

Imunodeficiência Comum Variável (ICV)

Caros colegas, pela terceira vez o Brasil irá sediar o congresso do Grupo Latino Americano de Imunodeficiências Primárias em parceria com o Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (XII LAGID/ I BRAGID) que ocorrerá nos dias 16 a 18 de agosto na cidade de São Paulo. Este congresso acontece a cada dois anos, reúne os principais imunologistas do nosso continente e conta com presença de renomados professores do PAGID e ESID (grupo pan-americano e europeu de imunodeficiência respectivamente). O tema principal do congresso será "Autoimunidade nas Imunodeficiências Primárias", tema ainda muito pouco explorado o que sem dúvida resultará num grande proveito para todos que dele participarem. Informações sobre inscrição, programa, envio de abstracts entre outras, estão disponíveis no www.imunopediatria.org.br.

Este é o IV Jornal BRAGID e o primeiro deste ano e tem como tema a **Imunodeficiência Comum Variável (ICV)**. Esta, é a imunodeficiência

primária (PID) sintomática mais frequente e tem como característica clínica importante o início das manifestações clínicas em qualquer idade.

A ICV compreende um grupo heterogêneo de imunodeficiências humorais de etiologia ainda desconhecida, com uma prevalência de 1:50000. Acomete ambos os sexos e pode aparecer em qualquer idade, sendo o pico de incidência na segunda e terceira década de vida. Além de predisposição a infecções por bactérias extracelulares, outros agentes infecciosos como fungos, vírus e parasitas acometem esses pacientes.

As infecções do trato respiratório são as mais frequentes e, não raro, já existe bronquiectasia na época do diagnóstico. Em aproximadamente metade dos pacientes com ICV, o trato gastrointestinal é afetado com sintomas de diarreia crônica e mal-absorção, muitas vezes causados por microrganismos como *Campylobacter*, *Yersinia* ou *Giardia lamblia*. Doenças auto-imunes aco-

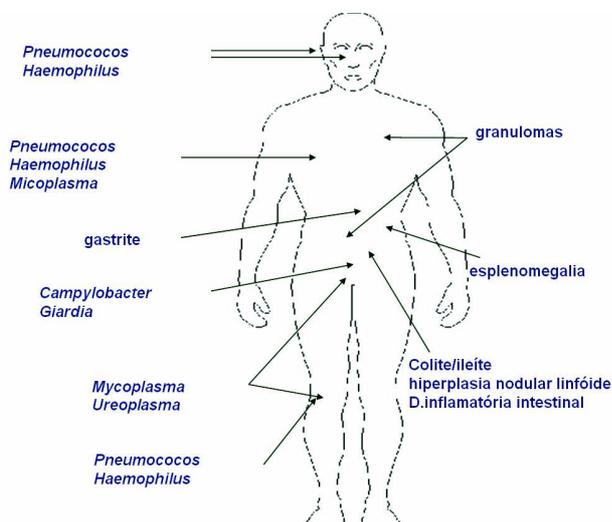


Figura 1: Manifestações Clínicas em pacientes com ICV

metem cerca de 20% dos pacientes: artrite reumatóide, anemia hemolítica, trombocitopenia, endocrinopatias auto-imunes e doenças neurológicas auto-imunes. Os níveis de IgG e IgA são reduzidos mas a IgM pode apresentar concentração normal ou reduzida. Pacientes com ICV também não apresentam anticorpos a antígenos vacinais. Alteração associada da imunidade celular é comum nestes pacientes, devendo-se avaliar, sempre que possível, função e número de células T. As células B podem estar em número reduzido

Critérios Diagnósticos

Critérios diagnósticos de acordo com o PAGID (1999): Conley ME; Notarangelo. LD & Etzioni A. *Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. Clinical Immunology* 93(3):190-197, 1999

Provável: ambos sexos, com redução importante (>2SD) de IgG e IgA e os seguintes critérios:

1. início das manifestações após 2 anos de idade
2. ausência de isohemaglutininas e resposta a vacina

3. outras causas de hipogamaglobulinemias tenham sido excluídas

Possível

Ambos os sexos, com redução importante (>2SD para idade) de IgM, IgG e IgA e todos os critérios abaixo:

1. início da imunodeficiência com mais de 2 anos de idade
2. ausência de isohemaglutininas e resposta a vacina
3. outras causas de hipogamaglobulinemias tenham sido excluídas

Diagnóstico Diferencial das Hipogamaglobulinemias

Induzida por droga:

- Anti-maláricos
- Captopril

- Carbamazepina
- Glicocorticóides
- Fenclufenac
- Sais de ouro
- Penicilamina
- Fentoína
- Sulfasalazina
- Hidantoina
- Valproato
- Carbamazepina

Infecciosas

- HIV
- Rubeola congênita
- CMV congênita
- Toxoplasmose congênita
- EBV

Doenças hematológicas

- leucemia linfocítica crônica
- linfoma de células B
- linfoma Non-Hodgkin

Perda Gastrintestinal

- Diarréia grave
- Enteropatia perdedora de proteína
- linfangiectasia

Doenças renais

- Nefrose

Pele

- Queimadura grave

Adaptado de *Grimbacher B et al, Current Allergy and Asthma Reports 2004, 4:349-358*

Artigos Comentados

1. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. **Cunningham-Rundles C & Bodian C. Clin Immunol. 1999 Jul;92(1):34-48.**

Neste artigo as autoras descrevem as características clínicas de 248 pacientes com ICV diagnosticados no "Mount Sinai Medical Center" e acompanhados por cerca de 25 anos.

A idade destes pacientes variou de 3 a 79 anos sendo 102 homens e 146 mulheres. A média de idade do início dos sintomas foi de 23 anos para os homens e 28 para as mulheres, entretanto a média de idade do diagnóstico após início dos sintomas, foi de cerca de 6 anos.

As infecções, foram de longe, a manifestação clínica mais freqüente neste grupo de pacientes:

Doenças	Número	%
História de infecção grave/repetição	242	90
Doença pulmonar crônica	68	27
Autoimunidade	55	22

Dentre as infecções, as manifestações respiratórias foram as mais freqüentes particularmente as pneumonias, sinusites e otites. Quase 30% dos pacientes desenvolveram doença pulmonar crônica sendo que três destes foram submetidos a transplante de pulmão e coração pela gravidade do quadro clínico. Pneumonia por *P.carinii* ocorreu em 7 pacientes.

Doenças auto-imunes: cerca de 20% dos pacientes desenvolveram do-

ença auto-imune sendo as mais freqüentes: púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica, artrite reumatóide e presença de anticorpo anti-IgA. Outras como LES, neutropenia autoimune, vasculite e hipertireoidismo ocorreram com menor freqüência. As mulheres foram mais acometidas que os homens e alguns pacientes tiveram mais de uma doença auto-imune.

Infecções Trato Gastro-intestinal: doença gastrintestinal ocorreu em 53 dos 248 pacientes dando uma freqüência de cerca de 20% sendo a Hiperplasia nodular linfóide o diagnóstico mais comum. Outras manifestações como doença de Crohn, colite ulcerativa, enteropatia perdedora de proteína, giardíase, enterite por Citomegalovírus, infecções por Salmonella e linfangiectasia intersticial também estiveram presentes.

Neoplasias: dezenove pacientes desenvolveram Linfoma Non-Hodgkin (7,7%) sendo 14 mulheres e 5 homens. Outros tipos de câncer foram diagnosticados neste grupo de pacientes.

Analisando parâmetros que poderiam estar associados a um maior fator de risco de morte, as autoras observaram que pacientes com menor porcentagem de células B têm um risco de morte aumentado em relação ao grupo com maior porcentagem destas células.

2. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. **Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:1-9.**

As infecções respiratórias (otites, sinusites, pneumonias) são as mais comuns em paciente com ICV e o número aumentado destas infecções deve ser um importante sinal de alerta para o considerar uma imunodeficiência. Aproximadamente 90% dos pacientes com ICV tiveram no mínimo um episódio de sinusite crônica e 70% tinham otite média de repetição antes do diagnóstico. Cerca de 80% já tiveram pelo menos uma pneumonia e muitos destes apresentaram múltiplos episódios. As complicações pulmonares não são raras e apresentam alta morbimortalidade. Cerca de 30% destes pacientes desenvolvem doença pulmonar crônica e os autores relatam que esta proporção poderia ser reduzida com a realização do diagnóstico mais precoce.

As bronquiectasias geralmente resultam de infecções respiratórias de repetição produzindo lesão permanente das vias aéreas e parênquima pulmonar. A

melhor maneira de diagnosticar bronquiectasias nestes pacientes é através da tomografia computadorizada de alta resolução e este exame deve ser repetido a cada 12 ou 24 meses dependendo dos sintomas clínicos. Pode haver colonização pelo *P.aeruginosa* e *S.aureus* devendo o paciente ser tratado de forma específica.

A incidência de asma em ICV gira ao redor de 10-15% e, embora a patogênese não esteja clara, parece ser similar à asma intrínseca (não mediada por IgE) produzindo sibilos com obstrução reversível.

A pneumonia linfóide intersticial é definida como infiltrado linfóide reativo difuso ou multifocal no alvéolo. Embora essa pneumonia possa ser suspeitada pela tomografia computadorizada, o exame mais adequado é a biópsia pulmonar. O tratamento com o uso de glicocorticoide e/ou ciclosporina mostrou resultados benéficos.

Mais recentemente tem sido diagnosticada a doença pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica, cujo quadro clínico é bastante grave e tem sido associada ao herpes vírus 8. Estes casos apresentam prognóstico reservado.

O tratamento com imunoglobulina intravenosa indiscutivelmente reduziu o número de pneumonias nestes pacientes, entretanto muito já chegam com seqüelas pulmonares e outros apresentam deterioração da função pulmonar ao longo do tempo a despeito do tratamento realizado. Dose de 600mg/dl tem sido recomendada para pacientes com problemas pulmonares.

Sinais sinopulmonares sugestivos de Defeitos do Sistema Imunológico

1. Otite, sinusite, bronquite e pneumonias de repetição por patógenos usuais: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma* etc..
2. Bronquiectasia de origem desconhecida
3. pneumonia com empiema
4. abscesso pulmonar
5. doença pulmonar obstrutiva sem etiologia definida
6. doença pulmonar restritiva sem etiologia definida
7. infiltrado intersticial linfocítico
8. broncoespasmo em indivíduos não atópicos com infecção de repetição
9. doença granulomatosa com infecção de repetição e imunoglobulinas baixas

Casos Clínicos

1. Alergista: Dr. Rodolfo Pereira Mendes. Imunologista: Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Departamento de Imunologia – Universidade Federal de Uberlândia (UFU), email: gesmar2@pop.com.br.

RAB, masculino, 51 anos, encaminhado para investigação de imunodeficiências, com história de estar bem até os 42 anos de idade, quando iniciou sinusites de repetição (6 a 8/ano), pneumonias (1/ano nos últimos 5 anos) e diarreia crônica associada a giardíase de difícil controle. Relatava ainda secreção nasal e tosse crônica há cerca de três anos, além de cansaço e indisposição, dificultando suas atividades normais, inclusive no trabalho.

Antecedentes pessoais:

Infecções de repetição na infância, com melhora durante a adolescência, ficando bem até início da história atual.

Internação hospitalar: 2 vezes por pneumonia e 1 vez para cirurgia de drenagem de seios da face por sinusopatia não responsiva aos antibióticos

Ao exame físico chamava atenção a ausência de amígdalas e presença de estertores crepantes em base direita.

Exames laboratoriais: 51 anos (fig. 2)

IgG: <50 mg/dl (nl = 739-1390)

IgA: <10 mg/dl (nl= 84-354)

IgM: <10 mg/dl (n= 81-167)

CD4: 377,6 cel/mm³ (19,2%)

CD8: 929,6 cel/mm³ (47,2%)

CD19: 172,8 cel/mm³ (8,8%)

CD56: 193,1 cel/mm³ (9,9%)

EPF: giardia lamblia

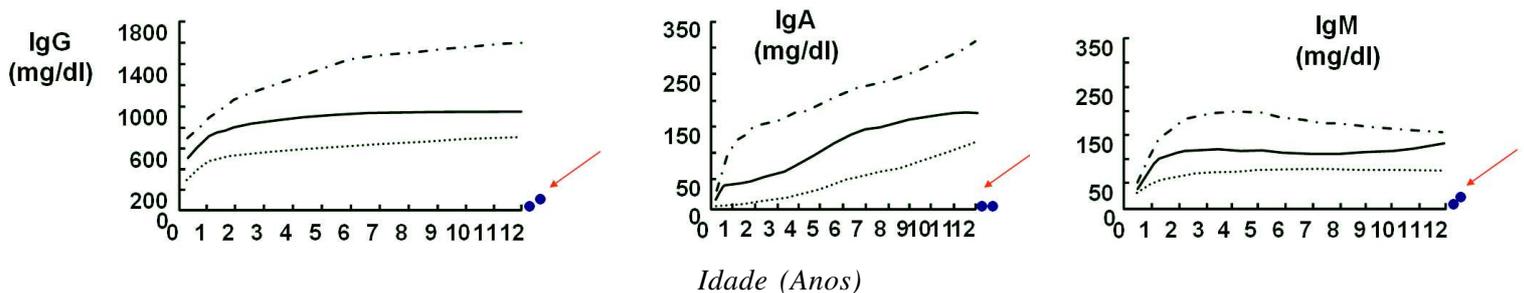
Tomografia de tórax: Bronquiectasia lobo inferior direito

HD: Imunodeficiência Comum Variável

Condução: Reposição de anticorpos por meio de infusão regular de imunoglobulina na dose de 500 mg/kg a cada 4 semanas. Antibioticoterapia – (Bactrim) associada pela bronquiectasia pulmonar.

Evolução: Após início da reposição de imunoglobulina e antibioticoterapia o paciente apresentou resolução do quadro diarreico, e redução importante dos quadros infecciosos com retorno ao exercício profissional pleno.

Figura 2: Níveis de Imunoglobulinas em Pacientes com ICV comparados a curva de normalidade



2. Pneumologista: Dr. Adriano Guazelli, Fac. de Medicina do ABC. Imunologista: Dra Márcia Mallozi, Faculdade de Medicina do ABC email: marciamallozi@bol.com.br

LAB, feminina, 24 anos, história prévia de amigdalites e sinusites na infância. A partir dos 18 anos iniciou quadro de pneumonias de repetição, sendo estas extensas, com necessidade de tratamento prolongado. Ao exame físico chamava atenção à ausência de amígdalas (nega cirurgia) e a presença de estertores subcrepantes em bases pulmonares.

Exames laboratoriais aos 24 anos: (figura 2)

IgG: 140 mg/dl (nl = 739-1390)

IgA: <5 mg/dl (nl= 84-354)

IgM: 16 mg/dl (n= 81-167)

CD3: 1738 cel/mm³

CD4: 598 cel/mm³

CD8: 1061 cel/mm³

CD19: 373 cel/mm³

Paciente iniciou reposição de imunoglobulina na dose de 600 mg/kg/dose a cada 4 semanas e Bactrim contínuo em dose plena devido às seqüelas pulmonares. Houve um melhora importante dos quadros infecciosos, com normalização da ausculta pulmonar assim como da tomografia de tórax. O antimicrobiano foi suspenso a paciente vem mantendo nível sérico de IgG acima de 600mg/dl.

Comentários

O diagnóstico dos dois casos clínicos foi realizado na idade adulta, enfatizando o acometimento desta doença em qualquer faixa etária. A manifestação clínica que mais chamou atenção foram as pneumonias de repetição. O paciente 1 apresentou

giardíase o que tem sido relatado como causa mais comum de diarreia nestes pacientes. Os exames laboratoriais revelam uma hipogamaglobulinemia acentuada com redução das três classes de imunoglobulinas. Ambos apresentam uma inversão na relação CD4/CD8 e nenhum manifestou até o momento doença autoimune.

O tratamento recomendado nestes pacientes é a infusão de imunoglobulina humana regularmente. O intervalo das aplicações é de cerca de 3 a 4 semanas e a dose recomendada é de 400 a 600 mg/kg/dose. Alguns serviços utilizam a dose de 800mg/kg em pacientes com sinusite crônica e/ou seqüelas pulmonares graves. É recomendado que o paciente mantenha sempre níveis séricos acima de 500mg/dl. Maiores doses têm sido associadas à redução

dos problemas pulmonares. Uso de antimicrobianos contínuo de forma profilática para prevenção de doença pulmonar crônica é discutível e não há ainda estudos clínicos bem controlados para indicação ou não desta medida.

Recentes avanços:

Tem sido proposta uma classificação desta doença de acordo com o número de linfócitos B de memória. Em sangue periférico, os linfócitos B podem ser subdivididos em duas subpopulações distintas: CD19+IgD-CD27+, que produzem IgG, IgM e IgA (fenótipo de memória com switch de classe) e CD19+IgD-CD27- que produz predominantemente IgM (fenótipo sem switch de classe) (Klaus Warnatz, *Blood*. 2002;99:1544-1551).

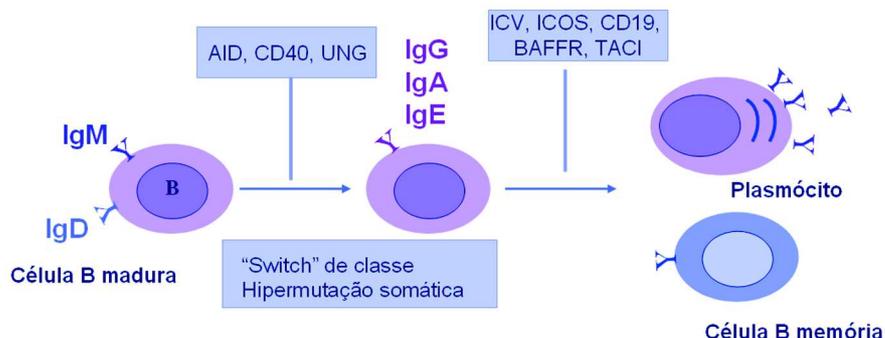
Os autores propõem esta nova subclassificação da ICV baseada na análise de células B de memória por citometria de fluxo, mostrando

uma correlação com os achados clínicos permitindo um acompanhamento mais acurado destes pacientes.

Recomendamos também o artigo do Piqueras B et al, *J.clin.immunol.*, 23(5):385,2003 onde os autores observam uma maior frequência de esplenomegalia, proliferação linfóide e doença granulomatosa em pacientes com menor quantidade de células B de

memória.

Recentemente tem-se conseguido identificar o defeito genético em um subgrupo de pacientes com ICV (ICOS: “inducible costimulador”, TACI: “transmembrane activator and CAML interactor” e CD19). Esses defeitos monogênicos afetam a maturação de linfócitos B impedindo a formação destas células de memória de forma adequada.



Adaptado do *Nature Reviews*, 2005, 5:880-892

Figura 3: Maturação de células B na periferia

		Cels B memória CD27+IgM-IgD-	Cels B memória CD27-IgM-IgD-	esplenomegalia	autoimunidade
Grupo I	a	<0,4%	CD21- > 20%	10/10	6/10
	b	<0,4%	CD21- < 20%	5/12	6/13
Grupo II		>0,4%		1/7	3/7

Adaptado de Klaus Warnatz, *Blood*. 2002;99:1544-1551

Espaço do leitor

As correspondências devem se enviadas ao e-mail:

redacao@imunopediatria.org.br

Envie suas opiniões para que possam ser compartilhadas.

Editores responsáveis:

Antônio Condino-Neto

Beatriz Tavares Costa Carvalho

Carmem M Sales Bonfim

Caroline Prando Andrade

Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio

Maria Isabel de Moraes Pinto



Autoimmunity in Primary Immunodeficiencies

São Paulo, August 16-18th, 2007
FMUSP

XII LAGID Meeting I BRAGID Meeting

Organized by
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil (Magda Carneiro-Sampaio)
Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal (Antonio Coutinho)

Info:
www.imunopediatria.org.br • immunosp@icr.hcnet.usp.br

Satellite Symposium of the 13th International Congress of Immunology
Rio de Janeiro, August, 21st - 25th, 2007



Apoio

- St Jude Children's Research Hospital Outreach Program •
- Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI) • Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) •
- Nestlé Nutrition • Baxter

"Este evento recebeu patrocínio de empresas privada de acordo com a norma brasileira de comercialização de: alimentos para lactentes e crianças de primeira infância, bicos, chupetas e mamadeiras"
"Compete de forma prioritária aos profissionais e ao pessoal de saúde em geral estimular a prática do aleitamento materno exclusivo até os seis meses e continuado até os dois anos de idade ou mais"
Portaria Nº 2051 de 08/11/01 – MS. Resolução Nº 222 de 05/08/02, ANVISA MS.