

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/14781>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

- ⁴ Meer J van der. Profylaxe van postoperatieve trombose. Ned Tijdschr Geneesk 1976; 120: 151-3.
- ⁵ Loeliger EA. Tromboseproylaxe met coumarine, lage doses heparine, dextran en trombocytenuitremmende middelen. Ned Tijdschr Geneesk 1977; 121: 1748-54.
- ⁶ Griffin JH, Evert B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 1980; 68: 1370-3.
- ⁷ Seligsohn U, Berger A, Aben SM, et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. N Engl J Med 1984; 310: 559-62.
- ⁸ Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. Br Med J 1976; 910-2.
- ⁹ Crandon AJ, Peel KR, Anderson JA, et al. Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis: selective use of low-dose heparin in high-risk patients. Br Med J 1980; 345-7.
- ¹⁰ Lowe GDO, McArdle BM, Carter DC, et al. Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery. Lancet 1982; i: 409-12.
- ¹¹ Veth G. Het voorkomen van postoperatieve trombose. Utrecht, 1982. Proefschrift.
- ¹² Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. N Engl J Med 1983; 309: 954-8.
- ¹³ Sagar S, Massay J, Sanderson JM. Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. Br Med J 1975; 257-9.
- ¹⁴ Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, et al. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Lancet 1977; i: 567-9.
- ¹⁵ Kill J, Axelsen F, Kill J, et al. Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose heparin. Lancet 1978; i: 1115-6.
- ¹⁶ Kakkar VV, Djazaeri B, Fok J, et al. Low-molecular weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. Br Med J 1982; 284: 375-9.
- ¹⁷ Henny ChP, Cate JW ten, Bronswijk H van, et al. Use of a new heparinoid as anticoagulant during acute haemodialysis of patients with bleeding complications. Lancet 1983; i: 890-3.
- ¹⁸ Geloven FJM van. Postoperatieve tromboseproylaxe. Utrecht, 1976. Proefschrift.
- ¹⁹ Vroonhoven Th van. Preventie van postoperatieve diepe veneuze trombose. Rotterdam, 1974. Proefschrift.
- ²⁰ Feuth JDM. Tromboseproylaxe in de heelkunde. Leiden 1983. Proefschrift.
- ²¹ Linden DL van der. Het voorkomen van postoperatieve diepe veneuze trombose. Nijmegen, 1975. Proefschrift.
- ²² Roos J. Trombosepreventie bij chirurgische patiënten. Ned Tijdschr Geneesk 1970; 114: 1828-33.
- ²³ Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. N Engl J Med 1983; 308: 800-5.
- ²⁴ Clagett GP, Schneider P, Rosoff CB, Salzman EW. The influence of aspirin on postoperative platelet kinetics and venous thrombosis. Surgery 1975; 77: 61.
- ²⁵ British Medical Research Council: Effect of aspirin on postoperative venous thrombosis. Lancet 1972; ii: 441.
- ²⁶ Nicolaidis AN, Fernandes E, Fernandes J, et al. Intermittent segmental pneumatic compression of the legs in the prevention of venous stasis and postoperative deep venous thrombosis. Surgery 1980; 87: 69-76.
- ²⁷ Moser G, Krähenbühl B, Barrouel R, et al. Mechanical versus pharmacologic prevention of deep venous thrombosis. Surg Gynecol Obstet 1981; 152: 448-50.
- ²⁸ Buttermann G, Theisinger W, Oechsler H, et al. Untersuchungen über die postoperative Thromboembolieproylaxe nach einem neuen medikamentösen Behandlungsprinzip. Dtsch Med Wochenschr 1975; 41: 2065-9.
- ²⁹ Hör G, Buttermann G, Theisinger W, et al. Prevention of postoperative thromboembolism by various treatments. Eur J Nucl Med 1976; 1: 197-203.
- ³⁰ Kopenhagen K, Wiechmann A, Frey E, et al. Klinisch-experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydroergotamin. Dtsch Med Wochenschr 1977; 102: 1374-9.
- ³¹ Sagar S, Stamatakis JD, Higgins AF. Efficacy of low-dose heparin in prevention of extensive deep-vein thrombosis in patients undergoing total-hip replacement. Lancet 1976; i: 1151-4.
- ³² Buttermann G, Theisinger W, Weidenbach A, et al. Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboembolieproylaxe. Med Klin 1977; 72: 1624-38.
- ³³ Kakkar VV, Stamatakis JD, Bentley PhG, et al. Prophylaxis for postoperative deep-vein thrombosis. JAMA 1979; 241: 39-42.
- ³⁴ Gruber UF, Saldeen T, Brokop T, et al. Incidences of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextraan 70 and low-dose heparin: an international multicentre study. Br Med J 1980; 69-72.
- ³⁵ Carter AE, Eban R. The prevention of postoperative deep venous thrombosis with dextraan 70. Br Med J 1973; 60: 681-3.
- ³⁶ Hirsh J, Genton E, Hull R. Venous thromboembolism. New York: Grune & Stratton, 1981.

Februari 1984 ontvangen
September 1984 voor publikatie aanvaard

OORSPRONKELIJKE STUKKEN

Het hyper-IgE-syndroom

J. Ph. G. KAAJAN⁽¹⁾, J. W. M. VAN DER MEER⁽²⁾, P. J. VAN DEN BROEK⁽²⁾, L. J. DOOREN⁽³⁾,
C. S. DE GRAAFF⁽¹⁾ EN R. VAN FURTH⁽²⁾

In 1966 beschreven Davis et al. de ziektegeschiedenissen van twee meisjes die vanaf kort na de geboorte leden aan recidiverende, „koude” stafylokokkenabcessen van de huid. Zij noemden het ziektebeeld het Job-syndroom en meenden dat er een stoornis in de afweer was waardoor een ongebruikelijke gevoeligheid voor stafylokokkeninfecties bestond.¹ Anderen vonden in het serum van twee jongens met een overeenkomstig ziektebeeld een sterk verhoogde concentratie immunoglobuline E (IgE).² Onder de naam hyper-IgE-syndroom is sindsdien een aantal patiënten

SAMENVATTING

Naar aanleiding van de ervaringen met 5 patiënten worden de klinische verschijnselen van het hyper-IgE-syndroom beschreven. De patiënten hebben vanaf kort na de geboorte eczematuze huidafwijkingen en recidiverende infecties, voornamelijk veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en tonen een verhoogde concentratie IgE in het serum.

De oorzaak van het syndroom is onbekend, evenals de pathogenese van het verhoogde IgE-gehalte van het serum en de verhoogde gevoeligheid voor infecties. De veronderstelde mechanismen die leiden tot afwijkende afweerreacties worden beschreven. De prognose wordt vooral bepaald door pulmonale complicaties. Een causale behandeling is vooralsnog onbekend.

Afdelingen ⁽¹⁾Longziekten, ⁽²⁾Infectieziekten en ⁽³⁾Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis, Leiden.

Correspondentie-adres: J. Ph. G. Kaajan, Academisch Ziekenhuis, afd. Longziekten, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

beschreven met eczematuze huidafwijkingen en ernstige recidiverende infecties van de huid, vaak ook van de luchtwegen en in sommige gevallen van de lymfeklieren, voornamelijk veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*. Bij enkele patiënten werden een zekere mate van mucocutane candidiasis,³ een onychomycose en chronische keratoconjunctivitis vastgesteld.

Aangezien wij menen dat het van belang is dat de medicus practicus dit ernstige, vrij zeldzame ziektebeeld herkent, beschrijven wij onze ervaringen met vijf patiënten.

Ziektegeschiedenissen

Het ziektebeloop bij de patiënten is samengevat in figuur 1, de bevindingen van het onderzoek in tabel 1. De ziektegeschiedenissen werden, behalve door eczeem, gekenmerkt door een groot aantal bacteriële infecties van de huid, de subcutis, de hogere en lagere luchtwegen en de lymfeklieren. Twee patiënten zijn overleden ten gevolge van pulmonale complicaties.

De ziektegeschiedenis van patiënt A, een meisje, zal meer uitgebreid worden besproken. Zij werd in 1963 als het tweede kind uit een gezin met 3 kinderen geboren. De moeder leed aan constitutioneel eczeem en bij een oudere broer werd een allergische rhinitis vastgesteld. Op de 7e dag na de geboorte ontstond eczeem van het gelaat dat zich later over het lichaam verspreidde; de elleboogsplooiën en de knieholten bleven daarbij gespaard. In de volgende acht jaar vond tienmaal incisie van een huidabsces plaats. Aansluitend ontstonden nog regelmatig paronychia's en andere huidinfecties. Er werd een wisselende, geringe eosinofilie vastgesteld. Huidtests voor kattehaar, huisstof, huidschilfers, *Haemophilus influenzae* en *Staphylococcus pneumoniae* waren positief. Wegens verdenking op constitutioneel eczeem met secundaire impetiginisatie werden langdurig lokale behandelingen toegepast zonder blijvende verbetering. Uit de huidafwijkingen werd regelmatig *Staphylococcus aureus* gekweekt. Toen patiënte 14 jaar was werd zij opgenomen wegens bronchitis (kweek: geen bacteriën). Een jaar later kreeg zij een langdurige wondinfectie na interne fixatie van een enkelfractuur. In aansluiting hieraan werd behandeling met co-trimoxazol ingesteld die leidde tot vermindering van de huidafwijkingen. Tussen het 15e en 17e jaar werd enkele keren een otitis externa lokaal behandeld. Op 17-jarige leeftijd werd bij immunologisch onderzoek in een universitaire dermatologische kliniek een sterk verhoogd IgE-gehalte van het serum vastgesteld (28.000 E/ml). Opnieuw werd de diagnose constitutioneel eczeem met secundaire impetiginisatie gesteld. Wegens een keratoconus onderging patiënte op 18-jarige leeftijd een corneatransplantatie van het linker oog. Een pneumonie van de linker long werd in oktober 1982 met antibiotica behandeld. In december werd patiënte elders opgenomen wegens een pneumonie van de linker onderkwab waarbij uit het sputum geen micro-organismen konden worden geïsoleerd. Ondanks behandeling met amoxicilline ontstond een longabsces, waarbij uit het bronchusspoelsel *H. influenzae* en een pneumokok konden worden geïsoleerd. Bij bronchografie werden later bronchiëctasieën aangetoond in de linker onderkwab en in de lingula (fig. 2). Patiënte werd overgeplaatst voor operatieve behandeling naar de afdeling Longziekten van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

Bij onderzoek werden aan de huid tientallen littekens en pustels in verschillende stadia van genezing gezien. Er waren wat grove gelaatstrekken met krabeffecten en korst-

TABEL 1. BEVINDINGEN BIJ 5 PATIËNTEN MET HET HYPER-IgE-SYNDROOM (+ = AANWEZIG; - = AFWEZIG)

	Patiënt				
	A	B	C	D	E
<i>Eczematuze huidafwijkingen</i>	+	+	+	+	+
<i>Plaats infecties</i>					
Huid en subcutis	+	+	+	+	+
Lymfeklieren	-	+	+	-	+
Oren	+	+	+	+	+
Bijholten	-	+	+	-	-
Ogen	+	-	+	-	-
Longen/pleura	+	+	-	+	+
Tandwortels	-	+	+	+	+
<i>Micro-organismen</i>					
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+	+
<i>Candida albicans</i>	+	-	+	+	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	+	-	+	-
Andere	+	+	+	+	+

vorming in beide neusopeningen (fig. 3). De stem was hees. Er waren aanwijzingen voor trommelstokvingers. Er bestond een thoracale scoliose met een convexe kromming naar rechts. De percussietoon over de longen was sonoor, de linker longgrens bewoog slecht. Het ademgeruis was normaal met links basaal expiratoire crepitaties. Röntgenonderzoek van de thorax toonde een scoliose convex naar rechts en infiltratieve afwijkingen van de linker onderkwab met perifeer in de long een dunwandige holte met een vloeistofspiegel (fig. 4). Longfunctie-onderzoek leverde een vrij ernstig restrictief verlies op met een vitale capaciteit van 2095 ml (normaal 3715 ml) en een één-secondewaarde van 1875 ml (normaal 3160 ml). Bij onderzoek door de KNO-arts bleek de linker stemband stil te staan.

De diagnose hyper-IgE-syndroom werd gesteld op grond van de ziektegeschiedenis, de fysionomie en de huidafwijkingen en van het sterk verhoogde IgE-gehalte van het serum. Wegens dreigende afstoting van het corneatransplantaat en infectie door *S. aureus* werd patiënte tijdelijk behandeld met corticosteroïden (lokaal) en cloxacilline (intraveneus). Uiteindelijk vond thoracotomie links plaats met resectie van de geschrompelde onderkwab en de lingula. Na de ingreep ontstond een empyeem waarbij uit de empyeemholte *H. influenzae* en *Staphylococcus epidermidis* werden gekweekt. Na intensieve behandeling met amoxicilline en cloxacilline intraveneus en intrapleuraal en dagelijks spoelen van het empyeem met een fysiologische zoutoplossing verliet patiënte in goede toestand het ziekenhuis. Tot op heden hebben zich geen ernstige infecties meer voorgedaan.

Aanvullend onderzoek. De resultaten van het specifieke laboratoriumonderzoek zijn samengevat in tabel 2. Bij 4 patiënten werd een geringe, maar niet steeds aanwezige eosinofilie (tot $0,96 \times 10^9/l$) vastgesteld.

De chemotaxis werd onderzocht door meting van de migratie van de granulocyten in een millipore filter onder invloed van caseïne (dr. D. Roos, Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam). Overeenkomstig de literatuur werd een normale tot soms licht gestoorde migratie gevonden.⁴⁻⁹ Het vermogen tot intracellulair doden van bacteriën werd onderzocht door het percentage levende, intracellu-

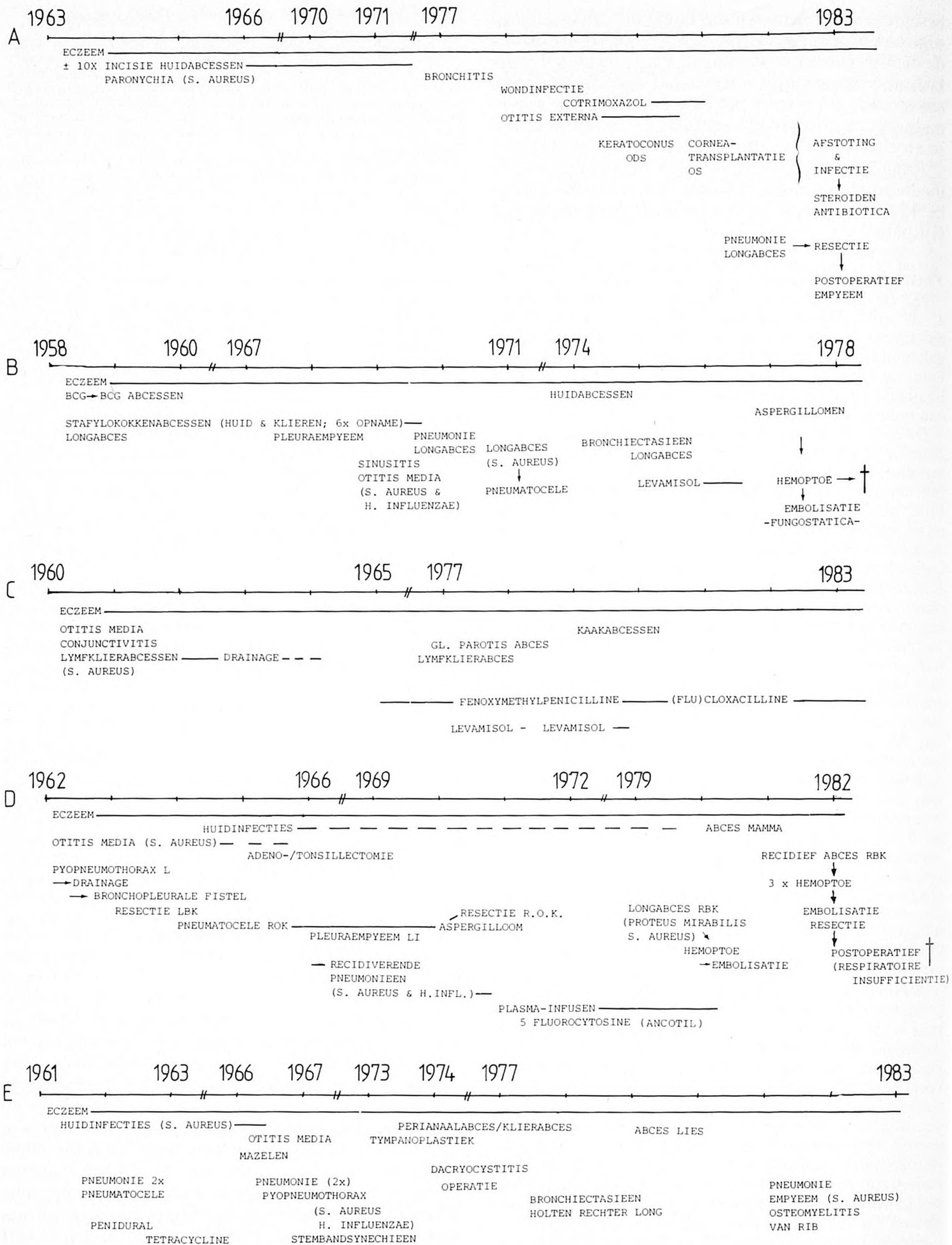


Fig. 1. Ziektebeloop bij de 5 patiënten (A-E) met hyper-IgE-syndroom.

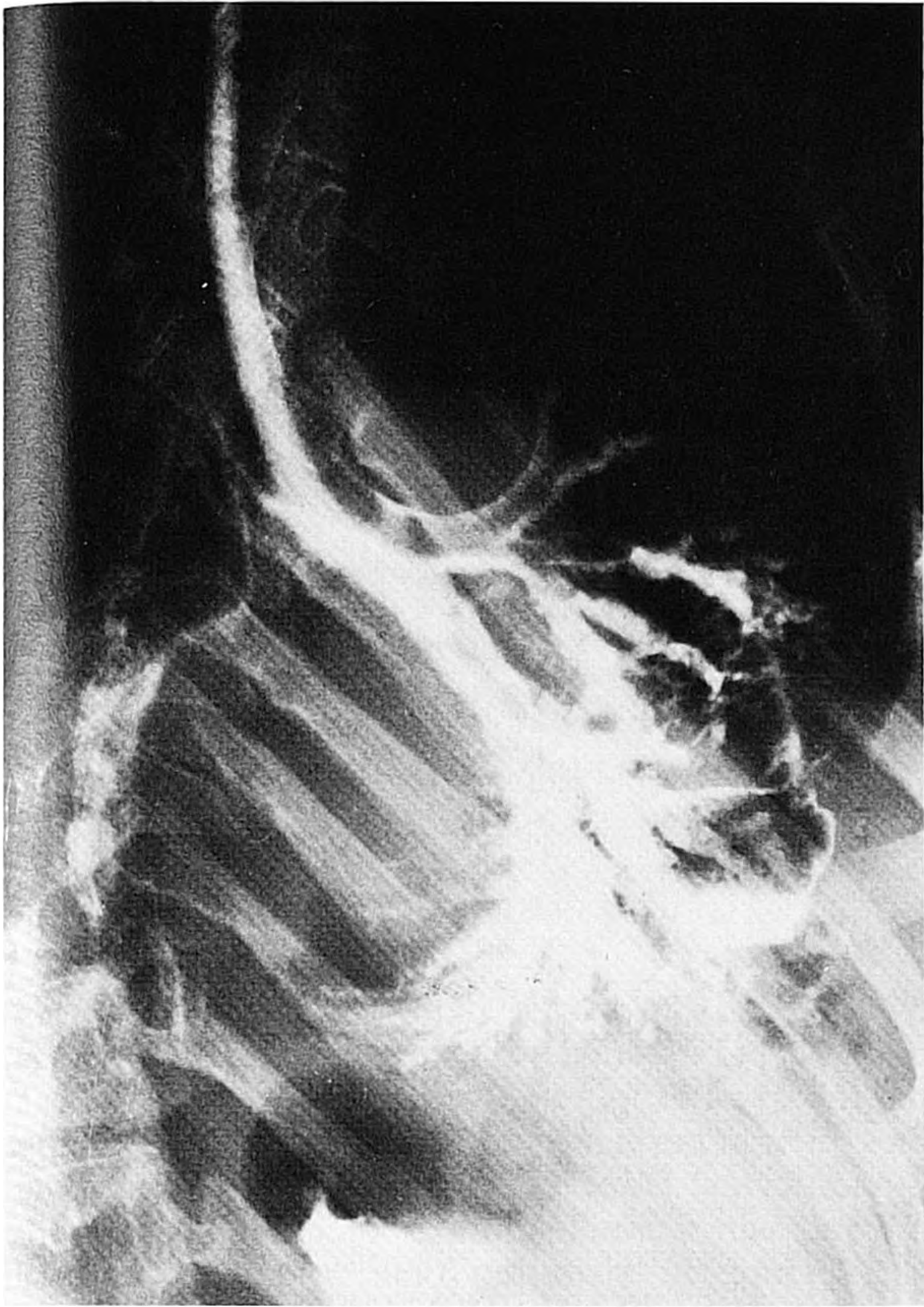


Fig. 2. Bronchogram van patiënte A in december 1982: bronchiëctasieën in linker onderkwab.

laire *S. aureus*-bacteriën in granulocyten in de tijd te bepalen.

De opsonisatie werd onderzocht door vergelijking met de fagocytose van *S. aureus*-bacteriën in het serum van de patiënt met een controleserum (dr.ir. P.C.J. Leijh, Laboratorium voor cellulaire immunologie, Academisch Ziekenhuis, Leiden).

De IgG-, IgA- en IgM-concentraties in het serum waren bij alle patiënten normaal, evenals de complementgehalten. Het totale IgE-gehalte werd bepaald door radio-immunologisch onderzoek en bij alle patiënten werd een extreem verhoogde waarde gemeten (Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam). Het percentage binding van specifiek IgE aan *S. aureus* werd gemeten met een gemodificeerde radio-allergologische test (RAST)¹⁰ (dr. K. Schopfer, Institut für Medizinische Mikrobiologie, St. Gallen, Zwitserland). Bij 4 patiënten werd een abnormaal verhoogde waarde vastgesteld.

De cellulaire immuniteit werd onderzocht door intracutane toediening van 5 „recall”-antigenen (bof, candida, tuberculine, Varidase en trichophyton) en dinitrochlorbenzeensensibilisatie bij patiënt A (dr. P.H. Vooren, Afdeling longinhalatie en allergie, Academisch Ziekenhuis, Leiden). Bij alle patiënten werd een vrijwel totale anergie vastgesteld als uiting van een gestoorde cellulaire immuniteit.

De lymfocytenfunctie in vitro was normaal.¹¹ Bij twee patiënten werden de aantallen T-helper- en T-suppressorlymfocyten bepaald met monoklonale antistoffen en een immunoperoxydasemethode.¹² Bij patiënte A bleek het aantal T₈ (suppressor) dragende lymfocyten sterk verlaagd te zijn bij een normaal aantal T₄ (helper) dragende lymfocyten waardoor de verhouding T₄/T₈ was verhoogd (dr. P.Th.A. Schellekens, Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam).

Beschouwing

De verschijnselen bij de beschreven patiënten komen overeen met de beschrijving van het ziektebeeld in de literatuur.⁹ Door Davis et al. werd gesproken van het Job-syndroom wegens het meelijwekkende uiterlijk van de patiënten, het vóórkomen van recidiverende huidinfecties en het ontstaan van abscessen.¹ Kenmerkend zijn bovendien de gedurende het gehele leven bestaande eczemateuze huidafwijkingen die vaak worden verward met een constitutioneel eczeem met secundaire impetiginisatie. De vele littekens van de huid zijn een gevolg van de recidiverende oppervlakkige infecties waarbij meestal *S. aureus* wordt geïsoleerd. Chronische mucocutane candidiasis wordt eveneens beschreven.^{3,9}

De ontstekingen van de huid en de subcutane lymfeklieren bij enkele patiënten leiden regelmatig tot de vorming van „koude” abscessen. Roodheid, zwelling en pijn staan hierbij niet op de voorgrond. In tegenstelling tot infecties door *S. aureus* bij syndromen die gepaard gaan met afwijkingen van de fagocyterende cellen (zoals de chronische granulomateuze ziekte),¹³ zijn de ontstekingen bij het hyper-IgE-syndroom grotendeels beperkt tot de huid, de slijm-

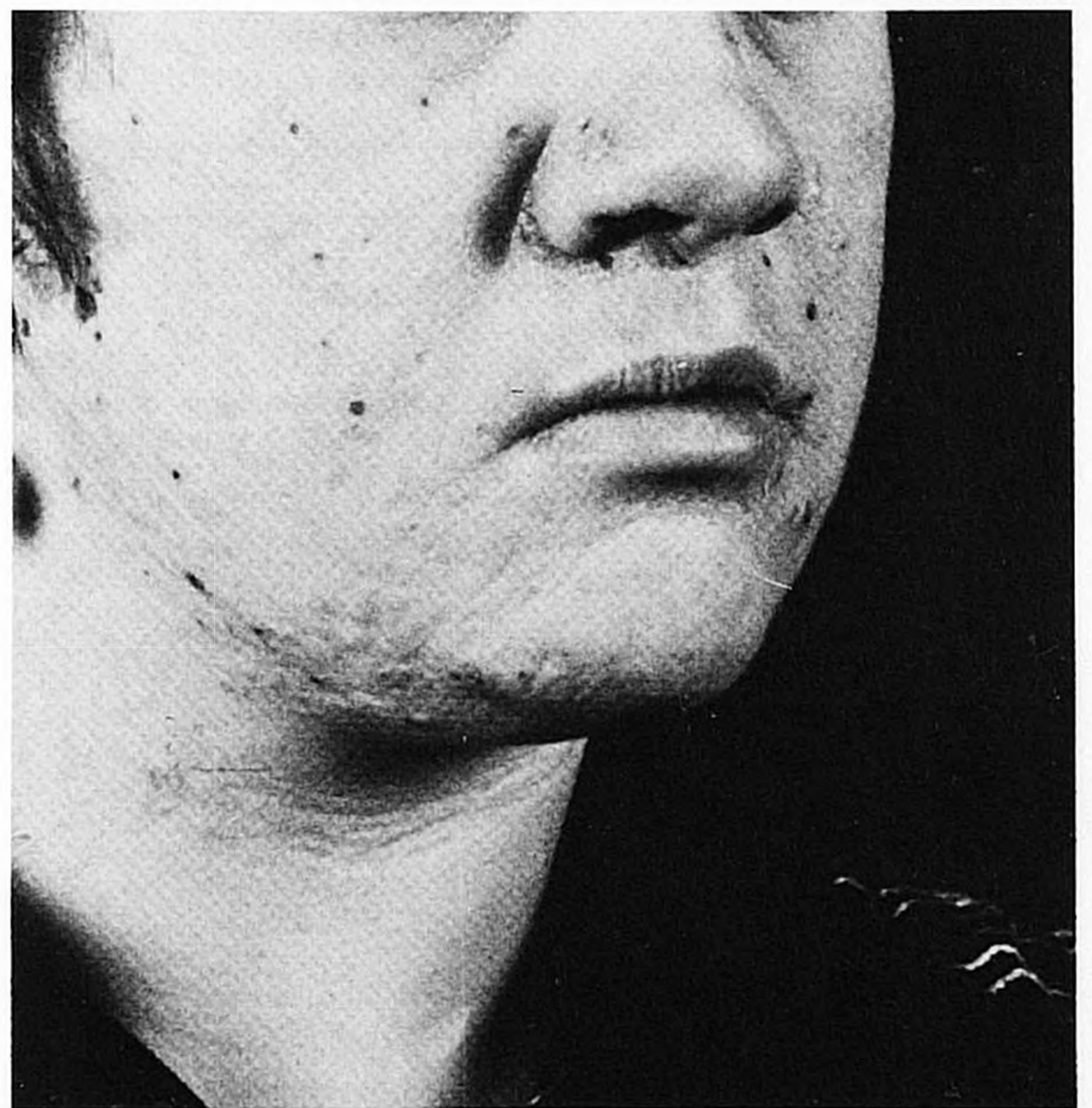


Fig. 3. Typerende fysionomie van patiënte A (publicatie met toestemming van patiënte).

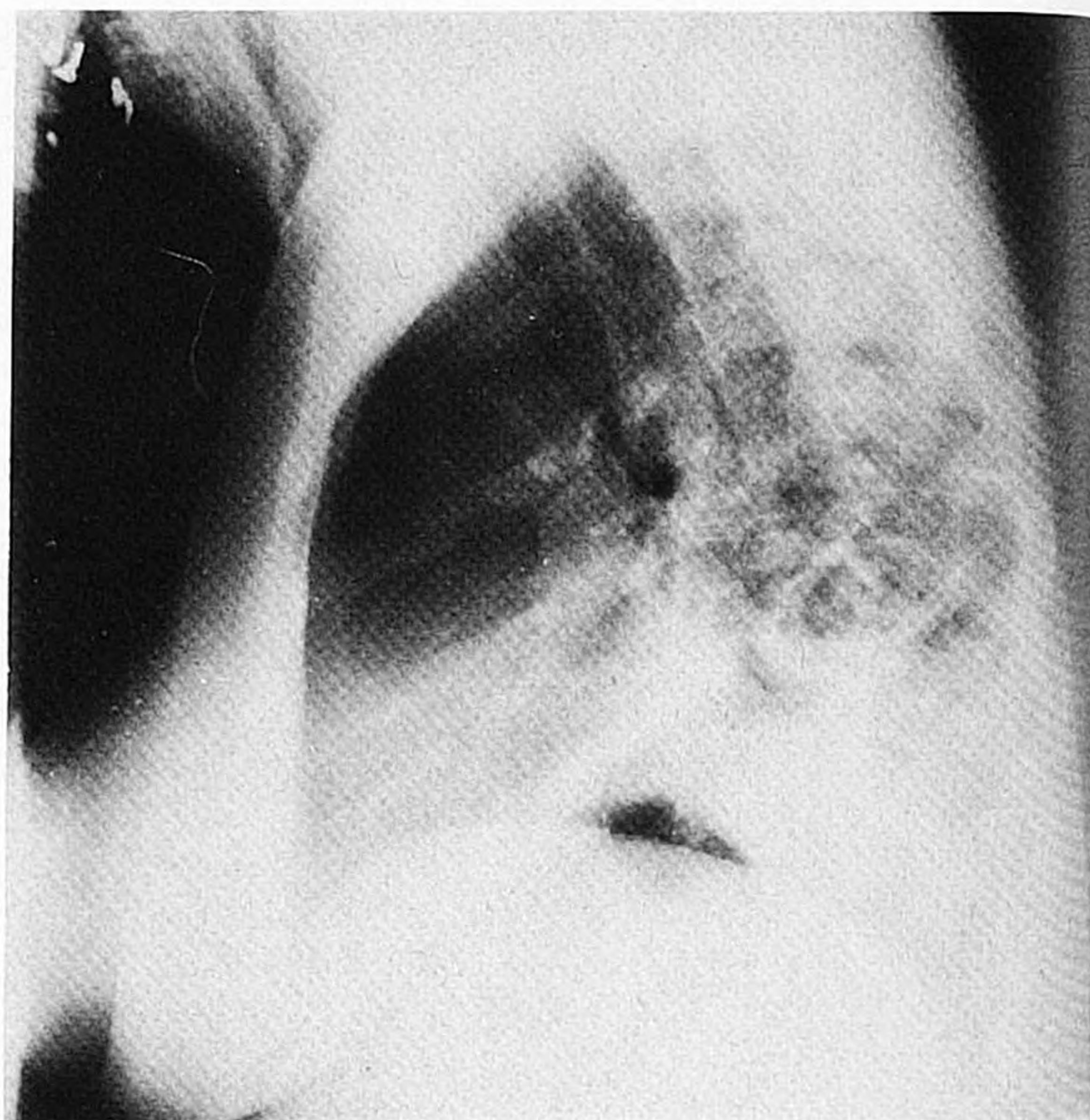
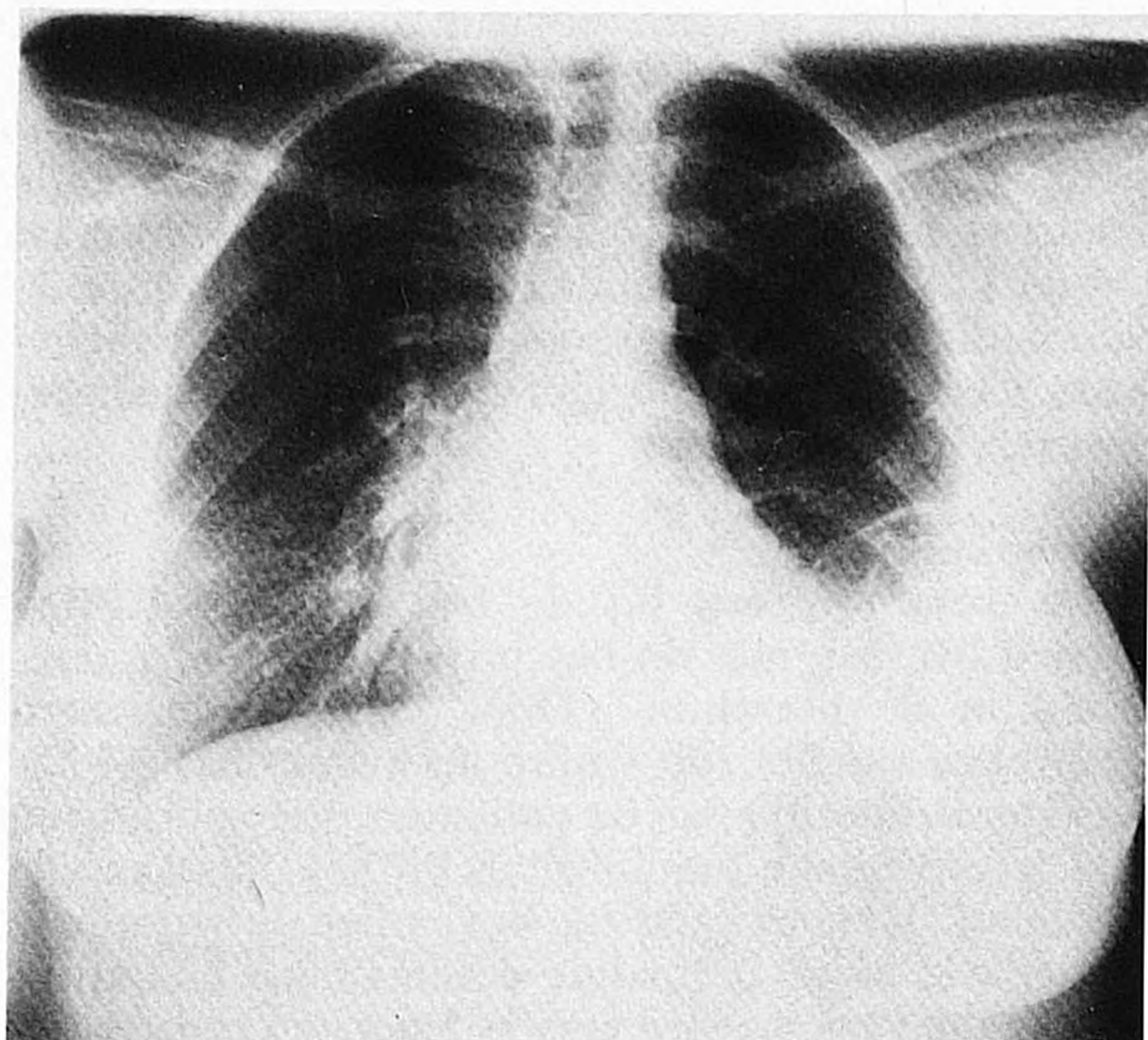


Fig. 4. Röntgenfoto's van de thorax van patiënte A (januari 1983).

vliezen en de longen en worden diepe abcessen in andere parenchymateuze organen en het skelet zelden waargenomen. Bij patiënt C hebben zich voor zover bekend geen pulmonale complicaties voorgedaan; vermoedelijk heeft hij een lichte vorm van het syndroom.

De pathogenese van het ziektebeeld is nog niet opgehelderd. Ondanks de sterk verhoogde IgE-concentratie van het serum ontbreken symptomen van allergie. Geha et al. troffen in het bloed van patiënten met het hyper-IgE-syndroom een verminderd aantal T-suppressor-lymfocyten aan.¹⁴ (Dit werd

bij één van onze twee patiënten bij wie dit werd onderzocht bevestigd.) Zij stelden bovendien vast dat het tekort aan suppressorcellen in vitro gepaard gaat met een abnormaal grote secretie van IgE door β -lymfocyten. Door toevoegen van T-suppressorlymfocyten van normale donors bleek de overmatige IgE-secretie in vitro ten dele te kunnen worden geremd.

Het is onwaarschijnlijk dat de vermindering van het aantal suppressorcellen een gevolg is van de recidiverende infecties, aangezien hierbij het aantal T-suppressorcellen doorgaans is verhoogd.¹⁴ Veeleer zou gedacht moeten worden aan een genetisch bepaalde regulatiestoornis van de IgE-productie. Ook het ontstaan van de huidafwijkingen al kort na de geboorte en het karakteristieke uiterlijk van bijna alle beschreven patiënten maakt dit waarschijnlijk. Soms is er meer dan één geval in een familie.¹⁹

Bij de patiënten met het hyper-IgE-syndroom blijken de immunoglobulinen uit de IgE-klasse een specifieke antistofactiviteit te bezitten tegen antigenen van *S. aureus* en *Candida albicans*.^{10 15} Het verband tussen dit specifieke IgE en infecties van huid en slijmvliezen is niet duidelijk. Er is verondersteld dat door binding van dit IgE aan mestcellen en basofiele granulocyten in oppervlakte-epitheel mediators vrijkomen (o.a. histamine) die de chemotaxis in vivo remmen.⁴

Aanvankelijk meende men het gehele ziektebeeld te kunnen verklaren uit een verminderde chemotactische activiteit van granulocyten en monoccyten zoals die door verschillende auteurs was waargenomen. Bij onze patiënten konden wij dit, evenmin als anderen, bevestigen.^{8 9} Bovendien blijkt de chemotactische activiteit bij één zelfde patiënt in de tijd in wisselende mate gestoord te zijn, zonder samen te hangen met de ernst van het ziektebeeld. Voorts is beschreven dat

TABEL 2. UITKOMSTEN LABORATORIUMONDERZOEK BIJ 5 PATIËNTEN MET HET HYPER-IgE-SYNDROOM

Bepaling (normale waarde)	Patiënt				
	A	B	C	D	E
Eosinofilie	±	±	—	±	±
Chemotaxis	norm.	*	*	*	norm.
Fagocytose en intracellulair doden van stafylokokken	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.
Oponisatie	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.
Totaal IgE-gehalte (≤ 1000 IE/ml)	38.250	4.600	7.000	19.000	8.800
Binding IgE (normaal $\leq 5\%$ specifiek IgE gericht tegen <i>S. aureus</i>)	14,3	36	23	15	5
Cutane reactiviteit†	—	×	—	—	—§
Lymfocyten stimulatie in vitro‡	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.
T4/T8-ratio (0,93-3,43)	5,22	×	×	×	2,56

norm. = normaal.

— = afwezig, ± = wisselend aanwezig, = soms gestoord, × = niet bepaald.

†3 bepaald met 5 „recall” antigenen (bof, candida, tuberculine, Varidase en trichophyton).

‡Aspecifieke stimulatie met fytohemagglutinen, „pokeweed mitogen”, anti-lymfocytenserum en concanavale A; specifieke stimulatie met cocktail (als †), tetanus- en difterie-antigeen.

§Varidase echter positief.

incubatie van de granulocyten van deze patiënten in hun eigen serum bij kamertemperatuur de chemotaxis doet verbeteren.⁵ Donabedian et al. isoleerden een stof uit de mononucleaire bloedcelfractie die de chemotaxis remt en die in vitro geproduceerd kan worden door monocytten of lymfocyten van patiënten met het hyper-IgE-syndroom.¹⁶ De productie van deze remmer blijkt te variëren in de tijd, overeenkomend met de wisselende stoornis in de chemotactische activiteit in vivo. Het is echter moeilijk de ernst van de afweerstoornis met de in vitro verkregen gegevens te verklaren.

De diagnose hyper-IgE-syndroom moet men overwegen wanneer zich bij een patiënt kort na de geboorte eczemateuze huidafwijkingen en recidiverende huidinfecties voordoen waaruit *S. aureus* wordt geïsoleerd. Door combinatie met het kenmerkende uiterlijk, de pulmonale verwickelingen en het extreem hoge IgE-gehalte van het serum kan de diagnose dan vrijwel met zekerheid worden gesteld. Onbekendheid met het ziektebeeld leidde ertoe dat de diagnose bij patiënte A pas op 19-jarige leeftijd werd gesteld.

Klinisch onderscheid tussen het hyper-IgE-syndroom en het constitutioneel eczeem is door de secundaire impetiginisatie soms moeilijk. Het totale IgE-gehalte van het serum kan bij patiënten met constitutioneel eczeem eveneens sterk verhoogd zijn. Ook het specifiek tegen *S. aureus* gerichte IgE is bij hen soms in verhoogde concentratie aanwezig. Onlangs is een sterkere toename beschreven van het specifieke IgE tegen *S. epidermidis* bij patiënten met het hyper-IgE-syndroom ten opzichte van het constitutioneel eczeem, waardoor onderscheid beter mogelijk zou zijn.¹⁷

De differentiële diagnose ten opzichte van andere ziektebeelden met een hoog IgE-gehalte van het serum, zoals allergisch asthma bronchiale en parasitaire aandoeningen, is niet moeilijk. Aanvallen van kortademigheid gepaard gaande met obstructieve longfunctiestoornissen en infecties met parasieten kwamen ook bij onze patiënten niet voor.

De behandeling is nog uitsluitend symptomatisch. Gezocht is naar middelen om de stoornis in de afweer te beïnvloeden. Op grond van waarnemingen in vitro dat levamisol een gunstige invloed had op de stoornis in de chemotaxis werd dit middel ook aan patiënten toegediend.¹⁸ De patiënten B, C en D werden enige tijd met dit middel behandeld, overigens zonder merkbaar resultaat. In onderzoeken zonder een controlegroep meende men een gunstige invloed waar te nemen, maar in een dubbelblind onderzoek bleek levamisol niet beter te zijn dan een placebo.¹⁹ Waarschijnlijk moeten ook de successen bij enkele patiënten na toediening van transfer-factor, vitamine C en cimetidine met argwaan worden gezien.^{20,21} De variabiliteit van de stoornis in de chemotaxis in vitro en het wisselende klinische beloop maken ongecontroleerde onderzoeken onbeoordeelbaar.

De belangrijkste onderdelen van de behandeling

zijn toediening van antibiotica gericht tegen stafylokokken en van fungistatica.

De prognose van het syndroom wordt vooral bepaald door het al dan niet ontstaan van pneumonieën, longabcedering met holtevorming en bronchiëctasieën. De anatomische veranderingen vormen de grondslag voor het ontstaan van pulmonale complicaties zoals aspergillomen in de holten, haemoptoë en respiratoire insufficiëntie door verlies van functioneel longweefsel. De discrepantie tussen de geringe klinische verschijnselen en de ernst van de longinfecties leidt vaak tot uitstel van de behandeling, terwijl de indruk bestaat dat bij vroege antibiotische behandeling het aantal episoden met longinfecties kan worden beperkt. Dat een gerichte antibiotische behandeling tegen *S. aureus* de pulmonale verwickelingen niet kan voorkomen, zelfs wanneer de ziekte op jeugdige leeftijd wordt herkend, blijkt bijvoorbeeld uit de ziektegeschiedenis van patiënte D.

Wij danken M.C. Bins, longarts te Goes, voor verwijzing van patiënte A, en dr. K-H. Brandt, internist te Arnhem, voor inzage in de gegevens van patiënte E.

SUMMARY

The hyper-IgE syndrome. – With reference to the observations of five patients, the clinical features of the hyper-IgE syndrome are described. From shortly after birth the patients display eczematoid skin lesions and recurrent infections, caused mostly by *Staphylococcus aureus*, and they have increased serum IgE levels.

Neither the cause of the syndrome nor the pathogenesis of the raised serum IgE level and of the increased susceptibility to infections are known. The postulated mechanisms that may lead to abnormal immune reactions are described. The prognosis depends mainly on pulmonary complications. No causal treatment is yet known.

LITERATUUR

- 1 Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome. Recurrent, „cold”, staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; i: 1013-5.
- 2 Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70.
- 3 Scoy RE van, Hill HR, Ritts Jr RE, et al. Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis, and hyperimmunoglobulinemia E. *Ann Intern Med* 1975; 82: 766-71.
- 4 Hill HR, Quie PG. Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1974; i: 183-7.
- 5 Klebanoff SJ, Wedgwood RJ. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent „cold” staphylococcal abscesses. *Lancet* 1974; ii: 617-9.
- 6 Gahr M, Ranti J, Schröter W. A new defect of neutrophil chemotaxis and random motility in a child with recurrent bacterial infections and hyperimmunoglobulinemia E. *Eur J Pediatr* 1978; 127: 173-9.
- 7 Clark RA, Root RK, Kimball HR, et al. Defective neutrophil chemotaxis and cellular immunity in a child with recurrent infections. *Ann Intern Med* 1973; 78: 515-9.
- 8 Gallin JI, Wright DG, Malech HL, Davis JM, Klempner MS, Kirkpatrick CH. NIH conference. Disorders of phagocyte chemotaxis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 520-38.
- 9 Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 195-208.
- 10 Schopfer K, Baerlocher K, Price P, et al. Staphylococcal IgE antibodies, hyperimmunoglobulinemia E and *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*, 1979; 300: 835-8.

- ¹¹ Tweel JG van den, Schellekens PThA. In vitro-stimulatie van humane lymfocyten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1975; 119: 920-5.
- ¹² Landsdorp PM, Kwast TH van der, Boer M de, et al. Stepwise amplified immunoperoxidase (PAP) staining. I. Cellular morphology in relation to membrane markers. *J Histochem Cytochem* 1984; 32: 172-8.
- ¹³ Meer JWM van der, Broek PJ van den. Present status of the management of patients with defective phagocyte function. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 107-21.
- ¹⁴ Geha RS, Reinherz E, Leung D, et al. Deficiency of suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin syndrome. *J Clin Invest* 1981; 68: 783-91.
- ¹⁵ Berger M, Kirkpatrick CH, Goldsmith PK, et al. IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* in patients with the syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections. *J Immunol* 1980; 125: 2437-43.
- ¹⁶ Donabedian H, Gallin JI. Mononuclear cells from patients with the hyperimmunoglobulin E-recurrent infection syndrome produce an inhibitor of leukocyte chemotaxis. *J Clin Invest* 1982; 69: 1155-63.
- ¹⁷ Abramson JS, Dahl MV, Walsh G, et al. Antistaphylococcal IgE in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 105-10.
- ¹⁸ Weening RS, Stricker L, Roos D, et al. Restoration of the neutrophil chemotactic responsiveness by levamisole treatment in patients with recurrent infections, eczema and hyperimmunoglobulinemia E. In: Willoughby DA, Giroud JP, Velo GP, eds. *Perspectives in inflammation: future trends and developments. Proceedings of the third international meeting on future trends in inflammation.* London: European Biological Research Association, 1977.
- ¹⁹ Donabedian H, Alling DW, Gallin JI. Levamisole is inferior to placebo in the hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's) syndrome. *N Engl J Med* 1982; 307: 290-2.
- ²⁰ Friedenbergr WR, Marx Jr JJ, Hansen RL, et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: response to transfer factor and ascorbic acid therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 12: 132-42.
- ²¹ Mawhinney H, Killen M, Fleming WA, et al. The hyperimmunoglobulin E syndrome - a neutrophil chemotactic defect reversible by histamine H₂ receptor blockade? *Clin Immunol Immunopathol* 1980; 17: 483-91.

Mei 1984

Het spierlogesyndroom van het onderbeen als gevolg van inspanning

H. KUIPERS, J. DE VRIES EN C.R. VAN DEN HOOGENBAND

Naar aanleiding van 2 patiënten willen wij een ziektebeeld bespreken, dat in de praktijk regelmatig wordt gezien, maar vaak tot onnodig onderzoek en uitstel van behandeling leidt.

Patiënt A is een 37-jarige huisvrouw, die enige jaren geleden tijdens een vakantie in Oostenrijk voor het eerst pijn kreeg tijdens een bergwandeling. Zij bemerkte na enkele uren wandelen een pijnlijk gespannen gevoel aan de voorzijde van de onderbenen, vooral links. In de loop van de avond verdween de pijn, maar de volgende dag kreeg patiënte tijdens het wandelen de pijn in versterkte mate terug. Bij even stoppen verdween de ergste pijn en kon ze weer verder gaan. Geleidelijk aan, ook na terugkeer in Nederland, namen de klachten toe zowel qua ernst als frequentie. Uiteindelijk was patiënte zelfs niet meer in staat te voet boodschappen te doen. Een geconsulteerde neuroloog kon geen afwijkingen vinden en ook het elektromyogram was normaal. De orthopedisch chirurg kon evenmin afwijkingen op zijn gebied ontdekken, waarna een vaatonderzoek, met translumbale aortografie, ook normale bevindingen opleverde. Enige maanden later werd bij een poliklinische controle door de assistent de mogelijkheid van een tibialis-antérieursyndroom geopperd. Deze diagnose kon worden bevestigd, waarna fasciotomie volgde. Sindsdien is patiënte zonder klachten.

Patiënt B is een 43-jarige administrateur, die zeer weinig aan lichaamsbeweging deed en van zijn huisarts het advies kreeg regelmatig flinke wandelingen te gaan maken. Hij kreeg na enige keren wandelen krampachtige pijn aan beide onderbenen, vooral links, die afzakte na stoppen van de

SAMENVATTING

Bij pijn aan de voor- of laterale zijde van het onderbeen, optredend bij fysieke inspanning, wordt snel aan claudicatio intermittens gedacht. Als de patiënt nog relatief jong is en de arteriële pulsaties normaal zijn, moet ook een spierlogesyndroom worden overwogen. Deze aandoening kent een acute en een chronische vorm. De diagnose kan worden gesteld op grond van de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Weefseldrukmeting kan bij twijfel aan de diagnose ter aanvulling worden gedaan. Fasciotomie is geïndiceerd bij elke acute vorm, terwijl bij de chronische de ernst van de klachten de belangrijkste indicatie vormt. De oorzaak van de afwijking is een toegenomen weefseldruk tijdens inspanning, waardoor de perfusiedruk in het vaatbed wordt overschreden.

inspanning. De pijn was aan de voorzijde van het onderbeen gelokaliseerd. Het onderzoek van de grote vaten viel normaal uit en ook bij neurologisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. De neuroloog overwoog de diagnose tibialis-antérieursyndroom, waarna een provocatietest en een drukmeting de diagnose bevestigden. Na een fasciotomie van beide voorste loges van het onderbeen zijn de klachten verdwenen.

Als een patiënt komt met een dergelijke pijn in de onderbenen, optredend bij inspanning, wordt snel in de richting van claudicatio intermittens gedacht. Als de perifere arteriën echter goede pulsaties tonen, de patiënt nog betrekkelijk jong is en bij aanvullend onderzoek geen afwijkingen worden gevonden, kan de diagnose arteriële vaataandoening worden verworpen. Een ziektebeeld, dat niet altijd in de differentiële diagnose wordt overwogen, is een spierlogesyndroom. Ofschoon een spierlogesyndroom van het onderbeen regelmatig voorkomt, blijkt dat weinig

Rijksuniversiteit Limburg, Capaciteitsgroep Fysiologie, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

Dr. H. Kuipers, arts-fysioloog.

Barbaraziekenhuis, afd. Heelkunde, Geleen.

J. de Vries, chirurg.

Ziekenhuis Sint Annadal, afd. Heelkunde, Maastricht.

Dr. C.R. van den Hoogenband, chirurg.

Correspondentie-adres: Dr. H. Kuipers.