

## SINDROM JOB – FORMĂ AUTOSOMAL RECESIVĂ

Monica Alexoae, Ileana Ioniuc, E. Carasievici<sup>1</sup>, M. Covic<sup>2</sup>, Stela Goția  
 Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Iași  
<sup>1</sup>Laboratorul Imunologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Iași  
<sup>2</sup>Genetică Clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

### REZUMAT

Sindromul hiper-IgE (SHE), sau sindromul Job, este un deficit imun primar rar, cu transmitere autosomal dominantă sau recesivă care asociază hiperimunoglobulinemia E extremă cu o incidență crescută a infecțiilor și modificări ale țesutului conjunctiv. Este prezentat un caz cu manifestări severe încă din perioada de sugăr, care se încadrează în forma autosomal recesivă, cu evoluție fatală, agravată de anemia cronică și malnutriție, excesul de corticoterapie și antibioterapie.

**Cuvinte cheie:** hiper-IgE, infecții, alergie

### INTRODUCERE

Sindromul hiper-IgE (termen introdus de Buckley în 1972), original raportat ca sindrom Job (Davis, 1966), este o imunodeficiență primară cu transmitere autosomal dominantă sau recesivă (fiind posibile și cazuri sporadice), mutațiile genice fiind identificate. Consecințele clinice severe ale deficitului imun (infecții recurente severe, alergii, eczemă), exprimate precoce, se asociază cu grade variabile de anomalii faciale și ale scheletului, în funcție de modalitățile transmisiei genetice (1). Valoarea excesivă a IgE serice este o trăsătură constantă, nu întotdeauna corelată cu severitatea bolii și cu tendință de a se diminua odată cu vârsta.

### PREZENTARE DE CAZ

NA, 4,5 ani, mediu rural, a fost transferat în Clinică pentru: pneumonie trenantă, dermatită supra-infectată, malnutriție.

*Antecedente heredo-colaterale:* mama – 30 ani – numeroase pete *café-au-lait* și efelide faciale și axilare sugestive pentru diagnosticul de neurofibromatoză tip I (Figura 1) (fără consult medical anterior); tata – 28 ani – afirmativ sănătos. Altă patologie familială a fost negată.



**FIGURA 1.** Pete *café-au-lait* la mamă

*Antecedente personale fiziologice* – primul copil al cuplului provenit dintr-o sarcină nemonitorizată, născut natural la termen în prezentație craniană, Gn = 3.100 g, scor Apgar necunoscut (aparent fără suferință perinatală), alimentat artificial de la naștere, diversificat incorect la 6 luni, vaccinat incomplet, profilaxia rahitismului și anemiei feriprive efectuată incorect (intermitent, doze insuficiente).

*Antecedente personale patologice:* intoxicație cu nitriți (4 luni), otite și pneumopatii repetate, în afebrilitate după vârsta de 1 an (cure numeroase și prelungite de antibiotice și cortizon – parenteral, oral), urticarie alimentară (ou) cu angioedem labial (1,5 ani), dermatită atopică (2 ani), blefaroconjunctivite purulente recidivante, ulcer cornean OD (3,5 ani).

Adresa de corespondență:

Dr. Monica Alexoae, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Str. Universității nr. 16, 700115, Iasi, România  
 e-mail: m\_alexoae@yahoo.com

**Istoricul bolii:** Transferat după 15 zile de spitalizare într-un spital județean pentru agravarea simptomatologiei respiratorii, anemie severă (Hb 5,6g/dl) hipocromă (HEM 13,5 pg, CHEM 26,7 g/dl) microcitară (VEM  $51\mu^3$ ), intens sindrom biologic inflamator (VSH 120 mm/h, fg 5,87 g/l, CRP 67,6 mg/l), valori scăzute ale IgA serice (valori normale ale  $\gamma$  globulinelor), hipoalbuminemie, hiper $\alpha_2$ globulinemie. A fost tratat cu antibiotice cu spectru larg și transfuzii de sânge.

**Starea la internare (elemente patologice):** hipotrofie staturo-ponderală (G -5,88DS, T -4,25 DS), perimetru cranian normal (Pc -1,16 DS), facies dismorfic (Figura 2), xeroză cutanată, leziuni maculopapuloeritematoase intens pruriginoase pe față, trunchi și membre, mai accentuate la pliurile de flexie (axilar, inghinal) și retroauricular, placarde atrofice depigmentate și numeroase leziuni de piodermită, excoriații postgrataj, distrofii și carii dentare (Figura 3), escară fesieră sângerândă (Figura 4), fisuri ale buzelor, unghii în sticlă de ceasornic, hiperlaxitate în articulațiile cotului, pumnului, degetelor, arahnodactilie, tuse inefficientă, raluri subcrepitante la baza plămînilui drept, abdomen mărit de volum, depresibil, marginea inferioară a ficatului la 4 cm sub rebordul costal, tumefacție scrotală dreaptă, dureroasă.

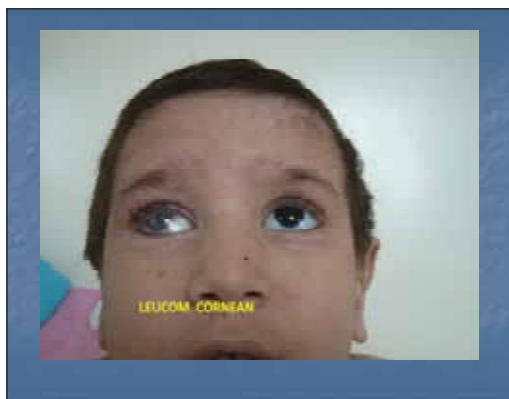


FIGURA 2. Dismorfie facială și leucom cornean OD



FIGURA 3. Distrofii dentare



FIGURA 4. Escară fesieră suprainfectată

Investigații imunologice: eozinofilie ( $780/\text{mm}^3$ ), IgA < 4 mg/dl (normal 48-345), IgG 1.266 mg/dl (normal 500-1.300), IgM 55,8 mg/dl (normal 40-180), IgE 8.450 UI/ml (normal <60 UI/ml). Analiza subpopulațiilor limfocitare prin flowcitometria sângelui periferic a demonstrat valori normale ale CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> și raportului CD4/CD8. Determinarea IgE serice specifice a obiectivat sensibilizare alergică la proteinele laptelui de vacă și gălbenuș de ou. Nu s-a putut efectua testul NBT (*nitro blue tetrazolium*).

Alte investigații: radiografia de pumn – vârstă osoasă întârziată (corespunzătoare vârstei cronologice de 3 ani); radiografia de craniu – normală, iontoforeza, anticorpii antitransglutaminază – normali, medulograma – normală, cu excepția unei plasmocitoze moderate.

Consultul genetic sugerează diagnosticul de sindrom Job, formă autosomal recesivă în absența pneumatocelelor și a unor anomalii osoase și dentare.

Scorul de probabilitate pentru diagnostic este de 49 de puncte.

### Diagnostic pozitiv

Sindrom hiper-IgE, formă autosomal recesivă. Deficit selectiv de IgA serică. Dermatită cronică și escară suprainfectată cu *S. Aureus*. Alergie alimentară (lapte de vacă, ou). Leucom cornean total, vascularizat, perforat – ochiul drept. Anemie carențială și inflamatorie. Hernie inghino-scrotală dreaptă. Deficit staturo-ponderal prin malnutriție severă.

### Diagnostic diferențial

Explorarea sindromului anemic la distanță temporală de transfuzia de sânge a exclus anemiile hemolitice (bilirubina totală și indirectă, G6 PDH – normală, testul Coombs-negativ, reticulocitele și

fierul seric scăzute) și aplastice (eritropoieza medulară normocromă normoplazică).

Investigarea deficitului staturo-ponderal cu vârstă osoasă întârziată a eliminat sindroamele de malabsorbție – examen coprologic al digestiei normal, Ac antitransglutaminază normali, iontoforeza normală.

Procesele expansive la nivelul șei turcești – excluse prin CT scan cerebral.

Alte imunodeficiențe:

- sindrom Wiskott Aldrich – exclus prin aspectul sever al dermatitei, numărul și aspectul normal al trombocitelor, absența sdr hemoragipar;
- boala granulomatoasă cronică – boală X-linkată care se prezintă cu infecții severe cutanate, osoase, viscerale, dar nu asociază dermatită, valori crescute ale IgE totale; diagnosticul de certitudine este susținut de valoarea patologică a testului NBT;
- sindrom Omenn caracterizat prin imunodeficiență severă combinată ce asociază eritodermie severă, diaree, hepatosplenomegalie, hipereozinofilie și creștere marcată a IgE, dar cu valori extrem de scăzute sau absente ale celorlalte clase de Ig serice;
- imunodeficiența comună variabilă – valori normale ale IgE, dermatită mai puțin severă;
- imunodeficiență, poliendocrinopatie, enteropatie, X-linkate (IPEX) – asociază DZ insulino-dependent cu debut precoce, enteropatie severă (diaree apoasă sau hemoragică), insuficiența creșterii, sensibilizări alimentare multiple și eczemă/alopcie și valori crescute ale IgE;
- infecția HIV – exclusă serologic.

## Tratament

Antibiototerapie țintită – ciprofloxacina 20 mg/kg, 2 săptămâni, trimetoprim (TMP)/sulfometoxazol 20 mg/kg TMP, 4 săptămâni, antifungice – fluconazol, toaleta escarei fesiere, corecția dezechilibrelor hidro-electrolitice și nutriție parenteral-orală, apoi dietă hiperproteică – 4 g/kg/zi (formulă extensiv hidrolizată, carne de pui, legume, fructe și orez).

## Evoluție și prognostic

Ameliorare inițială cu tendința la vindecare a leziunii fesiere și spor ponderal (2 kg/2 săptămâni); panarițiu la indexul mâinii stângi (incizie în Clinica Chirurgie Pediatrică); agravarea simptomatologiei respiratorii (insuficiență respiratorie ireversibilă,

apariția a numeroase opacități trabeculo-micro-nodulare diseminate în ambele câmpuri pulmonare și a unei opacități nesistematizate retrocardiac drept în treimea medie) și deces în Secția Terapie Intensivă. Examenul histopatologic al piesei de necropsie evidențiază aspecte tipice pentru infecția pulmonară cu germeni agresivi: Pneumocystis carinii, citomegalovirus, virus sincițial respirator.

## DISCUȚII

Diagnosticul SHIE în copilărie este dificil întrucât simptomatologia se conturează în timp (2). A fost propus un scor de probabilitate pentru diagnostic bazat pe 19 trăsături clinice și valoarea IgE totale (3). Un scor de cel puțin 15 este foarte sugestiv pentru SHIE; la pacientul prezentat, valoarea acestuia este 49, realizat de: IgE > 2.000 UI/ml (10 pct), > 8 abcese piodermice (8 pct), >3 pneumonii (8 pct), alte localizări infecțioase (4 pct), evoluție fatală (4 pct), eozinofilie 700-800/mm<sup>3</sup> (3 pct), dermatită severă (4 pct), otite (3 pct), candidoză digestivă (1 pct), hiperlaxitate articulară (4 pct). Aplicarea acestui scor facilitează diagnosticul diferențial cu dermatita atopică severă, boală frecventă caracterizată prin eczemă pruriginoasă cu suprainfecții bacteriene și fungice, sensibilizări și alergii, hiperIgE; abcesele sunt rare, nu prezintă anomalii ale țesutului conjunctiv (4).

În SHIE deficitul imunologic sunt complexe: chemotaxia granulocitară redusă (5), deficit al populației de celule T (valori scăzute ale Th<sub>17</sub>), producere scăzută de imunoglobuline serice, deficit al IFN $\gamma$  și altele (6,7).

## Particularitatea cazului

Evoluția fatală a unui caz de sindrom Job, cu manifestări severe încă din perioada de sugar, agravată de anemie cronică și malnutriție proteino-calorică, excesul de corticoterapie și antibioterapie.

## CONCLUZII

Asocierea infecțiilor severe, prelungite, refractare la terapiile obișnuite, cu diferite localizări, mai ales pulmonare, cu manifestări alergice precoce (urticarie cu angioedem, dermatită cronică) și anomalii fenotipice impune explorarea precoce imunologică, genetică și asistență nutrițională corectă, dispensarizare continuă, deoarece trăsăturile sindromului Job se conturează în timp, iar prognosticul este rezervat.

## Job Syndrome – Autosomal recessive type

Monica Alexoae, Ileana Ioniuc, E. Carasievici<sup>1</sup>, M. Covic<sup>2</sup>, Stela Gotia

II Pediatrics Clinic, „Gr.T. Popa“ University, Iasi

<sup>1</sup>Imunology Laboratory, UMF Iasi

<sup>2</sup>Clinical Genetics, UMF Iasi

### ABSTRACT

HiperIgE syndrome or Job syndrome is a rare primary immune deficiency with autosomal dominant or recessive transmission manifested by extreme hyperimmunoglobulinemia E with an increased incidence of infections and connective tissue abnormalities. The authors present one fatal case with severe symptoms since infancy, aggravated by chronic anemia and malnutrition, and exceed corticotherapy and antibiotherapy, included as an autosomal recessive type.

**Key words:** HiperIgE, infections, allergy

### INTRODUCTION

Hyperimmunoglobulin E syndrome (HIES), term introduced by Buckley in 1972, primary reported as Job syndrome (Davis, 1966) is a rare primary immunodeficiency, autosomal or recessive dominant. It's been identified the genic mutations. The clinical consequences of the immune deficit (recurrent infections, allergies, chronic dermatitis) early expressed, associate various degrees of facial and skeletal abnormalities, according to genetic pattern. (1) Extreme increased serum IgE, sometimes decreasing with growth represents a characteristic feature, not always correlated with disease's severity.

### CASE PRESENTATION

Patient N.A., 4,5 years old, from rural area, was transferred in II Pediatric Clinic with train pneumonia, infected dermatitis, malnutrition.

Familial history: mother, 30 years old, with numerous facial and axillary café-*au-lait* spots (Figure 1) suggestive for type I neurofibromatosis (without medical consultation); father, 28 years old, apparently in good health; without another family pathology.



FIGURE 1. Mother's abdominal café-*au-lait* spots

*Personal history* – couple's first child, from an unmonitored pregnancy, natural born, at 38 weeks gestation, cranial presentation, birth weight – 3.100 g, Apgar score – unknown, (apparently without prenatal pathology), artificially fed from birth, incompletely vaccinated, incorrect iron deficiency anemia and rickets prophylaxis (intermittent, insufficient doses).

*Pathologic personal history* – nitrite poisoning (4 moth), frequent ear infections and lung diseases after the age of 1 year, most of them without fever (numerous and prolonged antibiotherapy and corticotherapy – orally or intravenous), food allergy (egg) with labial angioedema (1.5 years), atopic dermatitis (2 years), recidivated purulent blepharoconjunctivitis, corneal ulcer at right eye (3.5 years).

*Disease's history* – NA was transferred after 15 days of treatment, from an local hospital to our clinic for worsening respiratory symptoms, severe anemia (hemoglobin – 5.6 g/dl) with hypochromy (HEM 13.5 pg, CHEM 26.7 g/dl) and microcytosis (VEM 51 $\mu^3$ ), intense biological inflammatory syndrome (VSH 120 mm/h, fibrinogen 5.87 g/l, CRP 67.6 mg/l, hyper $\alpha_2$ globulinemia), low levels of serum IgA (normal values of  $\gamma$  globulines), hypoalbuminemia. He was treated with broad-spectrum antibiotics and blood transfusions.

*Admission status* (pathologic elements): impaired growth (weight -5.88 DS, height -4.25 DS), normal head circumference (-1.16 DS), dysmorphic face (Figure 2), dry skin, intense itching eritematous lesions on the face, trunk and limbs, more pronounced in the flexion folds (armpits, inguinal) and retro auricular, numerous atrophic depigmented lesions and pyoderma, scratch excoriation, dental dystrophies (Figure 3), bleeding gluteal bed-sore (Figure 4), cracking lips, Hipocratic fingers, incre-

ased laxity in the elbow joints, wrist, fingers, arachnodactyly, ineffective cough, subcrepitant rales in the right lung, abdominal depressible distention, the lower edge of the liver at 4 cm below the costal margin, right scrotal painful swelling.

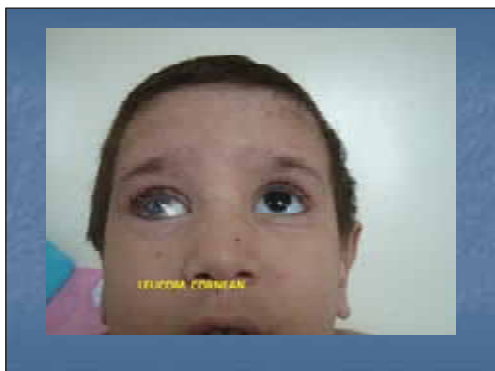


FIGURE 2. Dysmorphic face and RE leukoma



FIGURE 3. Dental dystrophies



FIGURE 4. Infected gluteal bed-sore

Immunologic investigations: eosinophilia (780/mm<sup>3</sup>), IgA < 4 mg/dl (normal 48-345), IgG 1.266 mg/dl (normal 500-1.300), IgM 55.8 mg/dl (normal 40-180), IgE 8450 UI/ml (normal <60 UI/ml). Analysis of lymphocyte subpopulations by peripheral blood flowcytometry showed normal levels of CD3, CD4, CD8 and CD4/CD8 ratio. Determination of serum specific IgE demonstrated cow's milk and egg yolk sensitization. Unable to perform NBT test (nitro blue tetrazolium).

Supplementary investigations: fist X-ray –bone age corresponding for 3 years old; normal skull X-ray, normal iontophoresis, normal level of anti-transglutaminase antibodies, moderate plasmocytosis in medullar aspirate.

Genetic examinations suggested the autosomal recessive type of Job syndrome, without bone or dental abnormalities and without pneumatocoles.

The probability diagnosis score is 49 points.

### Positive diagnosis

HiperIgE syndrome, autosomal recessive type; IgA selective deficiency. Chronic dermatitis. Infected sore-bad, with *S. aureus*. Food allergy (cow's milk and egg). Total vascularised perforated, right eye leukoma. Inflammatory anemia. Right inguino-scrotal hernia. Severe malnutrition.

### Differential diagnosis

- Anemia was investigated far from the blood transfusion. We excluded hemolytic (indirect and total bilirubin, G6PD levels – normally, Coombs test – negative, reticulocytes and sideremia – normal levels) and aplastic anemias (nomochromic nomocytic marrow eritropoiesis);
- Malabsorption – suspicioned by fist X ray (corresponding for 3 years old) was eliminated by the normal digestion stool test, anti-transglutaminase antibodies and iontoforesis;
- Cranium X ray for pituitary gland excluded the expansive processes;

#### Other immunodeficiency:

- Wiskott Aldrich syndrome – eliminated by severe aspect of dermatitis and facial abnormalities, normal platels number and form, absence of hemorrhagic syndrome;
- Chronic granulomatous disease – X linked disease with severe skin, bone, and visceral infection, but without dermatitis and high total serum IgE level; **NBT test sustains the diagnosis;**
- Omenn syndrome – characterized by severe combined immunodeficiency with severe eritrodermia, diarrhea, hepatomegaly and splenomegaly, severe eosinophilia and high total serum IgE level, very low/absence level of immunoglobulin A,G,M;
- Commune variable immunodeficiency – normal values total serum IgE level, less severe dermatitis, without facial or skeletal abnormalities;

- IPEX (immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome) – characterized by the association between insulin dependent diabetes with severe enteropathy – chronic diarrhea with watery or hemorrhagic stools, impaired growth, multiple food allergies, dermatitis/alopecia and high total serum IgE levels)
- HIV infection – serologic excluded.

### Treatment

Targeted antibiotherapy – ciprofloxacin 20 mg/kg, 2 weeks, trimethoprim (TMP)/sulfamethoxazole 20 mg/kg TMP, 4 weeks, antifungal therapy – fluconazole, bed-sore local treatment, replacing lost fluid and electrolytes by endovenous perfusions and parenteral nutrition, than hyper caloric diet – 4 g/kg/day (extensively hydrolyzed formulas, chicken, vegetables, fruits and rice).

### Evolution and prognosis

Initial improvement of bed-sore and weight gain (2kg in 2 weeks); left hand index nail infection; worsening respiratory symptoms (irreversible respiratory failure, hypoxemia SaO<sub>2</sub> 76-84%, the emergence of disseminated micronodular opacities in both lung and an right retrocardiac unorganized opacities) and death in the ICU department. Histopathologic examination showed the characteristic aspects of pulmonary pneumocystosis and cytomegalic and respiratory syncytial virus.

## DISCUSSIONS

HiperIgE syndrome is difficult in childhood because symptoms are emerging over time (2). It was assessed a diagnostic probability score based on 19 clinical features and total serum IgE values (3). A score of at least 15 is very suggestive for HIES; our patient's score was 49: IgE > 2,000 IU / ml (10 pts), > 8 pyodermic abscesses (8 pts), > 3 pneumonias (8 pts), other infectious (4 pts), fatal outcome (4 pts),

eosinophilia 700-800/mm<sup>3</sup> (3 pts), severe dermatitis (4 pts), otitis (3 pts), gastrointestinal candidiasis (1 pt), characteristic facies (5 points), joint's hyperlaxity (4 pts). This score facilitates the differential diagnosis with severe atopic dermatitis characterized by itching eczema and fungal or bacterial infections, sensitizations and allergies, hiperIgE; abscesses are rare and not associated with connective tissue abnormalities (4)

There are many immunologic abnormalities in HIES: reduced granulocytes chemotaxis (5), T cell deficiencies (reduced Th17), decreased production of serum immunoglobulin,  $\gamma$ IFN deficiency (6,7).

*Case particularity:* a fatal case of Job syndrome with severe symptoms since infancy, aggravated by chronic anemia and malnutrition, excess of corticosteroids and antibiotics.

*Conclusion:* severe, prolonged infections, refractory to usual therapies (especially lung infection) associated to early allergic symptoms (hives, angioedema, chronic dermatitis) and phenotypic abnormalities, requires exploration of immunological, genetic and correct nutritional support and continuous follow-up, because Job syndrome features emerge over time and the prognosis is worse.

## REFERENCES

1. **Grimbacher B.** – Hiper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340:692-700
2. **Buckley R.H., Wray B.D., Belmaker E.** – Extreme hyperimmunoglobulinemia E and susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49:59-70
3. **Jynouchi H.** – Hyperimmunoglobulinemia E (Job) syndrome. *emedicine.medscape.com*, 2012
4. **Ohamje N., Loveless J.W., Saini S.S.** – Atopic dermatitis or hyper-IgE syndrome? *Allergy and Asthma Proceedings* 2006, 27(3):289-291
5. **Forceman A.F., Holland S.M.** – Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res* 2009; 65:32R-7R
6. **Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S., Casanova J.R. et al.** – Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2009; 124:1161-1178
7. **Freeman A.F., Holland S.M.** – Clinical manifestation, etiology and pathogenesis of the hiperIgE syndromes. *Pediatrics* 2009; 65:32R-7R