

Síndrome de Job – Caso Clínico

SANDRA CAETANO *, LUÍS GONÇALVES *, MARISOL ANSELMO *,
ANA MARGARIDA CASTRO *, JOSÉ COSTA TRINDADE **

* Serviço de Pediatria do Hospital Distrital de Faro

** Unidade de Imuno-Alergologia do Hospital de Santa Maria

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma jovem a quem foi diagnosticado um síndrome de Job na sequência de dermatite/eczema pruriginoso crónico de início neonatal com exacerbações periódicas e ocasionalmente complicado de infecções cutâneas bacterianas e fúngicas, acompanhado de sintomas de rinite alérgica e otites de repetição. Durante os seus 13 anos de vida teve várias infecções respiratórias baixas que resolveram com antibioticoterapia em ambulatório. A descrição do seu fenotipo coincide com grande parte das características físicas associadas ao síndrome em discussão. São revistos alguns dos pontos chave desta patologia.

Palavras-Chave: Síndrome hiperIgE, Síndrome de Job, Imunodeficiência.

Summary

Job Syndrome – Case Report

The authors describe the clinical case of a child with job syndrome. She has suffered from an intractable pruritic skin rash and recurrent bacterial and fungal infections as well as allergic rhinitis and frequent ear infections. During her life she had several respiratory infections, all managed successfully with oral antibiotics. Her phenotype matches most of the physical features associated with this syndrome. Some of the most important Key points are reviewed.

Key-Words: HiperIgE syndrome, Job syndrome, Immunodeficiency.

Introdução

O Síndrome de Hiper Imunoglobulina E (SHIgE) ou Síndrome de Job (SJ) é uma doença mustissistémica complexa caracterizada por elevados níveis de IgE sérica durante a infância e dermatite crónica com infecções cutâneas e sino-pulmonares recorrentes, frequentemente graves. Tem sido reconhecida a associação com características faciais e esqueléticas, sendo desconhecida a sua frequência ⁽¹⁾. É também observado defeito da quimiotaxia dos neutrófilos do sangue periférico e eosinofilia. A base genética deste síndrome não está ainda esclarecida.

Caso Clínico

RRC, de sexo feminino, raça caucasiana tem actualmente 14 anos de idade, é a segunda filha de pais jovens saudáveis consanguíneos em primeiro grau. Sem outros antecedentes familiares relevantes, nomeadamente sem história familiar de sintomatologia sugestiva de SHIgE.

Dos antecedentes pessoais há a salientar gestação vigiada sem intercorrências, parto de termo eutócico hospitalar, rotura de bolsa intraparto, com período expulsivo rápido, apresentando duas circulares cervicais apertadas. O Índice de Apgar é desconhecido, contudo foi referida cianose marcada e ausência de choro ao nascer, tendo necessitado de internamento por dificuldade na sucção e inexistência de autonomia alimentar. Teve alta clinicamente bem ao 4.º dia de vida. Somatometria ao nascer adequada à idade de gestação. Restante período neonatal sem incidentes.

Vacinas actualizadas segundo o Plano Nacional de Vacinação.

Durante os primeiros anos de vida foi seguida irregularmente. Contudo, desde os primeiros meses de vida referência a dermatite crónica generalizada com períodos

Correspondência: Ana Margarida Castro
Rua Melvin Jones n.º 10
8125 Vilamoura – Quarteira
Aceite para publicação em 23/03/2001.
Entregue para publicação em 01/03/2001.

de exacerbação sujeita a múltiplos tratamentos tópicos sem melhoria significativa e ainda otites e infecções respiratórias altas de repetição, o que motivou adenoidectomia e amigdalectomia aos 3 anos. Teve ainda sarampo e varicela, aos 3 e 4 anos respectivamente.

Com 4 anos de idade foi referenciada à Consulta de Neuropediatria por Atraso do Desenvolvimento Psico-Motor (ADPM) notado nos primeiros anos de vida, mas mais evidente no último ano. Nesta consulta foi confirmado atraso global de desenvolvimento com deficiência mental ligeira e exame neurológico sem alterações. Durante o seguimento realizou múltiplos exames complementares para despiste de doença neurológica/metabólica que foram normais, tendo-se considerado como etiologia mais provável para o quadro neurológico uma hipóxia peri-natal.

Aos dez anos de idade a criança tinha já sofrido inúmeras infecções respiratórias baixas, sempre resolvidas com antibioticoterapia em ambulatório, assim como exacerbações repetidas da sua dermatite por vezes com sobre-infecção bacteriana e fúngica. Apresentava razoável estado geral embora com peso e altura abaixo do percentil 3 (p3) para a idade, palidez cutânea e fácies com proeminência da testa, discreto prognatismo, base do nariz larga, olhos fundos e cabelo ralo, fino e quebradiço além de manter rinorreia mucosa crónica.

Foi nessa altura observada em Consulta de Otorrinolaringologia, tendo realizado audiograma que detectou surdez de transmissão bilateral provável sequela de otite crónica sero-mucosa (com agudizações frequentes por otite média aguda e rinite alérgica).

Por quadro grave de atopia iniciou então seguimento em Consulta de Alergologia onde foi colocada a hipótese diagnóstica de imunodeficiência, particularmente Síndrome de Job. Laboratorialmente registaram-se: eosinofilia (n=1500), IgE total: 2189 UI/I (cuttof < 24), relação CD4/CD8 investida, função fagocítica monocitária diminuída (46,5%) e função oxidativa também diminuída (61%). Sendo estes achados compatíveis com o diagnóstico proposto.

Na telerradiografia do tórax, pedida num contexto de infecção respiratória baixa, surgiram «imagens de bolhas» compatíveis com pneumatoceles. É realizada posteriormente tomografia axial computadorizada torácica que foi normal, o que pode traduzir a resolução dos mesmos sob antibioticoterapia.

É medicada com terapêutica sintomática e inicia profilaxia com anti-histamínico e vitamina E. Não necessitou de profilaxia antibiótica e está desde há alguns anos sem infecções bacterianas graves. Apresenta melhoria das lesões cutâneas, mantendo crescimento estatura-ponderal harmonioso, porém abaixo do p3 e ADPM ligeiro/moderado.

Discussão

O SHIgE é uma doença extremamente rara, descrita pela primeira vez em 1966. Inicialmente chamada síndrome de Job em referência à figura bíblica cuja fé foi testada pela submissão vitalícia a escaras e pústulas. Os dois primeiros casos eram meninas ruivas que apresentavam laxidão articular a abscessos «estranhos» a que faltavam as características histológicas de inflamação. Também designada de doença de Buckley, porque essencialmente a ele e aos seus colaboradores deve-se a caracterização posterior, ao relacionarem as características clínicas com as feições grosseiras do fenotipo e uma IgE sérica muito elevada.

Estão descritos aproximadamente 200 casos na literatura mundial.

O SHIgE é caracterizado por níveis séricos muito elevados de IgE (superiores a 2000 UI/I ou 10 vezes o normal para a idade), eosinofilia no sangue periférico, defeitos da função leucocitária (22-55% dos controlos), infecções recorrentes estafilocócicas graves da pele e aparelho respiratório (incluindo os seios perinasais e pulmões), formação de abscessos e pneumatoceles, dermatite crónica pruriginosa/eczema e ainda rinite alérgica⁽¹⁻³⁾, presentes na nossa doente.

Foram excluídas outras patologias frequentemente associadas a hiper IgE, nomeadamente: síndrome de Wiskott-Aldrich, doença de Di-George, síndrome de Nezelof e doença de Netherton, uma vez que a nossa criança não cumpria os critérios diagnósticos.

Neste síndrome a apresentação pode ocorrer muito cedo, com queixas presentes desde as primeiras semanas de vida.

O primeiro sinal é um rash eczematoso crónico da face e das superfícies extensoras das pernas e dos braços. Infecções piogénicas, essencialmente os abscessos cutâneos recorrentes e a pneumonia, ocorrem mais tarde mas ainda antes dos dois anos de idade (embora tenha já sido descrita a ocorrência de pneumonia recorrente no período neonatal).

As crianças com mais idade apresentam ainda otite média supurativa crónica e sinusite. Podem desenvolver outras infecções major tais como artrite séptica, celulite, osteomielite e ainda querato-conjuntivite.

O agente mais frequentemente isolado é o *Staphylococcus aureus*, apesar de também poderem estar presentes *Haemophilus influenzae*, *Pneumococcus*, *Streptococcus* e fungos (frequentemente *Cândida albicans*). Os quistos pulmonares (pneumatoceles) podem ser infectados por bacilos Gram negativos e *Aspergillus fumigatus*.

Num contexto de infecção respiratória, os pneumatoceles podem surgir repetidamente sobrepondo-se a uma pequena área de consolidação radiológica e clínica

pobre. Podem ser múltiplos ou únicos. Não está esclarecida se a frequência de pneumatoceles será devida a uma incidência aumentada de infecções a *Staphylococcus aureus* ou se resulta de um defeito específico na regulação da inflamação. A favor da segunda hipótese conta o grande número de neutrófilos no exsudado inflamatório. Por outro lado tem sido sugerido que a infecção estafilocócica crónica eventualmente condiciona espessamento e fibrose da parede do quisto levando à persistência do mesmo, tendo-se verificado que com antibioticoterapia prolongada grande parte desaparece. Quando persistem e particularmente se estão infectados não é possível distingui-los de abscessos pulmonares e já tem sido necessária ressecção cirúrgica ⁽⁴⁾.

Têm sido notadas na maioria dos doentes feições grosseiras incluindo macrocefalia, assimetria da face, base do nariz alargada com extremidade polposa, testa proeminente, olhos encovados e prognatismo ligeiro que são característicos deste Síndrome ⁽¹⁾.

Foram também já descritas anomalias na dentição nomeadamente atraso na queda dos dentes decíduais impedindo a erupção atempada da dentição definitiva ⁽⁵⁾, o que não foi verificado no nosso caso. Para além do perímetro cefálico, os restantes parâmetros de somatometria são irrelevantes. Nesta adolescente as infecções múltiplas e recorrentes poderiam condicionar o atraso de crescimento estatura-ponderal, já que foram excluídas outras causas possíveis.

Nos adultos regista-se o início precoce de osteoporose com fracturas patológicas e vertebrais. Nas crianças é mais proeminente a hiperlaxidão articular. O fenotipo da nossa doente aproxima-se muito das características descritas.

Não foram nunca descritas alterações do desenvolvimento psico-motor como fazendo parte deste síndrome e parece-nos também, pela história peri-natal da nossa doente, que neste caso se verifica associação de ADPM de etiologia diferente e provavelmente relacionado com hipóxia peri-natal.

A patogénese do SHIgE é desconhecida. A ocorrência familiar em gerações sucessivas sugere uma forma de hereditariedade autossómica dominante com expressão variável. Estudos recentes indiciam a presença de um locus para esta doença na região q proximal do cromossoma 4 ⁽⁶⁾.

A produção de IgE é regulada por citocinas produzidas por linfócitos T helper (TH) CD4+. A Interleuquina 4 (IL4) que deriva da subpopulação TH2 estimula a síntese de IgE enquanto o interferão gama (IFN) produzido pela subpopulação TH1 inibe a estimulação mediada pela IL4 ⁽⁷⁻¹⁰⁾. Tem sido demonstrado que existem níveis circulantes reduzidos de IFN nestes doentes, pelo que tem sido postulado que a sua diminuição justifica a hiperprodução

de IgE. Um outro indício de que o IFN tem um papel importante na génese deste síndrome é o facto de quando IFN recombinante humano é adicionado a leucócitos polimorfonucleares o seu defeito quimiotáxico é melhorado ⁽³⁾.

A pneumonia e outras infecções graves devem ser tratadas agressivamente com antibióticos endovenosos. Se surgirem pneumatoceles a terapêutica deve ser continuada por um período mais longo para prevenir a persistência dos quistos e a formação de abscessos pulmonares ^(1, 3).

As infecções graves podem ser evitadas pela profilaxia antibiótica com trimotoprim-sulfametoxazol ou cloxacilina. Se os pneumatoceles persistem devem ser ressecados cirurgicamente para evitar superinfecção com fungos e organismos Gram negativos ⁽⁴⁾.

Recentemente tem sido sugerido que IFN recombinante humano deve ser usado para reduzir a produção de IgE e melhorar a função quimiotáxica dos neutrófilos ^(3, 7, 10, 11). Não existem ensaios clínicos controlados que demonstrem a eficácia desta droga nestes doentes. Outras terapêuticas têm sido usadas tais como imunoglobulinas endovenosa em altas doses ⁽¹²⁾, ciclosporina e plasmafereze com variado grau de sucesso no tratamento do défice imunitário e das infecções ⁽¹³⁾.

O prognóstico destes doentes depende do diagnóstico precoce, do uso de antibióticos profiláticos e naturalmente do manejo adequado das infecções. Com esta atitude e o recurso se necessário à cirurgia na resolução dos pneumatoceles o prognóstico é bom, sendo comum atingir a idade adulta. Se houver atraso no diagnóstico desenvolve-se infecção pulmonar crónica debilitante piorando muito o prognóstico.

Bibliografia

1. Grimbacher B, Holland SM, Gallini JI, et al. HyperIgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999; 340(9): 692-702.
2. Vargas L, Patino PJ, Rodriguez MF, et al. Increase in granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor secretion and the respiratory burst with decreased L-selectin expression in hyper-IgE syndrome patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(3): 245-51.
3. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thinus G. Hyper-globulinemia E Syndrome with recurrent infections. *Rev Med Intern* 1999; 20(2): 133-40.
4. Jhaveri KS, Sahani DV, Shetty PG, et al. Hyperimmunoglobulinaemia E Syndrome: pulmonary imaging features. *Australas Radiol* 2000; 44(3): 328-30.
5. O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher B, et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89(2): 177-85.
6. Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999; 65(3): 735-44.

7. Borges WG, Augustine NH, Hill HR. Defective interleukine-12/interferon-gamma pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Pediatr* 2000; 136(2): 176-80.
8. Shirafuji Y, Matsuura H, Sato A, et al. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: a sign of TH1/TH2 imbalance? *Eur J Dermatol* 1999; 9(2): 129-31.
9. Garraud O, Mollis SN, Holland SM, et al. Regulation of immunoglobulin production in hyper-IgE (Job's) syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (2 Pt 1): 333-40.
10. Rodríguez MF, Patino PJ, Montoya F, et al. Interleukin 4 and interferon-gamma secretion by antigen and mitogen-stimulated mononuclear cells in the Hiper-IgE síndrome: no TH-2 cytokine pattern. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 8 (5 pt 1): 443-7.
11. Bilora F, Petrobeli F, Boccioletti V, et al. Moderate-dose intravenous immunoglobulin treatment of Job's syndrome: Case report. *Minerva Med* 2000; 91 (5-6): 113-6.
12. Wakin 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.
13. Katchourine I, Pradalier A. Hyperimmunoglobulinémies E rares. *Rev Méd Interne* 1998; 19: 185-91.