



Síndrome de Rubinstein-Taybi associado a imunodeficiência e esofagite eosinofílica: Relato de caso

Rubinstein-Taybi Syndrome associated with immunodeficiency and eosinophilic esophagitis: A case report

Data de recepção / Received in: 3/4/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 22/7/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 131-136

Paulo Eduardo Silva Belluco^{1,2} , Bárbara Garcia Sifuentes² , Rosana Zabulon Feijó Belluco¹ ,
Carmelia Matos Santiago Reis¹ 

¹ Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS. Brasília / DF, Brasil

² Faculdade IPEMED de Ciências Médicas – Afya Educacional. Brasília / DF, Brasil

RESUMO

A síndrome de Rubinstein-Taybi é um raro distúrbio caracterizado por dismorfismos craniofaciais, alterações dos polegares e hálux, associado a deficiência do crescimento e mental. Descrevemos paciente masculino, 25 anos, apresentando classicamente as características fenotípicas da síndrome, que procurou avaliação alergológica, para a possibilidade de alergia alimentar, devido a presença de quadro de esofagite eosinofílica. Avaliação com exames específicos foram normais. Aprofundamento da investigação mostrou história de graves infecções sistêmicas ainda não devidamente rastreadas, e investigação laboratorial evidenciou deficiência na produção de Imunoglobulina G e de suas subclasses, bem como de anticorpos específicos. Não apresentava citopenias, e imunofenotipagem de linfócitos foi normal. Objetivamos mostrar que considerando a recorrência de infecções, notadamente graves necessitando de hospitalização, uma adequada avaliação imunológica deve ser realizada nesses pacientes.

Palavras-chave: Esofagite eosinofílica, imunodeficiência primária, síndrome Rubinstein-Taybi.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida.
Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.06.084>

ABSTRACT

Rubinstein-Taybi syndrome is a rare disorder characterized by craniofacial dysmorphisms, thumb and hallux alterations, associated with growth and mental deficiency. We describe a 25-year-old male patient, classically presenting the phenotypic features of the syndrome, who sought allergologic evaluation to assess the possibility of food allergy due to the presence of eosinophilic esophagitis. Evaluation with specific tests were normal. Further investigation showed a history of severe systemic infections that had not yet been properly screened, and laboratory investigation showed a deficiency in the production of Immunoglobulin G and its subclasses, as well as specific antibodies. He had no cytopenias, and lymphocyte immunophenotyping was normal. We aim to show that considering the recurrence of infections, notably severe ones requiring hospitalization, an adequate immunological evaluation should be performed in these patients.

Keywords: *Eosinophilic esophagitis, primary immunodeficiency, Rubinstein-Taybi syndrome.*

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Rubinstein-Taybi é uma doença genética autossômica dominante extremamente rara com uma prevalência estimada de 1 caso para 125.000 nascidos vivos. A síndrome é caracterizada por aspectos faciais típicos, microcefalia, hálux e polegares largos, deficiência intelectual e retardo do crescimento pós-natal. No entanto, nenhum critério diagnóstico padronizado é viável para a síndrome de Rubinstein-Taybi⁽¹⁾. O desenvolvimento da síndrome é frequentemente complicado por infecções respiratórias recorrentes. Em muitos desses casos é provável ser o resultado de microaspiração ou refluxo gastroesofágico, mas em outros casos, uma deficiência de anticorpos subjacente é um fator para a suscetibilidade maior a diversas infecções⁽²⁾.

Objetivamos com esse relato mostrar o caso de um jovem de 25 anos com a síndrome de Rubinstein-Taybi que procura assistência visando unicamente avaliar alergia alimentar através de testes de contato. Constata-se uma significativa esofagite eosinofílica, confirmada por exames específicos. Além disso, foi observado pela história um erro inato da imunidade que foi confirmado pelos exames apropriados.

RELATO DE CASO

Paciente de 25 anos, masculino, encaminhado ao serviço de Alergologia após diagnóstico de esofagite eosinofílica dado pela endoscopia digestiva alta (terço proximal com estrias longitudinais, redução da luz do órgão e traqueização) e confirmado por biópsia (40 eosinófilos / campo de grande aumento), realizados devido relato de disfagia de longa data e impactação de bolo alimentar, sem melhora com tratamento. É portador de síndrome de Rubinstein-Taybi. Pais relatam que paciente apresentou episódios de infecções graves de repetição com necessidade de internações hospitalares e em terapia intensiva pediátrica frequentes, se destacando na infância pelo menos 2 sepses, além de grave pielonefrite associado a refluxo vesicoureteral. Relatam ainda otites e sinusites de repetição, fazendo uso de diversos cursos de antibioticoterapia prolongada. Aos 23 anos, admitido novamente em terapia intensiva devido a nova septicemia. Ao exame físico, apresenta fácies sindrômica típica, microcefalia, com déficit cognitivo, polegares e hálux alargados (Figura 1), cifose e baixa estatura. Evidencia ainda diminuição da acuidade visual e auditiva, todas essas caracte-



Figura 1. Hálux e polegar alargados e angulados

rísticas compatíveis com a síndrome de base. História familiar não apresenta casos similares na família, mas mãe teve dois abortos idiopáticos.

Avaliação de alergia alimentar através da dosagem de IgE específica para diversos alimentos foi totalmente negativa apesar de apresentar nível de IgE total normal. Teste de contato para alimentos foi negativo na avaliação de 48 e 72 horas.

Exames imunológicos evidenciaram níveis de IgG abaixo do referencial para idade, bem como de IgG1, IgG2 e IgG4. Havia ainda comprometimento na formação de anticorpos específicos, especialmente para pneumococos, apesar da vacinação não conjugada específica realizada (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A síndrome de Rubinstein-Taybi é caracterizada por características faciais dismórficas, primeiros dedos das mãos e pés amplos e angulados, baixa estatura e desabi-

lidade intelectual de moderada a severa⁽³⁾. Essas características chamam a atenção também em nosso paciente logo de início. É importante pontuar que muitos órgãos e sistemas podem ser afetados, mas nenhum sinal ou sintoma pode ser considerado patognomônico⁽¹⁾. A obesidade pode se desenvolver na infância ou adolescência⁽³⁾. O paciente tem 1,51m e apresenta um índice de massa corporal de 30,7, caracterizando a obesidade. O quociente intelectual (QI) nessa população é baixo. Entretanto, o desenvolvimento cognitivo varia consideravelmente⁽³⁾. Observamos no paciente uma nítida redução do QI, mas com uma capacidade de memória bastante aguçada, porém não realizamos testes específicos.

A procura por atendimento numa clínica alergológica se dá para se avaliar a possibilidade de alergias alimentares. O paciente apresenta sintomas dispépticos de longa data, se destacando a sensação de impactação do bolo alimentar, apesar do uso continuado de inibidor de bomba de prótons há muitos anos em dose plena (esomeprazol 40 mg, 2 vezes ao dia). Problemas alimentares e constipação são comuns⁽³⁾. Refluxo gastroesofágico é

Tabela 1. Principais exames imunológicos

Exame	Valor encontrado	Valor referencial
IgG	533 mg/dL	672 a 1440 mg/dL
IgA	108 mg/dL	70 a 400 mg/dL
IgM	154 mg/dL	40 a 230 mg/dL
Isoaglutininas (anti-B)	1:256	–
IgG contra sarampo	5,8 U/mL	> 16,5 U/mL
Linfócitos totais	3,271/ μ L	1,000 a 3,900/ μ L
Linfócitos T auxiliar CD4+	1642/mm ³ (49,3%)	477,5 a 1140,8/mm ³ (30,7 a 49,0%)
Linfócitos T citotóxico CD8+	882/mm ³ (26,5%)	212 a 725 /mm ³ (13,8 a 27,4%)
Linfócitos B CD19+	401,5/mm ³ (12,1%)	124,2 a 415,9/mm ³ (6,1 a 17,1%)
Células NK (CD56+CD16+)	238,9/mm ³ (7,2%)	137 a 567,8/mm ³ (7 a 22,8%)
CH50	191 U/CAE	Superior a 60 U/CAE
Antipneumococo (8 semanas pós-vacina 23 valente não conjugada)*	7 de 14 sorotipos foram protetores	\geq 1,3 mcg/mL
IgG1	312,0 mg/dL	382,4 a 928,6 mg/dL
IgG2	157,8 mg/dL	241,8 a 700,3 mg/dL
IgG3	28,9 mg/dL	21,8 a 176,1 mg/dL
IgG4	1,6 mg/dL	3,9 a 86,4 mg/dL

Fonte: Dados do paciente.

* Previamente à vacina, todos os níveis dos 14 sorotipos pneumocócicos eram não protetores (\leq 1,3 mcg/mL)

constatado em 68% desses pacientes⁽¹⁾. Não encontramos trabalhos científicos de esofagite eosinofílica em portadores de Rubinstein-Taybi.

Endoscopia realizada constatou uma significativa eosinofilia em biópsias esofágicas. Isso caracteriza uma esofagite eosinofílica, que por definição é uma doença crônica, imunológica e/ou antígeno-mediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados à disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominante de eosinófilos. Justamente sintomas clínicos, tais

como impactação alimentar e a disfagia, são descritos em pacientes com o quadro e são consequência direta do remodelamento da mucosa esofágica e fibrose. Essa clínica associada a biópsias de mucosas evidenciando pelo menos 15 eosinófilos por campo de grande aumento confirmam o diagnóstico⁽⁴⁾. A partir daí introduziu-se corticosteroide em forma de gel (budesonida 1 mg, 2 vezes ao dia) por 16 semanas, apresentando nítida melhora clínica. Porém, nova endoscopia digestiva alta manteve taxas de eosinofilia que mantinham o quadro histológico

precedente. Então realizou-se exaustiva procura por alergia alimentar através de dosagens de IgE específicas e depois através de testes de contato com alimentos, exame conhecido como *atopic patch test*, sendo todos absolutamente negativos. A principal vantagem das dietas guiadas por testes é a possibilidade de ser menos restritiva e, como consequência, determinar menor impacto sobre a qualidade de vida, assim como de seus familiares⁽⁵⁾. Na parte de adultos com esofagite eosinofílica, em recente trabalho, o teste de contato alérgico foi positivo para mariscos (34%), trigo (3%), ovo (5%) e soja (5%), dentre outros⁽⁶⁾.

Infecções recorrentes, incluindo otite média e pneumonia, têm sido relatados numa fração relevante desses casos. Estudos prévios sugerem que suscetibilidade a infecções afeta 75% dos pacientes com a síndrome. É provável que eles sejam expostos a infecções respiratórias devido a microaspiração e refluxo gastroesofágico, mas disfunção da resposta imune pode também contribuir⁽²⁾. Chamou nossa atenção o paciente ter apresentado quadros de sepses graves, o que poderia sugerir algo primariamente imunológico⁽⁷⁾. Em coorte recentemente publicado, constatou-se infecção grave necessitando de hospitalização em 22,1% dos pacientes. Nesse trabalho, ao contrário do nosso caso, encontrou somente 12,7% de níveis reduzidos de IgG. Já os níveis de IgA e IgM estavam reduzidos em 19,6% e 18,2% dos pacientes⁽⁸⁾. Também não encontramos alterações nessas imunoglobulinas em nosso paciente. Aspecto relevante encontrado foi a resposta reduzida a produção de anticorpos a polissacarídeos pneumocócicos, o que se correlaciona com os 71,4% encontrado na literatura⁽⁸⁾.

Está claro na literatura que há pacientes mostrando variáveis níveis de defeitos na imunidade humoral⁽⁹⁾. Portanto, sua imunodeficiência não afetaria o teste de contato atópico (imunidade celular). E o comprometimento do referido paciente afeta a produção de IgG, com as outras imunoglobulinas normais, então as dosagens de IgE específica não seriam afetados. Assim, o quadro imunológico é de uma hipogamaglobulinemia, às custas de

IgG, associada a deficiência moderada de anticorpos específicos⁽¹⁰⁾. Reforça-se que a contagem total de células B não estava diminuída. Imunodeficiências sindrômicas são síndromes genéticas com anormalidades em outros sistemas orgânicos além dos defeitos imunológicos, que pode não ser o problema clínico primário. Nessas condições, as anormalidades imunológicas podem ser achadas em somente uma fração dos pacientes, como no caso em questão⁽⁸⁾. Não encontramos linfopenia e a imunofenotipagem foi normal para CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ e células NK.

CONCLUSÃO

Em suma, com esse caso clínico quisemos reportar a rara síndrome de Rubinstein-Taybi. Além disso, ressaltamos para a comunidade médica a importância de se avaliar imunodeficiências primárias em pacientes com síndromes genéticas, bem como quadros digestivos ímpares como a esofagite eosinofílica, notadamente nessa síndrome.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Paulo Eduardo Silva Belluco  0000-0002-5964-1107

Bárbara Garcia Sifuentes  0000-0002-2083-3769

Rosana Zabulon Feijó Belluco  0000-0003-2224-4690

Carmelia Matos Santiago Reis  0000-0002-4866-205X

Autor correspondente:

Paulo Eduardo Silva Belluco

Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS

SMHN Conjunto A Bloco 01 Edifício Fepecs – Asa Norte

70710-907 Brasília – DF

E-mail: belluco@outlook.com

REFERÊNCIAS

1. Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, Ajmone P, Gervasini C, Menni F, Esposito S. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr*. 2015;41:4. doi: 10.1186/s13052-015-0110-1.
2. Herriot R, Miedzybrodzka Z. Antibody deficiency in Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Genet* 2016;89(3):355-8. doi: 10.1111/cge.12671.
3. Stevens CA. Rubinstein-Taybi Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; August 30, 2002.
4. Veiga FMS, Castro APBM, Santos CJN, Dorna MB, Pastorino AC. Esofagite eosinofílica: um conceito em evolução? *Arq Asma Alerg Imunol* 2017;1(4):363-372. doi:10.5935/2526-5393.20.
5. Pereira RA, Cocco RR, Solé D, Mallozi MC, Aranda CS. Teste de contato alérgico (patch test) com alimentos no diagnóstico etiológico da esofagite eosinofílica: útil ou não? *Arq Asma Alerg Imunol* 2019;3(1):93-4 doi.org/10.5935/2526-5393.20190017.
6. Carvalho S, Costa C, Marcelino J, Duarte FC, Barbosa MP. Esofagite eosinofílica numa consulta de alergia alimentar: caracterização e comparação entre idade pediátrica e idade adulta. *Arq Asma Alerg Imunol* 2019;3(3):301-8. doi: 10.5935/2526-5393.20190041
7. Os 10 sinais de Alerta para Imunodeficiência primária no adulto. BRA-GID. 2020. Disponível em: <http://www.bragid.org.br>
8. Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, Romanouk I, Lougaris V, Cortesi M, Morreale A, Kosaki R, Cardinale F, Ricci S, Domínguez-Garrido E, Montin D, Vincent M, Milani D, Biondi A, Gervasini C, Badolato R. Prevalence of immunological defects in a cohort of 97 Rubinstein-Taybi syndrome patients. *J Clin Immunol* 2020;40(6):851-60. doi: 10.1007/s10875-020-00808-4.
9. Lougaris V, Facchini E, Baronio M, Lorenzini T, Moratto D, Specchia F, Plebani A. Progressive severe B cell deficiency in pediatric Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Immunol* 2016;173:181-3. doi: 10.1016/j.clim.2016.10.019.
10. Sorensen RU, Edgar D. Specific antibody deficiencies in clinical practice. *J. Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(3):801-8. doi: 10.106/j.jaip.2019.01.024.