

Е.Н. Алексеева¹, М.В. Беседина^{1, 2}, О.В. Зайцева^{1, 2}, Е.М. Толстова¹, Н.Ф. Беналиева²¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация² Детская городская клиническая больница святого Владимира, Москва, Российская Федерация

Клинический случай синдрома Иова у грудного ребенка

Автор, ответственный за переписку:

Алексеева Елена Николаевна, клинический ординатор, старший лаборант кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, **тел.:** +7 (985) 418-67-10, **e-mail:** sve46636860@yandex.ru

В статье представлен случай синдрома Иова — варианта первичного иммунодефицита, подтвержденного генетически. Случай интересен ранней постановкой диагноза благодаря комплексной оценке анамнестических, клинических и лабораторных данных. Характерные фенотипические особенности — лицевые дисморфизмы, рецидивирующие локализованные гнойные инфекции, лабораторные показатели в виде абсолютной нейтропении и эозинофилии — явились основными признаками аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома у ребенка при отсутствии высоких значений IgE. В клинической реализации заболевания у ребенка сыграло роль сочетание 2 гетерозиготных мутаций в гене STAT3, которые он унаследовал от отца и матери.

Ключевые слова: дети, синдром Иова, первичные иммунодефициты, гипер-IgE-синдром

Для цитирования: Алексеева Е.Н., Беседина М.В., Зайцева О.В., Толстова Е.М., Беналиева Н.Ф. Клинический случай синдрома Иова у грудного ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):115–118. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2402>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичные иммунодефициты (ПИД) — разнородная группа заболеваний, в основе которых лежат мутации факторов гуморального и клеточного иммунитета. В последние годы благодаря внедрению в клиническую практику молекулярно-генетических методов стало возможным своевременное выявление нарушений работы конкретных звеньев иммунной системы. По данным Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД), на сегодняшний день описано около 300 генетических дефектов, приводящих к ПИД. В то же время ПИД являются редкими заболеваниями с примерной частотой встречаемости около 1 : 10 000 новорожденных [1]. Низкая распространенность отдельных нозологий, неспецифические проявления заболевания в начальном периоде, возможность манифестации ПИД в разном возрасте, в том числе у взрослых, — все это объясняет сложность своевременной постановки точного диагноза [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Р. в возрасте 1 года был госпитализирован в оториноларингологическое отделение ДГКБ св. Владимира в связи с двусторонним острым гнойным отитом. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3-й беременности у здоровой матери. Сестра и брат 6 и 7 лет здоровы. Беременность протекала с угрозой прерывания во II и III триместрах. Роды 3-и, самостоятельные, на 37-й нед. Масса тела при рождении — 2840 г, длина — 49 см, оценка по шкале APGAR — 9/9 баллов. На 3-м ч. жизни в связи с развитием дыхательной недостаточности переведен на ИВЛ, которая проводилась в течение 3 сут. На 6-е сут жизни были отмечены папулезные высыпания по всему телу, расцененные как проявление грибковой инфекции. К 10-м сут жизни состояние мальчика улучшилось, выписан из роддома с диагнозом «синдром дыхательных расстройств». Находился на естественном вскармливании, прикорм вводился по возрасту. Физическое развитие — без особенностей. В возрасте

Elena. N. Alexeeva¹, Marina.V. Besedina^{1, 2}, Olga.V. Zaytseva^{1, 2}, Evgenia.M. Tolstova¹, Niyra.F. Benalieva²¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named by A.I. Yevdokimov, Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation² Children's State Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russian Federation

Clinical Case of Job Syndrome in Infant

The article presents clinical case of Job syndrome, variant of primary immune deficiency disease confirmed genetically. This case is interesting for its early diagnosis due to comprehensive assessment of anamnestic, clinical, and laboratory data. Such typical phenotypic features as facial dysmorphisms, recurrent localized purulent infections, and laboratory parameters (absolute neutropenia and eosinophilia) were the major signs of autosomal dominant hyper IgE syndrome in a child with normal IgE levels. The combination of 2 heterozygous mutations in STAT3 gene inherited from his father and his mother has played its role in disease clinical features in the child.

Keywords: children, Job syndrome, primary immune deficiency diseases, hyper IgE syndrome

For citation: Alexeeva Elena N., Besedina Marina V., Zaytseva Olga V., Tolstova Evgenia M., Benalieva Niyra F. Clinical Case of Job Syndrome in Infant. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):115–118. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2402>

3 мес был диагностирован абсцесс в затылочной области, при этом обращало на себя внимание отсутствие воспалительных изменений в клиническом анализе крови (лейкоциты — $12,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 1536 кл/мкл), а также увеличение уровня эозинофилов (1920 кл/мкл при норме до 500 кл/мкл). В 9 мес мальчик был госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом «флегмона левого бедра». В клиническом анализе крови в тот период: лейкоциты — $14,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 1872 кл/мкл , эозинофилы — 3312 кл/мкл . В 11 мес был диагностирован парапроктит, протекавший со следующими изменениями в клиническом анализе крови: лейкоциты — $11,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 702 кл/мкл , эозинофилы — 1310 кл/мкл . Важно отметить, что все эти эпизоды протекали без повышения температуры тела, потребовали проведения оперативного вмешательства и антибактериальной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия.

Двусторонний острый средний гнойный отит, послуживший причиной госпитализации в ДГКБ св. Владимира, также протекал без температурной реакции. При осмотре обращали на себя внимание лицевые дисморфизмы: выступающий лоб, широкая переносица, глубоко посаженные глаза. Отмечались проявления атопического дерматита (на коже лица, рук, живота, передней поверхности бедер макулопапулезная сыпь ярко-розового цвета со следами расчесов). Согласно лабораторным

данным в клиническом анализе крови: лейкоциты — $15,05 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 1068 кл/мкл , эозинофилы — 2200 кл/мкл . Уровень общего IgE — 16 МЕ/мл . Потребовалось проведение мириготомии с двух сторон, антибактериальной терапии.

С учетом повторных эпизодов гнойных инфекций и особенностей анализа крови был проведен анализ количества TREC (T-cell Receptor Excision Circle) — 916 копий/мкл (референсные значения $76\text{--}1162 \text{ копий/мкл}$) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle) — 950 копий/мкл (референсные значения $111\text{--}1119 \text{ копий/мкл}$), не выявивший нарушения созревания Т и В-лимфоцитов.

Учитывая несколько эпизодов гнойных инфекций с отсутствием адекватной воспалительной реакции организма, абсолютную нейтропению, эозинофилию, было необходимо исключить ПИД, ребенок был консультирован иммунологом. По совокупности анамнестических данных и фенотипических особенностей для проведения дифференциальной диагностики и оценки тяжести состояния была использована скрининговая система клинических и лабораторных признаков при гипер-IgE-синдроме, разработанная в 1999 г. группой исследователей в США (см. таблицу). В нашем случае 35 баллов у мальчика соответствовали возможному синдрому Иова [3]. Это послужило основанием к проведению молекулярно-генетического обследования.

Таблица. Описание международной балльной шкалы для дифференциальной диагностики и оценки степени тяжести пациента с подозрением на синдром Иова

Table. Description of international score scale for differential diagnosis and severity assessment of the patient with suspected Job syndrome

Показатель	Баллы									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE, (IU/ml)	< 200	201–500			501–1000				1001–2000	> 2000
Абсцессы кожи	Нет				3–4				> 4	
Пневмония	Нет				2		3		> 3	
Паренхиматозные аномалии легких	Нет							Бронхоэктазы	Пневматоцеле	
Задержка выпадения молочных зубов	Нет		2		3				> 3	
Сколиоз (градусы)	< 10		10–14						> 20	
Переломы костей	Нет		2						> 2	
Эозинофилия (кл/мкл)	< 700			700–800			> 800			
Характерные черты лица	Нет		±			Есть				
Срединные аномалии	Нет					Есть				
Сыпь у новорожденного	Нет				Есть					
Экзема	Нет	Легкая	Средне-тяжелая		Тяжелая					
Частота респираторных инфекций в год	1–2	3	4–6		> 6					
Кандидоз	Нет	Оральный	Ногтевой		Системный					
Другие тяжелые инфекции	Нет				Тяжелые					
Фатальные инфекции	Нет				Есть					
Гипермобильность суставов	Нет				Есть					
Лимфома	Нет				Есть					
Увеличение ширины носа	< 1 SD	1–2 SD		> 2 SD						
Высокое небо	Нет		Есть							
Возрастная коррекция	> 5 лет		2–5 лет			1–2 года	< 1 года			

Примечание. Наличие синдрома Иова при 20 баллах маловероятно, при 20–40 баллах — возможно, при 40 и более баллах — наиболее вероятно.

Note. The presence of Job syndrome at 20 points is unlikely, at 20–40 points — possible, at 40 or more points — most likely.

Методом прямого секвенирования выполнено исследование гена *STAT*, в экзоне 20 выявлена нуклеотидная последовательность *cduppGluArgup* в гетерозиготном состоянии. В экзоне 23 выявлен вариант нуклеотидной последовательности *cTCpMet726Thr* в гетерозиготном состоянии. Было рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования всех членов семьи. У матери была подтверждена мутация гена *STAT*, в экзоне 20 выявлена нуклеотидная последовательность *c.1781_1786dup (p.Glu594_Arg595up)* в гетерозиготном состоянии. У отца — мутация гена *STAT3*, в экзоне 23 выявлена нуклеотидная последовательность *c.2177T>C (p.Met726Thr)* в гетерозиготном состоянии. У старшей сестры пациента выявлена мутация гена *STAT3* в экзоне 20 с нуклеотидной последовательностью *c.2177T>C (p.Met726Thr)* в гетерозиготном состоянии, унаследованная от отца. Отметим, что клинически все члены семьи были здоровы. Таким образом, наш пациент унаследовал мутации от отца и матери.

Был подтвержден диагноз синдрома Иова с аутосомно-доминантным типом наследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Иова — орфанное заболевание из группы иммунодефицитов, клинически проявляющееся дерматитом, рецидивирующими инфекциями кожи и нижних дыхательных путей. Частота синдрома — около 1 : 1 000 000 человек (1,5–4% всех ПИД) [4, 5]. Впервые это заболевание было описано в 1966 г. Davis, Wedgewood, Schaller на примере двух пациентов с экземой, рецидивирующим фурункулезом, гипермобильностью суставов, переломами в результате незначительных травм и наличием характерных черт лица (глубоко посаженные глаза, широкая переносица, выступающий массивный подбородок и широкий нос). В 1972 г. Buckley обратил внимание на экстремально высокие уровни IgE у пациентов с подобными симптомами [6].

В настоящее время выделяют аутосомно-доминантный тип 1 гипер-IgE-синдрома (AD-HIES, OMIM #147060), обусловленный мутацией в гене *STAT3*, и аутосомно-рецессивный тип 2 (AR-HIES, OMIM #243700) с мутацией в гене *DOCK8*. Первый тип (AD-HIES) клинически проявляется рецидивирующими локализованными инфекциями бактериальной и грибковой этиологии, фенотипическими особенностями в виде выступающего (олимпийского) лба, широкой переносицы, глубоко посаженных глаз, гипермобильностью суставов, переломами костей. При лабораторном обследовании выявляются нейтропения, эозинофилия, высокий уровень общего IgE. Для второго типа (AR-HIES), помимо рецидивирующих инфекций кожи и легких и высокого уровня IgE, характерно поражение ЦНС и отсутствие изменений опорно-двигательного аппарата.

В данном клиническом случае к возрасту 1 года мальчик перенес 3 эпизода тяжелых локализованных гнойных инфекций (абсцесс затылочной области, флегмону левого бедра, парапроктит), которые не сопровождались выраженной общей воспалительной реакцией организма. Ретроспективная оценка выявила отсутствие нейтрофильного лейкоцитоза при бактериальных процессах, абсолютную нейтропению и эозинофилию всегда выше 800 кл/мкл. Эти данные позволили заподозрить ПИД и направить ребенка к иммунологу. Специалист, оценив особенности фенотипа мальчика (выступающий лоб, широкая переносица, глубоко посаженные глаза), использовал шкалу вероятности гипер-IgE-синдрома.

Нормальные значения общего IgE в нашем случае требуют объяснения. Описаны пациенты с подтвержденным диагнозом гипер-IgE-синдрома и нормальными или минимально повышенными уровнями IgE [7, 8]. Кроме того, в нескольких клинических описаниях у детей до 1 года жизни показатель IgE не выходил за пределы референсных значений [9]. Таким образом, уровень IgE может зависеть от варианта мутации или возраста пациента и временного фактора. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

В большинстве случаев при AD-HIES в периоде новорожденности описывается папулезная сыпь, которую связывают с грибковым поражением кожи. Одновременно характерные кожные изменения могут служить поводом для более внимательного наблюдения за пациентом с возможностью консультации иммунолога при необходимости [10]. У нашего пациента тоже была отмечена сыпь на 6-е сут после рождения.

Опыт специалиста позволил сразу направить мальчика на проведение молекулярно-генетического обследования с целью исключения синдрома Иова. Были подтверждены мутации в гене *STAT3*, что характерно для аутосомно-доминантного типа заболевания. В нашем случае синдром Иова манифестировал при сочетании 2 значимых мутаций в гетерозиготном состоянии в гене *STAT3*, которые были унаследованы от матери и отца. Отдельно эти изменения в гене не привели к клинической манифестации заболевания у родителей ребенка и старшей сестры. Значимой оказалась комбинация, которую ребенок унаследовал от обоих родителей.

Ген *STAT3* участвует в сигнальных путях ряда цитокинов, мутации в нем приводят к нарушению продукции ряда противовоспалительных цитокинов лимфоцитами. В то же время постепенно развивается активация продукции провоспалительных цитокинов миелоидными клетками (макрофаги, моноциты), что в условиях нарушенных сигнальных путей приводит к эозинофилии и повышению уровня IgE [11].

Современные скрининговые методы не позволяют выявлять синдром Иова у новорожденных. Поэтому важно оценивать клинические признаки заболевания, для того чтобы своевременно направить пациента к специалисту и провести молекулярно-генетическое обследование. Использование международной шкалы позволяет обосновать необходимость применения современных диагностических методик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивирующие гнойные процессы, протекающие без лихорадки, в сочетании с фенотипическими дисморфизмами, абсолютной нейтропенией и эозинофилией позволяют заподозрить первичный иммунодефицит. При сохраняющейся абсолютной нейтропении необходимо решить вопрос о целесообразности проведения молекулярно-генетического обследования. Отсутствие повышения уровня общего IgE не исключает синдром Иова у детей первого года жизни. Выраженность клинических проявлений заболевания, по-видимому, зависит от типа и количества значимых мутаций.

Представленный клинический случай демонстрирует возможность ранней диагностики редкого первичного иммунодефицита — синдрома Иова — благодаря совместной работе специалистов, грамотному анализу анамнестических, клинических и параклинических данных. Своевременно установленный диагноз позволяет начать лечение и минимизировать осложнения.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Н. Алексеева — написание текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных.

М.В. Беседина — концепция работы, участие в клиническом наблюдении, сборе дополнительных материалов, в написании текста рукописи.

О.В. Зайцева — итоговая переработка статьи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Н.Ф. Беналиева — участие в клиническом наблюдении, в дифференциально-диагностическом поиске клинического случая, сборе материала.

Е.М. Толстова — участие в написании статьи рукописи, переработке статьи, сборе литературных материалов.

AUTHORS' CONTRIBUTION

E.N. Alekseeva — manuscript writing, clinical and literature data collection and analysis.

M.V. Besedina — participation in clinical observation, in collection of additional materials, study concept, manuscript writing.

O.V. Zaitseva — final revision of the article and its final version approval for publication.

N.F. Benalieva — participation in clinical observation, in differential diagnostic search of a clinical case, and in data collection.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты — реалии XXI века // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 1. — С. 8–9. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-1-8-9> [Shcherbina AYU. Primary immunodeficiencies: Realities of the 21st century. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(1):8–9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-15-1-8-9>]
2. Зайцева О.В. Синдром гипер-IgE // *Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 4. — С. 106–111. [Zaitseva OV. Hiper-IgE syndrome. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(4):106–111. (In Russ).]
3. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):735–744. doi: <https://doi.org/10.1086/302547>
4. He YY, Liu B, Xiao XP. Hyper-IgE syndromes. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(11):892–896. doi: <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.11.019>
5. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Первичная иммунная недостаточность по данным Регистра первичных иммунодефицитных состояний Института иммунологии ФМБА России // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2006. — № 1. — С. 4–9. [Yartsev MN, Yakovleva KP, Plakhtienko MV. Pervichnaya immunnaya nedostatochnost' po dannym Registra pervichnykh immunodefitsitnykh sostoyanii Instituta immunologii FMBA Rossii. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2006;(1):4–9. (In Russ).]

E.M. Tolstova — manuscript writing, processing of the article, literary materials collection.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.Н. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-4300-0970>

О.В. Зайцева

<https://orcid.org/0000-0003-3436-3426>

М.В. Беседина

<https://orcid.org/0000-0003-1160-7855>

Н.Ф. Беналиева

<https://orcid.org/0000-0002-1412-4798>

Е.М. Толстова

<https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>

6. Бочарова К.А., Щербина А.Ю. Дифференциальная диагностика гипер-IgE-синдрома (синдром Иова) и гипер-IgE-состояний // *Актуальные проблемы медицины*. — 2012. — № 16. — С. 14–18. [Bocharova KA, Shcherbina AYU. Differentsial'naya diagnostika giper-IgE-sindroma (sindrom Iova) i giper-IgE-sostoyanii. *Challenges in Modern Medicine*. 2012;(16);14–18. (In Russ).]

7. Zhang Q, Boisson B, Béziat V, et al. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? *Mamm Genome*. 2018;29(7-8):603–617. doi: <https://doi.org/10.1007/s00335-018-9767-2>

8. Muhammed K. Hyper IgE syndrome: report of two cases with moderate elevation of IgE. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(2):112–114. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.13997>

9. Robinson WS, Arnold SR, Michael CF, et al. Case report of a young child with disseminated histoplasmosis and review of hyper immunoglobulin e syndrome (HIES). *Clin Mol Allergy*. 2011;9:14. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-7961-9-14>

10. Giberson M, Finlayson L. Hyper-IgE Syndrome in an Infant. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(4):340–342. doi: <https://doi.org/10.1177/1203475416629593>

11. Chandesaris MO, Melki I, Natividad A, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(4):e1–e19. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31825f95b9>

Статья поступила: XX.XX.2022, принята к печати: XX.XX.2022

The article was submitted XX.XX.2022, accepted for publication XX.XX.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Зайцева Ольга Витальевна, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор [Olga V. Zaitseva, MD, Honored Doctor of the Russian Federation, MD, Professor]; **адрес:** 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (985) 418-67-10; **e-mail:** Olga6505963@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 3090-4876

Беседина Марина Валерьевна, к.м.н. [Marina V. Besedina, MD, PhD]; **e-mail:** mari-bese@yandex.ru; **eLibrary AuthorID:** 274327

Алексеева Елена Николаевна [Elena N. Alekseeva, MD]; **e-mail:** sve46636860@yandex.ru

Толстова Евгения Михайловна, к.м.н. [Evgeniya M. Tolstova, MD, PhD]; **e-mail:** tepec@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 6954-3794

Беналиева Нияра Фазиловна, педиатр [Niyara F. Benalieva, pediatrician]; **e-mail:** mamadieva1991@bk.ru