



## Síndrome de hiper IgE suspeita - Relato de caso

### Hyper IgE syndrom suspect - Case Report

DOI: 10.56238/isevmjv3n2-031

Recebimentos dos originais: 0/0/2024

Aceito para publicação: 26/04/2024

**Marcos Igor Albanaz Vargas**

Acadêmico do 12º semestre de Medicina do Centro Universitário de Brasília – Ceub

**Lucas Albanaz Vargas**

Mestre em Medicina da Dor pela Universidade de Brasília – UnB

**Giuseppe Muccini de Carvalho Cavalcanti Fernandes**

Especialista em Medicina Intensiva pela Universidade Iguazu

**Eunilson Alves de Lima Junior**

Médico Clínico Geral pela Universidade de Brasília - UnB

#### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de hiper IgE (HIES) é uma condição rara do sistema imunológico caracterizada por vários tipos de infecções ao longo da vida. Esta síndrome pode ser dividida em dois tipos, heterozigotos dominantes relacionados à mutação do gene STAT3 e homozigotos recessivos, que também podem ser subdivididos em dois grupos relacionados às mutações nos genes Tyk2 e DOCK8, cada um apresentando variações em suas apresentações clínicas. O diagnóstico é baseado no sequenciamento genético, embora existam alguns sintomas, fatores clínicos e fatores hereditários que podem auxiliar no diagnóstico. Não há tratamento específico para essa patologia, sendo o foco principal o controle das infecções e a infusão de terapias imunológicas, como a imunoglobulina G endovenosa.

**Palavras-chaves:** Síndrome de Hiper IgE, Síndrome de Job, Síndrome de Buckley, Imunoglobulina E, Dermatite, Infecções de repetição, Mutações genéticas (STAT3, Tyk2, DOCK8), Diagnóstico genético, Tratamento imunológico, Complicações respiratórias.

#### 1 RELATO DO CASO

Paciente jovem com suspeita de HIES e complicações pulmonares graves. Inicialmente diagnosticado com Dengue e pneumonia, o indivíduo desenvolveu disfagia e dispneia, necessitando de oxigênio suplementar. Na unidade de terapia intensiva, apresentaram episódio de anafilaxia com necessidade de intubação orotraqueal. Durante a internação, várias complicações ocorreram. No entanto, após administração de Xolair® (omalizumab) e ajustes na medicação, a paciente apresentou melhora clínica progressiva. Após um período de 34 dias, a paciente recebeu alta hospitalar e continua em acompanhamento ambulatorial contínuo.



## 2 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Hiper IgE (HIES), também conhecida como Síndrome de Job ou Síndrome de Buckley, é uma doença rara do sistema imunológico caracterizada por infecções recorrentes, dermatite e níveis séricos persistentemente elevados de imunoglobulina E (IgE)<sup>1,2</sup>. Foi descrita pela primeira vez por Davis et al., em 1966, como Síndrome de Jó, devido à sua semelhança com os textos bíblicos ("Jó coberto de feridas purulentas")<sup>4</sup>. O HIES tem despertado interesse crescente devido à sua complexa fisiopatologia e implicações clínicas<sup>1,4</sup>.

Estima-se que o HIES tenha uma incidência de aproximadamente 1 caso por 1 milhão de indivíduos<sup>4</sup>. A síndrome afeta igualmente ambos os sexos e pode se manifestar em qualquer grupo étnico. Estima-se que a pessoa mais velha diagnosticada com essa síndrome teria por volta de 60 anos, com uma longa história de infecções pulmonares, pelo menos três décadas<sup>4</sup>. Padrões de herança autossômica dominante têm sido identificados em certas famílias, sugerindo uma base genética para a doença<sup>2,11</sup>.

O HIES pode ser classificado em dois tipos, autossômico dominante tipo 1 (HIES-AD) e autossômico recessivo tipo 2 (HIES-AR)<sup>2,6</sup>. O tipo 1 é caracterizado por uma mutação no gene STAT3, enquanto o tipo 2 pode ser subdividido em 2 subtipos, sendo o primeiro homocigoto em tirosina quinase (Tyk2) e o segundo mutação no gene dedicator da citocinese 8 (DOCK8)<sup>2,5,11</sup>.

A fisiopatologia do HIES-AD está associada a defeitos na regulação das respostas imunes inata e adaptativa. A mutação no gene STAT3 é a causa mais comum da síndrome, levando à deficiência funcional na sinalização de citocinas, especialmente no fator de transcrição de células T (STAT3)<sup>1</sup>.

A STAT3 é uma proteína responsável pela transdução de sinal em várias vias intracelulares. Essa proteína liga-se a outra proteína chamada Jaks, ativando assim a via JAK-STAT que transmite o sinal de receptores de várias citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, levando à transcrição genética e desempenhando um papel fundamental na angiogênese, cicatrização de feridas, imunidade e até indução de neoplasias<sup>1</sup>. Isso resulta em disfunção de neutrófilos e células Th17, comprometendo a resposta imune contra patógenos extracelulares. Além disso, a disfunção da barreira cutânea, devido à deficiência na expressão de filagrina e outras proteínas estruturais da pele, contribui para a dermatite crônica observada no HIES-AD. As características do HIES-AD incluem alterações nos arcos dentários, sistemas musculoesquelético e vascular<sup>2</sup>.

Pacientes com defeitos no gene DOCK8 apresentam uma resposta imune diminuída<sup>5</sup>. As células T CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> e CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> estão diminuídas nesses pacientes, consequentemente



apresentando redução da produção de citocinas antivirais, tornando-os mais propensos a infecções (principalmente *S. Aureus*), maior risco de neoplasias e doenças autoimunes<sup>2,5</sup>.

A deficiência do gene *Tyk2* tende a resultar em um nível menos elevado de IgE e um quadro clínico mais variado do que outros tipos e subtipos<sup>5</sup>. Esses pacientes apresentam falha na resposta imune do organismo a infecções exógenas ou endógenas ou reparo tecidual, bem como maior suscetibilidade a bactérias intracelulares (*Mycobacteria*, *Salmonella*), fungos e vírus<sup>2,5</sup>.

Esta patologia, em geral, é caracterizada por várias infecções ao longo da vida, de modo que os recém-nascidos podem apresentar erupção cutânea pustulosa eczematoide na face e couro cabeludo já no primeiro mês de vida<sup>1</sup>. As características clássicas da doença incluem a presença de furúnculos "frios" e abscessos (sem sinais inflamatórios), apesar de serem extremamente pustulares. Em muitos casos, ocorrem infecções por *Candida mucocutânea* (oral, vaginal e ungueal)<sup>11</sup>.

O diagnóstico do HIES é baseado no sequenciamento genético<sup>1</sup>. Como o custo desse exame é extremamente alto e a disponibilidade é relativamente baixa, escores podem ser usados para facilitar o diagnóstico dessa patologia<sup>11</sup>:

- **Possível:** IgE >1000 UI/ml e escore maior que 30 com base nas características clínicas de pneumonia recorrente, rash neonatal, fraturas patológicas;
- **Provável:** Estas características e ausência de células Th17 ou história familiar definida de HIES;
- **Definitiva:** Estas características e uma mutação heterozigótica dominante negativa do STAT3.

Atualmente, não há tratamento específico para o HIES, pois a condição desses pacientes está relacionada a uma maior suscetibilidade a doenças infecciosas, e a terapia de escolha é tratar as infecções bacterianas mais frequentes e usar profilaxia para patógenos comuns<sup>11</sup>. Outra terapia que tem sido utilizada com algum sucesso em alguns pacientes é o uso regular de imunoglobulina G endovenosa, embora os dados ainda sejam escassos, ela tem se mostrado eficaz em casos de pacientes com déficits específicos de síntese de anticorpos<sup>11</sup>.

Tabela 1: Sistema de pontuação com testes clínicos e laboratoriais para indivíduos em Kindreds com HIES

CLINICAL FINDINGS	POINTS <sup>a</sup>									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Highest serum-IgE level (IU/ml) <sup>b</sup>	<200	200–500			501–1,000				1,001–2,000	>2,000
Skin abscesses	None		1–2		3–4				>4	
Pneumonia (episodes over lifetime)	None		1		2		3		>3	
Parenchymal lung anomalies	Absent						Bronchiectasis		Pneumatocele	
Retained primary teeth	None	1	2		3				>3	
Scoliosis, maximum curvature	<10°		10–14°		15°–20°				>20°	
Fractures with minor trauma	None				1–2				>2	
Highest eosinophil count (cells/ $\mu$ l) <sup>c</sup>	<700			700–800			>800			
Characteristic face	Absent		Mildly present				Present			
Midline anomaly <sup>d</sup>	Absent						Present			
Newborn rash	Absent				Present					
Eczema (worst stage)	Absent	Mild	Moderate		Severe					
Upper respiratory infections per year	1–2	3	4–6		>6					
Candidiasis	None	Oral	Fingernails		Systemic					
Other serious infections	None				Severe					
Fatal infection	Absent				Present					
Hyperextensibility	Absent				Present					
Lymphoma	Absent				Present					
Increased nasal width <sup>e</sup>	<1 SD	1–2 SD		>2 SD						
High palate	Absent		Present							
Young-age correction	>5 years			2–5 years		1–2 years		$\leq$ 1 year		

<sup>a</sup> The entry in the furthest-right column is assigned the maximum points allowed for each finding.  
<sup>b</sup> Normal <130 IU/ml.  
<sup>c</sup> 700/ $\mu$ l = 1SD, 800/ $\mu$ l = 2 SD above the mean value for normal individuals.  
<sup>d</sup> For example, cleft palate, cleft tongue, hemivertebrae, other vertebral anomaly, etc. (see Grimbacher et al. 1999a).  
<sup>e</sup> Compared with age- and sex-matched controls (see Farkas et al. 1994).

"Síndrome de hiper-IgE: um artigo de revisão". Revista de Pesquisa Clínica e Diagnóstica : JC DR vol.8,2 (2014): 199-202.

### 3 RELATO DE CASO: PACIENTE COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE HIPER IGE E COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Paciente MAE, masculino, 14 anos, admitido no pronto-socorro devido a episódio de dengue com plaquetopenia importante associada a pneumonia. Estava no primeiro dia de uso de ceftriaxona. Durante a internação, apresentou piora significativa do quadro clínico, com disfagia associada a dispneia, congestão nasal, cefaleia e astenia. Evoluiu com queda da saturação periférica (87%), necessitando de oxigenoterapia a 1L/min. Apresentava sialorréias significativas e dificuldade para engolir ou falar normalmente. Ao exame físico, apresentava sibilância difusa bilateral à ausculta pulmonar e sensibilidade à pressão digital nos seios, com predileção na região maxilar.

Os exames laboratoriais mostraram níveis elevados de plaquetas e leucócitos, bem como diminuição do potássio. Devido à gravidade do quadro clínico, não foi possível realizar ressonância magnética de crânio e órbita. O paciente estava internado há 6 dias, quando desenvolveu um episódio grave de anafilaxia, seguido de intubação orotraqueal e transferência para a unidade de terapia intensiva (UTI).



Durante o período de internação, o paciente foi submetido a várias tentativas de extubação, sem sucesso. Evoluiu com broncoespasmo grave e insuficiência respiratória, seguidos de rash cutâneo. Após um período prolongado de intubação, foi realizada uma traqueostomia.

A tomografia computadorizada (TC) mostrou consolidação com componente atelectático no lobo inferior esquerdo e broncopatia inflamatória. Além disso, outras complicações foram observadas, como derrame pericárdico discreto e sangramento moderado pela traqueostomia.

A suspeita de síndrome de hiper IgE foi levantada devido ao quadro clínico altamente inespecífico e cheio de infecção, além de exames laboratoriais mostrando IgE elevada (1304 UI/L), testes reumatológicos foram solicitados, e novos testes e tratamento com Xolair foram iniciados. Foram solicitadas opiniões médicas às equipes de alergologia e imunologia, neurologia, reumatologia, pneumologia e cirurgia torácica. Após análise, a equipe de alergologia sugeriu a



continuidade dos corticosteroides e anti-histamínicos, evitando-se, por enquanto, dipirona e ceftriaxona, e enviando um laudo com as medicações utilizadas durante a internação.

Com a introdução da imunoglobulina, o paciente apresentou melhora significativa do quadro, evoluindo para retirada da traqueostomia. Após 34 dias de internação, a paciente recebeu alta da terapia intensiva. A equipe médica continua monitorando a evolução do paciente e permanece disponível para intervenções adicionais, conforme necessário.

#### 4 CONCLUSÃO

O HIES é uma doença rara e complexa, ainda não totalmente compreendida, mas ao longo dos anos, várias descobertas foram feitas sobre a condição. Esta síndrome apresenta um desafio significativo tanto para o diagnóstico quanto para a terapêutica devido à enorme variabilidade dos sintomas. O manejo requer cuidados cuidadosos ao paciente, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar para tratar infecções recorrentes e manifestações dermatológicas, bem como para prevenir possíveis complicações. O caso apresentado ilustra um paciente com suspeita de síndrome e enfatiza as dificuldades que a equipe médica encontrou em seu tratamento e abordagem terapêutica. A pesquisa contínua e o desenvolvimento de novas terapias são fundamentais para oferecer um melhor prognóstico aos indivíduos afetados por essa síndrome.

Exam	Results	Reference value
Rubella - IgG antibodies	18.4 UI/mL	Reagent: $\geq 10.0$ UI/mL
Measles - IgM Antibodies	0.1	Negative: $< 0.90$
Immunoglobulin M - IgM	114 mg/dL,	Over 12 years old: 50 to 300 mg/dL
Immunoglobulin A - IgA	94 mg/dL	11 to 60 years old: 103 to 591 mg/dL
Total Proteins and Fractions - Blood		
Total Proteins:	6.5 g/dL	6.0 to 8.0 g/dL
Albumin:	3.9 g/dL	3.2 to 4.5 g/dL
Globulinas:	2.6 g/dL	2.2 to 4.32 g/dL
Lymphocyte Subpopulation CD3-CD4-CD8		
Total leukocytes	8,797 cells/uL	3,800 to 1,1000 cells/ $\mu$ L
Total lymphocytes	398 cells/uL	1,000 to 4,000 cells/ $\mu$ L
%CD3	66.00%	53.5 to 75.3%
%CD4 (CD3+CD4+/CD3+)	32.40%	30.7 to 46.0%
CD8 (CD3+CD8+/CD3+)	28.60%	16.2 to 28.7%
CD3 T lymphocytes	263 cells/uL	1,088 to 2,087 cells/ $\mu$ L
CD4 T Lymphocytes (CD3+CD4+)	129 cells/uL	639 to 1,278 cells/ $\mu$ L
CD8 T lymphocytes (CD3+CD8+)	114	211 to 724 cells/ $\mu$ L
CD4/CD8 interface	1.13	0.98 a 3,24
Immunoglobulin E - IgE	1304 UI/mL	2 to 629 UI/mL
Hepatitis B - Total Anti-HBc	Non-reactive	Non-reactive
T Lymphocytes helper CD4+		
Total leukocytes	8,256 cells/uL	3,800 to 11,000 cells/ $\mu$ L
Total Lymphocytes	485 cells/uL	1,000 to 4,000 cells/ $\mu$ L
% CD4 (CD3+CD4+/CD3+)	27,80%	30.7 a 46.0%
CD4 T Lymphocytes (CD3+CD4+)	135 cells/uL	639 to 1,278 cells/ $\mu$ L
Anti-pneumococcal IgG antibodies	24,9 mg/L	Pre-vaccines: $< 38,2$ mg/LPos-vaccines: Variable



## REFERÊNCIAS

- Araújo, T., Santos, R., & Costa, M. (2017). Síndrome de hiper IgE: um relato de caso. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 25(1), 71-74.
- Tangle, M. T., Melys, A., et al. (2014). Síndrome Hiper IgE: a propósito de tres casos clínicos. *Revista Chilena de Pediatría*, 85(3), 328-336.
- Dangond, M. M. C., Faure, A. S., et al. (2021). Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E: dermatitis atópica como manifestación inicial. A propósito de un caso Hyper IgE syndrome: atopic dermatitis as first manifestation. Case report. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 119(4), e370-e374.
- Rodríguez, M., Pérez, A., & García, E. (n.d.). Síndrome de hiper IgE: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista Cubana de Pediatría*, 93(1), e758.
- Cutiño, M. P., Mendoza, R. C., et al. (2021). Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E. *Revista Cubana de Pediatría*, 93(1), e758.
- Santana, P. R. P., Medeiros, A. K., et al. (2018). Síndrome de hiperinmunoglobulina E (síndrome de Jó): achados da TC de tórax. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44(4), 335-336.
- Blanco, D. P., Hernández, I. C., et al. (2016). Síndrome de hiper IgE autosómico dominante. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 32(1), 139-149.
- Lima, A. M., Sperandio, V. A., et al. (2013). Do you know this syndrome? *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(5), 836-838.
- Guardia-Peña, O. M., Ustáriz-García, C. R., et al. (2012). Síndrome de hiper IgE. Presentación de un caso. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 28(3), 299-305.
- Resende, M. A. C., Pantoja, A. V. (2011). Anestesia em Paciente com Síndrome de Jó (Hiper IgE). Relato de Caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61(1), 81-87.
- Sousa, D. A., Silva, S. L., et al. (2010). Síndrome hiper-IgE – Imunopatologia. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 18(4), 291-311.
- Freitas, S., et al. (2014). Hyper-IgE syndrome: a review article. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 8(2), 199-202.