

# Síndrome de Imunodeficiência Combinada Grave de Tipo Suíço

## A propósito de um Caso Clínico

MARIA CONCEIÇÃO LEMOS, EDUARDA SOUSA, EDUARDA REIS, P. STRECH, HELENA CARVALHO,  
H. TRINDADE, LUCÍLIA CARVALHO, F. DURÃES, J. MARTINS PALMINHA

*Serviço de Pediatria  
Hospital S. Francisco Xavier*

### Resumo

Os autores descrevem um caso clínico de um lactente com sete meses de idade em que os antecedentes familiares, a história pregressa e o resultado dos exames complementares permitiram o diagnóstico da SÍNDROMA DE IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SIDCG) TIPO SUÍÇO.

A propósito deste caso, fazem uma breve introdução às características clínicas e laboratoriais da síndrome e apresentam a classificação deste grupo de doenças proposta pela OMS, bem como um protocolo para o seu diagnóstico.

**Palavras-chave:** Síndrome de imunodeficiência combinada grave, diagnóstico, infecções.

### Summary

The authors report a clinical case of a seven-month old baby with a family history together with past history and diagnostic procedures that permitted the diagnosis of severe combined immunodeficiency.

Concerning this case, the authors introduce the clinical and laboratory aspects and present a classification of this group of diseases in a WHO basis, as well as a diagnostic protocol.

**Key-words:** Severe Combined Immunodeficiency Syndrome, diagnosis, infections.

### Introdução

A SÍNDROMA DE IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SIDCG) engloba um grupo heterogéneo de doenças, que têm em comum um défice da imunidade humoral e celular (disfunção dos linfócitos T e linfócitos B em número baixo ou não funcionante) <sup>(1, 2)</sup>. Os primeiros sinais surgem cerca dos 6 meses de idade, caracterizando-se por: i) candidíase, nunca sistémica, mas persistente na orofaringe, laringe e pele; ii) infecções respiratórias recorrentes de etiologia viral e a *Pneumocystis carinii*; iii) diarreia crónica. Esta tríade é fortemente sugestiva da síndrome <sup>(1, 2)</sup>. Inicialmente aceitava-se que a doença era causada por um defeito na diferenciação da «stem cell» dos linfócitos B e T <sup>(1, 2)</sup>. Os estudos recentes, imunológicos e genéticos, vieram alterar este conceito. Para algumas formas de imunodeficiências congénitas, a alteração situa-se na comunicação celular entre citocinas e seus receptores <sup>(3)</sup>. Para outras, está relacionada com

défices enzimáticos <sup>(4)</sup>. As formas conhecidas, de acordo com a classificação da O.M.S., são:

- SIDCG, forma clássica ou de tipo suíço, que se caracteriza imunologicamente por linfopénia, anergia cutânea e um baixo número de células T mas com células B geralmente mais elevadas que nas outras formas de SIDCG <sup>(5)</sup>. As imunoglobulinas estão baixas. O timo é pequeno e displásico, com ausência da diferenciação cortico-medular e dos corpúsculos de Hassal. Os nódulos linfáticos são hipoplásicos <sup>(1, 2, 4)</sup>.
- A SIDCG pode estar associada a dois défices enzimáticos do metabolismo das purinas: adenosina diaminase (ADA) e a purina nucleosido fosforilase (PNP). A enzima adenosina diaminase cataliza a conversão da adenosina e deoxiadenosina em inosina. O aumento intracelular da deoxiadenosina origina uma diminuição do NAD intracelular que afeta a formação das células T. A inosina e a deoxiadenosina são convertidos em hipoxantina, através do enzima purina nucleosido fosforilase. A ausên-



cia da actividade desta enzima aumenta os níveis intracelulares do trifosfato de deoxiguanosina que inibe o ribonucleótido reductase e, por conseguinte, a síntese do DNA nos linfócitos<sup>(1, 2, 4)</sup>.

O SIDCG com défice de ADA é de transmissão autossómica recessiva e encontra-se em 15% dos doentes com SIDCG. Difere da SIDCG de tipo suíço por apresentar alterações esqueléticas na caixa torácica: rosário costal semelhante ao do raquitismo e de outras displasias ósseas; no timo, existem raros corpúsculos de Hassal. Estes doentes apresentam linfopénia mais marcada que nas outras SIDCG<sup>(1, 2, 4)</sup>.

- SIDCG com défice da PNP é mais raro que o défice de ADA, tendo sido descritos até agora 33 casos. Não tem anomalias esqueléticas e o timo tem alguns corpúsculos de Hassal. Um terço dos casos associa-se a anemia hemolítica autoimune e os outros dois terços a alterações neurológicas e do desenvolvimento (espasticidade e atraso mental), devido ao defeito dos transmissores das purinas no sistema nervoso central. Os linfócitos T estão muito diminuídos, e o ácido úrico sérico e urinário, baixo<sup>(1, 2, 4)</sup>.

- Digenésia reticular, que é definida por linfopénia, neutropénia e trombocitopénia, acompanhada de um défice dos linfócitos T e B<sup>4</sup>.

Nos últimos casos descritos há uma lacuna da transcrição da cadeia CD3 $\gamma$  ou CD3 $\epsilon$  e um défice de CD8, defeito de maturação das células T CD8<sup>(5, 6)</sup>. A classificação destas síndromas é difícil pela sua raridade e por ser um campo de investigação ainda muito recente. A incidência da SIDCG estima-se em 1:100.000, excluindo deste grupo os défices isolados de IgA<sup>(7)</sup>.

### Caso Clínico

K.L.C.B.S., de sete meses de idade, do sexo feminino e de nacionalidade caboverdiana. Progenitores não consanguíneos. Pai de 42 anos e mãe, de 26 anos, saudáveis. A irmã faleceu aos quatro meses de idade por sepsis de etiologia desconhecida. Dois irmãos de um primeiro casamento paterno: rapaz 16 A e rapariga dez A, saudáveis. Não há na restante história familiar, nado-mortos e mortes no primeiro ano de vida. (Exceptuando o caso da irmã, já referido). Gestaçãovigiada sem incidentes, parto eutócico hospitalar, peso ao nascer de 3000 grs, com Apgar 9/10, período neonatal sem intercorrências. Aos 4 M de idade surgem lesões ulcerativas na cavidade oral, resistentes à terapêutica tópica instituída. Aos seis meses de idade, foi diagnosticada uma pneumonia e três sema-

nas depois foi internada (Hospital Agostinho Neto) por febre e dificuldade respiratória. Ao 15º dia de internamento, apesar da terapêutica (Cefradina + Nistatina), e por persistir a lesão ulcerativa da cavidade oral, foi transferida para o HSFEX (Lisboa).

No exame objectivo à entrada tinha bom estado geral, salientando-se lesão ulcerativa de 1,5 x 1,5 cm, no palato mole, junto ao pilar amigdalino direito, de cor esverdeada, sangrando facilmente ao toque. Foi colocada a hipótese da SÍNDROMA DE IMUNODEFICIÊNCIA. Os exames complementares efectuados de imediato revelaram na teleradiografia do tórax uma imagem de hipodensidade heterogénea de limites mal definidos, localizada ao lobo superior direito e uma imagem hipodensa, paramediana vertebral, bilateral compatível com a imagem do timo. Um hemograma sem anemia com Leucócitos  $9,1 \times 10^3$  (N 71% E 0% B 0% L 24% Mon 5%): Linfócitos em nº absoluto:  $2,1 \times 10^3$  mm<sup>3</sup> (N  $4.0 \pm 13.5 \times 10^3$ ); V.S. (1ª Hora) 2mm; Proteínograma: Albumina 56,9%; Glob. Alfa 1- 5,9%: Glob. Alfa 2- 19,5%: Glob. Beta 14,6%:  $\gamma$  Glob. 3,1% (normal: 12 a 22%); ADA 19 u/l; Imunoglobulinas séricas IgG 106 mg/dl (N  $427 \pm 186$  mg/dl) IgA 11 mg/dl (N  $28 \pm 18$  mg/dl) IgM 47,5 mg/dl (N  $43 \pm 17$  mg/dl) C3 136 mg/dl (N 25-175 mg/dl) C4 40,9 mg/dl (N 15-45 mg/dl); Função fagocitária e oxidativa dos neutrófilos: Normal; o estudo da população linfocitária mostra linfócitos T totais de CD3, 3% (N=65 a 85%); os linfócitos T CD3/CD8, 1% (N=19 a 38%); cél. NK totais CD16 22% (N=6%); cél B CD19 68% (N=7%); HIV1, HIV2: negativos pelos métodos de Elisa, Western Blot e por PCR. Hemoculturas (6) estéreis; coproculturas (3) negativas. Exame parasitológico das fezes (três amostras) – negativo. 1º lavado bronco-alveolar para fungos, B.K., Micobactérias atípicas, Legionella, Pneumocystis Carinii, Citomegalovírus e Herpes Vírus: negativos ao exame directo e cultural. 2º lavado bronco-alveolar identificou por (anticorpos monoclonais) o vírus respiratório sincicial. Prova tuberculina a 2U: negativa A evolução clínica caracterizou-se por diarreia e pneumonias de repetição com padrão lobar, regredindo após terapêutica antibiótica: com Cefadizime, Gentamicina, Metronidazol, Trimetoprim e Sulfametoxazol. Aos 29º dia de internamento, a doente teve um agravamento súbito do estado geral, com pneumonia do lobo médio e inferior direito, vindo a falecer em falência cardio-respiratória, após 35 dias de internamento. Foram efectuados exames aos progenitores: HIV1 e HIV2 negativos pelo método de Elisa: função fagocitária e oxidativa normal; população linfocitária normal.

Relatório Necrótico: displasia tímica com ausência total de corpúsculos de Hassal e da distinção córtico-medular. Tecido linfóide hipoplásico; gânglios linfáticos com marcada redução da população linfocitária das áreas



cortical e paracortical. Baço com hipoplasia da polpa branca.

### Discussão

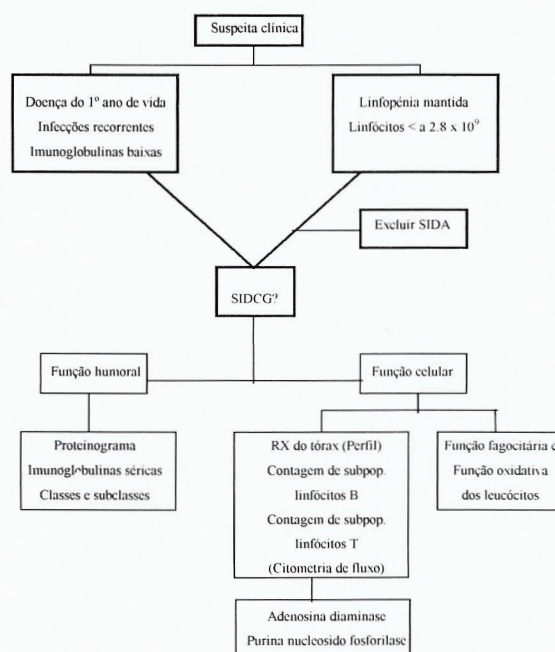
O aparecimento, aos 4 M de idade, de uma úlcera na cavidade oral, resistente à terapêutica tópica assim como infecções respiratórias baixas de repetição desde os seis meses de idade, e ainda os antecedentes de uma irmã falecida aos quatro meses com sepsis, levaram à suspeita de déficit imunológico. A serologia negativa para os vírus HIV1 e HIV2, efectuada à mãe e à criança, excluíram a síndrome de imunodeficiência adquirida. Este passo do diagnóstico é essencial para diferenciar as SÍNDROMAS DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA) das SÍNDROMAS DE IMUNODEFICIÊNCIA (SID) hereditárias. Os resultados obtidos na avaliação das principais populações e subpopulações linfocitárias do sangue periférico mostraram que apenas foi possível caracterizar 3% de linfócitos recirculantes com expressão de CD3, o que não permite outra caracterização fenotípica destas células. As subpopulações T CD4+CD3+ e CD8+CD3+, tal como seria de esperar, estão virtualmente ausentes. As restantes duas populações linfocitárias (B e NK) estão percentualmente aumentadas, tal como seria de esperar dada a diminuição de células T. Assim verifica-se que foram caracterizados 68% de linfócitos B CD19+ e 22% de células NK CD16+. Não se verificou aumento da expressão de CD57, que apresenta um valor normal para a idade da criança. O marcador CD2 marcou 24% dos linfócitos recirculantes, o que está de acordo com o facto de poder definir não só as células T, mas também se expressar nas células NK<sup>8</sup>. O estudo imunológico mostra que as imunoglobulinas IgG e IgA estão diminuídas, enquanto que a IgM está dentro dos limites do normal. Estes dados, conjuntamente com o facto de se terem caracterizado 68% de células B, permite especular sobre a possibilidade do compromisso da imunidade humoral ser secundária ao déficit celular verificado nesta doente, com virtual ausência de células T. No nosso doente, o número de linfócitos manteve-se persistentemente baixo, o que é valorizado por alguns autores como altamente sugestivo da SIDCG. Uma contagem de linfócitos inferior a  $2.8 \times 10^9$ , além do primeiro mês de vida deve levar a investigar as sub-populações linfocitárias<sup>(9)</sup>. Muitos doentes apresentam linfopenia < 1000 linfócitos por  $\text{mm}^3$ . As células T estão diminuídas e quando presentes em número normal pertencem a células T imaturas. Os linfócitos B, quando presentes, não são funcionantes mas, curiosamente, colocados em contacto *in vitro* com células T normais reagem normalmente. A função fagocitária e a oxidativa normais dos neutrófilos, está de acordo com o descrito nestes casos. A terapêutica foi instituída empiricamente para os micro-organismos mais frequentes nos doentes imunodeprimidos. O facto de as sucessivas hemo-

culturas, lavado brônquico e pesquisa de B.K. nas secreções ser negativo, levaram-nos a pensar tratar-se de uma infecção viral. No entanto, o estudo serológico pode ser negativo neste tipo de imunodeficiências devido à incapacidade do organismo em produzir anticorpos. Enquanto se programava o transplante, a doente faleceu. Confirmou-se uma infecção por vírus respiratório sincicial. Na larga maioria destes casos, tal como refere a literatura, a morte é causada por este agente<sup>(9)</sup>. O tratamento na actual fase dos conhecimentos é o do transplante medular<sup>(10, 11)</sup>. Na ausência deste, a doença tem uma evolução fatal por infecções recorrentes. Em suma, face aos antecedentes familiares, história pregressa e resultado dos exames complementares: linfopenia persistente, timo presente, ADA normal, IgA diminuída, IgG diminuída, IgM normal, função fagocitária e oxidativa normal, fracções do complemento normais, com valores percentuais de CD3 de 3%, com células B e NK percentualmente aumentadas, admitimos estar na presença da SIDCG, tipo suíço<sup>(12)</sup>.

### Agradecimentos

Agradece-se à Dr.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> de Jesus Feijó do Serviço de Genética do Hospital Egas Moniz e ao Instituto Ricardo Jorge, pela valiosa colaboração.

### PROTOCOLO PARA O DIAGNÓSTICO



## BIBLIOGRAFIA

1. F.S. Rosen; Max D. Cooper; Ralph J. P. Wedgwood; The primary immunodeficiencies (second of two parts). *N. Eng. J. Med* 1984; 311: 300-310.
2. Iseki, Mikino and Heine. Douglas C. Immunodeficiency Disorders 1993; 14: 226-236.
3. Puck, Jennifer M. Molecular and Genetic Basis of X-Linked Immunodeficiency Disorders *J Clin Immunol*, 1994; 14, 2: 81-88.
4. Buckley, Rebecca H., Breakthroughs in the understanding and therapy of primary immunodeficiency. *The Pediatr Clin North Am* 1994; 41, 4: 665-690.
5. F.S. Rosen; Ralph J. P. Wedgwood; M.C. Eibl, et al. Primary Immunodeficiency diseases – Report of a Who Scientific Group. *Immunodeficiency Reviews* 1992; 3: 195-236.
6. Balino Alarcon, José Ramon Regueiro, António Arnaiz-Villena, et al. Familial defect in the surface expression of the T cell receptor - CD3 complex. *N.Eng. J. Med* 1988; 319: 1203-1208.
7. O. Ryser, A. Morell and W. H. Hitzig, Primary Immunodef. in Switzerland: First Report of the National Registry in Adults and Children, *J Clin Immunol* 1998; 8: 479-485.
8. Timonen T, Ortaldo J, Herberman RB. Characteristics of Human Large Granular Lymphocytes and Relationship to Natural Killer and K Cells. *J Exp Med* 1981; 153: 569-582.
9. R.A. Hague, S. Rassam, G. Morgan, A. J. Cant. Diagnostico Precoce do Síndrome de Imunodeficiência Combinada Grave. *Arch Dis Child* 1994; II: 202-209.
10. A. Fischer, P. Landais, W. Friedrich et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990; 336: 850-59.
11. J. L. Stephan, V. Vlekova, Le Deist et al, Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993; 123: 564-570.
12. A. Fischer. Correspondência pessoal, 1994.

*Correspondência:* Maria da Conceição Chaves de Lemos  
Serviço de Pediatria  
Hospital S. Francisco Xavier  
Estrada do Forte do Duque  
1400 LISBOA