

Ectima Gangrenoso: Um Alerta Para Imunodeficiência

Ecthyma Gangrenosum: A Warning Sign of Immunodeficiency

Erica Torres¹, Bárbara Marques², Joana Gil², Maria João Virtuoso¹, Ana Berta Sousa³, Isabel Esteves², José Gonçalo Marques²

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Faro, Centro Hospitalar do Algarve, Faro, Portugal

2. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

3. Serviço de Genética, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:172-6

Resumo

As infeções graves, atípicas, recorrentes ou por agentes oportunistas devem ser sempre um sinal de alerta para imunodeficiência primária. Apresenta-se o caso clínico de uma lactente de 8 meses, previamente saudável, internada por sépsis e lesão na região lombosagrada com necrose central e bordos inflamatórios, sugestiva de ectima gangrenoso. Analiticamente apresentava anemia, neutropenia e proteína C reativa elevada e iniciou antibioticoterapia de largo espectro. Isolou-se *Pseudomonas aeruginosa* na hemocultura. Nos cinco meses seguintes apresentou várias intercorrências infecciosas, incluindo pneumonia complicada de abscesso, e manteve a neutropenia. Foi identificada a mutação c.3G>A (p.Met1Ile) no gene da elastase dos neutrófilos, confirmando o diagnóstico de neutropenia congénita. A terapêutica com fator estimulador das colónias de granulócitos reduziu as complicações infecciosas. O reconhecimento precoce do ectima gangrenoso, a antibioterapia dirigida e a administração de fator estimulador das colónias de granulócitos permitiram uma evolução sem complicações. As crianças com ectima gangrenoso devem ser investigadas para exclusão de imunodeficiência subjacente.

Palavras-chave: Ectima/etiologia; Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos; Imunidade/genética; Lactente; Neutropenia/congénita; Neutropenia/genética

Abstract

Serious, recurrent infections or those secondary to opportunistic agents should alert the physician to primary immunodeficiency. The authors report the case of a previously healthy eight-month-old girl admitted for sepsis and lumbosacral lesion, suggestive of ecthyma gangrenosum. Laboratory results showed anaemia, neutropaenia and elevated C-reactive protein, and she was started on broad-spectrum antibiotic therapy. *Pseudomonas aeruginosa* was isolated in blood culture. During the following months she was readmitted for infectious complications, including pneumonia with abscesses. Neutropaenia persisted and an investigation to exclude immunodeficiency was performed. She was found to have a mutation in the neutrophil elastase gene, c.3G>A (p.Met1Ile), confirming the diagnosis of congenital neutropaenia. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor reduced the number of infectious episodes. Early recognition of ecthyma gangrenosum, appropriate antibiotic therapy and administration of granulocyte colony-stimulating factor resulted in a good clinical course. Even if generally healthy, children presenting with ecthyma gangrenosum should always be investigated for immunodeficiencies.

Keywords: Ecthyma/aetiology; Granulocyte Colony-Stimulating Factor; Immunity/genetics; Infant; Neutropaenia/congenital; Neutropaenia/genetics

Introdução

O ectima gangrenoso (EG) é uma manifestação cutânea rara, classicamente relacionada com infeção por *Pseudomonas aeruginosa*. A infeção cutânea por este agente cursa com sépsis em 39% dos casos e, nestes, a mortalidade é de cerca de 15%.¹ Clinicamente, o EG traduz-se por lesão macular indolor, que evolui sucessivamente para pápula, bolha com conteúdo hemorrágico e úlcera gangrenosa. Esta pode estender-se até à derme, estando coberta por uma crosta e envolta por um halo eritematoso com bordos elevados. Estas alterações resultam da invasão bacteriana das paredes das artérias e veias e consequente necrose isquémica. Podem ocorrer num local único ou ser múltiplas, frequentemente na região axilar ou perineal.¹ Outros agentes envolvidos incluem *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Aeromonas* spp, *Stenotrophomonas* spp, *Citrobacter* spp, fungos do género *Fusarium* e *Candida albicans*, entre outros.² O EG ocorre predominantemente em doentes com defeito imunitário. A neutropenia, em particular, parece estar associada a maior mortalidade. Apesar de existirem casos descritos em crianças sem doença subjacente,³⁻⁵ é mandatária a investigação de imunodeficiência nestes doentes.

Descreve-se o caso de uma lactente com EG e sépsis a *Pseudomonas aeruginosa* como manifestação inaugural de neutropenia congénita (NC).

Caso Clínico

Lactente de 8 meses, do sexo feminino, levada ao serviço de urgência por lesão na região lombosagrada com aumento progressivo de tamanho e dos sinais inflamatórios, associada a febre (temperatura axilar máxima de 39°C), irritabilidade e recusa alimentar, com quatro dias de evolução. Tinha sido medicada dois dias antes, em ambulatório, com flucloxacilina oral. Eram negadas infeções de repetição ou contexto epidemiológico de relevo. Tratava-se de filha única de pais saudáveis e não consanguíneos, naturais da Bulgária, com antecedentes familiares irrelevantes. A lactente apresentava crescimento estaturponderal no percentil 3, desenvolvimento psicomotor adequado e cumprimento do Programa Nacional de Vacinação. No exame objetivo estava pálida, com frequência respiratória de 50 ciclos por minuto, frequência cardíaca 160 batimentos por minuto e pressão arterial 109/58 mmHg. Apresentava uma lesão cutânea na linha média da região lombosagrada, ulcerada, profunda, com bordos elevados e halo inflamatório, com cerca de 2 x 3 cm (Fig. 1). O abdómen estava distendido e difusamente doloroso à palpação, sem defesa nem organomegalias. Analiticamente destacava-se anemia microcítica hipocrómica (hemoglobina 7 g/dL, volume globular médio 64 fL, hemoglobina glubular média 21 pg), leucocitose com monocitose e neutropenia moderada (leucócitos 14100 células/ μ L, monócitos 2600 células/ μ L, neutrófilos 1000 células/ μ L), proteína C reativa elevada (241 mg/L), hiponatremia, hipocaliemia e hipocalcemia (sódio 126 mmol/L, potássio 2,6 mmol/L, cálcio 7,7 mg/dL), sem alterações da função hepática ou renal. As radiografias do tórax e coluna lombosagrada e a ecografia abdominal não apresentavam alterações. Colocou-se a hipótese diagnóstica de EG complicado de sépsis. Pela localização da lesão não realizou punção lombar e foi iniciada antibioterapia endovenosa empírica de



Figura 1. Lesão lombosagrada de ectima gangrenoso.

largo espectro (vancomicina, meropenem e gentamicina) para cobrir uma eventual infeção do sistema nervoso central. A lactente foi submetida a transfusão de concentrado eritrocitário e correção do desequilíbrio eletrolítico. Foi ainda observada pela cirurgia pediátrica, não tendo sido necessário desbridamento cirúrgico da lesão. Após isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* na hemocultura, ajustou-se a terapêutica para piperacilina-tazobactam e gentamicina, que cumpriu durante 14 dias. A cicatrização da lesão lombosagrada foi demorada (cerca de 10 semanas), complicada de sobreinfeção e posterior formação de granuloma (Fig. 2). Durante este período, a contagem de neutrófilos manteve-se entre 400 e 900 células/ μ L. Entre os 10 e os 15 meses teve quatro internamentos - por varicela, neutropenia febril, pneumonia do lobo superior esquerdo e estomatite -, que evoluíram sem complicações.

A última intercorrência infecciosa ocorreu aos 16 meses de idade, com pneumonia do lobo inferior direito e anemia com necessidade de suporte transfusional (valor mínimo de hemoglobina 5,9 g/dL). A tomografia computadorizada do tórax revelou a presença de abscessos pulmonares (Fig. 3). Iniciou terapêutica com vancomicina, piperacilina-tazobactam e amicacina que, por persistência de febre, foi alterada para meropenem, vancomicina e anfotericina B lipossómica. A evolução clínica foi favorável após 21 dias e não foi isolado agente.

A neutropenia identificada desde o primeiro internamento manteve-se com valores entre 300 e 900 neutrófilos/ μ L. Realizou avaliação seriada de hemograma para exclusão de neutropenia cíclica, sem normalização dos valores de neutrófilos. O restante estudo efetuado é resumido na Tabela 1. Foi ainda pedido o estudo molecular do gene da elastase dos neutrófilos (*ELA2*) que identificou a mutação c.3G>A (p.Met11le) em heterozigotia, confirmando o diagnóstico de neutropenia congénita.



Figura 2. Cicatrização da lesão de ectima gangrenoso com dois meses de evolução.

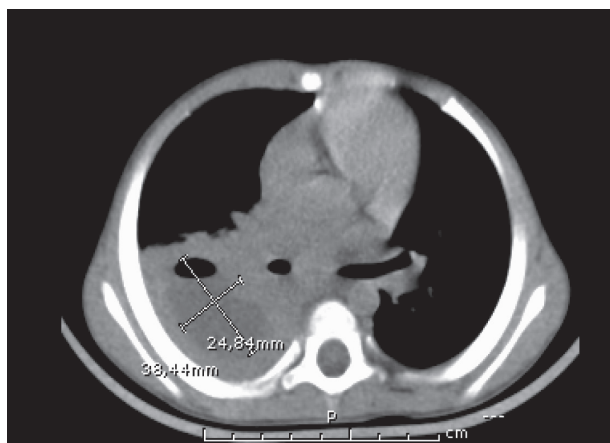


Figura 3. Abscesso pulmonar no lobo inferior do pulmão direito.

Iniciou aos 16 meses terapêutica diária com filgrastim (5 µg/kg/dia, que necessitou de aumentar até 10 µg/kg/dia), mantendo a contagem de neutrófilos entre 500-1200 células/µL e sem novas infecções (atualmente com três anos de idade). Foi proposta para transplante de células progenitoras hematopoiéticas, aguardando dador compatível.

Discussão

O EG está habitualmente relacionado com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, sendo mandatório que a terapêutica empírica inicial tenha atividade anti-*Pseudomonas*. O reconhecimento precoce desta entidade e a antibioterapia dirigida foram fundamentais para a evolução favorável deste caso.

Tal como já descrito na literatura,^{1,6} o EG constituiu um alerta no diagnóstico de imunodeficiência. A neutropenia está frequentemente associada a EG, isoladamente ou associada a outra imunodeficiência, como no caso da agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X. Outras situações com imunodeficiência secundária (infecção pelo

vírus da imunodeficiência humana, neoplasias, terapêutica imunossupressora, desnutrição ou diabetes), outras imunodeficiências com defeitos dos granulócitos (p.ex. doença granulomatosa crónica) e defeitos da imunidade humoral ou celular podem predispor para esta infecção. A investigação inicial deverá incluir hemograma, doseamento de imunoglobulinas, capacidade oxidativa dos neutrófilos / monócitos, imunofenotipagem dos linfócitos periféricos, doseamento do complemento e serologia para vírus da imunodeficiência humana. Em segunda linha poderão ser considerados estudos mais alargados da imunidade inata e adaptativa.

Nesta doente, o caráter persistente da neutropenia, apesar de ter frequentemente valores acima de 500 neutrófilos/µL, e os abscessos pulmonares, tornavam a neutropenia congénita a principal hipótese de diagnóstico. A avaliação seriada do hemograma permitiu excluir a hipótese de neutropenia cíclica, e a idade de apresentação não era sugestiva de neutropenia aloimune.⁷ A mutação identificada no gene *ELA2* confirmou o diagnóstico.

A NC é uma entidade rara, com incidência de cerca de 0,6:100000 habitantes, de acordo com o registo francês,⁸ e está associada a diferentes defeitos genéticos, com hereditariedade variável. Não está estimada a sua incidência em Portugal. A presença de uma mutação no gene da elastase dos neutrófilos (*ELA2*) constitui a forma mais frequente de NC e tem transmissão autossómica dominante. O caso descrito deve corresponder a uma mutação *de novo*, atendendo ao perfil clínico dos pais, mas o estudo genético não está completo. Mutações neste gene podem também associar-se a uma apresentação menos grave de neutropenia cíclica. Na casuística do nosso centro, nos últimos sete anos foram diagnosticadas mais três crianças com mutação neste gene, das quais duas gémeas com neutropenia grave e uma com neutropenia cíclica. O diagnóstico é feito geralmente nos primeiros seis meses de vida por infecções recorrentes.

Tabela 1. Exames complementares realizados na investigação laboratorial da neutropénia

Hemograma	Hb 7,0 g/dL, Ht 21%, leucócitos 14100 cél/µL (neutrófilos 1000 cél/µL, linfócitos 10300 cél/µL, monócitos 2800 cél/µL), plaquetas 282000 cél/µL
Populações linfocitárias	CD3 +51,4% (3178 cél/µL), TCD4+ 33,5% (2069 cél/µL), TCD8+ 16,5% (1020 cél/µL), CD3+CD4-CD8- 1,3%, CD19 32,6% (4525 cél/µL)
Imunoglobulinas	IgG 12,7 g/L (ref. 7,51-15,6 g/L), IgM 1,6 g/L (ref. 0,46-3,04 g/L), IgA 0,54 g/L (ref. 0,82-4,53 g/L)
Complemento	CH50 57,5 U/mL (ref. > 23 U/mL)
Serologias	Vírus imunodeficiência humana 1 e 2 negativos
Mielograma	Medula normocelular, sem desvio da relação mielóide / eritroide. Séries eritrocítica e granulocítica sem alterações morfológicas e sem desvios maturativos. Megacariócitos em número normal. Linfócitos em número normal (13% da celularidade total). Plasmócitos em número superior ao normal (11% da celularidade total). Não se observam células atípicas.

cél - células; Hb - hemoglobina; Ht - hematócrito; Ig - imunoglobulina; ref. - valores de referência

tes da pele, sobretudo na região perineal (píoderma, EG), mucosas (aftas orais) e infeções pulmonares. A neutropenia pode acompanhar-se de monocitose, hipereosinofilia, hipergamaglobulinemia e anemia inflamatória. O mielograma caracteristicamente apresenta bloqueio na fase promielocítica, embora a sua normalidade não possa excluir o diagnóstico de neutropenia congénita,⁹ como demonstrado neste caso (Tabela 1).

O tratamento deve contemplar profilaxia antibiótica com cotrimoxazol, não existindo indicação para profilaxia antifúngica permanente.⁹ Está recomendado o uso de fator estimulador das colónias de granulócitos (G-CSF), que eleva o valor de neutrófilos e reduz o número de complicações infecciosas em cerca de 50%. A dose inicial recomendada é de 5 µg/kg/dia por via subcutânea durante duas semanas, que pode ser aumentada (incrementos de 5 µg/kg/dia) até à dose mínima eficaz (em geral 20-30 µg/kg/dia). Doses superiores a 50 µg/kg/dia indicam resistência à terapêutica.¹⁰ Após estabilização da contagem de neutrófilos, pode modular-se o esquema na fase de manutenção, para determinar a dose e frequência de administração mínimas (pelo menos semanal), tendo em conta a inexistência de infeções significativas ou periodontite. Neste caso, a contagem de neutrófilos estabilizou num valor de neutropenia ligeira, mas houve melhoria no número de infeções, o que motivou a manutenção de uma dose diária de 10 µg/kg/dia.

A principal causa de morte na NC é a sépsis, seguida da transformação em síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda (SMD / LMA). O risco de malignização ocorre sobretudo nas formas graves, com infeções de repetição e sob terapêutica com G-CSF, especialmente com doses superiores a 15 µg/kg/dia e por períodos prolongados.¹¹ A incidência cumulativa de SMD / LMA varia com os autores, entre 11% aos 20 anos¹¹ e 22% aos 15 anos,¹² obrigando a uma monitorização regular desta complicação.

O transplante de células progenitoras hematopoiéticas é a cura definitiva para os doentes com NC que desenvolvem complicações mieloproliferativas / displásicas e é a única opção para os que são refratários à terapêutica e mantêm infeções graves.^{13,14} Diversos grupos ponderam a indicação em doentes estáveis, caso estejam dependentes de terapêutica com G-CSF em dose elevada (> 10 µg/kg/dia, mais de seis meses por ano).^{9,15} Outros autores discutem individualmente a indicação para transplante de células progenitoras hematopoiéticas precoce se existir um dador adequado, uma vez que o prognóstico é melhor em recetores jovens, com história infecciosa limitada, sem complicações mieloproliferativas e com possibilidade de usar regimes de

condicionamento de intensidade reduzida (Donadieu J, comunicação pessoal, 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, Praga 2014). É ainda importante lembrar que nestes doentes devem evitar-se injeções intramusculares e a medição retal da temperatura está contraindicada. A maioria das vacinas pode ser administrada, excepto a BCG e vacina viva da febre tifoide (atualmente não disponível em Portugal). Estão indicadas as vacinas antipneumocócica e da gripe. Não existe risco acrescido de infeções virais epidémicas, pelo que a evicção de frequência do infante não é aconselhada.⁹

Em conclusão, os autores descrevem um caso raro de ectima gangrenoso como manifestação inaugural de neutropenia congénita. Alertam para a relevância clínica do seu diagnóstico precoce e obrigatoriedade de investigação de imunodeficiência.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- O ectima gangrenoso está habitualmente relacionado com infeção por *Pseudomonas aeruginosa* em doente neutropénico.
- O diagnóstico de ectima gangrenoso obriga à investigação de imunodeficiência associada.
- A neutropenia congénita (NC) é uma doença rara, sendo a mutação no gene da elastase dos neutrófilos (ELA 2) a mais frequente.
- O fator estimulador das colónias de granulócitos está indicado no tratamento de NC sintomática. Só o transplante de células progenitoras hematopoiéticas permite a cura.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Apresentações e Prémios

Caso clínico apresentado sob a forma de poster no 32^o encontro anual da European Society of Pediatric Infectious Diseases, Dublin, maio de 2014.

Correspondência

Erica Torres
ericamtortes@gmail.com

Recebido: 18/04/2015

Aceite: 05/10/2015

Referências

1. Tofteland ND, Wittler RR. Visual diagnosis: Fever and multiple ruptured bullae in a 6-year-old boy. *Pediatr Rev* 2010;31:472-6.
2. Reich HL, Williams Fadeyi D, Naik NS, Honig PJ, Yan AC. Nonpseudomonal ecthyma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:S114-7.
3. Chan Y, Chong C, Puthucheary J, Loh T. Ecthyma gangrenosum: A manifestation of *Pseudomonas* sepsis in three paediatric patients. *Singapore Med J* 2006;47:1080-3.
4. Yan W, Li W, Mu C, Wang L. Ecthyma gangrenosum and multiple nodules: Cutaneous manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy infant. *Pediatr Dermatol* 2011;28:204-5.
5. Martins P, Pedroso H, Marques J. Neutropénia transitória na criança previamente saudável. *Acta Med Port* 2001;14:285-91.
6. Oliveira L, Esteves IC, Prata F, Tapadinhas C, Guerreiro C, Marques JG. Newborn with unexpected skin lesions. *JAMA Pediatr* 2014;168:91-2.
7. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008;29:12-23.
8. CEREDIH: The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol* 2010;135:264-72.
9. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
10. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81:2496-502.
11. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90:45-53.
12. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 2010;150:196-99.
13. Ferry C, Ouachée M, Leblanc T, Michel G, Notz-Carrere A, Tabrizi R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: Experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:45-50.
14. Oshima K, Hanada R, Kobayashi R, Kato K, Nagatoshi Y, Tabuchi K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: An analysis of 18 Japanese cases. *Pediatr Transplant* 2010;14:657-63.
15. Dalle JH, Donadieu J, Paillard C, Riolland F, Schneider P, De Fontbrune FS, et al. Indications d'allogreffe dans les neutropénies constitutionnelles: Recommandation de la SFGM-TC. *Pathol Biol* 2014;62:209-211.