

Deficiência seletiva de IgM em Síndrome de
Netherton*Selective IgM deficiency in Netherton Syndrome*Priscila Cesar¹, Nelson Rosário Filho², Leide Parolin Marinoni³

1- Pós graduanda; 2 - Professor Titular; 3 - Professora Adjunta. Serviço de Alergia e Imunologia, Departamento de Pediatria – Universidade Federal do Paraná

RESUMO

Objetivo: Os autores relatam um caso de deficiência seletiva de IgM em um menino com síndrome de Netherton.

Método: Menino de 12 anos de idade com dermatite eritematosa generalizada, infecções bacterianas de repetição e sinais de doença atópica, que evoluiu com imunodeficiência.

Resultados: A biópsia de pele sugeriu dermatite psoriforme. Eosinofilia, nível elevado de IgE sérica total e teste cutâneo alérgico positivo para *D. pteronyssinus* foram encontrados. Ele tinha deficiência seletiva de IgM. A fenotipagem de linfócitos, e os níveis séricos de C3 e de CH50 eram normais. As microscopias óptica e eletrônica da haste do cabelo não caracterizaram trichorrhexis invaginata, que é a anormalidade comumente encontrada na síndrome de Netherton.

Conclusão: O paciente tinha deficiência seletiva de IgM e síndrome de Netherton que são duas condições raras. Embora alterações imunológicas estejam associadas à síndrome de Netherton, a deficiência seletiva de IgM não foi previamente relatada, o que parece provavelmente uma coincidência.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1998; 21(3): 91-96
Síndrome Netherton, Deficiência IgM, Imunodeficiência.

ABSTRACT

Objective: To report a case of selective IgM deficiency occurring in a boy with Netherton Syndrome.

Methods: A 12 year-old boy with generalized erythematous dermatitis, recurrent bacterial infections

Diagnóstico diferencial

O paciente apresentava algumas características que se destacavam: as alterações de pele, história de infecções de repetição que sugeria imunodeficiência, ligeiro déficit pondero-estatural e cognitivo, sinais de doença atópica e a consangüinidade.

A eritrodermia ictiosiforme congênita não bolhosa é uma doença de caráter autossômica recessiva, que compromete todo o tegumento, particularmente dobras axilares e demais dobras de flexão. Uma característica importante é o eritema. As escamas dérmicas são espessas (hiperceratose). Deformidade de orelhas e onicogribose são freqüentes, bem como alteração na haste do cabelo que são finos e ralos¹. Com esta hipótese justificaríamos apenas a lesão de pele que o paciente apresenta.

A Acrodermatite enteropáticas é um distúrbio autossômico recessivo associado a uma acentuada deficiência sistêmica de zinco decorrente de ausência de absorção intestinal. As crianças afetadas têm como primeiro sinal a acrodermatite com maceração e fissura no ângulo da boca que posteriormente se generaliza, o que torna a pele seca, hiperkeratótica e com aspecto semelhante à psoríase. Outras características importantes na síndrome são: diarreia, irritabilidade e anorexia no primeiro ano de vida. Os cabelos são esparsos, finos e quebradiços. A alopecia é freqüentemente vista. Outras características são: distrofia de unhas, monilíase, infecções, tremor, ataxia e atrofia cerebral¹. As características desta síndrome não coincidem com os achados do paciente em muitos pontos.

Existe um grupo de doenças conhecidas como neuroictioses, que se caracterizam por ictiose associada a manifestações neurológicas e/ou mentais, entre elas: Síndrome de Sjögren-Larsen, Síndrome de Refsum, Síndrome de Rud, Síndrome de Conradi e Síndrome de Netherton.

A Síndrome de Sjögren-Larsson é uma doença autossômica recessiva caracterizada por uma tríade: ictiose congênita, retardo mental e espasticidade. Pode ter associado: hipertelorismo, degeneração pigmentar da retina e

and signs of an atopic disorder was evaluated for immunodeficiency.

Results: *A skin biopsy suggested a psoriasiform dermatitis. Eosinophilia, high serum IgE levels and positive skin test to D. pteronyssinus was found. He had selective IgM deficiency. Lymphocyte phenotype as well, as C3 and CH50 were normal. Optical and electron microscopy exam of hair shaft did not show trichorrhexis invaginata, an abnormality usually seen in Netherton syndrome*

Conclusions: *This patient has selective IgM deficiency and Netherton syndrome, has been diagnosed on two rare disorders. Although immunologic abnormalities have been associated with Netherton syndrome, selective IgM deficiency has not been previously reported, but is probably coincidental.*

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1998; 21(3):91-96
Netherton Syndrome, IgM Deficiency, Immunodeficiency.

Introdução

Pacientes com doenças atópicas podem ter infecções bacterianas de repetição e necessitar investigação para esclarecer a natureza da disfunção do sistema imunológico responsável pelas infecções.

A ictiose e a xerodermia são condições freqüentemente associadas à dermatite atópica e também a condições raras, como determinadas síndromes. Apresentamos uma criança atópica com eritrodermia ictiosiforme e infecções de repetição bem como o diagnóstico diferencial desta associação.

Relato de caso

S.R., 12 anos, branco, masculino, foi encaminhado ao hospital por apresentar desde o primeiro mês de vida quadro de dermatite eritematosa generalizada (pele seca, descamativa e pruriginosa), acometendo também a face e com acentuado envolvimento periorifical.

Refere seis episódios de meningite bacteriana, em um deles foi isolado *S. pneumoniae*, e dois episódios de pneumonia, uma delas com derrame pleural. Até os sete anos apresentou otorrêia bilateral. Tem déficit pômbero-estatural e cognitivo. Refere obstrução nasal persistente e roncos noturnos.

Recebeu esquema vacinal completo para a idade: BCG, Sabin e DPT e sem reações indesejadas.

Os pais são consangüíneos. Tem uma irmã que exibe lesões cutâneas semelhantes: ictiose, eritrodermia e um quadro de albinismo parcial.

aminoacidúria¹. O paciente não apresentava as alterações neurológicas exuberantes que são encontradas na Síndrome de Sjögren-Larsson e esta síndrome não justificaria as muitas infecções de nosso paciente.

A síndrome de Refsum é autossômica recessiva, tem início na infância e associase a retinite pigmentosa atípica, ataxia cerebelar, neuropatia periférica hipertrófica com paralisia progressiva e surdez, além da ictiose generalizada. Está associada com deficiência enzimática, cursa com aumento do ácido ftânico nos tecidos. É uma doença de armazenamento lipídico¹. Também não é compátivel com o quadro clínico do nosso paciente.

A Síndrome de Rud apresenta ictiose generalizada, hipogonadismo, oligofrenia, baixa estatura e epilepsia¹. Nosso paciente não apresenta o hipogonadismo que é fundamental para a caracterização dessa síndrome.

A Síndrome de Conradi tem caráter autossômico recessivo, as lesões de pele são ictiosiformes (lembra novelo) e estão associadas com encurtamento de úmero e fêmur. Ocorre catarata bilateral em 50% dos casos. Achados menos freqüentes são o retardo mental, palato em ogiva e nariz em sela¹. Os achados do paciente não são compatíveis com essa síndrome.

A Síndrome de Netherton se caracteriza por apresentar: diátese atópica onde já se observou dermatite atópica, urticária, angioedema, asma e rinite alérgica; alterações de pele freqüentes são ictiose lamelar congênita e a ictiose linear circunflexa; anormalidades de fâneros, as mais encontradas são trichorrhexis nodosa, trichorrhexis invaginata e pili torti; e alterações imunológicas, onde são descritas hipo e hipergamaglobulinemia e alguns casos com aumento de IgE¹⁻⁶. É interessante salientar que a deficiência seletiva de IgM não foi descrita como integrante da síndrome. Apesar do paciente em questão não apresentar as alterações de fâneros, achado freqüente na síndrome (sua ausência não afasta o diagnóstico), os demais dados são compatíveis com a síndrome de Netherton.

Discussão

A Síndrome de Netherton (SN) é um distúrbio que se caracteriza por apresentar ictiose, defeito na haste do cabelo e manifestações atópicas. Trichorrhexis invaginata é considerada característica da doença⁶.

Na revisão da literatura de língua inglesa encontramos 44 casos documentados e que possuíam a alteração do cabelo (cabelo em bambu)³. Em nosso paciente a anormalidade não foi encontrada. Em uma série encontramos 29 pacientes adultos com SN e sem anormalidade do cabelo⁷. Uma possível justificativa para alguns pacientes não exibirem alteração do cabelo consiste na melhora que freqüentemente ocorre na infância tardia e adolescência^{8,9}.

Exame Físico

O peso e a estatura encontram-se no 10º percentil da normalidade para o peso e estatura. Possui ectrópio bilateral com retração da pálpebra inferior e opacidade da córnea à direita. A pele é seca e descamativa com eritema difuso, porém é mais evidente na face. Há placas eritematosas confluentes em tronco e membros que medem de um a cinco cm de diâmetro, descamativas na periferia, com bordos bem delimitados, serpinginoso e anular. Algumas áreas incluindo as fossas antecubital e poplíteia exibem liquenificação. Encontrou-se espessamento e descamação da pele em região palmar e plantar (figuras 1 e 3).

Figura 1: Aspecto da eritrodermia ictiosiforme, ectrópio, fissuras labiais e molusco contagioso



Figura 2: Descamação grosseira de tonalidade branco-amarelada do couro cabeludo



Figura 3: Espessamento e descamação da pele em região plantar e áreas de liquenificação

De acordo com Smith et al ⁴, os casos apresentados e revisados da SN enfatizam a presença de trichorrhexis invaginata para o diagnóstico. Entretanto, as manifestações variam num mesmo paciente e com o decorrer do tempo. As manifestações de pele e do cabelo características que aparecem no nascimento, em adolescentes (os defeitos do cabelo) podem desaparecer. Em adultos que são vistos pela primeira vez com ictiose linear circunflexa, atopia e história de alteração no cabelo deve ser considerado a SN. Em crianças a SN deve ser considerada mesmo que o couro cabeludo, sobrancelhas e pelos sejam normais. Similarmente o neonato com doença ictiótica da pele, que tenha irmãos com SN deve ser considerado SN, até que o curso clínico indique outra causa.

A presença de ictiose linear circunflexa e o diagnóstico histológico de ictiose lamelar, associados a dermatite atópica, prurido, xerose, eritrodermia, descamação do couro cabeludo e sobrancelhas rarefeitas, auxiliam no diagnóstico de SN.

A SN é um distúrbio autossômico recessivo, o que sugere a ocorrência em irmãos e em casos de consangüinidade^{8,10}. O nosso paciente é filho de casamento consangüíneo e tem uma irmã com uma provável forma mais leve da doença.

A deficiência seletiva de IgM em estudos de triagem populacionais foi encontrada entre 0,03 e 1% da população^{11,12}.

Existe um amplo espectro da doença clínica associada à deficiência de IgM. Infecções bacterianas e virais recorrentes são bem documentadas nos poucos casos relatados^{13,14}.

Na caracterização clínica e imunológica de oito pacientes com deficiência de IgM e infecções recorrentes encontrou-se defeito específico na produção de anticorpos¹³. Dois pacientes tinham deficiência de subclasse de IgG2. As respostas de anticorpos das classes IgG à difteria -tétano e/ou antígeno polissacarídeo do pneumococo estavam diminuídas. Não havia correlação entre a falta de resposta e a natureza das infecções nestes pacientes.

Níveis elevados de IgE são documentados em casos graves, geralmente associados à doença atópica^{3,7,10}. Em uma série de nove pacientes, sete tinham elevação nos níveis de IgE total⁷.

Eczema atópico e rinite alérgica (obstrução nasal e edema de mucosa com aspecto pálido) podem ser a causa da eosinofilia e da elevação de IgE no nosso paciente, associados a teste cutâneo alérgico positivo para *D. pteronyssinus*.

Na série de 44 casos de SN compilados por Smith et al ⁴ havia eosinofilia em sete, porém não há referência se a eosinofilia era secundária à atopia ou fazia parte da SN.

A maioria dos pacientes com SN tem níveis normais de



Existe uma descamação grosseira no couro cabeludo e na região perioral onde também se observam crostas e fissuras (figuras 1 e 2). As sobrancelhas são rarefeitas. Na cavidade nasal observou-se desvio de septo, edema e palidez de cornetos e no conduto auditivo, uma descamação grosseira. Os cílios e os dentes são aparentemente normais.

Exames laboratoriais

A contagem de eritrócitos foi de $4,76 \times 10^6/\text{mm}^3$ e de leucócitos foi de $15,9 \times 10^3/\text{mm}^3$. Na contagem diferencial dos leucócitos observou-se eosinofilia de 22% (tabela 1). O exame parasitológico de fezes foi negativo para cistos, larvas e ovos de enteroparasitas. A sua tipagem sanguínea foi A+, com títulos de isohemaglutininas (anti A e anti B) não reagentes.

O cariótipo era 46 XY, normal para o sexo masculino.

A IgE sérica total foi de 688 KU/l; níveis séricos de IgG de 2580 mg/dl, IgA 224 mg/dl e IgM <20 mg/dl (repetida em 4 ocasiões diferentes: out/92, set/95, out/95, jul/96). Não foram detectados aminoácidos e açúcar na urina.

O teste cutâneo de leitura imediata mostrou -se positivo para extrato alergênico de *Dermatophagoides pteronyssinus*, utilizou-se controle positivo (histamina) e controle negativo, rotineiramente empregados para avaliação de reações imediatas, em local com pele em condições para a realização dos mesmos.

A contagem total de linfócitos foi de $4290/\text{mm}^3$, linfócitos B $101/\text{mm}^3$. A fenotipagem de linfócitos foi normal com CD4+: 2819, CD8+: 1164, CD3+: 3560, CD2+: 2574 por mm^3 . A dosagem de C3 e o título de CH50 foram normais.

A microscopia óptica e eletrônica do cabelo e das sobrancelhas não revelaram anormalidades.

Numa primeira biópsia de pele realizada em outro Serviço, o diagnóstico foi de ictiose lamelar. Após alguns anos nova biópsia, de fragmento de pele retirado de uma lesão da região abdominal revelou à microscopia, cortes de pele revestido por epiderme com exocitose de linfócitos, neutrófilos e focos discretos de paraceratose. Na derme havia intenso infiltrado inflamatório linfocitário que se dispõe ao redor

imunoglobulinas. Em um caso, houve alteração na função do neutrófilo². Hipergamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia são bem conhecidas³.

O nosso paciente tem diagnóstico de duas condições raras: deficiência seletiva de IgM e SN, embora alterações imunológicas estejam associadas à SN, a deficiência seletiva de IgM não foi previamente relatada, o que parece provavelmente uma coincidência, esta associação entre SN e deficiência seletiva de IgM.

Referências Bibliográficas:

1. Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*, 2ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
2. Netherton EW. A unique case of trichorrhexis nodosa - "bamboo hairs". *Arch Dermatol* 1958; 78: 483-487.
3. Greene SL, Muller SA. Netherton's syndrome: report of a case and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 329-337.
4. Smith DL, Smith GJ, Wong SW, De Shazo RD. Netherton's syndrome: a syndrome of elevated IgE and characteristic skin and hair findings. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 116-123.
5. Taieb A, Fabre F, Nelson JR, Legrain V, Maleville J. Syndrome de Netherton: aspects cliniques et immunologiques. *Nouv. Dermatol.* 1990; 9:181.
6. Krafchik BR, Toole JWP. What is Netherton's syndrome? *Int J Dermatol* 1983; 22 : 459-62.
7. Mallory SB, Krafchik BR. What syndrome is this? Netherton syndrome. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 157-160.
8. Plantin P, Delaire P, Guillet MH, Labouche F, Guillet G. Syndrome de Netherton. Aspects actuels. *Ann Dermatol Venerol* 1991; 118:525-530.
9. Brodin MB, Porter PS. Netherton's syndrome - *Cutis* 1980; 26:185-191.
10. Caputo R, Vanotti P, Bertani E. Netherton's syndrome in two adult brothers. *Arch Dermatol* 1984; 120: 220-222.
11. Seraly MP, Sheehan M, Collins M, Mostow E. Netherton syndrome revisited. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 61-64.
12. Cassidy JT, Nordby GL. Human serum immunoglobulin concentrations: prevalence of immunoglobulin deficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol* 1975; 55: 35-48.
13. Hobbs JR, Milner RDG, Watt PJ. GammaM deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. *Br Med J* 1967; 4: 399-404.
14. Guill MF, Brown DA, Ochs HD, Pyun KH, Mof-fitt JE. IgM deficiency: clinical and immunologic assessment. *Ann Allergy* 1989; 62: 547-552.
15. Faulk WP, Cooper MD, Fudenberg HH. Deficiency of IgM. *Pediatrics* 1971; 47: 399-404.

Endereço para correspondência

Hospital de Clínicas - UFPR
Rua General Carneiro, 181
80060-900 - Curitiba - PR
FAX: 041-264 5872

de vasos dilatados. Abaixo, observou-se glândulas anexas e folículos pilosos íntegros. O diagnóstico foi de dermatite psoriforme.

A tomografia computadorizada de crânio mostrou esclerose da mastóide e velamento dos seios etmoidais e esfenoidais e espessamento dos seios maxilares. Fístulas não foram encontradas.

Com estes dados as seguintes hipóteses diagnósticas foram consideradas: Eritrodermia ictiosiforme congênita não bolhosa, Acrodermatite enteropática, Síndrome de Sjögren-Larsson, Síndrome de Refsum, Síndrome de Rud, Síndrome de Conradi e Síndrome de Netherton.



Tabela 1 - Resultados de exames laboratoriais

eosinófilos	3498/mm ³ (22%)
parasitológico de fezes	negativo
tipagem sanguínea	A+
anti A/ antiB	não reagentes
cariótipo	46XY
IgE total (KU/l)	688
IgG/IgA/IgM (mg/dl)	2580/224/<20
teste cutâneo alérgico	<i>D. pteronyssinus</i> ++
linfócitos totais (/mm ³)	4290
linfócitos B (/mm ³)	101
CD4/CD8/CD3/CD2 (/mm ³)	2819/1164/3560/2574
C3/CH50	normais
microscopia do cabelo	normal
biópsia de pele	1)ictiose lamelar
	2)dermatite psoriforme
tomografia computadorizada de crânio	esclerose mastóide e velamento de seios esfenoidais e etmoidais e espessamento de seios maxilares

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)