm phổi, có thể dẫn đến giãn phế quản và nang phổi.^{1,2} Trong giai đoạn thiếu niên, trẻ thường gặp các biểu hiện ngoài hệ miễn dịch ảnh hưởng đến mô liên kết, răng và xương như gãy xương tái phát, tồn tại đồng thời răng sữa và răng vĩnh viễn, bất thường về hộp sọ và bộ mặt bất thường đặc trưng.^{1,4}

Khác với AD-HIES, trẻ AR-HIES hiếm khi có bất thường về xương hoặc nang phổi.^{3,5} Viêm da cơ địa, nguy cơ mắc các bệnh dị ứng như dị

ứng thức ăn, hen phế quản là biểu hiện thường gặp ở trẻ AR-HIES.³ Dị ứng thức ăn nặng và sốc phản vệ đe dọa tính mạng có thể gặp ở nhóm trẻ này.³ Trẻ thường xuyên nhiễm virus như virus HSV, u nhú và u mềm lây, nhiễm trùng đường hô hấp và nhiễm nấm.³ Nguy cơ mắc các bệnh ung thư, đặc biệt ung thư máu, ung thư biểu mô tăng ở trẻ AR-HIES.^{1,2} Nguyên nhân gây tử vong thường gặp ở những trẻ này là các bệnh nhiễm trùng ngoài da, nhiễm trùng đường hô hấp và ung thư. Xét nghiệm của bệnh nhân AR-HIES đặc trưng với số lượng bạch cầu ái toan và nồng độ IgE huyết thanh tăng cao, số lượng tế bào lympho T thấp, IgM thấp.⁴

Chẩn đoán xác định HIES dựa vào nhiều yếu tố như các triệu chứng lâm sàng, tiền sử, các bất thường hình thể, nhiễm trùng tái diễn và xét nghiệm máu có tăng bạch cầu ái toan và IgE.^{1,2,3} Tuy nhiên cần lưu ý tăng bạch cầu ái toan và IgE có thể gặp trong một số rối loạn miễn dịch khác như hội chứng Wiskott- Aldrich, hội chứng Omenn...; đồng thời bạch cầu ái toan, IgE bình thường không loại trừ chẩn đoán.¹ Hệ thống tính điểm bao gồm các tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm do Grimbacher đề xuất đã được Viện Y tế Quốc gia Hoa kỳ chấp nhận trong sàng lọc bệnh nhân nghi ngờ HIES.⁶⁻⁸ Tuy nhiên, hệ thống tính điểm này hạn chế trong chẩn đoán sớm HIES ở trẻ em, do chúng bao gồm cả những tiêu chí về hình thể và tổn thương các cơ quan thường xuất hiện muộn ở giai đoạn trưởng thành.⁷ Do đó, các hệ thống chấm điểm hiện có có thể không hiệu quả ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Điều này cho thấy các triệu chứng lâm sàng có thể hữu ích cho việc sàng lọc nhưng không đủ để chẩn đoán xác định, do đó cần xét nghiệm miễn dịch và di truyền nếu nghi ngờ HIES.

Hiện nay, điều trị bệnh nhân HIES bao gồm dự phòng virus và vi khuẩn, liệu pháp thay thế immunoglobulin và ghép tế bào gốc tạo máu.⁹⁻¹² Chiến lược điều trị cho HIES tập

trung chủ yếu vào việc dự phòng và điều trị triệt để các đợt nhiễm trùng.⁹ Dự phòng kháng sinh trimethoprim-sulfamethoxazol và/hoặc amoxicillin, thuốc chống nấm itraconazol có thể ngăn ngừa các đợt nhiễm trùng nghiêm trọng và tổn thương phổi.⁹ Immunoglobulin tĩnh mạch có thể làm giảm các đợt nhiễm trùng ở trẻ HIES.⁹ Vai trò của ghép tế bào gốc tạo máu trong điều trị HIES vẫn còn tranh cãi. Ghép tế bào gốc tạo máu được chỉ định cho các thể HIES, tỷ lệ thành công cao nếu ghép trước khi bệnh tiến triển. Tuy nhiên, có rất ít thông tin về kết quả lâu dài của ghép tế bào gốc tạo máu trên bệnh nhân HIES, đồng thời các báo cáo cho thấy kết quả ghép thành công ở bệnh nhân AD-HIES cao hơn các loại HIES khác.⁹⁻¹¹ Mặt khác, chỉ định ghép tế bào gốc còn hạn chế do khó khăn trong việc tìm người hiến phù hợp, biến chứng trong ghép có thể gây tử vong và chi phí điều trị cao. Gần đây, một số kháng thể đơn dòng tái tổ hợp (omalizumab, dupilumab) bắt đầu được sử dụng trong điều trị HIES ở người lớn cho thấy có hiệu quả tốt.^{11,12}

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng tăng IgE là một rối loạn miễn dịch hiếm gặp với nhiều kiểu hình, kiểu gen đa dạng và dễ nhầm lẫn với các bệnh khác. Trẻ HIES có nguy cơ tử vong do nhiễm trùng và bệnh ác tính, do đó việc chẩn đoán và điều trị sớm là cần thiết. Những hiểu biết mới về di truyền và miễn dịch mang lại các phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh nhân HIES, bao gồm cả ghép tế bào gốc tạo máu và liệu pháp gen.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gharehzadehshirazi A, Amini A, Rezaei N. Hyper IgE syndromes: A clinical approach. *Clin Immunol.* 2022; 237: 108988. doi:10.1016/j.clim.2022.108988.
2. Gracci S, Novelli T, D'Elisio S, Bernardini R, Peroni D. Hyper IgE Syndromes. *Curr*

Pediatr Rev. 2024; 20(3): 253-264. doi:10.2174/1573396320666230912103124.

3. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol.* 2019; 97(4): 368-379. doi:10.1111/imcb.12209.

4. Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 Hyper-IgE Syndrome-an Update and Unanswered Questions. *J Clin Immunol.* 2021; 41(5): 864-880. doi:10.1007/s10875-021-01051-1.

5. Biggs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clin Immunol.* 2017; 181: 75-82. doi:10.1016/j.clim.2017.06.003.

6. 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 [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov; 126(5): 1015]. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(3): 611-7.e1. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.029.

7. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(6): 228. Published 2012 Nov 30. doi:10.1186/ar4069.

8. Duréault A, Tcherakian C, Poiree S, et al. Spectrum of Pulmonary Aspergillosis in Hyper-IgE Syndrome with Autosomal-Dominant STAT3 Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(6): 1986-1995.e3. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.041.

9. 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.* 2021; 41(5): 934-943. doi:10.1007/s10875-021-00971-2.

10. Oikonomopoulou C, Goussetis E. Autosomal dominant hyper-IgE syndrome: When hematopoietic stem cell transplantation should be considered?. *Pediatr Transplant.* 2020; 24(5):e13699. doi:10.1111/ptr.13699.

11. Staudacher O, Krüger R, Kölsch U, et al. Relieving job: Dupilumab in autosomal dominant STAT3 hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10(1): 349-351.e1. doi:10.1016/j.jaip.2021.08.042.

12. Lan J, Zhang Y, Song M, et al. Omalizumab for STAT3 Hyper-IgE Syndromes in Adulthood: A Case Report and Literature Review. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 835257. Published 2022 May 4. doi:10.3389/fmed.2022.835257.

Summary

HYPER IGE SYNDROME IN CHILDREN: CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

Hyper-immunoglobulin E syndromes (HIES) include compound primary immunodeficiency due to various monogenic pathologies and nonimmunological abnormalities. Depending on the autosomal dominant or recessive inheritance, HIES patients have different clinical manifestations, but they are characterized by eczema, susceptibility to infections, distinctive facial appearance, retention of deciduous teeth, cyst-forming pneumonias, and skeletal abnormalities with extremely high serum IgE levels and eosinophilia. Diagnosis is still a challenge, especially in the early stages of life, it is difficult to distinguish from other diseases such as atopic dermatitis. We describe two pediatric patients diagnosed with HIES due to dominant mutations in the signaling and activator of transcription 3 (STAT3) gene and recessive mutations in the dedicator of Cytokines 8 (DOCK8) gene, thereby analyzing the differences in clinical features, diagnostic approaches, and genetic properties in the two groups of mutations causing HIES.

Keywords: Atopic dermatitis, DOCK8, hyper immunoglobulin E, inborn error immunity, STAT3.