

Síndrome de Imunodeficiência Severa Combinada. A Propósito de Um Caso

C. CARVALHO *, L. MARQUES **, P. FERREIRA *, F. ARAÚJO *, A. CHORÃO *, E. SANTOS #, A. VILARINHO *

* Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Maria Pia
Serviço de Imunologia do Hospital Geral de Santo António
** Serviço de Pediatria do Hospital Maria Pia

Resumo

As Imunodeficiências Severas Combinadas (SCID) são um grupo heterogéneo de doenças, caracterizadas por profunda deficiência da imunidade celular e humoral e que compreende entidades funcional e geneticamente muito diversas. Os doentes afectados morrem geralmente durante o primeiro ano de vida, a menos que seja efectuado transplante medular ou tratamento enzimático substitutivo.

Os autores descrevem um caso de um lactente com história de infecções de repetição e lesões cutâneas eritematodescamativas que aos cinco meses foi admitido na Unidade de Cuidados Intensivos por insuficiência respiratória aguda e que faleceu duas semanas após a admissão por quadro de insuficiência respiratória tipo agudo (ARDS) secundário a pneumonia por *Pneumocystis carinii* complicado por candidíase sistémica. Os estudos imunológicos confirmaram defeitos graves das células T e B, caracterizando assim uma imunodeficiência combinada grave, que não foi possível esclarecer completamente.

É salientada a importância do reconhecimento do quadro para, mediante estudo detalhado, estabelecer um diagnóstico precoce que permita um tratamento substitutivo adequado.

Palavras-chave: Imunodeficiência Severa Combinada, linfopenia, transplante medular, substituição enzimática, terapia génica.

Summary

Severe combined immunodeficiencies (SCID) are a heterogeneous group of diseases characterized by profound defects in T and B cell function and great functional and genetic diversity. Unless immunologic reconstitution can be achieved through bone marrow transplantation or enzyme replacement, death usually occurs in the first year of life.

The authors report a case of a 5 months old boy admitted to Intensive Care Unit of Hospital Maria Pia with an acute respiratory insufficiency. He deceased two weeks later with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to *Pneumocystis carinii* pneumonia complicated by systemic candidiasis. The immunologic study revealed serious defects in T and B cells supporting a diagnosis of SCID which could not be adequately characterized.

Recognition of this entity and its detailed characterization by appropriate studies are important for an early diagnosis compatible with efficacy of substitutive therapy.

Key-words: Severe Combined Immunodeficiency, lymphopenia, bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, gene therapy.

Introdução

A imunodeficiência severa combinada (SCID) representa um síndrome congénito raro e heterogéneo, englobando defeitos genéticos ligados ao cromossoma X ou autossómicos recessivos e formas esporádicas^(1, 2, 3).

Caracteriza-se por anomalias graves da imunidade celular e humoral. Cerca de 20 a 25% dos casos de SCID são devidos a deficiência de deaminase da adenosina (ADA).^(3, 4)

As manifestações clínicas consistem em infecções repetidas e persistentes desde os primeiros meses de vida por agentes oportunistas (*Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, citomegalovírus), ou por agentes vacinais atenuados (vírus do sarampo, bacilo de Calmette-Guérin) ou ainda por agentes piogénicos, em correspondência com as deficiências de células T e B, as quais quando não tratadas levam à morte, acompanhadas de atraso de desenvolvimento e frequentemente de diarreia^(1, 3, 7).

O tratamento visa a reconstituição imunológica, através do transplante medular, substituição enzimática, e mais recentemente de terapia génica^(1, 3, 5, 6).

Caso Clínico

Lactente do sexo masculino, admitido na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Maria Pia aos 5 meses de idade por insuficiência respiratória aguda.

Tratava-se do 2.º filho de pais jovens saudáveis, consanguíneos em 2.º grau. O irmão de 6 anos é saudável, desconhecendo-se história de doenças heredo-familiares. O parto foi eutócico, hospitalar, após uma gravidez normal, vigiada e sem intercorrências. Sem necessidade de reanimação após o nascimento. O peso era adequado à idade gestacional.

Dos antecedentes patológicos salienta-se: internamento durante 11 dias por sepsis neonatal tardia, internamento durante 8 dias aos 3,5 meses por infecção respiratória e dermatite inespecífica caracterizada por uma pele seca e descamativa, registando-se deficiente evolução ponderal com cruzamento de percentis a partir dos 2 meses de idade.

Três dias do internamento iniciou tosse e dificuldade respiratória com agravamento progressivo. À admissão apresentava mau aspecto geral, desnutrido, xerose cutânea generalizada, cianose labial e das extremidades e má perfusão periférica. Temp rectal: 38,5° C, FC: 200 bat/min, FR: 80 c/min, TA: 96/56 mmHg, Sat O₂: 84% com FiO₂ 21%. Auscultação pulmonar: sons respiratórios globalmente diminuídos. Auscultação cardíaca: taquicardia. Candidíase exuberante da orofaringe, sendo o restante exame normal.

Os exames complementares efectuados mostraram: Hb: 11 g/dl, Ht: 33,9%, Leucócitos: 2600/mm³ (39% N, 28% E, 8% M, 22,8% L) Plaquetas: 645000/mm³, PCR: 1,82 mg/dl. EAB (com FiO₂ 35%): pH: 7,38, pCO₂: 24,8, pO₂: 108, HCO₃: 14,8 BE: -7,7. O Rx de tórax (fig. 1) mostrou infiltrado algodinoso bilateral com hipotransparência nos 2/3 inferiores do hemitórax esquerdo. O estudo imunológico efectuado – quadro I e II – mostrou alterações nos valores das imunoglobulinas séricas, que incluíam diminuição marcada da IgG por redução de IgG₁, IgG₂, IgG₃ com aumento da IgG₄, e aumento de IgA e IgM. No sangue periférico, linfopenia acentuada com diminuição muito marcada dos linfócitos T, linfócitos B não detectáveis e preservação com ligeiro aumento das células NK; os linfócitos T apresentavam um fenótipo associado, em condições fisiológicas, a activação celular, com expressão aumentada de HLA-DR e contendo uma proporção anormalmente elevada de células CD4 com CD45RO.

Iniciou terapêutica com oxigénio, cinesiterapia respiratória e antibioterapia EV.

A evolução foi desfavorável com quadro de candidíase sistémica e agravamento da dificuldade respiratória com padrão radiológico compatível com pneumonia por *Pneumocystis carinii* e ARDS, condicionando ventilação mecânica a partir do 12.º dia do internamento. Faleceu 15 dias após a admissão por insuficiência cardiorespiratória.

O estudo enzimático efectuado aos pais e irmão mostrou níveis normais de ADA e de fosforilase dos nucleotídeos purínicos (PNP). As provas serológicas para VIH 1 e VIH 2, adenovírus, vírus sincicial respiratório e enterovírus foram negativas.

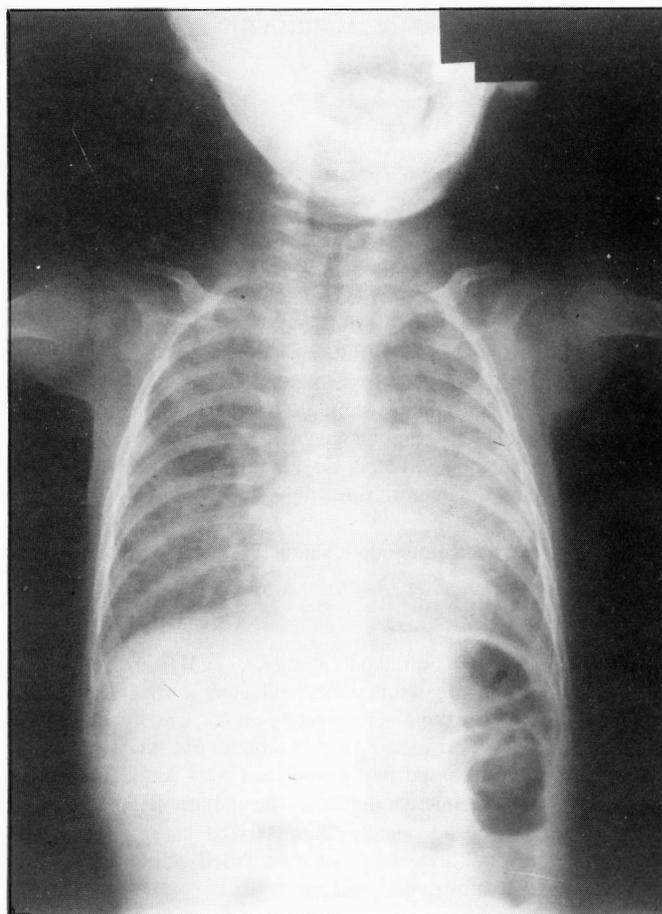


FIG. 1 – Radiografia do tórax com padrão alvéolo-intersticial difuso bilateral.

QUADRO I

Resultados do estudo da imunidade humoral

IgG	123 mg/dl (N: 206-1125)
IgA	607 mg/dl (N: 8-93)
IgM	217 mg/dl (N: 10-83)
Subclasses IgG	
IgG1	100 mg/dl (N: 280-1644)
IgG2	9 mg/dl (N: 12-174)
IgG3	<12 mg/dl (N: 18-86)
IgG4	63 mg/dl (N: 1-56)

QUADRO II

Resultados do estudo da imunidade celular

	%	/mm ³
Linfócitos	16	450
Linfócitos T		
CD3	22	99 (N: 2642-6510)
CD4	20	90 (N: 1728-5060)
CD8	4	18 (N: 842-2319)
HLA-DR em CD3 ⁽¹⁾	23 (N: 4-9)	
CD45RO em CD4 ⁽²⁾	80 (N: 12-34)	
CD45RA em CD4 ⁽³⁾	5(N: 66-88)	
Linfócitos B		
CD19	0	0
CD20	0	0
SmIg	0	0
Células Natural Killer	77 (N: 4-44)	

⁽¹⁾ Linfócitos T activados⁽²⁾ Linfócitos T «memória» ou previamente activados⁽³⁾ Linfócitos T «virgem»

Discussão

A imunodeficiência severa combinada representa um síndrome caracterizado por anomalias da função da imunidade celular e humoral. Os doentes afectados têm susceptibilidade aumentada às infecções, nomeadamente respiratórias, por agentes oportunistas^(1, 3, 4). No caso descrito havia uma história de sepsis neonatal tardia e um internamento aos 3 meses de idade por infecção respiratória (por agentes desconhecidos) e, no último internamento, uma infecção respiratória grave com padrão radiológico sugestivo de agente oportunista (*Pneumocystis carinii*) e candidíase, inicialmente da orofaringe e posteriormente sistémica.

São frequentes ainda o atraso de crescimento e diarreia crónica⁽⁶⁾. Neste caso era evidente o cruzamento de percentis a partir dos dois meses de idade, aparentemente sem alterações do trânsito intestinal.

A existência de linfopenia é uma constante e pode constituir uma pista importante para o diagnóstico precoce destas situações^(1, 4, 6, 7, 8, 9). A análise retrospectiva dos hemogramas efectuados permitiu evidenciar este facto, que não foi inicialmente valorizado. É importante atender à existência de linfopenia grave no lactente ou na criança pequena, sobretudo quando esta persiste para além do episódio agudo. Nestes casos deve ser efectuado estudo imunológico humoral e celular, bem como serologia para VIH 1 e 2⁽⁷⁾. Esta estratégia poderá permitir um diagnóstico mais rápido de imunodeficiência congénita ou adqui-

rida, facto determinante para o prognóstico. Neste caso as serologias para VIH 1 e 2, adenovirus, vírus sincicial respiratório e enterovirus foram negativas.

A forma mais comum de SCID é a ligada ao cromossoma X, com o defeito génico localizada na região q13.1-13.2 e consistindo em mutações na cadeia γ do receptor da IL-2 a qual é comum aos receptores de outras citocinas (IL-4, IL-7, IL-9, IL-15)⁽⁹⁾. Nestes doentes predominam os casos com células B detectáveis no sangue periférico relativamente a outras formas de SCID⁽⁷⁾. No nosso caso, a aparente ausência de células B no sangue periférico era acompanhada de evidência de anomalias no controlo da síntese de imunoglobulinas (diminuição marcada de IgG, por redução dos isótipos IgG₁, IgG₂, IgG₃ com aumento de IgG₄ e de IgA e IgM). A aparente contradição desta situação poderia ser explicada por uma diminuição da recirculação das células B concomitante com a sua localização preferencial nas zonas próprias (centros germinais dos folículos) dos órgãos linfóides periféricos onde podem sintetizar imunoglobulinas; o rápido desenlace deste caso não permitiu esclarecer o problema pela pesquisa de células B (linfócitos e/ou plasmócitos) na medula óssea ou gânglios. Sendo conhecido que deficiências na produção de citoquinas e dos seus receptores são causas de SCID e tendo-se em conta que a comutação da síntese dos vários isótipos de cadeia pesada das imunoglobulinas depende, para cada isótipo, da actuação de diversas citoquinas e que estas últimas intevêm na expressão de moléculas de superfície que condicionam a recirculação e localização das células B⁹, este seria um mecanismo para explicar os resultados observados no nosso caso.

Dentre as formas autossómicas recessivas os défices enzimáticos do metabolismo das purinas são as causas mais frequentes, nomeadamente o défice de ADA (responsável por cerca de um terço a metade dos casos), sendo o défice de PNP muito mais raro⁽⁷⁾. A ausência destas enzimas leva à acumulação de substâncias e metabolitos tóxicos⁽³⁾.

No défice de ADA a deoxiadenosina é tóxica para as células T (em fase mitótica ou em repouso). No défice de PNP a deoxiguanosina é mais tóxica para as células T imaturas. O diagnóstico de deficiência de ADA e de PNP é feito pela determinação dos níveis enzimáticos celulares, em geral nos eritrócitos^(3, 4, 7). O espectro clínico de défice de ADA é variável, desde a forma fulminante neonatal, até formas de início mais tardio, com persistência de alguma função imune celular e humoral, associadas a infecções oportunistas e infecções respiratórias crónicas. O grau de anomalias metabólicas correlaciona-se com a severidade da clínica. No nosso caso, o estudo enzimático efectuado aos pais, consanguíneos em 2.º grau, e irmão não revelou alterações no doseamento de ADA

ou PNP, não tendo sido possível a sua execução no doente pela rápida evolução para a morte. Geralmente os doentes com deficiência de ADA tem alterações esqueléticas a nível das costelas e displasias condro-ósseas, sobretudo nas junções condrocósteais, apófises dos ilíacos e corpos vertebrais⁽¹⁰⁾, o que não foi verificado no nosso doente.

O tratamento ideal dos doentes com qualquer tipo de SCID consiste no transplante de medula óssea de doadores genotipicamente idênticos (i.e. doadores consanguíneos compatíveis quanto aos locus A, B, C e DR); a transplantação de medula óssea de doadores não consanguíneos haploidênticos é de êxito menos seguro embora vários procedimentos para condicionamento do receptor e do enxerto (eliminação de células T) tenham vindo a melhorar os resultados^(5, 9). Há autores que referem a terapêutica com PEG-ADA (adenosina deaminase bovina modificada por conjugação com polietileno glicol) como alternativa segura e eficaz nos casos de SCID secundário a deficiência de ADA^(3, 4, 6, 7, 11). No entanto, o aparecimento de anti-corpos neutralizantes anti-ADA limita a sua utilização. A terapia génica, tornada possível pela clonagem do gene da ADA, encontra-se ainda em fase experimental^(12, 13).

Em conclusão, os autores salientam a importância de, em lactentes com infecções recorrentes ou persistentes, sobretudo se associadas a alterações analíticas (tais como linfopenia e/ou diminuição na fracção γ na electroforese das proteínas), ser mandatário uma investigação imunológica adequada. Só assim, estabelecendo um diagnóstico precoce, se possibilita o uso eficaz dos recursos terapêuticos actualmente disponíveis (imunoglobulinas E.V., transplante de medula óssea, tratamento enzimático substitutivo) para muitas situações de imunodeficiência.

BIBLIOGRAFIA

1. Arthur JA. Combined Antibody (B Cell) and Cellular (T Cell) Immunodeficiency Disorders. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Basic and Clinical Immunology*. Lange. 1994; 286-301.
2. Hirschhorn R, Ellenbogen A, Tzall S. Five missense mutations at the adenosine deaminase locus (ADA) detected by altered restriction fragments and their frequency in ADA patients with severe combined immunodeficiency (ADA-SCID). *Am J Med Genet* 1992; 42(2): 201-7.
3. Bettina CH, Ricardo US. Management options: SCID with adenosine deaminase deficiency. *Annals Allergy* 1994; 72: 395-403.
4. Yael L., Michael SH., Cristina FM., Stephen HP., Diane S., Melvin B et al. Adenosine deaminase deficiency with recurrent infections: Response to treatment with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *J Pediatr* 1988; 113: 312-7.
5. Heyderman RS, Morgan G, Levinsky RJ, Strobel S. Successful bone marrow transplantation and treatment of BCG infection in two patients with severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 1991; 150(7): 477-80.
6. Joseph DC, Napoleon L, Roger HK, Sara C, Michael SH, Richard ES. Suppression of an antibody to adenosine deaminase (ADA) in a ADA-deficient patient receiving polyethylene glycol modified adenosine deaminase. *Annals Allergy* 1993; 70: 462-6.
7. Dexter WW, Timothy LIV, Bettina CH, Michael SH, Jane ED. Failure to thrive, diarrhea, cough, and oral candidiasis in a three-month-old boy. *Annals of Allergy* 1994; 72: 408-14.
8. Dennis A., Carson C., Carrera J. Immunodeficiency secondary to adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylation deficiency. *Seminars in Hematology* 1990; 27(3): 260-269.
9. Primary Immunodeficiency Disease – Report of WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1995; 99 (Supplement 1): 1-24.
10. Chakravarti VS, Borns P, Lobell J, Douglas SD. Chondroosseous dysplasia in severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency (chondroosseous dysplasia in ADA deficiency scid). *Pediatr Radiol* 1991; 21: 447-8.
11. Hershfield MS, Rebecca HB, Michael LG, Alton LM, Richard S, Christine H, et al. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol modified adenosine deaminase. *N. Engl J Med* 1987; 316: 589-96.
12. Giles RE, Hanania EG, Fu S, Deisseroth A. Genetic therapy using bone marrow transplantation. *Cancer Treat Res* 1995; 76: 271-80.
13. Fred SR., Max DC., Ralph JPW. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; 333: 431-439.

Correspondência: Carmen Carvalho
Hospital Maria Pia
Rua da Boavista, 827
4050 Porto
Fax 60 08 41