

## گزارش یک مورد سندرم Job

محمد امینیان فر، علی اصغر سعیدی، محمد درویشی<sup>۱</sup>

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۷/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۸/۲۵

۱. استادیار عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا

### چکیده

سندرم هایپر ایمونو گلوبولین E یک ناهنجاری نادر نقص سیستم ایمنی می باشد که دارای یک الگوی وراثت اتوزومال غالب است. این سندرم تظاهرات کلینیکی متنوعی داشته و توام با ناهنجاری های متعدد می باشد. معمول ترین یافته ها در این سندرم عبارتند از عود آبه های پوستی (از این رو به آن سندرم جاب گفته می شود)، پنومونی ایجاد کننده پنوماتوسل و سطوح بالای IgE سرم و یافته های بالینی در صورت، دندان و اندام ها. در این مورد بیمار پسر بچه دو ساله ای است که با تظاهرات پوستی مراجعه کرده بود و پس از بررسی کلینیکی و پاراکلینیکی تشخیص بیماری Job Syndrome برای بیمار مطرح شد. [م ت ع پ ز، ۱۳(۵): ۴۷-۵۰]

**کلیدواژه ها:** سندرم هایپر ایمونو گلوبولین E، آگزما، آبه های سرد

### مقدمه

سندرم Job بیماری است که با آگزما، abscess های متعدد استافیلو کوكی، سینوزیت و اوتیت داخلی مشخصه آن است. در بسیاری از بیماران یافته هایی در سر و صورت، پنومونی های مکرر، عفونت کاندیدیای جلدی و مخاطی نیز دیده می شود. همه بیماران سطح سرمی بالای IgE و نقص کموتاکسی نوتروفیلی دارند. درمان در این بیماران براساس تشخیص زود عفونت ها، درمان به هنگام طولانی با آنتی بیوتیک های مناسب و درناژ آبه ها می باشد.

### معرفی بیمار

بیمار پسر بچه دو ساله ای بود که با ضایعات پوستی به صورت پلاک های اریتماتو، خارش دار و پوسته دار در سطح شکم، تنه و اندام ها مراجعه کرده بود. ترشحات پشت حلق و رینوره چرکی داشت و در معاینه ریه، ویزینگ خفیف شنیده شد صدای قلبی نرمال و در شکم توده ای به دست نخورد علامت حیاتی بیمار به صورت تب  $38^{\circ}\text{C}$  نبض ۹۰ و تعداد تنفس ۲۰ بار در دقیقه بود و هیچ گونه لنف آدنوپاتی در معاینه لمس نشد. در مدت این دو سال به کلینیک های متعدد آلرژی و پوست جهت درمان مراجعه کرده ولی پاسخ درمانی مناسب دریافت نکرده بود. در سابقه پزشکی، موقع تولد شکاف کام داشته که تحت عمل جراحی ترمیمی قرار گرفته و اکنون مشکلی نداشت. تولد به صورت ترم و طبیعی بوده و مادر موقع حاملگی بیماری خاصی نداشته است.

واکسیناسیون بیمار کامل بوده و در این مدت غیر از چند بار عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و سینوزیت و یک بار ضایعات پوستی پوسچولر بیماری دیگری نداشته است که تحت درمان های آنتی بیوتیکی مثل سفکسیم، پنی سیلین، سفالکسین، اریترومایسین و آزیترومایسین قرار گرفته بود. دندان های بیمار نسبت به سن بیمار مشکل خاصی نداشت. در بررسی انجام شده نتایج آزمایشات در خواست شده به صورت ذیل می باشد و با توجه به این نتایج و علائم کلینیکی و معاینه بیمار تشخیص سندرم Job برای بیمار گذاشته شد و بیمار تحت درمان با تریمتوپریم- سولفامتو کسازول قرار گرفت که علائم بیمار بهبود پیدا کرد.

نتایج آزمایش:

WBC:14300 (1000/mm<sup>3</sup>), Hb:13.3g/dl, Neutrophil:39%, Lymphocyte:54%, Eosinophil:5%, Monocyte:3%, ESR:54 mm/h, IgG:648mg/dl(343-1236), IgM:56mg/dl (40-209), IgA:156(13-159)mg/dl, IgE:760mg/dl(<60), CRP:Positive, NitroBluTetrazolium TEST:92%, T3:3.4 ng/dl (0.8-2.8), TSH:4.6 mU/L, (0.3-7.3) m U/L, ALT:22 U/L, ALP:224 U/L



ضایعات پوستی پلاکی، خارش دار در نواحی شکم، پشت و نامیه گردن

## بحث

سندرم هایپر ایمونو گلوبولین E یک اختلال نادر سیستم ایمنی می باشد که هم الگوی وراثت اتوزومال غالب و هم الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب دارد.<sup>۱</sup> علایم متنوعی داشته و توام با ناهنجاری های متعدد می باشد. معمول ترین یافته ها در مطالعه بر روی این سندرم عبارت از عود دمل های پوستی (از این رو به آن سندرم Job گفته می شود)، پنومونی با تشکیل پنوماتوسل و سطوح بالای سرم Ige می باشند. با توجه به این که این بیماری با تظاهرات گوناگونی همراه است و در سال های اولیه زندگی بروز می کند لازم است که به شیرخوار دارای این تظاهرات به صورت سندرمیک نگاه شود و از درمان تک تک یافته ها به صورت منفرد اجتناب گردد چنان که این بیمار از بدو تولد نیز با توجه به علایمی که داشته به پزشکان متعدد مراجعه کرده است. پاتوفیزیولوژی سندرم Job به طور کامل درک نشده است. بیماران یک پاسخ ضعیف و تاخیری به آنتی ژن ها نشان می دهند. این واکنش تاخیری توام با تغییراتی در T لنفوسیت، اینترلوکین و سایتو کین ها می باشد. یکی از اولین گزارشات در باب پاتوفیزیولوژی نقص کموتاکسی در نوتروفیل ها است. به همین دلیل نقص در تولید اینترفرون-گاما که یک فعال ساز عمده نوتروفیل ها در موقع تحریک شدن با IL-12 وجود دارد و تولید ضعیف اینترفرون-گاما در پاسخ به IL-12 باعث افزایش سطوح Ige می شود.<sup>۲</sup>

گرچه به نظر می آید که بی نظمی سیتو کین نقشی در پاتوفیزیولوژی بیماری ایفا نماید، ولیکن ژن ایجاد کننده آن هنوز شناسایی نشده است. در یک مورد پژوهش، هیچ پلی مورفیسم و یا جهش منحصر به فردی در ژن های مسئول یافت نگردید. در این سندرم تعداد فراوانی از ژن های مرتبط با ایمونو گلوبولین یافت شدند که مشخص گردید از کنترل خارج شده اند.<sup>۳</sup>

سندرم Job مولتی فاکتوریال می باشد اکثریت بیماران جهش قابل توجهی در ژن (STAT3) دارند. در سطح جهانی سندرم Job یک ناهنجاری نادر می باشد که تنها ۲۵۰ مورد آن گزارش شده است. سندرم Job با درصد فراوانی از مرگ و میر همراه بوده است. اکثر بیماران دارای بیماری شدید پوستی و ریوی می باشند و اغلب دچار شکستگی های متعدد استخوانی هستند. میزان مرگ و میر به دلیل عفونت های منتشر افزایش می یابد. سندرم Job در افراد با پیشینه قومیتی گوناگون رخ داده است و به نظر نمی رسد که در جمعیت خاصی شیوع داشته باشد. گزارشی در مورد فراوان بودن نسبت این سندرم در یک جنسیت به خصوص ارائه نگردیده است. سندرم Job معمولاً در در نوزادان پیش می آید ولیکن تشخیص تا زمان طفولیت و حتی بلوغ به تعویق می افتد. تقریباً همگی بیماران در اوایل زندگی سابقه ای از جراحات پوستی معمولی تا شدید، خارش دار و آگزمایی داشته اند. دوره های گاه به گاه و گذرایی از آبسه های استافیلوکوکوس شایع است. اغلب این آبسه ها را به عنوان آبسه های سرد یاد می کنند چرا که سبب درد، التهاب و یا سرخی پوست نمی گردند. عود برونشیت معمول بوده و سابقه ای از پنومونی های استافیلوکوکوس و هموفیلوس آنفلوانزا معمولاً توأم با پنوماتوسل وجود دارد. ممکن است عفونت های سیستمی دیگری به وجود بیایند از جمله عود آرتریت باکتریایی و استئومیلیت استافیلوکوکوسی در نواحی دچار

شکستگی. هم چنین بیماران ممکن است دچار سابقه ای از اوتیت خارجی، اوتیت مزمن داخلی، سینوزیت، پوسیدگی دندان و ژنویت و یا عفونت گردن و صورت باشند.<sup>۴</sup> در بسیاری از بیماران باقی ماندن دندان های شیری، معیوب بودن دندان های دائمی و ردیف های مضاعف دندان و تداخل حضور دندان های شیری و دندان های دائمی دیده می شود. شکستگی های استخوانی معمول بوده و اغلب ناشی از ترومای پنهان و یا ناشناخته می باشند. در خیلی از بیماران نوجوان اسکولیوز ستون مهره ها رخ می دهد. تورم غدد لنفاوی به عنوان عارضه ای که به همراه سندرم Job پیش می آید شرح داده شده است. آتوریسم عروق کرونری در بیماران دچار سندرم های عفونی مکرر تشخیص داده شده است. Sarmiento و همکارانش در مورد توأم شدن این بیماری با سندرم Dubowitz و پولیپ بینی گزارش هایی ارائه داده اند. جراحات متوسط تا شدید آگزمایی خارش دار با پولر معمول بوده و امکان دارد پوسچولر شده و به زرد زخم بدل شوند. نواحی درگیر شامل نواحی چین و چروک دار، پشت گوش ها و حوالی خط موها می باشد. آبسه های استافیلوکوکال سرد که فاقد علایم معمول عفونت می باشند ممکن است با کیست و تومورهای مسطح اشتباه شوند. آن ها در ابعاد مختلف وجود داشته و ممکن است در هر ناحیه ای از بدن رخ دهند. ممکن است کورک و سلولیت هم وجود داشته باشد. کاندیدیازیس جلدی-مخاطی و onychomycosis هم معمول می باشد. جراحی تاول دار شبیه به زخم های تبخالی ممکن است در نوزادان تازه متولد پیش بیاید که در طی چند ماه آینده حالت آگزمایی آن شدیدتر می شود. تب به ندرت رخ می دهد. عود سرفه توام با برونشیت می باشد. ذات الریه به همراه پنوماتوسل و تجمع چرک در پرده جنب ممکن است رخ دهد ولیکن این ناهنجاری ها در اطفالی که آنتی بیوتیک پیشگیری کننده دریافت می کنند کمتر معمول است. عود آرتریت باکتریایی و استئومیلیت استافیلوکوکی ممکن است در نواحی شکستگی رخ بدهد، کشت بافت برای تشخیص استئومیلیت استخوانی اغلب منفی می باشد ولیکن یافته های مبتنی بر تصاویر تشخیصی معمولاً تشخیص را تایید می نماید. استئومیلیت استخوانی به درمان آنتی بیوتیکی به خوبی پاسخ می دهد. شکستگی های استخوانی مکرر یک مشخصه سندرم Job محسوب شده و در افراد در هر دوره سنی رخ می دهند. معمولاً شکستگی ها در استخوان های بلند، دنده ها و لگن خاصره رخ می دهند. معمولاً بدون درد هستند. اسکولیوز معمول بوده و تقریباً یک سوم بیماران از انحراف ستون فقرات بیش از بیست درجه رنج می برند. تظاهرات دهانی در این سندرم شامل رویش زودرس دندان ها، برجستگی های کمائی لته ها، دگرگونی و تغییر در بافت و شکل لته و کام دهان و عود کاندیدیازیس دهانی می باشد.<sup>۵</sup> از جمله تشخیص های افتراقی: Folliculitis, Atopic Dermatitis, Folliculitis Eosinophilic Pustular, Onychomycosis, Gram-Negative Folliculitis را می توان نام برد.

مطالعات آزمایشگاهی: بنا به تعریف، مشخصه سندرم Job افزایش سطح سرم Ige می باشد، سطوح متفاوت است ولیکن اکثریت غالب بیماران شاخص های بالاتر از ۲۰۰۰ IU/mL نشان می دهند و در بسیاری از بیماران

فلوکونازول جواب می‌دهد. آماس‌های پوستی آگزمایی پاسخ‌های متفاوتی به دوز بالای استروئیدهای موضعی می‌دهند. کمپروپرفیلاکسی در بیماران دچار سندرم Job نتایج گوناگونی در بر دارد. در یک پژوهش لوامیزول که یک داروی بالقوه مصون کننده است به‌عنوان یک عامل درمانی مورد بررسی قرار گرفت که کمک کننده نبود.

درمان طولانی مدت تریمتوپریم-سولفامتوکسازول آماس‌های پوستی خارش‌دار به کار رفت که نتیجه آن رفع نشانه‌های بیماری بود.<sup>۷</sup> مواردی هم گزارش شده است که افراد دچار سندرم Job که به سایر اقدامات درمانی پاسخ ندادند پاسخ کلینیکی به سیکلوسپورین داده‌اند. هم عفونت‌های جلدی و هم عفونت‌های ریوی به این درمان پاسخ داده‌اند و هیچ اثر جانبی مشاهده نگردیده است. در یک مطالعه دیگر، مصرف دوز بالای ایمونوگلوبین وریدی بر روی ۹ بیمار مبتلا به سندرم Job مزیت‌های کلینیکی آشکاری نشان نداده است. پژوهشی دیگر نشان داد که درمان دو فرد مبتلا به سندرم Job به‌وسیله مصرف دوز بالای گاماگلوبین درون وریدی بهبودی شایان توجهی را در به همراه دارد.<sup>۸</sup> بسیاری از بیماران مبتلا به سندرم Job که مورد مونیتورینگ منظم قرار می‌گیرند و درمان مناسب دریافت می‌کنند بیشتر از پنجاه سال عمر می‌کنند. مرگ در اثر عوارض عفونی می‌باشد. دردهای موضعی ملایم را بایست به‌عنوان علامتی از عفونت در نظر گرفت و باید به بیماران مبتلا به سندرم Job آموزش داد که در عفونت‌های این سندرم ضرورتاً واکنش‌های التهابی رخ نمی‌دهد.

این سطح به بالای ۵۰۰۰۰ IU/mL می‌رسد. مقادیر IgE سرم تا حدی در نوسان است (اغلب تا ۵۰ درصد) و در برخی بیماران فعالیت بیماری طی گذشت چند سال به میزان معنی‌داری کاهش می‌یابد. یک سطح IgE نرمال نمی‌بایست سندرم Job را در یک فرد بالغ رد کند. تعداد ائوزینوفیل سرم در بیش از ۹۰ درصد بیماران بیش از ۲ انحراف معیار بالاتر از دامنه نرمال مقادیر می‌باشند. شمار افزایش یافته ائوزینوفیل را می‌توان در نمونه‌های ترشح شامل نمونه‌هایی که از آبسه‌ها و خلط‌های برونشیت و ذات‌الریه گرفته شده‌اند مشاهده نمود. هیچ همبستگی میان سطح IgE سرم و تعداد ائوزینوفیل سرم مشاهده نمی‌شود و نوسانات در این سطح‌ها توأم با عفونت و یا آماس پوستی نمی‌باشند. تصویربرداری‌ها از ریه (نظیر رادیوگرافی و سی تی اسکن) برای مطالعه مشخصه‌های سندرم Job، عود عفونت‌های ریه، پنوماتوسل و ندرتا پنوموتوراکس را آشکار ساخته‌اند. می‌توان در بسیاری از بیماران از طریق انجام PCR ژن STAT3 به تشخیص سریع مولکولی دست یافت.<sup>۹</sup> هیچ درمان قطعی برای درمان سندرم Job در دسترس نیست. رایج‌ترین اقدام برای درمان کنترل عفونت‌های باکتریایی می‌باشد. درناژ اولیه ضایعات پوستی و درمان وریدی با آنتی‌بیوتیک برای عفونت‌های جلدی به کار گرفته می‌شوند. درمان سندرم Job معمولاً طولانی‌تر از درمان‌های معمول می‌باشد چرا که بیماری در این بیماران خیلی کندتر از بیماری در بیمارانی که دچار سندرم Job نمی‌باشند، جواب می‌دهد. درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وریدی برای دو هفته رایج می‌باشد. Onychomycosis حاد به خوبی به کتوکونازول و

## References

- Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005; 203: 244-50.
- Simon HU, Seger R. Hyper-IgE syndrome associated with an IL-4-producing gamma/delta(+) T-cell clone. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): 246-8.
- Hawn TR, Ozinsky A, Williams LM, et al. Hyper-IgE syndrome is not associated with defects in several candidate toll-like receptor pathway genes. *Hum Immunol* 2005; 66(7): 842-7.
- Vigliante CE, Costello BJ, Quinn PD. Life-threatening cervicofacial infection in a child with hyperimmunoglobulin-E syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(5): 561-5.
- Freeman AF, Domingo DL, Holland SM. Hyper IgE (Job's) syndrome: A primary immune deficiency with oral manifestations. *Oral Dis* 2009; 15(1): 2-7.
- Kumanovics A, Wittwer CT, Pryor RJ, et al. Rapid molecular analysis of the STAT3 gene in Job syndrome of hyper-IgE and recurrent infectious diseases. *J Mol Diagn* 2010; 12(2): 213-9.
- Tanaka H, Ito R, Onodera N and Waga S. Efficacy of long-term sulfamethoxazole-trimethoprim therapy in a boy with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1998; 186(1): 61-6.
- Wakim M, Alazard M, Yajima A, et al. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(2): 153-8.

## ***Report of one case of hyperimmunoglobulin E syndrome***

**Mohammad Aminianfar, <sup>1</sup>Aliasghar Saidi, <sup>1</sup> Mohammad Darvishi<sup>1</sup>**

**Received: 16/Nov/2010**

**Accepted: 17/Oct/2010**

Hyperimmunoglobulin E (HIE) syndrome is a rare immunodeficiency disorder. HIE syndrome has multiple abnormalities include recurrent skin abscesses (hence, the name Job syndrome), pneumonia, high serum levels of IgE, Facial, dental and skeletal features. We presented a case of HIE with dermatologic findings, recurrent productive cough and facial features. The diagnosis of HIE require differentiation from other disease. No definitive therapy is available for the treatment. The mainstay of treatment is the control of bacterial infections. [ZJRMS, 13(5):47-50]

**Keywords:** Hyperimmunoglobulin E, eczema, cold abscess

1. Assistant Professor of Infectious and Tropical disease, Army University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Please cite this article as:** Aminianfar M, Saidi A, Darvishi M. Report of one case of hyperimmunoglobulin E syndrome. Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS) 2011; 13(5): 47-50.