



Síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX): a importância da história familiar para o diagnóstico precoce

Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: the importance of family history for early diagnosis

Iramirton Figuerêdo Moreira¹, Bruna de Sá Duarte Auto², Juciene de Matos Braz³, Helena Vieira de Souza Rodrigues⁴, Thaylla Soares Rodrigues⁴

RESUMO

A síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX) é uma síndrome de imunodeficiência primária rara, de herança recessiva, que afeta lactentes do sexo masculino. A doença cursa com enteropatia perdedora de proteínas, dermatite eczematosa e poliendocrinopatias, podendo ser fatal naqueles sem tratamento apropriado. O objetivo deste relato é descrever um caso de IPEX, enfatizando a importância da história familiar para o diagnóstico precoce. O caso descreve um lactente com tipo grave da síndrome, com apresentação clínica precoce e história familiar característica, com episódios de morte prematura em doze homens pertencentes à linhagem materna. O diagnóstico por mapeamento genético demonstrando mutação no gene FOXP3 foi obtido após o óbito do paciente, decorrente de choque séptico. O transplante de células-tronco hematopoiéticas é o melhor tratamento disponível, e na sua ausência, a síndrome IPEX pode ser fatal nos primeiros dois anos de vida. Assim, assegurar um diagnóstico precoce é fundamental.

Descritores: Síndrome de imunodeficiência, doenças genéticas ligadas ao cromossomo X, diagnóstico precoce, dermatite, poliendocrinopatias autoimunes, enteropatias perdedoras de proteínas.

Introdução

A síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX) foi descrita pela primeira vez em 1982 por Powell e cols., em uma grande família com 19 homens afetados em

ABSTRACT

Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome is a rare recessive primary immunodeficiency syndrome that affects male infants. The disease course is characterized by protein-losing enteropathy, eczematous dermatitis, and polyendocrinopathies, and may be fatal if not appropriately treated. The aim of this report was to describe a case of IPEX, emphasizing the importance of family history for early diagnosis. The case describes an infant with a severe manifestation of the syndrome, with early clinical presentation and characteristic family history, with episodes of premature death affecting 12 men belonging to the mother's lineage. Diagnosis was established by genetic mapping after the patient's death due to septic shock; a mutation in the FOXP3 gene was found. Hematopoietic stem cell transplantation is the best treatment available; in its absence, the IPEX syndrome can be fatal in the first 2 years of life. Therefore, ensuring early diagnosis is critical.

Keywords: Immunodeficiency syndrome, X-linked genetic diseases, early diagnosis, dermatitis, autoimmune polyendocrinopathies, protein-losing enteropathies.

cinco gerações, com diarreia letal na maioria dos meninos nos primeiros meses ou anos da vida¹. É uma síndrome hereditária rara que afeta lactentes do sexo masculino, decorre de mutações no gene

1. Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas.

2. Médica Residente em Pediatria do Hospital Professor Alberto Antunes - Universidade Federal de Alagoas.

3. Docente da Faculdade São Vicente.

4. Acadêmicas de Enfermagem da Faculdade Faculdade São Vicente.

forkhead box protein 3 (FOXP3), localizado no cromossomo *Xp11.23*². Este cromossomo codifica um fator de transcrição que regula o desenvolvimento das células T CD4+ CD25+, células T reguladoras (Treg) no timo, que estão envolvidas na homeostase imune e na proteção contra autoimunidade². A doença cursa com uma enteropatia perdedora de proteínas, diarreia refratária, dermatite eczematosa crônica, poliendocrinopatias, níveis elevados de imunoglobulina E total (IgE total) e, geralmente, com a presença de autoanticorpos³. Pode ainda cursar com citopenia, nefropatias, hepatopatias, níveis elevados de imunoglobulina A (IgA), alergias alimentares e infecções graves recorrentes^{4,5}. De forma geral, a apresentação clínica e o prognóstico de pacientes acometidos são variáveis⁶. Usualmente, ocorre em lactentes jovens e crianças, podendo ser fatal naqueles sem tratamento apropriado⁵. O objetivo deste relato é descrever um caso de IPEX, enfatizando a importância da história familiar para o diagnóstico precoce.

Relato de caso

AMVR, masculino, 2 meses de idade, natural e procedente de Paulo Afonso, BA, encaminhado ao Serviço de Pediatria do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes por apresentar xerose cutânea desde o nascimento, que evoluiu com alopecia, lesões papulares eritematosas e pruriginosas, resistentes ao tratamento tópico com corticoesteroides e hidratantes, sendo diagnosticado inicialmente como dermatite do tipo ictiosiforme (Figura 1). Antecedentes pessoais: nascido de parto operatório com polidramnia, a termo, com peso de 3.790 gramas e comprimento de 54 centímetros, pré-natal sem intercorrências, calendário vacinal atualizado para idade, sem relato de episódios de reação vacinal e teste de triagem neonatal master sem alterações. Antecedentes familiares: pai e mãe ambos com 24 anos de idade, não consanguíneos, com uma filha de 6 anos de idade, todos saudáveis. Bisavós maternos consanguíneos (primos de 1º grau) e história de 12 óbitos em lactentes jovens do sexo masculino com quadro de diarreia e lesões de pele, conforme heredograma familiar (Figura 2). Exames laboratoriais admissionais mostravam anemia normocrômica e normocítica, plaquetose e contagem de leucócitos dentro da normalidade, com predomínio de linfócitos, hipomagnesemia e hipalbuminemia. Nos primeiros dias do internamento, evidenciou-se aumento progressivo da contagem de leucócitos (24.100 leucócitos), com diminuição dos

neutrófilos (1.687 neutrófilos) e eosinofilia importante (8.676 eosinófilos), quando foi levantada a hipótese de imunodeficiência primária e realizados exames para investigação com linfócitos T CD3 (3.393/mm³; Percentil 50), CD4 (2.782/mm³; Percentil 50) e CD8 (617/mm³; Percentil 10); linfócitos B CD19 (799/mm³; Percentil 10), IgE total (2.926 KU/L; VR: até 8,6 KU/L), IgG (83 mg/dL; Percentil 3), IgA (16 mg/dL; Percentil 50), IgM (28 mg/dL; Percentil 3) e glicemia normal (56 mg/dL). Com a introdução da fórmula infantil na dieta, o paciente iniciou quadro de diarreia, evoluindo com desidratação, piora das lesões cutâneas e edema das extremidades. Nesse momento, iniciou-se a investigação da enteropatia e alergia à proteína do leite de vaca, sendo iniciada dieta com fórmula infantil de aminoácidos livres. Pesquisa de sangue oculta em fezes positiva e a dosagem de calprotectina fecal elevada (943 µg/g; VR: ≤ 200 µg/g). Os demais exames: p-ANCA, c-ASCA, pesquisa de leucócitos fecais, alfa 1-antitripsina fecal, *clostridium difficile* toxinas A e B, gordura fecal e dosagem de fator anti-nuclear (FAN) dentro da normalidade. O mapeamento genético evidenciou uma variante patogênica no gene *FOXP3* (c.1150G>A, p.A384T) definindo o diagnóstico de síndrome IPEX. No entanto, o resultado só foi obtido após o óbito do paciente, decorrente de choque séptico.

Discussão

As imunodeficiências primárias (IDP) ligadas ao X são doenças que, tipicamente, não afetam as mulheres ou causam efeitos menos graves que nos homens. Em geral, essas doenças são diagnosticadas durante a primeira infância, e recém-nascidos do sexo masculino afetados tendem a sofrer de infecções bacterianas, fúngicas e virais recorrentes, que podem resultar em septicemia grave e, eventualmente, levar à morte prematura. Isso porque o cromossomo X tem uma grande influência na formação da imunidade em seres humanos⁷. A maioria dessas IDPs ligadas ao X são caracterizadas por uma ausência ou diminuição do número de células imunes, pela presença de células imunes não funcionais ou mesmo pela diminuição da sinalização mediada por citocinas, o que pode agravar o desfecho clínico dos pacientes afetados⁷.

Este caso descreve um tipo grave da síndrome IPEX, com apresentação clínica precoce de dermatite e enteropatia autoimune, além dos quadros de infecção. A história familiar do caso é característica, com episódios de morte prematura ou achados clínicos similares em homens pertencentes à linhagem



Figura 1

Criança do sexo masculino, com 2 meses de idade, com xerose, alopecia e lesões papulares eritematosas e pruriginosas

materna, enquanto as mulheres são saudáveis¹. A maioria dos pacientes portadores da síndrome nasce após uma gravidez sem intercorrências de pais não consanguíneos, a termo, com peso e comprimento adequados para idade gestacional^{1,8}. A história familiar cuidadosa pode revelar a presença de indivíduos do sexo masculino na linhagem materna com fenótipo clínico semelhante, morte precoce ou abortos espontâneos múltiplos⁸. O aparecimento das manifestações clínicas da IPEX geralmente ocorre nos primeiros meses, mas em alguns casos nos primeiros dias ou semanas de vida, e pode ser rapidamente fatal, se não diagnosticado e tratado adequadamente⁸. Os casos mais graves são caracterizados pelo início precoce de uma tríade de manifestações clínicas: diarreia secundária à enteropatia autoimune, *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) e eczema⁸. Podemos observar outras manifestações tais como: citopenias, doenças renais, hepática, alergias alimentares com níveis extremamente elevados de IgE e uma intensa eosinofilia periférica⁹. A enteropatia cursa com uma diarreia aquosa ou mucoide-sanguinolenta. Histologicamente, é caracterizada por atrofia das vilosidades em duodeno e inflamação com destruição glandular afetando todas as partes do sistema digestivo, o que pode levar a má absorção e conseqüente déficit no crescimento⁶. A DM 1 ocorre secundariamente à destruição das ilhotas pancreáticas por infiltração de células T⁶, po-

doendo manifestar-se antes ou após o aparecimento da enterite¹⁰.

No presente caso, os valores glicêmicos apresentaram-se dentro da normalidade, e não foi diagnosticado DM1. Apesar da DM1 fazer parte da tríade das manifestações clínicas típicas da síndrome IPEX, o estudo realizado por Barzaghi e col.⁸ mostrou que 35% dos 136 pacientes com a síndrome não apresentavam DM1. Segundo Barzaghi e col.⁸, as manifestações cutâneas aparecem nos primeiros meses de vida e podem ser o primeiro sinal da doença. Em lactentes, a dermatite tem sido descrita como eczematosa, psoriasiforme ou ictiosiforme, mas também foram relatados casos de eritoderma esfoliativa. Em crianças mais velhas, outros achados incluem urticária intermitente, alopecia universal, oncodistrofia, penfigoide nodular e penfigoide bolhoso na maioria dos pacientes¹¹. O prurido intenso e de difícil controle com anti-histamínicos é uma manifestação frequente nestes pacientes. As lesões cutâneas normalmente são resistentes aos tratamentos clássicos com corticosteroides tópicos ou com tacrolimus, e são susceptíveis a infecções bacterianas com potencial desenvolvimento de sepse⁸, uma das principais causas de morte nos pacientes com IPEX, juntamente com complicações da DM1 e diarreia intratável¹². Nos pacientes que apresentam sepse, os agentes mais comumente identificados são os enterococos, estafilococos, cândida e citomegalovírus⁶. Neste caso

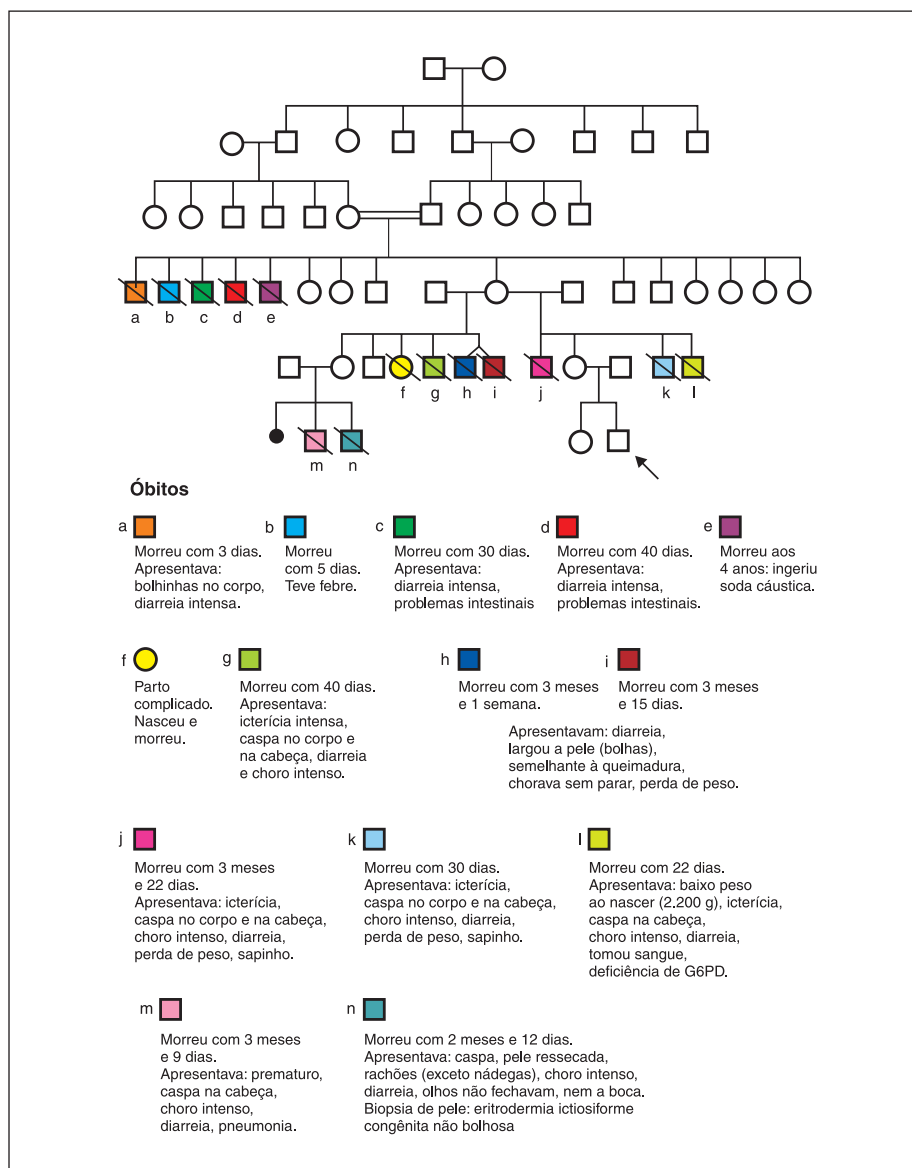


Figura 2
Hereditograma do paciente

em estudo, não foram identificados agentes patogênicos em culturas de sangue e urina. Porém, em quadros de sepse, apenas cerca de 30% dos casos apresentam hemocultura positiva, e em outros 30% a identificação é possível por meio de culturas de outros sítios¹³. Além disso, a sensibilidade e a especificidade das hemoculturas podem ser afetadas pela técnica de coleta, gerando resultados falso-positivos ou falso-negativos¹³. Alguns pacientes podem desenvolver outras manifestações, como alopecia, anemia hemolítica, trombocitopenia e hepatite. Em geral, os órgãos afetados apresentam infiltrado linfocitário, com ou sem a presença de autoanticorpos⁶.

Outros achados laboratoriais típicos da síndrome incluem elevação dos níveis de IgE e eosinofilia periférica. Em geral, os níveis séricos de IgA, IgG e IgM são normais ou baixos pela perda proteica secundária à enteropatia⁸, como observamos no presente caso. A mutação no gene *FOXP3* identificada em nosso caso (c.1150G>A) leva a manifestações grave da síndrome IPEX, com morte precoce, porém a mesma mutação já foi relatada em pacientes que sobreviveram por mais de 10 anos de idade⁸. Pelo menos, setenta mutações distintas no gene *FOXP3* já foram descritas, e mutações idênticas podem causar fenótipos diferentes¹.

A abordagem terapêutica da síndrome IPEX atualmente não é padronizada, porque o número de casos relatados é limitado e faltam estudos multicêntricos que comparem diferentes estratégias¹. Assim, o manejo desses pacientes é baseado em experiências isoladas¹.

Os tratamentos atuais disponíveis para pacientes com IPEX incluem terapia de suporte, terapia imunossupressora e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). TCTH alogênico é o melhor tratamento até agora disponível. Para os pacientes que não se submetem ao transplante, o tratamento é limitado a terapias de suporte, incluindo suporte nutricional e terapia de reposição para doenças endócrinas, e a combinação de múltiplas drogas imunossupressoras, sem controle permanente de autoimunidade na maioria dos pacientes¹⁴. Porém, a única terapia curativa para a síndrome IPEX é o transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas^{1,14,15}. Quanto mais precoce for realizado, ainda no estágio inicial da doença, antes da progressão de lesões autoimunes, melhor o resultado^{1,14,15}. Na ausência de tratamento curativo com transplante de células-tronco hematopoiéticas, a síndrome IPEX pode ser fatal nos primeiros 2 anos de vida sem tratamento imunossupressor. A disfunção imunológica profunda que afeta os múltiplos sistemas de órgãos antes do transplante coloca os pacientes em alto risco de complicações relacionadas ao transplante^{14,15}. Apesar disso, os relatos de casos publicados e os resultados de estudos mostraram resultados promissores e melhoria ou resolução completa dos sintomas da doença¹⁵. Neste sentido, assegurar um diagnóstico precoce é fundamental¹.

Conclusão

Este estudo demonstra a importância da história familiar na síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X, visto que conhecendo a história poderemos realizar estudos genéticos direcionados para o diagnóstico antes do surgimento das manifestações clínicas. As características clínicas, laboratoriais e o reconhecimento oportuno da doença leva a benefícios terapêuticos significativos. Porém, ainda são necessários mais estudos, a fim de compreender melhor os fatores que influenciam o desfecho e identificar novas metas terapêuticas.

Referências

- Bacchetta R, Federica B, Roncarolo M. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann NY Acad Sci.* 2016;1-18.
- Eujin P, Hye JC, Jae IS, Lim BJ, Jeong HJ, Lee KB, et al. Familial IPEX syndrome: Different glomerulopathy in two siblings. *Pediatr Int.* 2015;57(2):e59-61.
- Zennaro D, Scala E, Pomponi D, Caprini E, Arcelli D. Proteomics plus genomics approaches in primary immunodeficiency: the case of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(1):120-8.
- Sabina B, Sheilagh MM, Stephen EG, Schneider LC, Lee PY, Notarangelo LD, et al. Immune dysregulation polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome associated with neonatal epidermolysis bullosa acquisita. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(3):e74-7.
- Chen CA, Chung WC, Chiou YY, Yang YJ, Lin YC, Ochs HD, et al. Quantitative analysis of tissue inflammation and responses to treatment in immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome, and review of literature. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(5):775-82.
- Bin Dhuban K, Piccirillo CA. The immunological and genetic basis of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(6):525-32.
- Libert C, Dejager L and Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(8):594-604.
- Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol.* 2012;3:211.
- Verbsky JW, Chatila TA. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, Xlinked (IPEX) and IPEX-Related Disorders: an Evolving Web of Heritable Autoimmune Diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(6):708-14.
- Zama D, Cocchi I, Masetti R, Specchia F, Alvisi P, Gambineri E, et al. Late onset of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome (IPEX) with intractable diarrhea. *Ital J Pediatr.* 2014;40:68.
- Martin-Santiago A, Hervás JA, Hervás D, Rosell A, Caimari M, Carlos JC, et al. Diagnostic Value of the Skin Lesions in Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(6):e221-2.
- Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet.* 2002;39:537-45.
- Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepsis. Sepsis: um problema de saúde pública. Brasília: CFM; 2015.
- Kucuk ZY, Bleasing JJ, Marsh R, Zhang K, Davies S, Filipovich AH. A challenging undertaking: Stem cell transplantation for immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):953-5.e4.
- Passerini L, Sio FRS, Porteus MH, Bacchetta R. Gene/Cell Therapy Approaches for Immune Dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X Linked Syndrome. *Curr Gene Ther.* 2014;14(6):422-8.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Bruna de Sá Duarte Auto
E-mail: brunaduarte100@gmail.com