



Imunodeficiência combinada grave: a importância do diagnóstico precoce

Carla Teixeira¹, José Sizenando Cunha¹, Cármen Carvalho², Isabel Martinho³, Júlia Vasconcelos⁴, Laura Marques¹

1 - Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Porto, Unidade Hospital de Crianças Maria Pia

2 - Unidade de Neonatologia da Maternidade Júlio Dinis, Centro Hospitalar do Porto

3 - Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Alto Minho, Viana do Castelo

4 - Serviço de Imunologia, Centro Hospitalar do Porto

Resumo

A imunodeficiência combinada grave engloba um conjunto heterogéneo de doenças genéticas caracterizadas por bloqueios na diferenciação dos linfócitos. As crianças afectadas desenvolvem infecções graves nos primeiros meses de vida, que, sem tratamento, levam à morte antes do ano de idade. Apresentam-se dois casos de imunodeficiência combinada grave por défice de *RAG1*. Este gene codifica uma enzima necessária ao desenvolvimento dos receptores de reconhecimento de antígenos nas células T e B. Salienta-se a importância do diagnóstico precoce e da rápida referenciação para transplante de medula óssea urgente.

Palavras-Chave: Imunodeficiência combinada grave; *RAG1*; Vacinação BCG

Acta Pediatr Port 2011;42(2):67-70

Severe combined immunodeficiency: the importance of an early diagnosis

Abstract

Severe combined immunodeficiency is a heterogeneous group of genetic disorders characterized by the arrest of T-cell differentiation. Affected children develop serious infections in the first months of life which, if untreated, lead to death before the age of one year. We present two cases of severe combined immunodeficiency caused by *RAG1* deficiency. This gene encodes an enzyme necessary for the development of the antigen recognition receptors on T- and B-lymphocytes. We stress the importance of early diagnosis and rapid referral to a centre of bone marrow transplantation.

Key-Words: Severe combined immunodeficiency; *RAG1*; BCG

Acta Pediatr Port 2011;42(2):67-70

Introdução

A Imunodeficiência combinada grave (SCID – “Severe Combined Immunodeficiency”) é um grupo heterogéneo de doenças genéticas, caracterizado por bloqueios na diferenciação dos linfócitos, que causam geralmente linfopenia e deficiência na função imune adaptativa¹⁻⁴. Esses bloqueios podem ocorrer em vários estádios do desenvolvimento dos linfócitos, sendo causados por mutações em diferentes genes e consequentes alterações nas proteínas que codificam⁵.

As SCID são divididas de acordo com a presença ou ausência de linfócitos B (SCID T-B- ou SCID T-B+) e podem ainda ser subclassificados de acordo com a presença ou ausência de linfócitos NK².

A prevalência de todos os tipos de SCID está calculada em cerca de 1/75000 nascimentos⁶, embora se pense que poderá ser mais frequente, uma vez que é uma entidade subdiagnosticada e as crianças podem morrer antes de ter sido efectuado o diagnóstico. Manifesta-se através de infecções persistentes e recorrentes, por microorganismos oportunistas, nomeadamente *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii*, vírus das inclusões citomegálicas (CMV), etc. Podem também ocorrer diarreia grave, paragem no crescimento ou doença enxerto-versus-hospedeiro. Esta última é causada pelos linfócitos T imunocompetentes da mãe ou por linfócitos T de produtos sanguíneos administrados, não irradiados previamente, podendo apresentar-se sob a forma de exantema, muitas vezes confundido com eczema^{1,5,7,8}. Sem tratamento, habitualmente é fatal no primeiro ano de vida¹.

São apresentados dois casos de SCID, de transmissão autossómica recessiva, por défice de *RAG1*, o gene activador da recombinase 1. Uma mutação neste gene pode causar incapacidade em formar receptores antigénicos das células T e B, através do impedimento da recombinação genética^{2,9,10}.

Relato de caso 1

Lactente do sexo masculino, segundo filho de pais consanguíneos em segundo grau. O irmão de seis anos era saudável, não

Recebido: 07.06.2009

Aceite: 17.12.2010

Correspondência:

Carla Teixeira
Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Porto
Unidade Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Boavista, 827
4050-111 Porto
carlameitei@gmail.com

sendo conhecidos antecedentes familiares relevantes. A gravidez e o parto decorreram sem problemas. Nasceu com peso adequado à idade gestacional.

Apresentava antecedentes de internamento durante onze dias por *sepsis* neonatal tardia (agente não identificado) e internamento aos 3,5 meses, durante oito dias, por infecção respiratória e dermatite inespecífica e deficiente evolução ponderal com cruzamento de percentis a partir dos dois meses.

Foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos em 1995, aos cinco meses, por insuficiência respiratória aguda. Apresentava tosse e dificuldade respiratória com três dias de evolução e agravamento progressivo. À admissão, apresentava mau aspecto geral, desnutrição e xerose cutânea generalizada. Tinha cianose labial e das extremidades e má perfusão periférica. Temperatura rectal: 38,5°C; Frequência cardíaca: 200 bat/min; Frequência respiratória: 80 ciclos/min; Tensão arterial: 96/56 mmHg; SatO₂: 84% com FiO₂ 21%. Na auscultação pulmonar os sons respiratórios estavam globalmente diminuídos. Apresentava candidíase exuberante da orofaringe, sendo o restante exame irrelevante.

Os exames complementares efectuados mostraram leucopenia com linfopenia associada. [Hemoglobina 11 g/dl; Hematócrito 33,9%; Leucócitos 2600/mm³ (Linfócitos: 22,8% - 593/mm³; Neutrófilos: 39%; Eosinófilos: 28%; Monócitos: 8%); Plaquetas 645.000/mm³]; Proteína C Reactiva 1,82 mg/dl. A telerradiografia do tórax (Figura 1) mostrou um infiltrado algodono-bilateral com hipotransparência nos 2/3 inferiores do hemitórax esquerdo, sendo de notar a ausência da sombra tímica. O estudo imunológico, evidenciou hipogamaglobulinemia (IgG 123 mg/dl; Valor de Referência, VR: 206-1125) e linfopenia acentuada (450/mm³) com diminuição dos linfócitos T (TCD4 90/mm³; TCD8 18/mm³), ausência dos linfócitos B e presença de células NK (347/mm³).

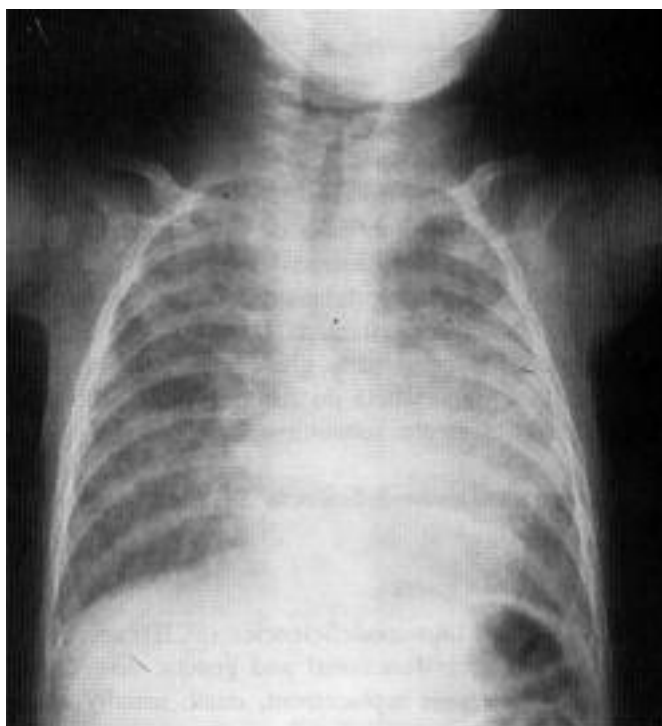


Figura 1 – Telerradiografia do tórax com padrão alvéolo-intersticial difuso bilateral

Face aos resultados obtidos foi colocado o diagnóstico de SCID T-B-NK+. Foi iniciada terapêutica com oxigénio, cine-siterapia respiratória, antibioticoterapia e imunoglobulina endovenosa. A evolução foi desfavorável, com candidíase sistémica, agravamento da dificuldade respiratória com padrão radiológico compatível com pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e síndrome de dificuldade respiratória tipo adulto condicionando ventilação mecânica a partir do 12º dia de internamento. Faleceu no 15º dia de internamento por insuficiência cardiopulmonar.

Este caso foi publicado na Revista Portuguesa de Pediatria em 1998¹¹, sem diagnóstico molecular. Este foi efectuado três anos após a morte do lactente, a partir de linfócitos criopreservados, nos quais foi identificada a mutação condicionando deficiência de RAG1, entretanto descrita como causa de SCID. Os pais puderam assim beneficiar de diagnóstico pré-natal numa gestação subsequente, com nascimento de uma criança saudável.

Relato de caso 2

Lactente do sexo masculino, segundo filho de pais não consanguíneos, provenientes da mesma localidade. Dos antecedentes familiares salientava-se a morte súbita de um tio materno aos treze dias de vida. A gestação e o parto decorreram sem intercorrências e nasceu com peso adequado à idade de gestação. Apresentava vacinas actualizadas, de acordo com o Programa Nacional de Vacinação, tendo sido efectuado BCG aos treze dias de vida. Foi alimentado com aleitamento materno exclusivo até aos dois meses de idade, tendo posteriormente iniciado leite adaptado.

Cresceu no P50 até aos dois meses com estagnação ponderal subsequente. Foi orientado para a Consulta Externa de Pediatria do Hospital da área de residência, tendo sido internado aos 3,5 meses para estudo. À entrada observava-se eczema e obstrução nasal com alguns acessos de tosse. O peso era de 4950 g (p<5), o comprimento 59 cm (p10-25) e o perímetro cefálico 39 cm (p<5).

Foi detectada hipogamaglobulinemia (IgG 77,6 mg/dl) com IgA e IgM indoseáveis, e na coprocultura foi isolado *Campylobacter jejuni*.

Foi transferido para o nosso hospital, aos 4 meses de idade, por suspeita de imunodeficiência. À entrada apresentava-se emagrecido, com palidez cutâneo-mucosa e pele seca com eczema. Os exames complementares confirmaram a existência de linfopenia (2364 linfócitos/mm³:<P5), com diminuição acentuada da IgG (44mg/dl), IgA e IgM indoseáveis. Uma vez observada a diminuição acentuada dos linfócitos T e B (CD3 142/mm³, VR: 3078-5070; CD4 142/mm³, VR: 2105-3457; CD8 <1%, VR: 15-21%; CD19 2/mm³, VR: 1160-1887) e o aumento das células NK (2152/mm³, VR: 236-684), foi efectuado o diagnóstico de SCID T-B-NK+.

O lactente foi isolado, tendo sido iniciada perfusão de imunoglobulina endovenosa, e terapêutica profiláctica com cotrimoxazol, isoniazida (INH) e rifampicina (RIF). Foi também medicado com fluconazol por isolamento de *Candida parapsilosis*.

silosis e *Trichosporon beigelii* numa coprocultura efectuada três dias após o internamento. Foi contactado o Hospital de Necker – Enfants Malades, em Paris, centro de referência europeu para transplante em situações de SCID¹². Nesse hospital foi efectuada, aos 5 meses, transplante de medula óssea haploidêntico depletado de células T da mãe. O período pré-transplante foi complicado por *sepsis* por *Pseudomonas aeruginosa* e vários episódios sépticos por *Staphylococcus epidermidis* no pré e pós-transplante imediato. Verificou-se também doença veno-oclusiva hepática em no 5º dia, com melhoria a partir de 20º dia pós-transplante. O diagnóstico molecular demonstrou a existência de défice de RAG1.



Figura 2a



Figura 2b

Figura 2a e b – BCGite: imagens obtidas após abceção, evidenciando sinais inflamatórios.

Regressou a Portugal 70 dias após o transplante e 14 dias depois foi reiniciada terapêutica com INH e RIF por aparecimento de BCGite. O restante exame objectivo era normal, assim como telerradiografia de tórax, a ecografia abdominal e a velocidade de sedimentação. Cerca de um mês depois (D128), surgiram febre, sinais inflamatórios locais, supuração do local de inoculação da BCG e adenomegalias axilares à esquerda (Figuras 2a e 2b) O exame directo do pus foi positivo para BAAR e no exame cultural foi isolado *Mycobacterium bovis*. A BCGite coincidiu com a fase de reconstituição imunológica (Figura 3).

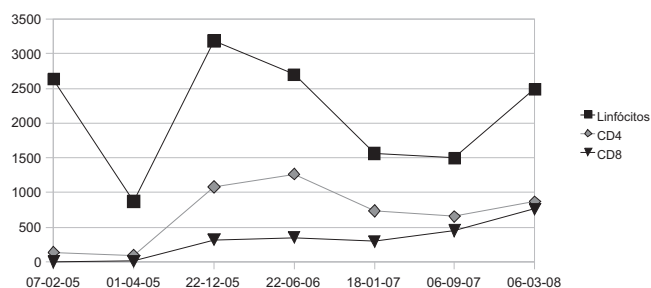


Figura 3 – Evolução do valor dos linfócitos totais, sub-populações T CD4 e T CD8.

Foi associada claritromicina, etambutol (ETB) e amicacina à INH e RI. As adenomegalias aumentaram de tamanho e abcedaram, tendo sido efectuada a sua exérese cirúrgica em D141, com boa evolução posterior. Foi iniciada terapêutica com vancomicina no dia seguinte, por isolamento em hemocultura de *Staphylococcus epidermidis*.

O valor da IgG manteve-se estável pela perfusão de imunoglobulina endovenosa, efectuada com intervalos de três semanas.

Teve alta aos onze meses e três semanas com medidas de higiene e isolamento relativo, medicado com cotrimoxazol, RIF, INH, etambutol (ETB) e claritromicina, encontrando-se, na altura, clinicamente bem, com boa evolução do crescimento e desenvolvimento. (Peso: 8250 g – P<5; Comp: 71 cm – P5-10; PC: 47 cm – P75). Foi orientado para a Consulta de Imunodeficiências. Foi possível suspender a administração de imunoglobulina em Junho de 2006, encontrando-se actualmente bem clínica e analiticamente.

Discussão

A imunodeficiência combinada grave constitui uma verdadeira emergência pediátrica. Num pequeno lactente com eczema, diarreia ou má evolução ponderal, é fundamental não esquecer este diagnóstico, como ilustram os casos apresentados. É necessário um elevado índice de suspeição clínica, dada a relativa inespecificidade destes sinais e a rápida evolução para a morte na ausência de tratamento.

A presença de linfopenia (< 2500 linfócitos/mm³), constitui um importante indicador de imunodeficiência combinada. Na maioria das situações está presente e é extremamente acentuada, como no primeiro caso descrito. O exame físico

revela ausência de tecido linfóide e o timo não é detectável radiologicamente⁴. O segundo caso constitui uma raridade, uma vez que o elevado número de células NK mascarou a quase total ausência de células T e B. Outro factor que pode dificultar o diagnóstico é a presença de linfócitos maternos circulantes, levando a um falso aumento do número de linfócitos da criança. Estes podem provocar uma doença enxerto-contra-hospedeiro, expressa por alterações cutâneas semelhantes a eczema e, por vezes, hepatoesplenomegalia e diarreia crónica.

A hipogamaglobulinemia é característica desta situação, embora possa também ser mascarada pela presença de IgG materna transferida por via placentária.

A precocidade do diagnóstico condiciona o prognóstico. Se for efectuado antes do aparecimento de infecções oportunistas ou graves, possibilita a rápida orientação para um centro de transplante, oferecendo a possibilidade de sobrevivência em melhores condições, como aconteceu no segundo caso^{1,5,7,9,12}. A ocorrência destas infecções pode ser fatal, como no primeiro caso, deixar sequelas irreversíveis ou condicionar o sucesso do transplante.

Segundo os actuais critérios da Sociedade Europeia de Imunodeficiências (ESID), para o diagnóstico definitivo de imunodeficiência combinada grave é necessária a identificação do defeito molecular envolvido. No primeiro caso esse estudo só foi possível *post-mortem*, tendo possibilitado a realização de diagnóstico pré-natal numa gestação subsequente, o que ilustra a importância da preservação do ADN destes doentes.^{7,9}

O transplante de células precursoras hematopoiéticas é curativo, permitindo restaurar a função imune. Actualmente estão a decorrer estudos de terapia génica para algumas formas de SCID, o que poderá constituir um tratamento de futuro.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Professor Alain Fischer e a toda a sua equipa a colaboração prestada no estudo e aconselhamento do tratamento destes casos.

Referências

1. Gennery AR, Abinun M. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID). *CPD Bull Immunol Allergy* 2001;2: 19-22.
2. Gaspar HB, Gilmour KC, Jones AM. Severe combined immunodeficiency – molecular pathogenesis and diagnosis. *Arch Dis Child* 2001;84:169-73.
3. Secord EA. Severe combined immunodeficiency. *Emedicine* 2005 Sep 1. Acessível em <http://www.emedicine.com/Med/topic2214.htm>
4. Hernandez-LLizaliturri FJ. B-cell and T-cell combined disorders. *Emedicine* 2008 Jun 24. Acessível em <http://www.emedicine.com/med/topic3538.htm>
5. Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, Vogt R, Hannon H, Howard JT, et al. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. *Genet. Med* 2004;6:16-26.
6. Smith M. Severe Combined Immunodeficiency, autosomal recessive, T cell-negative, B cell-negative, NK cell-positive. *OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man* 2005 Nov 4. Acessível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
7. Saint-Basile, G. Severe combined immune deficiency, T-B-. *Orphanet* 2003 May. Acessível em <http://www.orphanet.net/data/patho/GB/uk-scid.pdf>
8. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2005;94: Suppl 1-63
9. Buckley RH. The T-, B-, and NK- Cell Systems. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007; 873-95
10. McKusick VA. Recombination-activating gene 1; RAG1. *OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man* 2004 Oct 20. Acessível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
11. Carvalho C, Marques L, Ferreira P, Araújo F, Chorão A, Santos E, et al. Síndrome de Imunodeficiência Severa Combinada. A Propósito de Um Caso. *Acta Pediatr Port* 1998;29:63-6.
12. Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bein-Albina S, André-Schmutz I, Basile G de S, de Villartay JP, et al. Severe Combined Immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2005;203:98-109.
13. Notarangelo, L.; Casanova, J.-L., et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J. Allergy Clin. Immunol* 2004;114:677-87.
14. Chapel, H.; Geha, R.; Rosen, F. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin. Exp. Immunol* 2003;132:9-15.
15. Durandy, A.; Wahn, V.; Petteway, S.; Gelfand, E. W. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases – Maximizing success. *Int. Arch. Allergy Immunol* 2005;136:217-29.