

Imunodeficiência comum variável: relato de caso e revisão da literatura

Lucas Lanferini de Araújo*
Vanessa Bernardes Bedim*
Pedro Andrade Guerra**
Carlos Diego Ribeiro Centellas**
Larissa Moraes Hubner de Souza**
Patrícia Cristina Gomes Pinto***

RESUMO

A imunodeficiência comum variável (ICV) é a segunda mais frequente das imunodeficiências primárias e tem como critérios diagnósticos: infecções recorrentes; idade acima de 4 anos; níveis reduzidos de IgG, IgA e/ouIgM; exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemias; ausência de isohemaglutininas e de resposta vacinal. O artigo visa relatar o caso de um paciente com ICV associada a infecções /infestações recorrentes e esplenomegalia. Trata-se de menino de 8 anos com antecedente de oito pneumonias, giardíase recorrente e esplenomegalia com pesquisa de anticorpos anti-HIV negativa. Apresentava IgG=614mg/dl, IgM=19mg/dl, IgA=24mg/dl, CD4=24% (742células/mm³), CD8=70% (2150células/mm³), CD19=247células/mm³ e linfócito B total=9,2%. A ICV pode se manifestar através de cinco fenótipos clínicos: infecções, autoimunidade, infiltração linfocítica, malignidade e enteropatia. Neste caso, o paciente apresentava infecções/infestações recorrentes, as dosagens de imunoglobulinas encontram-se abaixo do percentil 3 para a idade e ode linfócitos B, no limiar mínimo. Reiteramos a importância do diagnóstico de ICV em pacientes com infecções/infestações recorrentes e esplenomegalia pela importante prevalência na população.

Palavras-chave: Imunodeficiência de Variável Comum. Infecção. Agamaglobulinemia.

1 INTRODUÇÃO

As imunodeficiências primárias são um grupo heterogêneo de doenças que têm em comum o aumento da susceptibilidade às infecções. São descritas anormalidades funcionais de células B, células T, fagócitos, do complemento, entre outras (CONLEY et al.,1999).

A imunodeficiência comum variável (ICV) é a segunda mais frequente das imunodeficiências primárias. Embora a deficiência de IgA seja mais comum, a ICV é clinicamente mais relevante. A prevalência de ICV no mundo é de aproximadamente 1: 25.000 – 50.000 pessoas. Sua idade de apresentação tem distribuição bimodal, com picos na primeira década de vida e no início da terceira década, sendo a mesma prevalência entre os sexos masculino e feminino (CUNNINGHAM-RUNDLES et al., 2007). Caracteriza-se pelos níveis reduzidos de IgG e IgA e os de IgM podem se apresentar normais ou diminuídos. Pacientes com ICV não apresentam anticorpos a

antígenos vacinais e metade destes podem apresentar comprometimento de imunidade celular (JACOB et al., 2010). As células B podem se apresentar em número reduzido e o fator hereditariade responde por menos de 10% dos casos de ICV (CHAPEL et al., 2008).

A fisiopatologia da ICV não está completamente descrita, sendo necessários outros estudos para aprofundar o tema. Há relato de redução de células TCD4 naive, com alteração da relação CD4/CD8; diminuição da produção de IL-2 ou de citocinas de perfil Th2 e disfunção de células T reguladoras. Há, também, descrição de defeitos primários de linfócitos B abrangendo receptores envolvidos na diferenciação e na maturação celular. Defeitos de cinco moléculas foram identificados, sendo todas as moléculas envolvidas em algum elemento da biologia dos linfócitos B (GRIMBACHER et al., 2003). Apesar de mutações genéticas e polimorfismos (ICOS, TNFR13B/TACI,CD19 e Msh5) terem sido

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina – Juiz de Fora, MG.

** Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Serviço de Pediatria – Juiz de Fora, MG.

*** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento Materno Infantil – Juiz de Fora, MG.

associados à ICV, eles foram encontrados apenas em 10% dos casos da doença.

A demonstração de imunocompetência na produção de anticorpos após a exposição ou imunização é considerada uma característica importante da ICV na maioria dos protocolos (CHAPEL, 2009). Entre as infecções/infestações recorrentes citam-se o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* nas infecções respiratórias e *Campylobacter jejuni*, rotavírus e *Giardia lamblia* nas infecções do trato gastrointestinal (CUNNINGHAM-RUNDLES; BODIAN, 1999).

Os critérios diagnósticos para ICV, de acordo com o European Society for Immunodeficiencies - ESID/ Panamerican Group for Immunodeficiency - PAGID do ESID/PAGID (BONILLA et al, 2005) são: infecções recorrentes; idade acima de 4 anos; níveis reduzidos de IgG (pelo menos 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade); diminuição de, pelo menos, mais um isotipo de imunoglobulina (IgA e/ou IgM); exclusão de outras causas bem definidas de hipogamaglobulinemias e ausência de isohemaglutininas e de resposta à vacina.

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente com ICV associada à infecções/infestações recorrentes e esplenomegalia, promovendo revisão da literatura e discussão acerca do tema.

2 DESCRIÇÃO DO CASO

H.S.M.A. masculino, 8 anos, com história de oito pneumonias, vários quadros de rinosinusites, baixo ganho ponderal nos últimos anos e história de infestação por *Giardia lamblia*. A mãe negou uso de medicamentos que poderiam causar hipogamaglobulinemia. Ao exame físico, apresentava-se emagrecido e com esplenomegalia, esta evidenciada na ultrassonografia de abdome. Na avaliação laboratorial, o teste ELISA HIV foi negativo. Em relação às dosagens de imunoglobulinas, todas estavam abaixo do percentil 3 para idade: IgG=614mg/dl, IgM= 19mg/dl e IgA=24mg/dl. A imunofenotipagem de linfócitos estava alterada, com predomínio de CD8= CD4=24% (742/mm³), CD8= 70% (2150/mm³) e CD19= 247/mm³. A dosagem de linfócito B total foi de 9,2%, valor que está no limite inferior da normalidade. Foi realizada a dosagem de anticorpos vacinais contra o pneumococo antes e após a vacinação, cujo valor se mostrou deficiente. Outras sorologias para vírus (herpes tipo 1 e 2, citomegalovírus) foram negativas. A radiografia de tórax e a prova de função pulmonar foram normais. A princípio, não se realizou a tomografia de tórax para avaliação de bronquiectasias. Para este paciente,

foi instituído o uso de antibiótico profilático devido ao quadro de infecções respiratórias de repetição. O uso mensal de imunoglobulina venosa foi iniciado na dose de 400mg/kg e o paciente apresentou boa tolerância à medicação. Após a instituição de imunoglobulina venosa, o paciente não apresentou, até o momento, nenhuma infecção respiratória, evoluindo com melhora do ganho ponderal em três meses. A divulgação deste relato foi autorizada pelo responsável legal do paciente, através do termo de consentimento livre e esclarecido.

3 DISCUSSÃO

As infecções recorrentes na infância são comuns e podem acontecer por diversas razões; a maior parte delas acontece em pacientes imunocompetentes, sem nenhuma doença de base. Além disso, as infecções recorrentes na infância podem se relacionar a atopia, alterações anatômicas de vias aéreas, desnutrição, AIDS, patologias respiratórias e cardíacas crônicas e pacientes com imunossupressão por medicamentos (BUSTAMANTE et al., 2008; JUNIOR, et al., 2009). Entretanto, é importante excluir as imunodeficiências primárias mais comuns como causa de infecções recorrentes, entre elas a ICV.

Dentre as principais infecções recorrentes, presentes nos pacientes com ICV, destacam-se as que acometem os seios paranasais e os pulmões, podendo deixar sequelas sinusais e pulmonares, como bronquiectasias. Dentre as manifestações clínicas, que são bastante heterogêneas, além das infecções recorrentes ou crônicas sinusais, pulmonares e do trato gastrointestinal, há associação com doenças autoimunes e incidência aumentada de malignidade. Pode também estar associada a fenótipos diversos com manifestações clínicas peculiares (WEHR et al., 2008).

Há descrição de cinco categorias de fenótipos clínicos: A. Pacientes sem complicações (apenas infecções); B. Autoimunidade (inclui autoimunidade específica do órgão e citopenias); C. Infiltração linfocítica policlonal (inexplicável granuloma, inexplicável hepatomegalia e/ou esplenomegalia, linfadenopatia persistente e pneumonia intersticial linfocítica); D. Malignidade linfoide; E. Enteropatia (comprovada por biópsia) (CHAPEL et al., 2008, WEHR et al., 2008).

No caso em questão, o paciente, até os 8 anos de idade, já havia apresentado oito pneumonias e quadros de rinosinusites, sem história de asma ou outra patologia crônica de base. Diante da esplenomegalia ao exame físico, deve-se excluir causas infecciosas e hematológicas, o que foi descartado para o caso em

análise. É assim que a esplenomegalia classifica o paciente como portador do fenótipo de infiltração linfocítica (CHAPEL et al., 2008; WEHR et al., 2008). As dosagens de imunoglobulinas encontram-se abaixo do percentil 3 para idade, preenchendo os critérios diagnósticos de European Society for Immunodeficiencies - ESID/ Panamerican Group for Immunodeficiency - PAGID (ESID/PAGID) (BONILLA et al., 2005). O percentual de linfócitos B encontra-se no limiar mínimo aceitável e, em alguns casos, pode-se encontrar linfopenia ou linfócitos B imaturos (FARRANT et al., 1989). Alguns indivíduos podem apresentar fenótipo associado ao repertório de células T, podendo apresentar número normal ou aumentado de CD8 com linfopenia relativa de CD4, diminuindo a relação CD4/CD8, conforme observado no presente caso (ERRANTE, 2004). Neste paciente foi observado deficiente dosagem de anticorpos vacinais. A demonstração de imunocompetência na produção de anticorpos após a exposição ou imunização é considerada uma característica importante da ICV na maioria dos protocolos (CHAPEL et al., 2009; CUNNINGHAM-RUNDLES et al., 2007). Entretanto, em alguns trabalhos (CHAPEL et al., 2008; WEHR et al., 2008), nem todos os pacientes portadores de ICV foram avaliados em relação à resposta vacinal.

O tratamento dos pacientes com ICV é realizado com infusão de imunoglobulina mensal e alguns necessitam de profilaxia antimicrobiana devido às infecções recorrentes (YONG et al., 2008; COSTA CARVALHO et al., 2010). Na prática clínica, alguns autores recomendam o uso profilático de antibióticos quando o paciente apresenta mais de três infecções por ano ou infecções graves. A escolha do antibiótico deverá ser guiada de acordo com o tipo de infecção prevalente em cada paciente. (AGONDI et al., 2009; YONG et al., 2008).

A reposição de imunoglobulina reduz o aparecimento de infecções agudas de modo satisfatório; entretanto, não surte efeito eficaz contra doenças crônicas respiratórias, tal como sinusite, e do trato gastrointestinal. Acredita-se que um dos motivos seja a não reposição de imunoglobulinas de superfícies de mucosa (QUINTI et al., 2007; JACOB et al., 2010).

Portanto, o manejo do paciente com ICV inclui o diagnóstico precoce e reposição de imunoglobulinas, acompanhamento periódico com especialista, diagnóstico por imagem das sequelas pulmonares (principalmente as bronquiectasias), avaliação de secreções (buscar isolamento do agente), tratamento adequado das infecções agudas e antibiótico profilático. (AGONDI et al., 2009; YONG et al., 2008).

O seguimento de pacientes com ICV deve ser prolongado, com rastreio constante de complicações. Mais estudos são necessários para o conhecimento da fisiopatologia da doença, a fim de se melhorar as condições de vida dos pacientes.

4 CONCLUSÃO

As imunodeficiências primárias são pouco conhecidas de maneira satisfatória pelos médicos pediatras, fazendo com que muitos ainda não as reconheçam em seus pacientes. A ICV é a segunda mais prevalente das imunodeficiências primárias e apresenta um quadro clínico bem heterogêneo, dificultando ainda mais o seu diagnóstico. Conclui-se que há uma necessidade de mais estudos acerca desta doença, que ainda carece de mais dados sobre sua fisiopatologia, assim como a necessidade de maior conhecimento da equipe médica a respeito desta. Apesar de incomum, deve ser investigada cuidadosamente em casos suspeitos, neste em específico, paciente com infecções/infestações recorrentes e esplenomegalia, para que seja diagnosticada em tempo hábil e o tratamento instituído o quanto antes, com o objetivo de diminuir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos portadores de ICV.

Common variable immunodeficiency: case report and literature review

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common second primary immunodeficiencies and its diagnostic criteria: recurrent infections; the age of 4 years; reduced levels of IgG, IgA and / or IgM; exclusion of other causes of hypogammaglobulinemias; absence of isohemagglutinins and vaccine response. This article aims to report the case of a patient with ICV associated with infections / recurrent infections and splenomegaly. It is 8 year old boy with a history of eight pneumonia, recurrent giardiasis and splenomegaly with negative HIV antibody test. Had IgG = 614mg / dl, IgM = 19mg / dL, IgA = 24mg / dl, CD4 = 24% (742células / mm³), CD8 = 70% (2150células / mm³), CD19 = 247células / mm³ and B lymphocyte total = 9, two%. The ICV can be manifested through five clinical phenotypes: infections, autoimmunity, lymphocytic infiltration, malignancy and enteropathy. In this case, the patient had infections / recurrent infections, immunoglobulin dosages are below the 3rd percentile for age and of B lymphocytes, a minimum threshold. We reiterate the importance of the diagnosis of CVID patients with infections / infections and recurrent splenomegaly by significant prevalence in the population.

Keywords: Common variable immunodeficiency. Infection. Agammaglobulinemia.

REFERÊNCIAS

- AGONDI et al. Pneumopatas em pacientes com imunodeficiência comum variável. Revista brasileira de alergias e imunopatologia, São Paulo, SP, v. 32, n. 3, p. 84-88, maio/junho. 2009.
- BONILLA, F.A. et al. Practice parameter for diagnosis and management of primary immunodeficiency. [Annals of allergy, asthma and immunology](#), McLean, USA, v. 94 (5 suppl.1), p. S1-63, 2005.
- BUSTAMANTE, J. et al. From Infectious disease to primary immunodeficiency. Immunology and Allergy Clinics of North America, Philadelphia, USA, v. 28, n. 2, p. 235-258, 2008.
- CHAPEL, H.; CUNNINGHAM-RUNDLES, C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. [British Journal of Haematology](#), Sauchie/Alloa, UK, v. 145, n. 6, p. 709-727, 2009.
- CHAPEL, H. et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood, Washington, USA, v. 112, n. 2, p. 277-286, 2008.
- CONLEY, M.E.; NOTARANGELO, L.D.; ETZIONI, A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiency. Representing PAGID (Pan-American group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clinical Immunology, Orlando, USA, v. 93, n. 3, p. 190-197, 1999.
- COSTA CARVALHO, B. et al. I Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulinas em pacientes com imunodeficiências primárias. Revista brasileira de alergias e imunopatologia, São Paulo, SP, v. 33, n. 3, p. 104-116, 2010.
- CUNNINGHAM-RUNDLES, C.; BODIAN, C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clinical Immunology, Orlando, USA, v. 92, n. 1, p. 34-48, 1999.
- CUNNINGHAM-RUNDLES, C.; KNIGHT, A.K. Common variable immunodeficiency: reviews, continued puzzles and a new registry. Immunologic research, Totawa, USA, v. 38, n. 1-3, p. 78-86, 2007.
- ERRANTE, P. R. Alterações da imunidade celular associadas com a patogênese da imunodeficiência comum variável. 2004. Tese (Doutorado) Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Departamento de Imunologia. São Paulo, 2004.
- FARRANT, J. et al. B cell function in acquired "common-variable" hypogammaglobulinemia: proliferative responses to lymphokines. Clinical immunology and immunopathology, Orlando, USA, v. 51, n. 2, p. 196-204, 1989.
- GRIMBACHER, B. et al. Homozygous loss ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. Nature Immunology, New York, USA, v. 4, n. 3, p. 261-268, 2003.
- JACOB, C. M. A. et al. Alergia e imunologia para o pediatra. Coleção Pediatria do Instituto da Criança HC-FMUSP. In: JACOB, C. M. A. et al. Imunodeficiências Primárias. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2010. p. 92-94.
- JUNIOR, P. R. et al. Infecções de repetição: o que é importante para o pediatra. Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, SP, v. 27, n. 4, p. 430-435, 2009.
- QUINTI, I. et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. Journal of Clinical Immunology, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 308-316, 2007.

YONG, P. F. et al. Common variable immunodeficiency: an update on etiology and management. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, Philadelphia, USA, v. 28, n. 2, p. 367-386, 2008.

WEHR, C. et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*, Washington, USA, v. 111, n. 1, p. 77-85, 2008.

Enviado em 31/10/2013

Aprovado em 14/05/2016