

Anestesia em Paciente com Síndrome de Jó (Hiper IgE). Relato de Caso

Marco Antônio Cardoso de Resende, TSA ¹, Alberto Vieira Pantoja, TSA ²,
Ilda Antunes Lopes Maldonado Charruff, TEA ³, Nivalde Magalhães Júnior, TEA ⁴, Priscilla Luz ⁵

Resumo: Resende MAC, Pantoja AV, Charruff IA, Magalhães Jr N, Luz P – Anestesia em Paciente com Síndrome de Jó (Hiper IgE). Relato de Caso.

Justificativa e objetivos: A síndrome de Jó (SJ) é imunodeficiência rara, uma das formas de apresentação da Síndrome hiper IgE. O quadro clínico compreende abscessos cutâneos, pneumonias de repetição, pneumatoceles, eosinofilia, hiperimunoglobulinemia E (> 2.000 UI.mL⁻¹), alterações craniofaciais e de crescimento ósseo. O relato descreve a doença e seu manuseio anestésico.

Relato do Caso: Paciente masculino, negro, 13 anos, 40 kg, ASA II, com Síndrome de Jó diagnosticada aos 6 meses. Foi admitido para realização de alongamento de fêmur direito. Negava uso de medicamentos e não tinha antecedentes cirúrgicos, boa mobilidade cervical, distância interincisivos superior a 3 cm, Mallampati II e sem sinais de infecção. Os exames pré-operatórios eram normais. Foi monitorado com eletrocardioscópio, SpO₂, PANI e P_{ET}CO₂. Após pré-oxigenação, realizou-se indução de anestesia geral venosa e manutenção com sevoflurano. Ao término do procedimento, o paciente foi extubado após reversão do bloqueio neuromuscular e encaminhado para a sala de RPA com Aldrete 9. Teve alta hospitalar após 72 horas, sem complicações.

Conclusões: A opção da técnica anestésica é orientada pela observação criteriosa entre os riscos e benefícios específicos para cada paciente, de acordo com as sequelas respiratórias e o risco de infecção e sítio cirúrgico. No paciente em questão, havia a consideração de que a anestesia em neuroeixo poderia representar, pela predisposição de base imunológica, risco aumentado de infecções graves. O presente caso foi realizado de forma segura com anestesia geral.

Unitermos: DOENÇAS, Genética: síndrome de Job; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Geral: venosa.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(1): 81-87] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

As síndromes de hiperimunoglobulinemia E são imunodeficiências primárias raras, caracterizadas por elevados níveis plasmáticos de IgE, eczemas e infecções recorrentes de pele e trato respiratório. A Síndrome de Jó (SJ) é uma das formas de apresentação da Síndrome hiper IgE e é causada por mutação no gene *STAT3* (*signal transducer and activator of transcription 3 gene*), cromossomo 17q21 com herança autossômica dominante ¹. A partir da descrição de duas meninas com abscessos frios recorrentes, Davis e col. ² postulam um grau de deficiência na resistência à infecção estafilocócica e fazem alusão ao personagem bíblico Jó, que teve o “corpo coberto por pústulas”. O quadro clínico típico compreende abscessos cutâneos persistentes (causados por

Staphylococcus aureus e *Staphylococcus epidermidis*) e histórico de pneumonias de repetição, pneumatoceles, hiper eosinofilia, altos níveis séricos de imunoglobulina E (> 2.000 UI.mL⁻¹), alterações craniofaciais e de crescimento ósseo em geral. Este relato teve por objetivo apresentar a doença rara e o manuseio anestésico em paciente a ser submetido a uma cirurgia para transporte ósseo através de fixador externo.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, negro, 13 anos, 40 kg, 1,50 m, com história de nascimento por parto normal a termo e que, aos 20 dias de vida, apresentou abscessos frios superficiais em pele e profundos em quadril direito, deslizamento epifisário femoral direito e fratura de arcos costais. Após crescimento de *S. aureus* e *S. epidermidis* na cultura de secreção dos abscessos, recebeu tratamento antibiótico por 27 dias com vancomicina e ceftriaxona. Evoluiu com endocardite bacteriana em válvula mitral, sendo tratado por 45 dias com imipenem. Durante a investigação de imunodeficiência, diagnosticou-se Síndrome de Jó. Teve alta após três meses de internação, em acompanhamento multidisciplinar (pediatria, cardiologia e ortopedia). Além da deformidade de quadril e joelho direito secundária ao processo infeccioso, com destruição das placas epifisárias proximal e distal do fêmur, com consequente encurtamento do membro, apresentou eczema em face e três pneumonias tratadas sem sequelas. Foi admitido para realização de alongamento de fêmur direito (Figura 1), com a

Recebido do CET/SBA do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP) – Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro.

1. Mestre em Neurologia pela UFF, Corresponsável CET HUAP-UFF
2. Instrutor do CET HUAP/UFF
3. Médica Anestesiologista – HUAP/UFF
4. Chefe do Serviço de Anestesiologia do HUAP/UFF
5. ME3 do HUAP/UFF

Submetido em 13 de abril de 2010
Aprovado para publicação em 2 de setembro de 2010

Correspondência para:
Dr. Marco Antonio Cardoso de Resende
Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF
R. Marquês de Paraná 303 - 3º andar (Serviço de Anestesiologia)
Centro
24033-900 – Niterói, RJ
E-mail: macresende@gmail.com



Figura 1 – Paciente Admitido para Alongamento do Fêmur Direito.

utilização do fixador externo uniplanar Orthofix®. Classificado como ASA II. Não fazia uso de medicamentos, e essa era sua primeira intervenção cirúrgica. Ao exame físico, apresentava boa mobilidade cervical, distância interincisivos superior a 3 cm, classificação de Mallampati II e nenhum sinal sistêmico de infecção. Sem atraso do desenvolvimento cognitivo, cooperante, não recebeu medicação pré-anestésica. Os exames pré-operatórios constavam de: raio X de tórax e eletrocardiograma normais; Hb: 12,6 g.dL⁻¹; Ht: 38,4%; ureia: 22mg.dL⁻¹; creatinina: 0,49 mg.dL⁻¹; glicose: 135mg.dL⁻¹; coagulograma normal e dosagem de IgE de 2100UI.mL⁻¹. Na chegada à sala de operação, foi monitorado com eletrocardioscópio (ECG) nas derivações DII e V5, SpO₂, pressão arterial não invasiva com aferição em intervalos de 5 minutos em membro superior esquerdo e P_{ET}CO₂. Utilizou-se cateter venoso 18G para punção em membro superior direito, após antisepsia com álcool a 70% e infiltração de pele com lidocaína 2% (20 mg). Após pré-oxigenação por 5 minutos, realizou-se indução de anestesia geral venosa com fentanil 150 µg, propofol 80 mg e vecurônio 4 mg, intubação traqueal com TOT 7,0 mm com balonete e manutenção com sevoflurano titulado em vaporizador calibrado. Utilizado sistema com absorvedor de CO₂, circular, e mantido sob VCV = 320 mL; FR = 12 irpm; PEEP = 5 cmH₂O; FAG = 2 L.min⁻¹ e FiO₂ 0,4%. Realizou-se profilaxia antibiótica com cefazolina 1,2 g. A anestesia transcorreu sem alterações hemodinâmicas ou sangramento relevante, em parte pelo uso de manguito pneumático com duração de 2h10min, cuja deflação não gerou alterações importantes. A duração total da anestesia foi de 3h05min, com hidratação perioperatória 1.500 mL de solução de Ringer com lactato. Ao término do procedimento, o paciente foi extubado 10 minutos após reversão do bloqueio neuromuscular com atropina 0,5 mg e prostigmine 1,5 mg. Foi encaminhado para a sala de RPA com grau 9 da escala de Aldrete. Durante o procedimento, recebeu 2 g de dipirona, que produziu analgesia satisfatória no pós-operatório imediato. Teve alta hospitalar após 72 horas, sem complicações.

DISCUSSÃO

Após descrição original de Davis e col.² em 1966, a Síndrome de Jó teve sua melhor definição por Buckley e col.³, que encontraram pacientes semelhantes com eczema, infecções recorrentes de pele e pulmões, porém níveis elevados de IgE, além de alterações esqueléticas e de tecido conjuntivo. Desde 1972, pouco mais de 250 casos de SJ foram descritos na literatura, sem predomínio de raça ou gênero^{4,5}. Existem duas formas de síndromes hiperimmunoglobulina E (hiper-IgE): uma forma dominante, causada por mutações no gene *STAT3*, no cromossomo 17q21; uma forma recessiva, com menor número de infecções pulmonares e pneumatoceles, menor comprometimento osteoarticular e dentário, porém mais infecções virais e vasculite⁶. Responsáveis pela maior parte dos casos de Síndrome hiper-IgE autossômica dominante e de seu caráter multissistêmico, as mutações *STAT3*, quando descobertas, esclareceram aspectos que intrigavam os pesquisadores, revelando papéis específicos quanto a cicatrização da ferida, inflamação e hematopoiese⁷. O *STAT3* é a principal proteína de transdução de sinal e desempenha função reguladora de muitas vias imunológicas, sendo que animais com deleção mieloide-específica apresentaram hiperexpressão de fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interferon-gama, mas subexpressão de IL-6 e IL-10, o que promove produção excessiva de algumas citocinas próinflamatórias, em oposição àquelas mediadas por respostas diminuídas após estímulo de IL-6⁸. A deleção, em estudo experimental, foi também associada à geração de osteoclastos e osteopenia, fenótipos encontrados em pacientes com síndrome hiper-IgE⁹. Alguns defeitos específicos relacionados à regulação aberrante da inflamação, ora muito intensa, como na lesão pulmonar, ora pobre em sintomas, como nos abscessos frios, permanecem ainda não completamente elucidados¹. Há anormalidade funcional de um grupo de linfócitos T, com destaque para falha na quimiotaxia com síntese anormal de anticorpos e citocinas, mas com função fagocítica normal. Além disso, ocorre alteração nas proporções de imunoglobulinas, com aumento na produção de IgE, enquanto níveis séricos de IgG, IgA e IgM, embora normais, apresentam disfunção qualitativa. A IgA antiestafilococos tem sua atividade diminuída, enquanto para Gram negativos e estreptococos pode estar normal.

As manifestações cutâneas na SJ são características e podem surgir como *rash* eczematoide já no recém-nato, pústulas e abscessos “frios”, estes com pus e crescimento de *S. aureus* na cultura. As pneumonias recorrentes, assim como os abscessos cutâneos, podem apresentar poucos sintomas e, embora tenham boa resposta à terapêutica antimicrobiana, por vezes durante cicatrização cursam com pneumatoceles e bronquiectasias, além de infecções oportunistas. Em alguns pacientes, há discrepância entre o comprimento das pernas. Escoliose, osteopenia, fraturas por trauma mínimo, hiperextensibilidade articular e doença articular degenerativa são outras alterações musculoesqueléticas comumente encontradas. O aspecto facial é tido como grosseiro, com fronte proeminente, arco superciliar alargado e achatamento da base do nariz¹⁰ (Figura 2). A dentição primária pode ser retida por dis-



Figura 2 – Face do Paciente.

túrbio exfoliativo, o que, eventualmente, torna-a coexistente com a segunda dentição; há também alterações em mucosa oral, palato com arco elevado e depressões centrais na língua^{11,12}. Entre as anomalias cranianas citadas na deficiência de STAT3, estão craniossinostose e malformação de Chiari I, que, na maioria das vezes, não demandam tratamento cirúrgico¹. A presença de aneurismas tem sido relatada, inclusive, em uma série de pacientes submetidos à necropsia¹³ e há risco aumentado do surgimento de linfomas, principalmente tipo não Hodgkin¹⁴.

O diagnóstico da SJ se baseia no conjunto de sinais e sintomas, associados a níveis elevados de IgE, normalmente acima de 2.000 IU.mL⁻¹, mesmo ao nascimento, mas cujos valores podem estar diminuídos na fase adulta. Os níveis de IgE sérica não se correlacionam com a eosinofilia, que é muito frequente. Em vigência de infecção aguda, talvez não ocorra aumento do leucograma, mas a neutropenia, embora relatada, é incomum^{1,15}.

O tratamento do paciente com essa doença multissistêmica requer abordagem multidisciplinar¹. Há necessidade de prevenção de infecções recorrentes, cuidados locais com os abscessos cutâneos e drenagem cirúrgica precoce. Pneumologistas podem, através de broncoscopia diagnóstica e terapêutica, melhorar o prognóstico das infecções crônicas e avaliar com cirurgias a drenagem de empiemas pleurais ou ressecções pulmonares. Ortopedistas podem acompanhar a doença osteoarticular e, inclusive, corrigir escolioses e encurtamentos ósseos graves. Dentistas podem realizar correções na primeira dentição. O tratamento com imunoglobulina venosa pode diminuir o número de infecções e a gravidade de recidivas em alguns pacientes¹⁶. O uso de interferon gama *in vitro* revelou melhora da quimiotaxia dos neutrófilos, porém *in vivo* apresentou efeitos inconsistentes nos níveis de IgE¹⁷.

A opção da técnica anestésica é orientada pela observação criteriosa entre os riscos e benefícios específicos para cada paciente. No paciente em questão, havia a consideração de que a anestesia em neuroeixo poderia representar, pela pre-

disposição de base imunológica, risco aumentado de infecções graves. A anestesia epidural ou subaracnoide em pacientes com pele cronicamente infectada pode aumentar a chance de infecção, ainda que com profilaxia antimicrobiana, pela variabilidade da resposta imune, pela deficiência previamente conhecida, como justificado em um dos primeiros relatos da SJ, em que se utilizou anestesia geral em uma gestante¹⁸. A formação de abscessos na SJ evolui de maneira insidiosa, sem comprometimento inflamatório usual. Ao se tornar aparente, o abscesso pode já ter causado dano neurológico, sem tempo de intervenção precoce. A escolha da anestesia geral teve por base a possibilidade de que o bloqueio de neuroeixo propiciasse alguma infecção grave de meninges, mesmo com todos os cuidados de antisepsia e asepsia. Por outro lado, Tapper e Giesecke relataram caso de anestesia subaracnoide em criança com quadro pulmonar grave, com pneumatoceles e empiema¹⁹. O anesthesiologista deve estar atento às manifestações clínicas dos pacientes com SJ, como alterações dentárias que possam prejudicar a abordagem de via aérea; escoliose grave ou hiperextensibilidade articular quanto ao posicionamento na mesa cirúrgica; presença de abscessos e lesões cutâneas não detectadas; infecções pulmonares crônicas com cavitações, complicadas por infecções fúngicas ou hemoptise. Há um único relato de efeito prolongado da succinilcolina, considerado resposta atípica, em paciente com níveis normais de pseudocolinesterase²⁰.

O presente caso foi realizado de forma segura com anestesia geral, sem prejuízo do ponto de vista evolutivo. A opção da técnica deve sempre individualizar o contexto clínico do paciente, resguardando o próprio paciente e a observância do bom-senso.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Freeman AF, Holland SM – The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008;28:277-291.
- Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ – Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet*, 1966;1:1013-1015.
- Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ – Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*, 1972;49:59-70.
- Orozco CV, Velasquez LH, Mendez NH et al. – Síndrome de hiper IgE. Diagnóstico y manejo oportunos. *Rev Alerg Mex*, 2008;55:38-45.
- Bosenberg AT – Anaesthesia and Job syndrome. *South Afr J Anaesth Analg*, 2008; 14:11-14.
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ et al. – STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*, 2007; 357:1608-1619.
- Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S et al. – Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2007;448:1058-1062.
- Murray PJ – The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 2007;178:2623-2629.
- Zhang Z, Welte T, Troiano N et al. – Osteoporosis with increased osteoclastogenesis in hematopoietic cell-specific STAT3-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005;328:800-807.
- Borges WG, Hensley T, Carey JC et al. – The face of Job. *J Pediatr*, 1998;133:303-305.
- Domingo DL, Freeman AF, Davis J et al. – Novel intraoral phenotypes in hyperimmunoglobulin-E syndrome. *Oral Dis*, 2008;14:73-81.
- Freeman AF, Domingo DL, Holland SM – Hyper IgE (Job's) syndrome: a primary immune deficiency with oral manifestations. *Oral Dis*, 2009;15:2-7.

13. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H et al. – Causes of death in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;119:1234-1240.
14. Leonard GD, Posadas E, Herrmann PC et al. – Non-Hodgkins lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review. *Leuk Lymphoma*, 2004;45:2521-2525.
15. Freeman AF, Holland SM – Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res*, 2009;65:32R-37R.
16. Kimata H – High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;95:771-774.
17. King CL, Gallin JI, Malech HL et al. – Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent-infection syndrome by interferon gamma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989;86:10085-10089.
18. Miller FL, Mann DL – Anesthetic management of a pregnant patient with the hyperimmunoglobulin E (Job's) syndrome. *Anesth Analg*, 1990;70:454-456.
19. Tapper JB, Giesecke AH – Spinal anaesthesia in a child with Job's syndrome, pneumatoceles and empyema. *Anaesthesia*, 1990;45:378-380.
20. Guzzi LM, Stamos JM – Job's syndrome: an unusual response to a common drug. *Anesth Analg*, 1992;75:139-140.

Resumen: Resende MAC, Pantoja AV, Charruff IA, Magalhães Jr N, Luz P – Anestesia en Paciente con el Síndrome de Job (Hiper IgE). Relato de Caso.

Justificativa y objetivos: El síndrome de Job (SJ) es una inmunodeficiencia rara, una de las formas de presentación del Síndrome hiper IgE. El cuadro clínico comprende abscesos cutáneos, neumonías de

repetición, neumatoceles, eosinofilia, hiperinmunoglobulinemia E (> 2.000 UI.mL⁻¹), alteraciones craneofaciales y de crecimiento óseo. El relato describe la enfermedad y su manejo anestésico.

Relato del Caso: Paciente masculino, negro, de 13 años, 40 kg, ASA II, con el Síndrome de Job diagnosticado a los 6 meses. Se le admitió para la realización de estiramiento del fémur derecho. Negaba el uso de medicamentos y no tenía antecedentes quirúrgicos, una buena movilidad cervical, una distancia interincisivos superior a los 3 cm, Mallampati II y tampoco tenía señales de infección. Los exámenes preoperatorios fueron normales. Fue monitorizado con electrocardioscopio, SpO₂, PANI y PETCO₂. Después de la preoxigenación se procedió a la inducción de anestesia general venosa y al mantenimiento con sevoflurano. Al finalizar el procedimiento, el paciente fue extubado después de la reversión del bloqueo neuromuscular y fue derivado a la sala de RPA con Aldrete 9. Tuvo su alta a las 72 horas, sin complicaciones.

Conclusiones: La opción de la técnica anestésica está orientada por la observación de un riguroso criterio entre los riesgos y beneficios específicos para cada paciente, de acuerdo con las secuelas respiratorias y con el riesgo de infección y el sitio quirúrgico. En el paciente en cuestión, se consideraba que la anestesia en el neuro eje podría representar, por la predisposición de base inmunológica, un riesgo aumentado de infecciones graves. El presente caso fue realizado de forma segura con anestesia general.

Descriptor: ENFERMIDAD, Genética: síndrome de Job; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, General: venosa.