

EDITORIAL

HIPERIMUNOGLOBULINEMIA E, DOENÇAS PARASITÁRIAS E INFECÇÃO ESTAFILOCÓCICA

A síndrome que acompanha a hiperimmunoglobulinemia E (hiper-IgE), como descrita originalmente por Buckley e cols² em 1972, consistia de susceptibilidade aumentada a infecções, particularmente por estafilococos, e níveis séricos de IgE extremamente elevados (> 2000ng/ml). Demonstrou-se a seguir que estes indivíduos também apresentavam deficiência na quimiotaxia neutrofílica. A partir daí, descreveram-se síndromes similares que associavam hiper-IgE e manifestações atópicas.

O sobrenadante de cultura de células T, retiradas de pacientes com atopia grave e de pacientes com doenças parasitárias, induz a produção de IgE *in vitro*. A IgE de indivíduos com verminoses pode causar danos graves ao hospedeiro ao estimular mastócitos a secretarem mediadores tóxicos. A ruptura de cistos hidáticos pode provocar choque anafilático. Ataques asmáticos ocorrem em infecções por *Toxocara canis* e na eosinofilia pulmonar tropical da filariose. Note-se que, fatores solúveis derivados de células T de indivíduos não-atópicos suprime os sintomas e sinais mediados por IgE.

A associação entre atopia e infecção tem sido objeto de vários estudos. Bactérias patogênicas colonizam a pele de indivíduos com dermatite atópica. Por exemplo, o *Staphylococcus aureus*, encontrado em 5% dos indivíduos normais, pode ser isolado da pele em mais de 90% dos pacientes com dermatite atópica.

As doenças parasitárias e as crises alérgicas apresentam características comuns. Na esquistossomose aguda há um estado de hipersensibilidade que é anunciado por manifestações cutâneas pruriginosas (dermatite cercariana, angioedema, urticária) e alterações laboratoriais (eosinofilia e hiper-IgE sérica), entre outras.

Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Endereço para correspondência: Prof. José Roberto Lambertucci. Av. Alfredo Balena, 190, 30130-100 Belo Horizonte, MG, Brasil.

Recebido para publicação em 27/05/96.

HYPERIMMUNOGLOBULINEMIA E, PARASITIC DISEASES AND STAPHYLOCOCCAL INFECTION

The hyperimmunoglobulin E (hyper-IgE) syndrome as originally described by Buckley et al² in 1972 consisted of undue susceptibility to infection, particularly with staphylococci, and extremely high serum IgE levels (2000ng/ml). It was subsequently shown that patients with this disorder also have a neutrophil granulocyte chemotactic defect. Since then a variety of allied syndromes have been recorded in which the common feature is the high serum IgE level frequently in association with atopic disorders.

Supernatants from T cells derived from patients with severe atopy and parasitic diseases induce IgE production *in vitro*. The IgE of worm infections can have severe effects on the host due to release of mast-cell mediators. Anaphylactic shock may occur when a hydatid cyst ruptures. Asthma-like reactions occur in *Toxocara canis* infections, and in tropical pulmonary eosinophilia when filarial worms migrate through the lungs. In contrast, soluble factors from T cells of normal nonatopic individuals suppress the IgE response.

The association of infection and atopy has been the subject of many investigations. Clearly, patients with atopic dermatitis have high rates of colonizations by pathogenic bacteria. For example, *Staphylococcus aureus*, found in 5% of normal control subjects, can be isolated from affected skin in more than 90% of atopic dermatitis patients.

Parasitic diseases show some features of allergic flares. In acute schistosomiasis there is a hypersensitivity state heralded by itchy cutaneous manifestations (cercarial dermatitis, angioedema, urticaria) and laboratory data (eosinophilia and high serum IgE levels), among others.

More recent work focuses on involvement of subpopulations of helper T cells (Th), distinguished on the basis of their cytokine secretion. In mice, a clear dichotomy has been described between Th1 cells, which secrete primarily IL-2 and Gamma-interferon, and Th2 cells, which secrete mostly interleukin 4 (IL-4) and IL-5. The latter promote eosinophil proliferation and IgE production — two hallmarks of allergy. By binding to mast cells, IgE triggers release of mediators (histamine,

Estudos recentes identificam subpopulações de células T auxiliares (Ta) baseando-se nos tipos de citocinas secretadas pelos linfócitos. Em camundongos, há uma dicotomia entre as células Ta1, que secretam interleucina-2 (IL-2) e gama-interferon, e as células Ta2 que secretam principalmente IL-4 e IL-5. As duas últimas interleucinas promovem a proliferação de eosinófilos e a produção de IgE — dois sinalizadores e efetores destacados da alergia. A IgE, ao ligar-se a mastócitos, desencadeia a liberação de mediadores (histamina e leucotrienos) que produzem prurido. As citocinas secretadas por cada subpopulação de células auxiliares exercem efeito retroativo positivo na sua própria subpopulação e inibem os linfócitos da subpopulação oposta.

Não são conhecidas as bases fisiopatológicas do defeito na quimiotaxia neutrofílica observado na síndrome de hiper-IgE mas sugere-se que a histamina apresenta efeito inibitório sobre a quimiotaxia neutrofílica.

Lambertucci e cols⁷ descreveram os casos de duas crianças com piodermites e esquistossomose aguda que desenvolveram múltiplos abscessos piogênicos do fígado por *Staphylococcus aureus*. Os abscessos hepáticos também desenvolveram-se no modelo murino da esquistossomose, quando camundongos com esquistossomose foram infectados com a bactéria 60 dias após receberem cercárias de *S. mansoni*. Recentemente, Teixeira e cols¹⁴ confirmaram e estenderam as observações anteriores.

Os níveis séricos de IgE não foram mensurados em nossos pacientes mas Hiatt e cols⁶ mostraram que, em todos os 26 pacientes com esquistossomose aguda estudados por eles, havia aumento de IgE no soro, às vezes com valores extremos (5000ng/ml). Há na literatura relatos da associação de infecções recorrentes causadas por *Staphylococcus aureus* e altos níveis séricos de IgE (com ou sem deficiência na quimiotaxia neutrofílica)⁴⁻⁴. Síndromes semelhantes a hiper-IgE foram descritas no decurso de linfomas¹⁰, ictiose¹³, imunodeficiência combinada grave¹ e síndrome da imunodeficiência adquirida^{8,9}.

Merece destaque a observação de que durante a evolução da esquistossomose mansoni experimental em camundongos há uma mudança no perfil das citocinas secretadas; no início há predomínio Ta1 e, a seguir, intensifica-se e prevalece Ta2 que atinge o acme com o início da postura de ovos (i.e., esquistossomose aguda)⁵. Achados similares, parece, foram confirmados para o homem¹⁵.

leukotrienes) associated with pruritus. The cytokines secreted by each helper T cell subpopulation exert positive feedback on their own subpopulation while inhibiting the opposing subpopulation.

The pathogenetic basis for the neutrophil chemotactic defect in the hiper-IgE syndrome has not been established but it has been suggested that it may be due to an inhibitory effect of histamine on neutrophil chemotaxis.

Lambertucci et al⁷ described two children with skin pustules and acute schistosomiasis who also developed multiple pyogenic liver abscesses caused by *Staphylococcus aureus*. Liver abscesses were duplicated in the murine model of schistosomiasis when mice were injected with the bacteria 60 days after receiving cercariae of *S. mansoni*. More recently, Teixeira et al¹⁴ have confirmed and extended our initial findings.

In our patients, serum levels of immunoglobulin E were not measured but Hiatt et al⁶ showed that, in all their 26 patients with acute schistosomiasis, serum IgE levels were elevated, at times to a marked degree (5000ng/ml). The literature contains several reports of recurrent infections caused by *Staphylococcus aureus* (with and without defects in neutrophil chemotaxis) in the presence of high IgE levels³⁻⁴. Hyper-IgE syndromes have been reported in patients with lymphoma¹⁰, ichthyosis¹³, severe combined immunodeficiency¹, and the acquired immunodeficiency syndrome^{8,9}.

It is of interest that studies in experimental murine schistosomiasis have shown that infection with *Schistosoma mansoni* leads to a switch in cytokine secretion from a Th 1- to Th 2- dominated response that peaks at the time of egg deposition (i.e., acute schistosomiasis)⁵. Similar findings have apparently been confirmed for humans¹⁵.

Summing up, patients with acute schistosomiasis and high serum IgE levels would be predisposed to skin infections with staphylococci. Skin pustules (furuncles) represent the reservoir for *Staphylococcus aureus* and give rise to bacteremia. The bacteria would settle in the necrotic-exudative granulomata distributed in the liver during the initial phase of schistosomiasis and such environment facilitates the formation of pyogenic abscesses.

The pathogenetic mechanisms outlined above may help to better understand the association of acute schistosomiasis and pyogenic liver abscesses caused by *Staphylococcus aureus*.

Em resumo, pacientes com esquistossomose aguda e altos níveis séricos de IgE estariam mais predispostos a infecções cutâneas por estafilococos. Os furúnculos servem de reservatórios para o *Staphylococcus aureus* e tornam-se focos de onde bacteriemias se originam. Quando as bactérias circulam pelo fígado depositam-se nos granulomas necrótico-exsudativos, característicos da fase aguda, multiplicam-se, e formam os abscessos piogênicos.

Os mecanismos patogênicos descritos acima podem ajudar a entender melhor a associação entre esquistossomose aguda e abscesso piogênico do fígado causado por estafilococos.

As larvas migrantes de outras doenças parasitárias (*Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara canis*) também têm sido responsabilizadas como fatores predisponentes para o desenvolvimento de abscessos hepáticos¹². Mecanismos fisiopatológicos semelhantes podem estar envolvidos nestes casos¹¹.

Migrating larvae of other parasitic diseases (*Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara canis*) have also been suggested as facilitating factor in the genesis of pyogenic liver abscesses¹². Similar pathogenetic mechanisms may be operating on these cases¹¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck B, Friis B, Hellmann C, Karup PR, Valerius NH. Severe combined immunodeficiency associated with hyperimmunoglobulin E, eosinophilia and impaired neutrophil chemotaxis. Acta Paediatrica Scandinavica 69:797-799, 1980.
2. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. Pediatrics 49:59-70, 1972.
3. Church JA, Frenkel R, Wright DG, Bellanti JA. T lymphocyte dysfunction, hyperimmunoglobulin E, recurrent bacterial infections, and defective neutrophil chemotaxis in a Negro child. Journal of Pediatrics 88:982-984, 1976.
4. Donabedian H, Gallin JL. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Jobs) syndrome. Medicine 62:195-208, 1983.
5. Grzych JM, Pearce E, Cheever A, Caulada ZA, Caspar P, Heiny S, Lewis F, Sher A. Egg deposition is a major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine schistosomiasis mansoni. The Journal of Immunology 146:1322-1327, 1991.
6. Hiatt RA, Sotomayor ZR, Sanchez G, Zambrana M, Knight WB. Factors in the pathogenesis of acute schistosomiasis mansoni. Journal of Infectious Diseases 139:659-666, 1979.
7. Lambertucci JR, Teixeira R, Navarro MMM, Coelho PMZ, Ferreira MD. Liver abscess and schistosomiasis. A new association. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 23:239-249, 1990.
8. Lin RY. Chronic diffuse dermatitis and hyper-IgE in HIV infection. Acta Dermatologica Venereologica 68:486-491, 1988.
9. Lucey DR, Zajac RA, Melcher GP, Butzin CA, Boswell RN. Serum IgE levels in 622 persons with human immunodeficiency virus infection: IgE elevation with marked depletion of CD4+ T-cells. AIDS Research and Human Retrovirus 6:427-429, 1990.
10. Merten DF, Buckley RH, Pratt PC, Effmann EL, Grossman H. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: radiographic observations. Radiology 132:71-75, 1979.
11. Mahanty S, Abrams JS, King CL, Limaye AP, Nutman TB. Parallel regulation of IL-4 and IL-5 in human helminth infections. The Journal of Immunology 148:3567-3571, 1992.
12. Musso C, Pereira FEL, Castelo JS. Abscesso piogênico do fígado em crianças: estudo anatomo-patológico de 32 casos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 29 (supl. D):245, 1996.
13. Pincus SH, Thomas JT, Clark RA, Ochs HD. Defective neutrophil chemotaxis with variant ichthyosis, hyperimmunoglobulin E and recurrent infections. Journal of Pediatrics 87:908-911, 1975.
14. Teixeira R, Ferreira MD, Coelho PMZ, Brasileiro Filho G, Azevedo Junior G, Lambertucci JR. Pyogenic liver

abscesses and acute schistosomiasis mansoni: report on 3 cases and experimental study. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 90:1996.

15. Williams ME, Montenegro S, Domingues ALC, Wynn TA, Teixeira K, Mahanty S, Coutinho A, Sher A. Leukocytes of

patients with *Schistosoma mansoni* respond with a Th2 pattern of cytokine production to mitogen or egg antigens but with a Th0 pattern to worm antigens. Journal of Infectious Diseases 170:946-954, 1994.

J. Roberto Lambertucci

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG