Observation clinique

Manifestations buccales du syndrome de Job-Buckley : à propos d'un cas

Anne-Gaëlle Bodard^{1,2,*}, Tiphaine Delaunay², Samuel Salino¹

¹ Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69373 Lyon Cedex 08, France

² Faculté d'Odontologie, Université Claude Bernard, Lyon I, France

(Reçu le 18 novembre 2009, accepté le 21 décembre 2009)

Mots clés :

hyperimmunoglobulinémie
E /
gène STAT 3 /
manifestations buccales

Résumé – Le syndrome de Job-Buckley, ou hyperimmunoglobulinémie E, est une affection rare, décrite en 1966, vraisemblablement due à un dysfonctionnement du gène STAT 3. Les manifestations générales sont de type infectieux et eczémateux le plus souvent. Le patient présente également un faciès caractéristique. Dans la cavité buccale, la maladie se traduit par des lésions muqueuses eczémateuses et une prédisposition aux infections dentaires et candidosiques. Devant l'absence de traitement général efficace, la prise en charge bucco-dentaire passe par une mise en état de la cavité buccale, la surveillance des lésions muqueuses et la prévention des infections bactériennes et fongiques.

Key words:

hyperimmunoglobulinemia
E /
STAT 3 gene /
oral manifestations

Abstract – **Oral manifestations of the Job-Buckley's syndrome: a case report.** The hyper-IgE (Job's) syndrome, a rare disease first described in 1966, is probably due to an alteration of the STAT 3 gene. Its general manifestations are infection and eczema, associated with ocular disease. The treatment consists in antibiotics, antifungal agents and vitamins. Oral manifestations are candidosis, eczema and weak teeth, which makes them susceptible to decay. As the treatment proposed is symptomatic, the dental surgeon must prevent oral infections and take special care to prevent the oral mucosa.

Le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E a été identifié en 1966 par Davis et al. [1] chez deux jeunes filles. Ils ont proposé le nom de syndrome de Job pour décrire cette entité et ses manifestations cutanées, car ce terme fait référence au prophète dont le corps a été couvert de pustules et de croûtes. En 1972, Buckley et al. ont publié deux nouveaux cas chez des jeunes garçons [2]. Ce syndrome se caractérise par une anomalie des polynucléaires neutrophiles se traduisant par un chimiotactisme anormal et un taux élevé d'immunoglobulines E (IgE) plasmatiques. Les différentes descriptions cliniques [3-7] rapportent :

- des abcès froids staphylococciques à répétition ;
- un eczéma précoce ;
- une dystrophie unguéale ;
- une hyperlaxité ligamentaire ;
- des anomalies faciales et bucco-dentaires : persistance de dents lactéales sur l'arcade, fractures dentaires, faciès asymétrique avec pointe nasale charnue, yeux enfoncés, front proéminent associé à un prognathisme ;

- une atteinte osseuse : scoliose, fractures osseuses.

Les manifestations buccales sont multiples et nécessitent un suivi bucco-dentaire en étroite collaboration avec le médecin traitant.

Observation

Un patient de 36 ans se présente à la consultation, adressé par un infectiologue, pour une prise en charge bucco-dentaire. Dans les antécédents, on note un abcès de la fesse à l'âge de 6 semaines, un eczéma généralisé apparu à 7 mois, ainsi que nombreuses manifestations infectieuses (abcès sous-cutanés, otites à répétition...). À l'âge de 4 ans, une pneumonie à staphylocoques motive la réalisation d'exams plus poussés qui mettent en évidence : une éosinophilie à 3 144 éléments par mm³, une anémie microcytaire et un taux d'IgE élevé (jusqu'à 10 000 UI.mL⁻¹). Un traitement à base de lévamisole et d'antihistaminiques H1 est instauré : la dermatose se stabilise vers l'adolescence et le taux d'IgE baisse à 7 000 UI.mL⁻¹. Un traitement au long cours à

* Correspondance : bodard@lyon.fnclcc.fr

Fig. 1. Aspect exobuccal : vue de face. Faciès caractéristique (front proéminent, nez asymétrique avec une pointe charnue, prognathisme et cheveux légèrement roux) et lésions cutanées (squames et excoriations).

Fig. 1. Exobuccal aspect: front view. Facial characters with scales and excoriations of the skin.

base de céfadroxil (Oracéfal®), d'antihistaminique (Zyrtec®), de vitamine A pour la prophylaxie des lésions oculaires récidivantes (chalazions et blépharo-conjonctivites) et d'antifongiques (amphotéricine B) est mis en place. Sur le plan bucco-dentaire, le patient signale de nombreuses caries et fractures de dents lactéales, nécessitant des pulpotomies multiples ainsi que des extractions. Des aphtes et des abcès à répétition sont également rapportés. Il existe un retard d'éruption des dents important puisqu'à 18 ans, les secondes molaires lactéales, (74, 83, et 84) sont encore présentes sur les arcades et la 27 n'a fait son éruption qu'à l'âge de 15 ans.

Lors de la consultation initiale, l'âge physiologique du patient est bien supérieur à son âge civil. La peau est eczémateuse, excoriée (Fig. 1); les lésions cutanées qui donnent un aspect de pseudo-ichtyose sont colonisées par un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). On note

également une hyperlaxité ligamentaire. Sur le plan bucco-dentaire, le patient est prognathe, partiellement édenté, avec des dents résiduelles, cariées ou à l'état de racines. Les quatre dents de sagesse, ainsi que 33, 35, 43 et 45 sont incluses (Fig. 2). La muqueuse jugale et linguale est recouverte par un enduit blanchâtre qui se décolle facilement faisant suspecter une candidose pseudo-membraneuse ou un eczéma (Fig. 3). Il existe une fissure palatine médiane (Fig. 4). Après un traitement antifongique et une motivation à l'hygiène bucco-dentaire, une antibiothérapie à large spectre, à base d'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique, avec une posologie de 3 g.j¹, est instaurée avant de réaliser les extractions dentaires. Elle est poursuivie pendant 15 jours, c'est-à-dire jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation muqueuse satisfaisante. Des prothèses transitoires sont proposées, afin de rétablir une fonction masticatoire, puis les soins dentaires sont effectués.

Fig. 2. Orthopantomographie réalisée lors de la consultation initiale.

Fig. 2. Orthopantomography at the first clinical examination.

Fig. 3. Aspect endobuccal : plages blanches et quelques sillons sur la face dorsale de la langue.

Fig. 3. Endobuccal view: white lesions with some cracks on the dorsal face of the tongue.

Parallèlement, une surveillance régulière de la muqueuse buccale et le contrôle de l'infection candidosique sont instaurés.

Commentaires

Le patient présente les principaux critères diagnostiques correspondant au syndrome de Job-Buckley : hyperimmuno-globulinémie E, éosinophilie sérique et tissulaire, atteinte de la fonction T suppressive, troubles du chimiotactisme des polynucléaires s'exprimant cliniquement par des infections

chroniques bactériennes (infections opportunistes des voies aéro-digestives supérieures très fréquentes dans ce cas) et fongiques, dermatose eczématiforme avec prurit, érythème et lichénification [2], et faciès typique.

L'éruption des dents lactéales ne présente pas d'anomalie ; mais la chute de ces dents lactéales ne se produit pas normalement et, par conséquent, l'éruption des dents définitives se fait en position vestibulaire ou linguale, entraînant des malocclusions [8]. On retrouve fréquemment une atteinte de la muqueuse buccale : érythème isolé, chéilite et candidose récidivante. Domingo et al. [7] notent une anomalie de

Fig. 4. Voûte palatine avec fissure médiane.

Fig. 4. Palatal view: notice the median crack.

la voûte palatine qui comporte une profonde fissure médiane. Freeman *et al.* [5] estiment que 75 % des patients présentent des candidoses.

Par ailleurs, Dreskin *et al.* [9] ont mis en évidence une diminution des IgA anti-staphylococciques sériques et salivaires. Cela pourrait expliquer l'altération importante de l'état dentaire, malgré les habitudes d'hygiène du patient (brossage uni- ou bi-quotidien). L'immunité à médiation cellulaire n'est pas toujours perturbée : on note toutefois une diminution des lymphocytes T [10], un déséquilibre entre les cytokines des lymphocytes T helpers 1 et 2 [11] et un taux élevé de $\text{TNF-}\alpha$ [12]. Le chimiotactisme des polynucléaires est altéré, ce qui pourrait expliquer l'apparition d'abcès froids.

Récemment, on a suspecté le gène STAT 3 [12-15]. Celui-ci est en effet responsable du contrôle de la production d' $\text{TNF-}\alpha$ et du $\text{TNF-}\alpha$ mais intervient aussi comme médiateur

de l'action immunosuppressive de l'IL-10, ce qui pourrait expliquer la nature pro-inflammatoire du syndrome. L'étude de Levy et Loomis [13] sur la souris a montré que l'inhibition du gène STAT 3 conduisait à une éosinophilie, une ostéopénie et une diminution de l'action des lymphocytes B. De Beaucoudrey *et al.* [15] ont démontré que ce gène est également impliqué dans la production d'IL-17 par les lymphocytes T helpers.

Le traitement du syndrome de Job-Buckley est purement symptomatique et concerne les manifestations infectieuses, dermatologiques et oculaires. La prescription d'antibiotiques, d'antihistaminiques et de vitamines permet une stabilisation des lésions. Le transfert de plasma a été proposé [16,17] : il semble permettre une amélioration de la leucotaxie, de manière incomplète et transitoire, une régression de la symptomatologie cutanée pendant 2 mois environ et une diminution des infections pendant 2 à 6 mois. Ce traitement

n'est néanmoins pas dénué de risques et reste lourd à mettre en œuvre.

Le syndrome de Job-Buckley est une pathologie rare, nécessitant de la part du chirurgien-dentiste des précautions thérapeutiques visant à réduire le risque infectieux. La thérapie génique pourra peut-être proposer un traitement efficace agissant directement sur le gène STAT 3.

Références

1. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome: recurrent, cold, staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;7:1013-5.
2. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infections. *Pediatrics* 1972;49:59-70.
3. Hill HR. The syndrom of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Am J Dis Child* 1982;136:767-71.
4. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005;203:244-50.
5. Freeman AF, Domingo DL, Holland SM. HyperIgE (Job's) syndrome: a primary immune deficiency with oral manifestations. *Oral Dis* 2009;15:2-7.
6. Ling JC, Freeman AF, Gharib AM, Arai AE, Lederman RJ, Rosing DR, Holland SM. Coronary artery aneurysms in patients with hyper IgE recurrent infection syndrome. *Clin Immunol* 2007;122:255-8.
7. Domingo DL, Freeman AF, Davis J, Puck JM, Tianxia W, Holland SM, Hart JC. Novel intraoral phenotypes in hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *Oral Dis* 2008;14:73-81.
8. O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher Facchetti F, Majorana A, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:177-85.
9. Dreskin SC, Goldsmith PK, Gallin JI. Immunoglobulins in the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Job's) syndrome. Deficiency of anti-staphylococcus aureus immunoglobulin A. *J Clin Invest* 1985;75:26-34.
10. Geha RS, Reinherz E, Leung D, Mc Kee KT, Schlossman S, Rosen FS. Deficiency of suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin E syndrom. *J Clin Invest* 1981;68:783-91.
11. Borges WG, Augustine NH, Hill HR. Defective interleukine-12/interferon-gamma pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Pediatr* 2000;136:176-80.
12. Holland SM, Deleo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, Freeman AF, Demidowich A, Davis J, Turner ML. STAT 3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1608-19.
13. Levy DE, Loomis CA. STAT 3 signaling and the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1655-57.
14. Ma CS, Chew GY, Simpson N, Priyadashi A, Wong M, Grimbacher B, Fulcher DA, Tangye SG, Cook MC. Deficiency of the Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT 3. *J Exp Med* 2008;205:1551-7.
15. De Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, Feinberg J, von Bernuth H, Samarina A, Jannièrè L, Fieschi C, Stéphan JL, Boileau C, Lyonnet S, Jondeau G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Hoarau C, Lebranchu Y, Lortholary O, Chandesris MO, Tron F, Gambineri E, Bianchi L, Rodriguez-Gallego C, Zitnik SE, Vasconcelos J, Guedes M, Vitor AB, Marodi L, Chapel H, Reid B, Roifman C, Nadal D, Reichenbach J, Caragol I, Garty BZ, Dogu F, Camcioglu Y, Güle S, Sanal O, Fischer A, Abel L, Stockinger B, Picard C, Casanova JL. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med* 2008;205:1543-50.
16. Weston WL. Cutaneous manifestations of defective host defenses. *Pediatr Clin North Am* 1977;24:395-407.
17. Ishikawa I, Fukuda Y, Kitada H, Yuri T, Shinoda A, Hayakawa Y, Sawano K, Usui T. Plasma exchange in a patient with hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy* 1982;49:295-7.