

Encefalite Crónica a Enterovírus num Doente com Agamaglobulinémia Congénita Ligada ao Cromossoma X

ANA ISABEL DIAS ⁽¹⁾, ANA DIAS ALVES ⁽²⁾, MADALENA FIALHO ⁽²⁾, MAFALDA MARTINS ⁽²⁾, PEDRO CABRAL ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidade de Neurologia Pediátrica – Hospital de Dona Estefânia – Lisboa

⁽²⁾ Serviço de Pediatria – Hospital Condes de Castro Guimarães – Cascais

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de encefalite crónica a enterovírus num rapaz de 9 anos com agamaglobulinémia congénita ligada ao cromossoma X (doença de Bruton). Apesar da terapêutica intraventricular com doses elevadas de gamaglobulina, registou-se uma progressão da doença com deterioração neurológica maciça e morte. Discutem-se os aspectos diagnósticos e terapêuticos desta situação.

Palavras-Chave: Agamaglobulinémia congénita; encefalite crónica; imunoglobulina intraventricular.

Summary

Chronic Enteroviral Meningoencephalitis in a Boy with X-Linked Agammaglobulinemia

The authors report a clinical case of chronic enteroviral encephalitis in a 9 years old boy with Bruton X-linked agammaglobulinemia. Although high doses of intraventricular immunoglobulin were given, the disease progressed and he had a massive neurologic deterioration and died. Diagnostic and therapeutic aspects of those situations are discussed.

Key-Words: X-linked agammaglobulinemia; chronic encephalitis; intraventricular immunoglobulin.

Introdução

Descrita por Bruton em 1952 ⁽¹⁾, a agamaglobulinémia congénita ligada ao cromossoma X (ALX) é uma forma congénita de imunodeficiência humoral que, embora rara, com uma prevalência estimada em $1-5 \times 10^{-6}$, é uma causa

importante de imunodeficiência primária na criança. Caracteriza-se por um défice profundo de linfócitos B, causado por uma mutação no gene que codifica a Btk (Bruton Tyrosine kinase), cujo locus se encontra no Xq22. Quando esta proteína, responsável pela maturação dos linfócitos B, não é funcionante, ocorre um bloqueio na diferenciação das células pró-B para células pré-B e para linfócitos B maduros ^(2, 3). Assim, os indivíduos do sexo masculino afectados têm ausência total ou parcial de linfócitos B e, conseqüentemente, concentrações extremamente baixas de todas as imunoglobulinas séricas. Este facto condiciona o aparecimento de infecções recorrentes, sobretudo bacterianas mas também virais, a partir dos 6 a 18 meses, altura em que se verifica a diminuição progressiva das IgG de origem materna.

As infecções bacterianas graves e/ou recorrentes são a principal manifestação da Doença de Bruton, nomeadamente otite, sinusite, pneumonia, gastroenterite, piodermite e meningite.

As infecções virais, embora menos frequentes, assumem grande relevância pela sua morbidade e mortalidade, como por exemplo a miocardite ou a poliomielite induzida pela vacina. Os doentes com ALX são particularmente susceptíveis a infecções virais crónicas do sistema nervoso central (SNC), sendo a encefalite crónica a enterovírus (mais frequentemente echovirus) um problema major, com deterioração neurológica maciça e elevada mortalidade ^(4, 5, 6, 7, 8, 9).

A terapêutica de substituição com gamaglobulina endovenosa em doses elevadas (400 mg/kg de três em três semanas) tem como objectivo manter níveis séricos adequados de Ig G e diminuir o número de infecções ^(5, 10). É imperativo o tratamento activo de qualquer infecção intercorrente e a profilaxia antibiótica, contínua ou intermitente, pode ser considerada em algumas situações.

Nos casos de infecção viral crónica do SNC, e uma vez que as imunoglobulinas administradas por via endovenosa não atravessam a barreira hematoencefálica, foi

Correspondência: Ana Isabel Dias
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
1100 Lisboa
Tel. 21 312 69 44

Aceite para publicação em 10/01/2000.
Entregue para publicação em 18/02/98.

tentada por alguns autores a administração de doses elevadas de imunoglobulinas (preferencialmente Ig específica contra o vírus isolado) por via intraventricular, através de um reservatório de Ommaya. Os resultados revelaram-se positivos em algumas das séries publicadas, impedindo temporariamente a progressão da doença, mas não existem estudos suficientes para confirmar a sua eficácia, havendo resultados contraditórios (4, 7, 11, 12, 13, 14, 15).

O aconselhamento genético é extremamente importante nestes casos e, actualmente, o desenvolvimento das técnicas de genética molecular permite confirmar o diagnóstico de ALX, efectuar o diagnóstico pré-natal e a detecção de portadoras (2).

Caso Clínico

T. C. M., do sexo masculino, 9 anos de idade, de raça caucasiana, é o terceiro filho de um casal jovem, não consanguíneo. Na história familiar salienta-se o falecimento de oito tios maternos, durante a infância, aparentemente devido a doenças infecciosas e de um irmão mais velho, falecido aos dois anos por meningite bacteriana. Tem uma irmã com catorze anos que é saudável. A gravidez foi vigiada, de termo e sem intercorrências; o parto foi eutócico e não houve problemas perinatais. Cumpriu o Plano Nacional de Vacinações, salientando-se o facto de ter efectuado vacinas vivas antes de lhe ter sido diagnosticada a doença de Bruton.

Iniciou, no primeiro ano de vida, infecções respiratórias repetidas (otites, adenoidites, pneumonias) e, entre os dois e os quatro anos e meio, sofreu três internamentos hospitalares, por meningite a *Haemophilus influenzae*, pneumonia lobar e miocardite de provável etiologia viral.

Dos exames complementares efectuados nessa altura para estudo das infecções de repetição, salienta-se: a electroforese das proteínas que mostrou uma hipogamaglobulinémia (3.5 gr/l); a imunoelectroforese que revelou uma pan-hipoimmunoglobulinémia, com Ig G = 18 mg/dl, IgM = 3 mg/dl, Ig A inferior a 1.9 mg/dl; o estudo das populações linfocitárias mostrou ausência de linfócitos B: CD3=89%, CD4=54%, CD8=32%, CD4/CD8=1.7, CD19 (linfócitos B)=negativo, CD57=26% e CD16(NK)=8%.

Foi assim efectuado o diagnóstico de agamaglobulinémia congénita ligada ao cromossoma X, tendo iniciado terapêutica com gamaglobulina endovenosa (Sandoglobulina®), 100 mg/kg mensalmente. Houve melhoria clínica, com diminuição do número de infecções sintomáticas e os níveis de Ig G séricos mantiveram-se em níveis estáveis e adequados, na ordem de 275 mg/dl. Contudo, apresentava sinusite e conjuntivite purulenta quase per-

manentes e sofreu novo internamento por pneumonia aos cinco anos e meio. Houve sempre má progressão ponderal (rondando o Percentil 5) e o desenvolvimento psico-motor foi considerado normal até aos seis anos.

A partir de então foi notada pelos pais uma certa regressão cognitiva, com perda de aquisições e lentidão no raciocínio e na execução de tarefas que se traduziu por dificuldades escolares. O restante exame neurológico nessa altura era normal.

Efectuou novos exames complementares de que se destaca: o líquido com pleocitose (42 células/mm³ com predomínio de linfócitos) e hiperproteinorráquia (57 mg/dl); O exame bacteriológico do líquido foi estéril; O electroencefalograma mostrou um traçado difusamente lento; A tomografia computadorizada e a ressonância magnética crânio-encefálicas mostraram sinais de leucoencefalopatia cerebral difusa, com atingimento predominante da substância branca justa-cortical, compatível com leucoencefalite. No teste de Griffiths realizado inicialmente o coeficiente global foi de 53, estando as várias áreas uniformemente atingidas.

Sendo a história clínica e os exames complementares compatíveis com infecção crónica do sistema nervoso central de etiologia provavelmente vírica, foi decidido iniciar terapêutica com Sandoglobulina® intraventricular, para o que foi colocado um reservatório de Ommaya. Obedeceu ao seguinte esquema: na primeira semana com doses crescentes (120, 300, 450, 510, 540, 600 mg/dia); na segunda e terceira semanas com dose diária de 300 mg, seguindo-se 510 mg em dias alternados durante mais três semanas, perfazendo um total de seis semanas de tratamento. Concomitantemente foi administrada Sandoglobulina endovenosa (400 mg/kg/dose), quinzenalmente. Não foram registadas reacções adversas à terapêutica. A evolução clínica pautou-se por uma melhoria franca a nível cognitivo e laboratorialmente assistiu-se à normalização dos níveis séricos de Ig G (de 4.89 para 11.9 gr/l), mantendo contudo níveis baixos de Ig A e Ig M (0.3 e 0.27 gr/l respectivamente). A electroforese das proteínas, inicialmente com hipogamaglobulinémia (7.75%) normalizou à terceira semana de terapêutica (12.7%). Apesar de manter pleocitose do líquido, houve uma melhoria, tendo o número inicial de 42 células/mm³ baixado para 8 a 10 células/mm³, sempre com predomínio de linfócitos. Os valores da proteinorráquia normalizaram e os exames culturais mantiveram-se sistematicamente estéreis. O electroencefalograma realizado após o ciclo de terapêutica intraventricular mostrou alguma recuperação em relação ao traçado anterior, mas ainda com uma estrutura de base globalmente alterada, difusamente lento e assíncrono.

Foi feita tentativa aturada para identificação do agente etiológico, mas os estudos virulógicos iniciais, do sangue

e do líquor, incluindo culturas celulares, foram repetidamente negativos. Só alguns meses depois se conseguiu isolar um enterovírus no líquor, pela técnica de amplificação genética, não sendo contudo possível a sua tipagem.

Durante os seis meses que se seguiram o doente esteve clinicamente bem, sem infecções intercorrentes e voltou a frequentar a escola, mantendo embora dificuldades na aprendizagem, com teste de Griffiths atingindo apenas um coeficiente global de 54. Após este período de melhoria, houve um agravamento da situação, com nova regressão cognitiva e deterioração neurológica importante, que se viria a revelar progressiva e irreversível, apesar de ter repetido o ciclo terapêutico com gamaglobulina intraventricular, seguindo o esquema anteriormente instituído. O exame citoquímico seriado do líquor manteve as mesmas características, com ligeira pleocitose.

Instalou-se progressivamente um quadro piramidal e extra-piramidal bilateral, com diminuição generalizada da força muscular, com tremor generalizado, rigidez e disartria, que evoluiu progressivamente para tetraparésia espástica, tendo perdido a marcha autónoma aos sete anos e meio, e desenvolvido contracturas e deformações articulares importantes. Paralelamente houve regressão intelectual muito marcada (teste de Griffiths com coeficiente global de 29), evoluindo para ausência de contacto visual ou de qualquer relação social, aproximando-se do estado vegetativo. Desde os oito anos e dez meses surgiu um quadro de epilepsia, com crises parciais complexas, breves, de predomínio tónico, parcialmente controladas com valproato de sódio. O doente veio a falecer, cerca de 3 anos após início da doença, em falência multior-gânica.

Discussão

Existe evidência de situações fenotipicamente idênticas à ALX mas de transmissão recessiva, com doença em indivíduos do sexo feminino e sabe-se que em cerca de metade dos casos não existe história familiar, sendo provável a ocorrência de uma mutação genética. Porém, a pesada história familiar deste doente, com o falecimento, na infância, de oito tios maternos e de um irmão, todos do sexo masculino, aparentemente por causas infecciosas, permite sem dúvida colocar a hipótese diagnóstica de uma imunodeficiência familiar com transmissão ligada ao cromossoma X.

O aparecimento de infecções repetidas a partir dos 6 a 18 meses resulta da progressiva diminuição das Ig G de origem materna e da incapacidade do doente em produzir todos os tipos de imunoglobulinas. Assim, a presença de níveis normais de Ig A e de Ig M durante os primeiros

meses de vida exclui a doença de Bruton, o que pode ser útil para um diagnóstico precoce em situações de forte suspeição.

Uma questão que se coloca frequentemente é decidir quando efectuar estudos para o diagnóstico de uma eventual imunodeficiência. Embora muitas crianças tenham infecções respiratórias frequentes nos primeiros anos de vida (podendo ocorrer nove ou dez infecções por ano), este facto, só por si, não justifica que se efectue a investigação. No entanto, uma história confirmada de pneumonias de repetição ou de outras infecções graves já o justifica. Este aspecto vem reforçar a necessidade de um diagnóstico precoce, por um lado para iniciar a terapêutica de substituição com gamaglobulina para prevenção de infecções, por outro lado para evitar a realização de vacinas virais vivas, nomeadamente a da poliomielite, que foi responsável por alguns casos de polio em doentes com imunodeficiência congénita.

No caso descrito o diagnóstico foi demasiado tardio, pois a história familiar e a ocorrência de infecções graves desde os primeiros meses de vida indiciavam um elevado grau de suspeição. Foram efectuadas várias vacinas vivas e a terapêutica só foi iniciada aos cinco anos. Além disso, as doses administradas inicialmente foram de 100 mg/kg/mês, o que parece ser menos eficaz do que doses da ordem dos 400 a 600 mg/kg de 3 em 3 semanas, a individualizar para cada doente, de modo a manter níveis séricos de Ig G superiores a 5 gr/L⁽⁵⁾.

Pensamos que o insucesso da terapêutica com gamaglobulina intraventricular, à semelhança de outros casos descritos na literatura, se deveu em parte ao facto de não ter sido possível realizar a tipagem do enterovírus isolado, e consequentemente poder o tratamento ser efectuado com gamaglobulina específica⁽¹⁶⁾. Os resultados mais favoráveis nos casos publicados foram obtidos com a administração de imunoglobulinas contendo anticorpos específicos para os vírus infectantes, em titulações superiores a 1:32⁽¹³⁾. É habitualmente difícil isolar o vírus responsável nestes casos de infecções crónicas do sistema nervoso central, o que condiciona a terapêutica e dificulta o seguimento da progressão ou a comprovação de eventual cura da doença^(4, 17). No doente apresentado, só após três tentativas foi possível identificá-lo, mas não fazer a sua tipagem completa.

Recentemente foi desenvolvida uma técnica para a detecção de portadoras de ALX, utilizando o método de PCR quantitativo no locus do receptor de androgénios, para examinar os padrões de inactivação X nos linfócitos B do sangue periférico⁽²⁾. Este teste revela-se especialmente útil para o aconselhamento genético, nomeadamente em mulheres que tiveram um filho doente ou naquelas que tenham irmãos afectados, como é o caso da irmã do nosso doente, actualmente com quinze anos.

Julgamos útil a divulgação deste caso, que se saldou num insucesso terapêutico apesar de terem sido realizadas todas as medidas actualmente disponíveis para tentar a sua cura. A terapêutica efectuada poderá porventura ter retardado a evolução da doença e prolongado a vida deste doente, embora à custa de uma deterioração progressiva do seu estado neurológico e da sua qualidade de vida, ao longo de uma evolução de cerca de três anos.

Pensamos que é urgente uma maior divulgação e acessibilidade aos métodos de diagnóstico, e o desenvolvimento da investigação de meios terapêuticos, quer da situação de base do défice imunitário quer da terapêutica antivírica, dirigida nomeadamente às infecções crónicas do sistema nervoso central.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Professora Michèle Aymard e sua equipa, do Laboratoire de Virologie du C.H.U. de Lyon, a sua disponibilidade e a preciosa colaboração que possibilitou o isolamento do enterovirus implicado neste caso clínico.

Bibliografia

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-7.
2. Allen RC, Nachtman RG, Rosenblatt HM, Belmont JW. Application of carrier testing to genetic counseling for X-linked Agammaglobulinemia. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 25-35.
3. Ochs HD, Smith CI. X-linked Agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine-Baltimore* 1996; 75(6): 287-99.
4. Rudge P, Webster ADB, Revesz T, Warner T, Espanol T, Cunningham-Rundles C, Hyman N. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinemia. *Oxford University Press* 1996; 1-5.
5. Liese JG, Wintergerst U, Tymphner KD, Belohradsky BH. High vs low dose immunoglobulin therapy in long-term treatment of agammaglobulinemia. *AJDC* 1992; 146: 335-9.
6. Cooper JB, Pratt WR, English BK, Shearer W. Coxsackievirus B3 producing fatal meningoencephalitis in a patient with x-linked Agammaglobulinemia. *AJDC* 1983; 137: 82-3.
7. McKinney RE, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9(2): 334-56.
8. Hertel NT, Pedersen FK, Heilmann C. Coxsackie B3 virus encephalitis in a patient with Agammaglobulinemia. *Eur J Pediatr* 1989; 148(7): 642-3.
9. Van Maldergem L, Mascart F, Ureel D, Jauniaux E, Broeckx W, Vaincel M. Echovirus Meningoencephalitis in Hypogammaglobulinemia. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78(2): 325-6.
10. Skull S, Kemp A. Treatment of Hipogammaglobulinemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Arch Dis Child* 1996; 74: 527-30.
11. Erlendsson K, Swartz T, Dwyer JM. Successful reversal of echovirus encephalitis in X-linked Hypogammaglobulinemia by intraventricular administration of immunoglobulin. *N Engl J Med* 1985; 312(6): 351-3.
12. Keros LG, Nicolas JC, Bricout F, Pillot J. Failure of intraventricular gamma globulin to Eradicate echovirus encephalitis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1985; 313(24): 1546-7.
13. Dwyer JM, Erlendsson K. Intraventricular gamma-globulin for the management of enterovirus encephalitis. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: S30-S33.
14. Robertson DM, Jack I, Joshi W, Hosking CS. Failure of gamma-globulin and alpha interferon for persistent encephalitis in congenital Hypogammaglobulinemia. *Arch Dis Child* 1988; 63: 948-52.
15. Misbah AS, Spickett GP, Ryba PC, Hockaday JM, Kroll JS, Sherwood C, Moxon ER, Chapel HM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in Agammaglobulinemia: case report and literature review. *J Clin Immunol* 1992; 12: 266-70.
16. Weiner LS, Howell JT, Langford MP, Stanton GJ, Baron S, Goldblum RM, Lord RA, Goldman AS. Effect of specific antibodies on chronic echovirus type 5 encephalitis in a patient with Hypogammaglobulinemia. *J Infect Dis* 1979; 140: 858-63.
17. Rotbart HA, Kinsella JP, Wasserman RL. Persistent enterovirus infection in culture-negative meningoencephalitis: demonstration by enzymatic RNA amplification. *J Infect Dis* 1990; 161: 787-91.