



Síndrome de Guillain-Barre em paciente com deficiência de DOCK 8.

Ana Carolina Ramos de Nápolis, Gesmar Rodrigues Silva Segundo.

Departamento de Pediatria da Universidade federal de Uberlândia

Identificação:

RIM, 12 anos de idade, sexo masculino, procedente de Goiânia, atendimento no Hospital de Clínicas da Universidade de Uberlândia.

Relato de Caso:

Paciente encaminhado para avaliação aos 10 anos de idade, com historia de infecções recorrentes de vias aéreas superiores e inferiores, de evolução arrastada e necessidade de antibioticoterapia por longos períodos desde 1º ano de vida. A partir dos 3 anos de idade iniciou lesões de pele com diagnóstico de molusco contagioso com lesões disseminadas e lesões verrucosas sem resposta ao tratamento habitual.

Apresentava ainda história de reação anafilática ao ovo, crises de sibilos e lesões de pele recorrentes com o diagnóstico de asma e de dermatite atópica.

História familiar: desconhecida (adotado).

Exame Físico: baixa estatura (Z score <-3), peso (Z score ente -1 e -2), lesões eczematizadas localizadas em dobras do joelho, cotovelo, punho, tornozelos, axilas, quadril, presença de lesões verrucosas em dedos das mãos, e presença inúmeras lesões umbilicadas de tamanhos variáveis e diferentes estágios inflamatórios (figura 1).

Hipóteses Diagnósticas: Doença Atópica Grave?

Síndrome da Hiper IgE?

Síndrome de Wiskott Aldrich?

Exames Laboratoriais: Tabela 1

A associação do quadro clínico e laboratorial levou a suspeita da síndrome de Hiper IgE autossômica recessiva, associada a alterações no gene DOCK8 . Iniciamos o uso de imunoglobulina 500 mg/kg mensal para reposição de anticorpos específicos e o uso de sulfametoxazol associado ao trimetoprim pelo déficit da imunidade celular.

O paciente apresentou redução significativa das infecções após a instituição do tratamento, porém, aos 11 anos de idade, cerca de 2 semanas após um quadro viral inespecífico, iniciou quadro de fraqueza muscular em braços, pernas e tronco, de rápida progressão, sendo que em menos de 24 horas paciente não conseguia mais deambular. Realizada a investigação através da tomografia e ressonância magnética de crânio, que foram normais. Em seguida foi submetido ao estudo da condução neural que demonstrou achado consistente com desmielinização característicos da Síndrome de Guillain-Barre clássica. Nesse momento foi optado, pela ausência de relatos em literatura, por realizarmos o tratamento do Guillain-Barre de forma habitual, com o uso de imunoglobulina 2g/kg, que resultou em uma excelente resposta clínica e melhora dos sintomas neurológicos.

Posteriormente, a análise genética do mesmo mostrou uma ampla deleção do gene DOCK8 no alelo 1 dos exons de 3 a 33 e no alelo 2 dos exons 16 a 24, confirmando a suspeita clínica. Atualmente o paciente continua o uso da imunoglobina e do sulfametoxazol-trimetoprim e aguarda transplante de medula óssea.

Discussão

As alterações de pele podem ser manifestações importantes e chamarem a atenção para o diagnóstico de pacientes com IDP. Lesões de pele com padrão de dermatite atópica associadas a infecções de repetição podem sugerir quadros como a síndrome de Hiper IgE e a síndrome de Wiskott Aldrich. Nesse caso, descartamos a síndrome de Wiskott Aldrich pela ausência de alterações plaquetárias, tanto em seu número quanto no seu tamanho. Ao encontramos um elevado valor de IgE, associado as infecções virais na pele direcionou a hipótese diagnóstica para a Síndrome da Hiper IgE do tipo autossômico recessivo (veja tabela 2, comparativa dos quadros autossômicos recessivos e dominantes da Síndrome de Hiper IgE).

A síndrome da Hiper IgE autossômica recessiva ou simplesmente deficiência de Dock 8 é uma síndrome genética caracterizada por uma deficiência combinada de células T e B, o que leva as infecções cutâneas virais e sinopulmonares recorrentes, acompanhadas de elevação dos níveis de IgE. Estudos anteriores mostraram que em pacientes com deficiência de DOCK8 são comuns a história de otites média, sinusites, pneumonias e infecções de pele por *Staphylococcus aureus* de forma recorrente. A grande maioria apresenta infecção extensa e persistente por molusco contagioso e ainda, infecções pelo papilomavirus. Ainda podem apresentar infecções graves por herpes

simples ou herpes zoster. Em geral apresentam elevados níveis de IgE, hipereosinofilia e história de alergias e anafilaxia. Na avaliação das células do sistema imune em geral observa-se um número reduzido de células T e B, com uma atividade anormal de células T CD8 in vitro.

A síndrome de Guillain-Barre (SBG) é descrita como uma condição heterogênea com um grande número de variáveis. A apresentação clássica é caracterizada por um quadro agudo, não febril, pós-infeccioso, que se manifesta como uma fraqueza ascendente e hiporreflexia. Alterações sensoriais, autonômicas ou de tronco cerebral podem acompanhar o quadro. Aproximadamente dois terços dos pacientes com diagnóstico de SGB apresentam um antecedente de infecção do trato respiratório ou gastrointestinal. Vários antígenos específicos, incluindo a mielina P-2, os gangliosídeos GQ1, GM1 e GT1 podem estar envolvidos com uma resposta alterada do tipo mimetismo molecular, levando a ativação de linfócitos T e macrófagos, causando uma polirradiculoneuropatia aguda desmielinizante.

A presença de doenças auto-imunes em pacientes com imunodeficiência primária não são incomuns, uma vez que várias dessas doenças cursam com alterações na própria regulação do sistema imunológico. Porém, em uma revisão das bases de dados da literatura (MEDLINE, LILACS), não encontramos associação da SBG com imunodeficiências primárias, em especial com a deficiência de DOCK8, como descrita no presente caso. Sendo assim, optamos pelo uso do tratamento convencional de SBG com uso de imunoglobulina humana endovenosa, em dose imunomoduladora, ou seja, 2g/kg com excelente resposta. É importante entendermos que o uso de imunoglobulina que o paciente fazia regularmente é substitutiva, ou seja, apenas para repor anticorpos específicos que o paciente não produz, não sendo capaz de realização de modulação imunológica.

Conclusões.

O presente caso chama a atenção para 3 pontos importantes. O primeiro para um dos diagnósticos diferenciais de pacientes com infecções cutâneas virais e sinopulmonares recorrentes com elevação dos níveis de IgE; o segundo, pela presença de autoimunidade nos pacientes com imunodeficiências primárias; e o terceiro, em relação aos diferentes modos de uso da imunoglobulina em um mesmo paciente, com diferentes objetivos.

Figura 1. Molusco contagioso em paciente com deficiência de Dock 8



Tabela 1.

Exames laboratorias (aos 10 anos)	
IgG: 2.072 UI/ml	(VR: 739-1475)
IgA: 359 UI/ml	(VR: 113-248)
IgM: 137	(VR: 65-134)
IgE: 17.730 UI/ml	(VR: até 148 Ui/ml)
CD3: 512/mm ³ (44%)	(VR: 1280-2413/ mm ³)
CD4: 456/mm ³ (39,2%)	(VR: 618-1348/ mm ³)
CD8: 31 (2,7%)	(VR: 390-1024)/ mm ³)
CD19: 493 (42,4%)	(VR: 471-1031/ mm ³)
CD56: 20 (4,4%)	(VR: 127-515/ mm ³)
IgG para tétano (pós-vacinal): não reagente	
IgG para varicela(pós vacinal): não reagente	
IgG para pneumococo (pós-vacina pneumo 23): Sorotipos 4,6b,9v,18: <0.5mg/dl Sorotipo 14: 0.5mg/dl Sorotipo 19f: 0.6mg/dl Sorotipo 23f: 0.9mg/dl	(VR: >1,3mg/dl)
DHR: normal	
PCR para HIV: negativo	

Tabela 2. Comparação entre achados na síndrome da Hiper IgE autossômica dominante e na autossômica recessiva.

	Hiper IgE AD	Hiper IgE AR
Infecções		
Sinopulmonares	+++	+++
	Bacteriana	+++
	Viral	+
	Fúngica	+
Cutâneas	+++	++
(s.aureus)	Abscessos	+++
	Virais	++
(HPV/HSV/MCV)		
Candidíase		
Doenças Atópicas		
Rash neonatal	+++	-
Eczema	+++	+++
Asma	-	++
Alergia alimentar/aeroalérgenos	-	+++
Doenças Neoplásicas		
Linfomas	+	++
Carcinoma de células escamosas	-	++
Manifestações não Imunológicas		
Facies característica	+++	-
Dentição primária retida	+++	-
Anormalidades esqueléticas	+++	-
Anormalidades vasculares	+++	-
Anormalidades do Sistema Nervoso central	+++	+
Achados laboratoriais		
Hiper IgE	+++	+++
Hipo IgM	-	+++
Linfopenia de células T	-	+++
Eosinofilia	+++	+++
Redução de células Th17	+++	++

Referências Bibliográficas

Alsum Z, Hawwari A, Alsmadi O, Al-Hissi S, Borrero E, Abu-Staiteh A, Khalak HG, Wakil S, Eldali AM, Arnaout R, Al-Ghoniaum A, Al-Muhsen S, Al-Dhekri H, Al-Saud B, Al-Mousa H. Clinical, immunological and molecular characterization of DOCK8 and DOCK8-like deficient patients: single center experience of twenty-five patients. *J Clin Immunol.* 2013;33:55-67.

Buchbinder D, Nugent DJ, Fillipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet.* 2014;7:55-66.

Chu EY, Freeman AF, Jing H, Cowen EW, Davis J, Su HC, Holland SM, Turner ML. Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. *Arch Dermatol.* 2012;148:79-84.

Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, 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;124:1289-302.

Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations of hyper IgE syndromes. *Dis Markers.* 2010;29:123-30.

McDonald DR, Massaad MJ, Johnston A, Keles S, Chatila T, Geha RS, Pai SY. Successful engraftment of donor marrow after allogeneic hematopoietic cell transplantation in autosomal-recessive hyper-IgE syndrome caused by dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1304-5.

van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Immunol.* 2010;30 Suppl 1:S74-8.

Worth AJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:501-8.