

# ERITRODERMIA: PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE DÉFICE IMUNITÁRIO CONGÉNITO

Filipa Diamantino<sup>1</sup>, João Farela Neves<sup>2</sup>, Maria João Lopes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central; <sup>2</sup>Unidade de Infeciologia, Departamento de Pediatria, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

**RESUMO** – A Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro associada a transfusão (DEH-AT) é uma complicação rara da transfusão de hemoderivados não irradiados que afecta habitualmente indivíduos pertencentes a grupo de risco, nomeadamente crianças com imunodeficiência congénita. Caracteriza-se por um envolvimento cutâneo, gastrointestinal e hematológico, sendo habitualmente fatal.

Descreve-se um caso DEH-AT atenuada que constituiu o indício para o diagnóstico de uma imunodeficiência combinada. A doença manifestou-se com rash característico mas não apresentou envolvimento digestivo ou hematológico, provavelmente pela corticoterapia concomitante. Tal facto permitiu a sobrevivência da criança e o diagnóstico de uma imunodeficiência combinada. O diagnóstico definitivo de DEH-AT pode ser difícil uma vez que as manifestações clínicas e histológicas mimetizam, com frequência, outras situações, tais como toxidermia ou doença viral.

**PALAVRAS-CHAVE** – Doença do enxerto contra hospedeiro; Pós-transfusional; Imunodeficiência; Eritrodermia.

# ERYTHRODERMIA: THE FIRST MANIFESTATION OF COMBINED IMMUNODEFICIENCY

**ABSTRACT** – Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) is a rare complication of transfusion of nonirradiated blood components. It usually affects children in high-risk groups, including those who have primary immunodeficiencies (PIDs). It usually presents with skin, hepatic, digestive, and hematologic involvement and is normally fatal. We report a case of a nonlethal, attenuated, TA-GVHD which was the clue to the diagnosis of combined immunodeficiency. The disease was marked by the presence of a severe rash but lacked all the other usual manifestations and wasn't fatal due to the fact that this child was under high-dose corticotherapy. This led to the survival of this child and allowed the diagnosis of a combined immunodeficiency.

The definitive diagnosis of GVHD can be problematic because the clinical and histological features can mimic other conditions such as drug eruptions, viral rash or eczema.

**KEY-WORDS** – Graft versus host disease; Posttransfusion; Immunodeficiency; Erythrodermia.

### Correspondência:

Dr.ª Filipa Diamantino

Serviço de Dermatologia

Hospital de Santo António dos Capuchos

Alameda Santo António dos Capuchos

1150 - 314 Lisboa

Tel.: 213136300

Fax: 213136380

E-mail: filipadiamantino@hotmail.com

# Caso Clínico

## INTRODUÇÃO

Os dermatologistas desempenham um importante papel na avaliação e abordagem dos doentes com doença do enxerto contra hospedeiro (DEH). De todos os órgãos que podem ser afectados, a pele é o mais precoce e frequentemente atingido. A DEH ocorre principalmente após transplante de células pluripotenciais alogénicas, podendo no entanto, dever-se ao enxerto de linfócitos exógenos (maternos ou pós-transfusionais)<sup>1</sup>. A DEH associada a transfusão (DEH-AT) é uma complicação rara e frequentemente fatal. Ocorre especialmente em grupos de risco, incapazes de eliminar o enxerto residual de linfócitos de hemoderivados não irradiados (Quadro I)<sup>2</sup>. Apesar de ser uma síndrome bem definida o diagnóstico de DEH-AT é frequentemente tardio devido à inespecificidade das manifestações clínicas e ausência de suspeição clínica.

**Quadro I**

FACTORES DE RISCO PARA DEH-AT	
Risco significativamente aumentado	Ausência de risco
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptores de transplante de células pluripotenciais/medula autólogo</li> <li>• Receptores de transplante de células pluripotenciais/medula alogénico</li> <li>• Doença de Hodgkin</li> <li>• Neoplasias de células B (Linfoma Não Hodgkin, Mieloma Múltiplo, Macroglobulinemia de Waldenstrom, LLA)</li> <li>• Terapêutica com cladribina, fludarabina</li> <li>• Transfusões de granulócitos em crianças</li> <li>• Transfusões intrauterinas</li> <li>• Doações de sangue de familiares</li> <li>• Imunodeficiências congénitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recém-nascidos saudáveis</li> <li>• Doentes com SIDA</li> <li>• Leucemia aguda não submetida a transplante</li> <li>• Anemia aplásica</li> </ul>

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, hospitalizado aos sete meses de idade na Unidade de Cuidados Intensivos (UCIP) do Hospital de Dona Estefânia por insuficiência respiratória global secundária a bronquiolite por Adenovírus complicada por pneumonia a *Streptococcus pneumoniae*.

Ao segundo e sétimo dias de internamento, sob corticoterapia sistémica com hidrocortisona 4mg/Kg/dose,

foi submetido a transfusões de concentrado eritrocitário (CE) não irradiado, por anemia grave. Sete dias após a última transfusão inicia erupção maculopapular eritematosa morbiliforme, inicialmente localizada ao tronco e raiz dos membros, com posterior generalização e atingimento palmo-plantar, acompanhada de esfoliação cutânea (Figs. 1 a 3). O restante exame objectivo era normal e laboratorialmente apenas se destacava linfopenia ( $1,49 \times 10^9/L$ ). Foi colocada hipótese diagnóstica de toxidermia, descontinuados os fármacos potencialmente responsáveis e iniciada metilprednisolona 3mg/Kg/dia. Realizou-se biópsia cutânea cujo exame histopatológico mostrou presença de infiltrado linfocitário perivascular superficial, paraqueratose focal discreta, degenerescência hidrópica da basal e queratinócitos necróticos na epiderme (Fig. 4).

Após três semanas, mantém alterações cutâneas, com fraca resposta às medidas terapêuticas instituídas. O quadro infeccioso foi complicado de sépsis e diarreia crónica a rotavírus.

Seis semanas após o início do quadro, dada a exuberância e características do exantema, associado ao desenvolvimento de várias infecções graves causadas tanto por vírus como bactérias, desde a admissão, que levantavam a suspeição de défice imunitário, foi ponderada a hipótese de doença do enxerto contra hospedeiro associada a transfusão (DEH-AT). Foi levado a cabo exaustivo estudo imunológico (Quadro II), que comprovou a presença de uma imunodeficiência combinada. A pesquisa de quimerismo demonstrou a presença de linfócitos exógenos em circulação, que se confirmou, posteriormente, pertencerem ao dador dos CE transfundidos. Este facto, associado às manifestações clínicas (rash cutâneo característico, mas sem envolvimento digestivo, hepática e hematológico) e achados histopatológicos compatíveis, na presença de um hospedeiro imunodeficiente, permitiu estabelecer o diagnóstico de DEH-AT atenuada. Foi iniciada terapêutica com ciclosporina (35mg, PO, 12/12 horas), mantendo-se corticoterapia sistémica, com melhoria lenta e gradual do quadro cutâneo (Fig. 5). Esta terapêutica permitiu uma diminuição lenta e progressiva da corticoterapia, com excelentes resultados e resolução completa das manifestações cutâneas (Fig. 6).

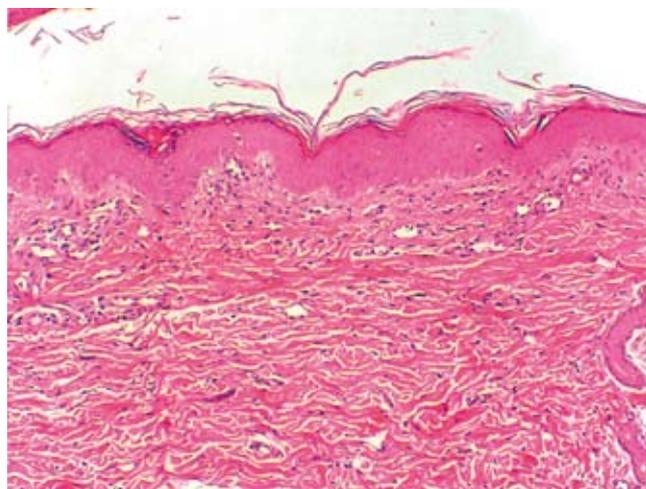
## DISCUSSÃO

A DEH pode ocorrer quando linfócitos antigénicamente distintos são enxertados num hospedeiro incapaz de originar uma resposta competente contra esse

## Caso Clínico



**Fig. 1, 2 e 3** - Erupção maculopapular eritematosa morbiliforme generalizada com atingimento palmo-plantar, acompanhada de esfoliação cutânea.



**Fig. 4** - Alterações histopatológicas: infiltrado linfocitário perivascular superficial, paraqueratose focal discreta, degenerescência hidrópica da basal e queratinócitos necróticos na epiderme.



**Fig. 5** - Melhoria do quadro cutâneo após início de ciclosporina.

enxerto<sup>3</sup>. A doença foi primeiramente reconhecida em adultos, associada a transplante alogênico de medula óssea, e só mais tarde foi descrita após transfusão de produtos sanguíneos. Apesar dos primeiros casos descritos de DEH-AT se restringirem a doentes imunodeprimidos, receptores imunocompetentes também podem desenvolver DEH-AT se receberem transfusão de doadores HLA semelhantes<sup>4</sup>.

Para que se inicie uma DEH o enxerto tem que conter células imunologicamente competentes que têm a capacidade de proliferar sem rejeição por parte do

# Caso Clínico

**Quadro II**

ESTUDO IMUNOLÓGICO		
Teste laboratorial	Resultado	Valor de referência
<b>Imunoglobulinas séricas</b>		
• IgG (mg/mL)	4,64	3.3-6.2
• IgM (mg/mL)	0.38	0.2-0.8
• IgA (mg/mL)	< 0.2	0.5-1.3
• IgE (mg/mL)	17	<30
<b>Títulos de vacinas</b>		
• Tétano (UI/mL)	0.95	>0.15
• Difteria (UI/mL)	0.12	>0.15
• Isohemaglutinina A e B	<8	>16
<b>Populações linfocitárias</b>		
• CD3+ céls/μL	660	215-3066-3413
• CD4+ céls/μL	418	1360-3066
• CD4CD45RA (%)	60	75-90
• CD8+ céls/μL	231	560-1803
• CD19+ céls/μL	385	811-1792
• CD16+56+ céls/μL	55	164-801
<b>Proliferação de linfócitos</b>		
• Fitohemaglutinina	3164 + 511	
• Concanavalina A	2755 + 527	
• Reportório Vβ RCT	normal	



**Fig. 6** - Completa resolução das manifestações cutâneas.

dador imunocomprometido. Na fisiopatologia da DEH, os linfócitos T do dador desempenham um papel central, ao reconhecerem os antigénios de histocompatibilidade *major* e *minor* do receptor e iniciando uma série de reacções de citotoxicidade contra células de vários órgãos do dador (pele, sistema gastrointestinal, fígado

e medula óssea)<sup>5,6</sup>. O número de linfócitos no sangue transfundido parece ser importante para o desenvolvimento de DEH-AT, sendo  $1 \times 10^7$  linfócitos/kilograma de peso, o valor mínimo. As unidades de concentrado eritrocitário, leucocitário, plaquetas ou sangue total habitualmente transfundidas, contêm valores superiores<sup>7</sup>. O método mais eficaz para reduzir o risco de DEH-AT é a irradiação dos produtos sanguíneos que inactiva os linfócitos, ficando preservada a função dos eritrócitos, plaquetas e neutrófilos. A dose recomendada de radiação é entre os 25-50 Gy<sup>3,8</sup>. No entanto, por rotina não é efectuada a irradiação dos produtos sanguíneos transfundidos, uma vez que este procedimento diminui a semi-vida de prateleira dos hemoderivados. Assim, a transfusão de produtos irradiados está indicada apenas em casos em que existe um risco aumentado de desenvolvimento de DEH-AT (Quadro I).

A DEH-AT ocorre habitualmente 4 a 21 dias após a transfusão. A manifestação clínica inicial é febre, seguida após 24 a 48 horas de uma erupção cutânea maculopapular eritematosa não específica no tronco e face. Esta erupção dissemina rapidamente para as extremidades e em casos graves, progride para eritrodermia. Histopatologicamente caracteriza-se por vacuolização das células da camada basal, presença de queratinócitos apoptóticos adjacentes a linfócitos, exocitose de células mononucleares e espongiose focal<sup>1</sup>. Outras manifestações incluem diarreia, náuseas, vômitos e elevação das enzimas hepáticas, acompanhada de hepatomegalia, icterícia e hiperbilirrubinemia. Também a medula óssea é afectada, ocorrendo hipoplasia, aplasia, infiltração histiocítica ou eritrolinfogocitose. O atingimento da medula óssea é característico da DEH-AT, uma vez que na DEH por transplante de medula óssea, as células da medula e os linfócitos responsáveis pelas manifestações da DEH têm a mesma origem, de forma que a medula não é reconhecida como imunologicamente diferente<sup>1,3,9</sup>.

A DEH-AT tem um curso rápido e fulminante, na maioria dos casos um mês após o seu início, independentemente das medidas terapêuticas empregues: corticoesteróides, metotrexato, ciclosporina ou imunoglobulina. A elevada taxa de mortalidade (96 a 100%) resulta da aplasia medular e, secundariamente, de infecções graves com evolução para sépsis e hemorragias<sup>6,8</sup>.

No caso descrito, a DEH-AT caracterizou-se pela presença de uma erupção cutânea grave, mas sem a presença das outras manifestações clínicas habituais. Os autores especulam que esta forma de apresentação frustrada e não fatal deveu-se ao facto do doente se encontrar sob corticoterapia pela doença respiratória, no momento da transfusão.

É necessário um elevado índice de suspeição para o diagnóstico de DEH, uma vez que a presença de uma erupção cutânea morbiliforme associada a disfunção hepática e gastrointestinal e pancitopenia é mais facilmente interpretado como septicemia, infecção viral ou toxidermia<sup>9</sup>. O estabelecimento do diagnóstico de DEH-AT é primeiramente de exclusão. A associação temporal a uma transfusão deve alertar para esta hipótese diagnóstica<sup>6,8</sup>.

A hipótese de toxidermia foi afastada uma vez que se continuou a verificar um agravamento clínico apesar de descontinuados os fármacos potencialmente responsáveis e iniciada terapêutica adequada. No nosso doente a afirmação do diagnóstico de DEH-AT baseou-se no facto de se tratar de um hospedeiro imunodeficiente, em que pesquisa de quimerismo demonstrou a presença de linfócitos exógenos em circulação, que se confirmou, posteriormente, pertencerem ao dador dos CE transfundidos, com manifestações cutâneas características e alterações histopatológicas compatíveis.

Infelizmente, na maioria dos casos a rápida deterioração clínica do doente oferece uma limitada oportunidade para se estabelecer o diagnóstico, obrigatoriamente de exclusão, em vida. São raríssimos os casos descritos na literatura de sobrevivência de doentes com DEH-AT<sup>10-12</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*, 1<sup>a</sup> ed, 2003, pp190-4.
2. Schroeder ML: Transfusion-associated graft versus-host disease. *Br J Hematol* 117: 275-87 (2002).
3. Berger RS, Dixon SL: Fulminant transfusion-associated graft-versus-host disease in a premature infant. *J Am Acad Dermatol* 20: 945-50 (1989).
4. Agbaht K, Altintas N, Topeli A, Gokoz O, Ozcebe O: Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transf* 47: 1405-11 (2010).
5. Brubaker DB: Immunopathogenic mechanisms of posttransfusion graft-vs-host disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 202: 122-47 (1993).
6. Sanders MR, Graeber JE: Posttransfusion graft-versus-host disease in infancy. *J Pediatr* 177: 159-63 (1990).
7. Tawfik N, Jimbow Kowichi: Acute graft-vs-host disease in an immunodeficient newborn possibly due to cytomegalovirus infection. *Arch Dermatol* 25: 1685-8 (1989).
8. Le Blanc MH: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 22: 1121-2 (1990).
9. Rubeiz N, Taher A, Salem Z, Gharzuddine W, Kibbi AG: Posttransfusion graft-versus-host disease in two immunocompetent patients. *J Am Acad Dermatol* 28: 862-5 (1993).
10. Hutchinsnson K, Kopko PM, Muto KN, et al.: Early diagnosis and successful treatment of a patient with transfusion-associated GVHD with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 42: 1567-72 (2002).
11. Yasukawa M, Shinozaki F, Hato T, et al.: Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 86: 831-6 (1994).
12. Mori S, Matsushita H, Ozaki K, et al.: Spontaneous resolution of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 35: 431-5 (1995).