

RELATO DE CASO

Título: Síndrome de Hiper IgE: relato de caso

Título em Inglês: Hyper IgE Syndrome: a case report

Título abreviado: Sínd. Hiper IgE: relato de caso

Autores:

- Gabriel N A Costa – formando em medicina pela Universidade Federal de Sergipe (UFS). xzgabriel@msn.com (Montagem do artigo, coleta dos dados)
- Jackeline M Franco – Médica Alergista e Imunologista – doutoranda pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) jmottafranco@hotmail.com (Montagem do artigo, coleta dos dados, orientação técnica)

Apenas a orientadora possui cadastro na Plataforma Lattes

Autor correspondente: Gabriel Neves do Amaral Costa

Endereço físico: Rua da Enseada, nº68, Conjunto Beira Mar I, bairro Aeroporto, CEP: 49037-030, Aracaju/SE. Telefone: (79) 9957-9733

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Conflito de Interesses: nenhum a declarar.

Total de palavras do resumo:168

Total de palavras do artigo: 1744

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de Síndrome da Hiper Imunoglobulina E atendido em um Hospital Universitário. Essa síndrome é bastante rara e possui apresentação clínica que frequentemente é confundida com outras patologias mais frequentes, retardando o diagnóstico e o início do tratamento. Também é discutido como deve proceder a seleção e investigação de casos suspeitos e o tratamento.

Descrição: C.B.S., feminino, atualmente com 9 anos e 11 meses de idade, foi levada ao nosso serviço com história de infecções respiratórias recorrentes, eczema atópico severo, múltipla alergia alimentar, dificuldade para ingerir sólidos e desnutrição. Numerosas suspeitas diagnósticas foram pensadas até que se considerasse a possibilidade de ser uma imunodeficiência primária.

Comentário: É importante que seja feita a suspeição de imunodeficiência em todos os casos de *rash* cutâneo nos primeiros meses de vida, especialmente quando em associação com infecções recorrentes, com ou sem história familiar. O diagnóstico precoce e introdução da profilaxia com antibióticos deve ser feita para prevenir piora do quadro cutâneo e possibilidade de complicações infecciosas potencialmente fatais.

ABSTRACT

Objective: To report a case of Hyper Immunoglobulin E Syndrome treated at a university hospital. This syndrome is very rare and its clinical presentation is often mistaken for other more frequent diseases, delaying diagnosis and initiation of treatment. Also discussed is how to make the selection and investigation of suspected cases and treatment.

Description: CBS, female, now 9 years and 11 months old, was brought to our clinic with a history of recurrent respiratory infections, severe atopic eczema, multiple food allergies, difficulty ingesting solid and malnutrition. Numerous suspected diagnoses were thought to it until considering the possibility of a primary immunodeficiency.

Comment: It is important to make suspicion of immunodeficiency in all cases of skin rash during the first months of life, especially when associated with recurrent infections, with or without a family history. Early diagnosis and introduction of antibiotic prophylaxis should be made to prevent worsening of the skin and the possibility of life-threatening infectious complications.

Introdução

A Síndrome de Hiper Imunoglobulina E (HIES), também conhecida como síndrome de Jó, é uma imunodeficiência primária rara caracterizada por eczema, infecções recorrentes em pele e vias aéreas e aumento dos títulos de imunoglobulina E (IgE; 1). A primeira descrição foi feita por Davis *et al* (2), em duas meninas ruivas. Elas apresentavam frequentes infecções pulmonares, dermatite severa e abscessos por *Staphylococcus aureus*. Foi batizada então de Síndrome de Jó, em alusão ao personagem bíblico que foi coberto de chagas dos pés à cabeça. Na década de 1970, com a descoberta das imunoglobulinas E (IgE), foi descrita a Síndrome de Buckley (3), caracterizada por altos níveis de IgE, dermatite severa e fácies característico. A constatação posterior de que as duas garotas do relato de 1966 também tinham altos títulos de IgE (4) tornou possível saber que as duas entidades nosológicas, na verdade, eram uma só, a Síndrome de Hiper IgE.

Não se conhecem dados sobre preferência por gênero, mas ela é mais comum em países com alta taxa de casamentos consanguíneos (5). Existem duas formas clínicas com distintas etiologias genéticas, com transmissão autossômica dominante e recessiva. As duas possuem muitas manifestações em comum, tornando difícil a diferenciação na infância, mas a história natural tende a seguir cursos diferentes com o passar do tempo, resultando em desfechos distintos.

A ausência de manifestações patognomônicas e acometimento de sistemas orgânicos diferentes representam um desafio ao clínico. O retardo na suspeição e diagnóstico da doença permite a ocorrência continuada de infecções, sendo as complicações desta a maior causa de morte entre os pacientes com HIES (6).

O tratamento é basicamente sintomático, com a intervenção profilática e terapêutica nas complicações apresentadas. O cuidado higiênico adequado com a pele e o uso profilático de antibióticos reduzem a ocorrência de infecções cutâneas, que estão diretamente relacionadas com a severidade do eczema, sendo necessária a rápida e vigorosa intervenção quando há qualquer infecção vigente. Existem tratamentos alternativos com resposta variável, ainda sem recomendação de rotina, com imunoglobulinas, interferon (IFN) e transplante de medula óssea (TMO).

O presente trabalho visa relatar um caso atendido no Hospital Universitário-SE, propondo padronização de conduta diagnóstica de casos que mereçam investigação adicional.

Descrição do Caso

C.B.S., atualmente com 9 anos e 11 meses de idade, sexo feminino, parda, foi levada ao Serviço Especializado de Alergia e Imunologia Infantil do Hospital Universitário-SE aos 8 anos e 11 meses de idade. A genitora relatava história de infecções respiratórias recorrentes, eczema atópico, dificuldade para ingerir sólidos e desnutrição.

Criança era saudável até os três meses de vida, quando começaram a surgir manchas avermelhadas e pruriginosas por todo o corpo, que evoluíram para vesículas e pústulas, tratadas com antibiótico diversas vezes. O quadro evoluiu de forma lenta e gradual, sem nenhum momento de resolução completa. Estava sempre associado a aumento importante de linfonodos cervicais.

Ainda no primeiro ano passou pela primeira internação por causa de pneumonia, ficando internada por 7 dias para antibioticoterapia endovenosa. Aos 2 anos, houve piora do eczema atópico, formando-se em algumas regiões coleções purulentas sem sinais flogísticos. Nessa época, foi novamente internada devido ao aparecimento de febre alta, diarreia, hepatomegalia (8cm), prurido intenso, depressão do nível de consciência e lesões periorais sugestivas de Herpes, evoluindo com convulsões. Durante a internação, que durou 22 dias, foi necessária transfusão sanguínea e antibioticoterapia sistêmica de amplo espectro para quadro séptico, sem identificar o agente infeccioso. Após internação, mantinha quadro cutâneo, diarreia crônica e baixo ganho pômbero-estatural sendo encaminhada ao ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário para investigação.

Foram solicitadas sorologias diversas, sem nada que justificasse o quadro. Com a persistência do eczema foi encaminhada ao serviço de dermatologia do mesmo hospital, com realização biópsia cutânea demonstrando Dermatite Espongiótica, e aventada a hipótese de Acrodermatite Enteropática. O uso de Zinco melhorou a diarreia, mas não o eczema, que só respondia parcialmente ao uso da antibioticoterapia oral.

A paciente abandonou o serviço, só retornando aos cinco anos de idade, com desnutrição, anemia, esplenomegalia (5cm), linfonodomegalia em cadeia cervical, manutenção do eczema e infecções bacterianas recorrentes. Ao ser encaminhada à pediatria, então com seis anos de idade, foi internada por causa da sua terceira pneumonia. Na internação, foi feita endoscopia digestiva alta que evidenciou estenose em terço proximal do esôfago, em que era impossível a progressão do aparelho. A biópsia do esôfago demonstrou Esofagite Eosinofílica e presença de 25 eosinófilos por campo de grande aumento. A pneumonia foi tratada e a paciente recebeu alta, seguindo para a realização de dilatação do

segmento esofágico com estenose. A dilatação possibilitou realização de biópsia de todo o tubo digestivo, que associada à investigação laboratorial descartou Doença Celíaca. A manutenção do mesmo quadro clínico desde o início fez com que fosse suspeitado de alergia alimentar, sendo encaminhada ao nosso serviço.

Na consulta do Serviço de Alergia foi evidenciado o baixo peso, crescimento insuficiente, presença de dermatite atópica de longa data, eritema e descamação no couro cabeludo, rarefação de cabelos, placas papulares hipercrômicas em face abcesso “frio” no rosto e candidíase vaginal. A conduta foi o uso, por 7 dias, de Amoxicilina associado a Clavulanato, sendo substituída posteriormente por Amoxicilina simples em uso profilático; Nistatina em forma de creme vaginal; hidroxizine 2mg/Kg diariamente; Fluticasona inalatório; fórmula alimentar com aminoácidos; Radiografia de mãos e punhos para idade óssea; dosagem de hormônios (Ver Quadro 1); dieta com restrição dos principais alérgenos alimentares (leite e derivados, soja, crustáceos, castanhas, trigo e glúten) e acompanhamento com nutricionista. Houve melhora do quadro cutâneo, embora as infecções continuassem aparecendo esporadicamente, a despeito da profilaxia com Amoxicilina simples.

Quadro 3 – Resultado da dosagem de hormônios

Cortisol	4,2 mcg/dL (6,7-22,6)
Sulfato de Dehidroepiandrosterona	12 mcg/dL (18-391)
Testosterona	1 mg/dL (10-75)
FSH	2,76 MUI/mL
LH	0,11 MUI/mL
Androstenediona	0,3 mg/mL (0,54-1,24)
TSH	0,73 µUI/mL (0,34-5,6)

Aos 9 anos, novo episódio de febre, tosse, intenso prurido e valores laboratoriais alterados (Ver Quadro 2) serviram de indicação para a mais recente internação. Foi feita pulsoterapia com Metil-Prednisolona por 3 dias e tratamento contínuo intrahospitalar com Prednisona, devido à rejeição que acontecia em toda tentativa de transfusão de sangue. Ao suspeitar de HIES foi solicitada dosagem de imunoglobulinas, mas infelizmente só foi possível dosar os títulos de IgG (aumentado), IgM (reduzido) e IgA (normal), com pouco valor para a investigação. A internação durou 14 dias, com resolução dos sintomas e

antibioticoterapia. Os valores de hemoglobina subiram rapidamente nos primeiros dias após corticoterapia, fazendo acreditar que se tratava de episódio hemolítico.

Quadro 2 – Valores laboratoriais antes da quarta internação

Hemácias	1,06 milhões/mL
Hemoglobina	3,9 g/dL
Hematócrito	13,5%
Reticulócitos	55%
Leucócitos	25.500 células/ML
• Segmentados	• 54%
• Linfócitos	• 21%
• Eosinófilos	• 21%

Após a alta, ainda em seguimento no Serviço de Alergia, o uso diário de corticóide foi mantido. Pela falha em impedir as infecções recorrentes, o antibiótico profilático foi modificado para Sulfametoxazol associado a Trimetoprim. A resistência da candidíase vaginal fez com que a Nistatina fosse substituída por Fluconazol oral, ao mesmo tempo em que instituído tratamento com Aciclovir para infecção de Molusco Contagioso disseminado pelo corpo e Herpes Zoster em face e pálpebra. Tanto a candidíase como as viroses ainda permanecem em atividade. Passados 6 meses da última internação foi feita dosagem sérica de IgE, ainda em vigência da corticoterapia diária, que ficou dentro dos padrões da normalidade (45 UI/mL). Dada a associação com neoplasia, o linfonodo em cadeia cervical está, atualmente, em processo de marcação para retirada cirúrgica.

Discussão

Imunodeficiências primárias que se associam com dermatose possuem diagnóstico difícil. Na paciente em questão, com diagnóstico de HIES autossômica recessiva, a ocorrência de múltipla e intensa alergia pode confundir o clínico. O fato de a intensidade das manifestações serem flutuantes pode induzir a suspeição de uma alergia refratária, orientando a investigação com o objetivo de descobrir o alérgeno. É de fundamental importância para o diagnóstico observar as infecções recorrentes, evidência clínica que faz a diferenciação entre atopia simples e HIES (7), pois o tratamento profilático com antibióticos tem o poder de mudar o prognóstico da HIES (8).

Por ser uma doença muito rara, a suspeita de HIES não foi aventada logo no início, havendo apenas a percepção de que se tratava de uma imunodeficiência, pelo histórico de infecções recorrentes, associada a alergia. Na medida que a história natural se desenrolava, o diagnóstico foi ficando mais fácil. O primeiro sinal a ser notado foi o abscesso “frio” no rosto. Durante a internação mais recente, outro achado sugestivo de HIES autossômica recessiva foi a rápida recuperação dos parâmetros hemotológicos com o uso de pulsoterapia com corticóide, evidenciando o problema hemolítico, provavelmente por autoimunidade, achado já relatado na primeira descrição (9) e nos trabalhos posteriores (10; 11). A redução nos títulos de IgM e aumento de IgG foram notadas, mas não houve valorização já que a literatura diverge quanto ao aparecimento de anormalidade nos títulos das outras imunoglobulinas, sendo um distúrbio quase universal apenas a IgE. Após a alta hospitalar, o tratamento contínuo com corticóides para combater a atopia tornou-a mais suscetível a infecções virais, não tendo até o momento cedido.

O abscesso “frio”, as infecções virais de difícil controle, a autoimunidade e a esofagite eosinofílica foram importantes para definir a suspeita diagnóstica de HIES autossômica recessiva. A dosagem sérica de IgE, apesar de estar dentro dos valores da normalidade, não serve isoladamente para descartar o diagnóstico (15) diante do aparecimento de todos os sinais clínicos já observados (Ver Quadro 3), os quais se encontram em consonância com os relatos na literatura (1-4; 7-14). É altamente provável que este seja o caso de uma deficiência de DOCK8.

Quadro 3 – Resumo dos sinais de HIES e correlação com a literatura

Atopia	SIM
Aumento de IgE	NÃO
Aumento de IgG	SIM
Redução de IgM	SIM
Infecções virais	SIM
Neoplasias	Adenopatia
Autoimunidade	SIM
Dermatite espongíotica	SIM
Abscesso “frio”	SIM
Esofagite eosinofílica	SIM
Eczema atópico severo	SIM

A HIES é uma doença rara, assim como todas as outras imunodeficiências listadas que possuem apresentação clínica semelhante. É importante para o médico assistente que seja feita a suspeição de imunodeficiência em todos os casos que haja *rash* cutâneo muito cedo. A introdução da profilaxia com antibióticos deve ser feita logo ao início para prevenir posterior

piora do quadro cutâneo e possibilidade de complicações infecciosas potencialmente fatais (8).

A primeira ferramenta que se desenvolveu para o diagnóstico precoce foi o Escore NIH (13), em que considera afetado quem atingisse um valor maior ou igual a 15 pontos de um total de 109. Valores que vão de 10 a 14 são considerados indeterminados e um valor menor que 10 torna o indivíduo considerado não afetado. O problema do Escore NIH é que não há critérios de exclusão, além de lidar com muitos parâmetros, tornando seu uso pouco prático ao médico não especialista. Levando isso em consideração foi proposta outra forma, mais prática, de se interrogar a ocorrência de HIES (Quadro 4; 14). São somados pontos correspondentes aos parâmetros e em seguida os pontos são multiplicados por valores fixos, correspondentes a cada parâmetro. Valores finais maiores que 30 são altamente sugestivos para mutações STAT3, sendo observada sensibilidade de 93,9% e especificidade de 73,6%.

Quadro 4 – Guideline diagnóstico proposto por Woellner (2010)

	Pontos					
Características Clínicas	0	2	4	5	6	8
Pneumonias (confirmadas por radiografia)	Nenhuma	1	2	-	3	>3
<i>Rash</i> do Neonatal	Ausente	-	Presente	-	-	-
Fraturas ósseas espontâneas	Nenhuma	-	1 ou 2	-	-	>2
Fácies característico	Ausente	Fracamente presente	-	Presente	-	-
Palato arqueado	Ausente	Presente	-	-	-	-

Correção dos Pontos dos Parâmetros

	Pontos	x	Escala	Pontos corrigidos
Pneumonia			2,5	
<i>Rash</i> do Neonatal			2,08	
Fraturas ósseas espontâneas			3,33	
Fácies característico			3,33	
Palato arqueado			2,5	

Referências

1. GRIMBACHER, Bodo *et al.* Hyper-IgE Syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 340, 9:692-702
2. DAVIS, Starkey D; SCHALLER, Jane; WEDGWOOD, Ralph J. Job's Syndrome: recurrent cold staphylococcal abscesses. *Lancet* 1996, ii:1013-1015.
3. BUCKLEY Rebecca H, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972;49:59–70.
4. HILL, Harry R. *et al.* Defect in Neutrophil Granulocyte Chemotaxis In Job's Syndrome of Recurrent “cold” Staphylococcal abscesses. *The Lancet* 1972, 2: 617 – 619
5. AL-HERZ, Walled *et al.* Clinical, immunological and genetic profiles of DOCK8-deficient patients in Kuwait. *Clinical Immunology* 2012,143:266-272.
6. FREEMAN, Alexandra *et al.* Causes of death in hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119(5):1234-1240.
7. SCHIMKE, Lena F. *et al.* Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: Immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126(3):611-617.e1
8. GRIMBACHER, Bodo; HOLLAND, Steven M; PUCK, Jennifer M. Hyper-IgE Syndromes. *Immunological Reviews* 2005, 203: 244 – 250.
9. RENNER Eleonore D *et al.* Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93–99.
10. ZHANG, Qian *et al.* Combined Immunodeficiency Associated with DOCK8 Mutations. *The New England Journal of Medicine* 2009, 361(21):2046-2055
11. ENGELHARDT, Karin R. *et al.* Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124(6):1289-1302.e4
12. EBERTING CL, DAVIS J, PUCK JM, HOLLAND SM, TURNER ML. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1119–1125
13. GRIMBACHER, Bodo *et al.* Genetic Linkage of Hyper-IgE Syndrome to Chromosome 4. *Am J Hum Genet*, 1999, 65:735-744.
14. WOELLNER, Cristina *et al.* Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(2): 424 – 432.e8
15. YONG, Patrick FK *et al.* An update in Hyper IgE syndromes. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14(228).