Diagnóstico tardio da imunodeficiência comum variável

Late diagnosis of common variable immunodeficiency

Bruno Botton[1], Eloísa Unfer Schmitt[1], Gustavo Trindade Michel[2], Vilson Gentil Foletto Júnior[3]

RESUMO

A imunodeficiência comum variável (ICV) é uma doença primária do sistema imunológico associada a infecções recorrentes, principalmente no trato respiratório, fenômenos autoimunes e neoplasias. Sua incidência é relativamente baixa, mas é considerada entre as imunodeficiências primárias sintomáticas a mais comum; mesmo assim o atraso no seu diagnóstico costuma ser muito frequente. Os autores apresentam um caso de um paciente com diagnóstico prévio de anemia perniciosa que apresentava infecções respiratórias de repetição quando o diagnóstico de ICV foi suspeitado.

UNITERMOS: Imunodeficiência Comum Variável, Anemia Perniciosa.

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency (CVID) is a primary disease of the immune system, associated with recurrent infections, mainly in the respiratory tract, autoimmune phenomena and malignancies. Although its incidence is relatively low, it is considered the most common among symptomatic primary immunodeficiencies. Still, the delay in diagnosis is very frequent. The authors present a case of a patient with previous diagnosis of pernicious anemia who presented with recurrent respiratory infections when the diagnosis of CVID was suspected.

KEYWORDS: *Common Variable Immunodeficiency, Pernicious Anemia.*

INTRODUÇÃO

A imunodeficiência comum variável (ICV) é uma desordem imunológica primária caracterizada pela deficiência na produção de anticorpos, associada a infecções recorrentes, principalmente no trato respiratório, fenômenos autoimunes e neoplasias (5). A ICV é considerada a mais comum imunodeficiência primária sintomática, com incidência variando de 1:10.000 até 1:200.000, dependendo do estudo realizado, sendo considerado mais prevalente nos países nórdicos europeus (1, 4, 13) e sendo registrado em menor frequência na Ásia (5). Atinge igualmente ambos os sexos e a maioria dos casos surge de forma esporádica sem história familiar prévia. A idade de aparecimento dos sintomas tem distribuição bimodal, poucos apresentam na infância e a maioria inicia os sintomas entre a 2.ª e 3.ª década de vida (4, 10, 11). É comum haver atraso no diagnóstico após início das manifestações clínicas, em média 2,5 anos em crianças e 5,5 anos em adultos (1). A suscetibilidade aumentada às infecções piogênicas é a característica típica da doença, apresentando quase todos os doentes infecções bacterianas recorrentes no trato respiratório, tais como sinusite, otite média, bronquites e pneumonia, especialmente por microorganismos encapsulados *(Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae)* (3). Infecções pulmonares recorrentes podem conduzir a doenças crônicas, tais como bronquiectasias e limitação crônica no fluxo aéreo (2, 5). Em média 25% dos pacientes têm associação com eventos autoimunes: anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica idiopática, anemia perniciosa, neutropenia, síndrome de Sjögren, hepatite autoimune, vasculites, cirrose biliar primária, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistêmico. Na maioria dos pacientes, as manifestações autoimunes ocorrem antes do diagnóstico da imunodeficiência (8). Doença granulomatosa também pode afetar cerca de 10 a 22% dos pacientes com ICV; granulomas no fígado, pele, baço, trato gastrointestinal e especialmente no pulmão podem aumentar a morbidade e mortalidade desses pacientes (10). Até 30% dos pacientes com ICV terão desordens linfoproliferativas benignas (2). O trato gastrointestinal é afetado em aproximadamente 50% dos pacientes, frequentemente apresentando dor abdominal, náuseas, vômitos, má absorção, diar-

[1] Acadêmico(a) do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria (RS).
[2] Professor Adjunto. Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS), Brasil.
[3] Professor Substituto. Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS), Brasil.

019-566_Diagnóstico tardio.pmd 461 21/12/2010, 13:43

reia com perda de peso (3). Exite uma elevada incidência de neoplasias linforreticulares e gastrointestinais nesses pacientes, verificando-se um aumento na incidência de linfoma não Hodgkin (cerca de 400 vezes da população geral) (8) e de adenocarcinoma gástrico (cerca de 50 vezes) (3). Em relação à patogênese, um defeito intrínseco nas células B, incluindo inabilidade de se diferenciar em plamócitos e secretar imunoglobulinas, tem sido observado mais comumente, normalmente sem prejuízo no número total dessas células, que podem estar diminuídas (8); defeitos no desenvolvimento dos linfócitos T repercutindo na imunidade celular também podem estar associados. Visando tornar o diagnóstico dessa imunodeficiência simples e objetivo, foram definidos critérios clínicos e laboratoriais pela European Society for Immunodeficiencies (ESID) para o diagnóstico (7): Homens ou mulheres com diminuição marcada (<2 desvios-padrões do valor normal para a idade) na IgG e IgA séricas em doentes que preenchem os seguintes critérios:

1) Aparecimento da imunodeficiência em idade >2 anos.
2) Isohemaglutininas ausentes e/ou resposta pobre a vacinas.
3) Outras causas definidas de hipogamaglobulinemia excluídas.

A propósito desta doença, os autores apresentam um caso clínico.

RELATO DE CASO

Paciente de 37 anos, agricultor, solteiro, admitido com febre, tosse produtiva com expectoração purulenta, dor ventilatório-dependente há 5 dias sem alteração dos sintomas mesmo após início do uso de levofloxacina há 4 dias. No RX de tórax apresentava consolidação em lobo médio. No interrogatório complementar, o paciente referia ser portador de anemia perniciosa, com diagnóstico há 14 anos, fazendo uso de vitamina B12 parenteral; referia 4 episódios prévios de pneumonia no último ano e vários episódios de rinossinusite, nos quais fez uso de antibióticos; negava história familiar de infecções de repetição, imunodeficiências ou neoplasias; negava tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas. Ao exame físico se apresentava taquidispneico (FR=32), temperatura axilar 37,6ºC, ausculta respiratória evidenciando crepitação em base à direita. Foi admitido para tratamento de pneumonia, coletados exames e culturas e prescrito amicacina, ceftazidime e clindamicina. Na revisão do prontuário do paciente foi evidenciada internação hospitalar há 14 anos devido a diarreia crônica, com emagrecimento, associado a pancitopenia, com anemia de VCM normal; foi realizado anti-HIV, com resultado negativo, exame de fezes, colonoscopia com biópsia, que evidenciou colite inespecífica, com melhora dos sintomas após uso de corticoide por curto tempo, com ausência de novos episódios mesmo após suspensão do corticoide. Na investigação da pancitopenia foi realizado mielograma, que evidenciou alterações megaloblásticas na série eritroide, dosagem de vitamina B12 sérica baixa, com endoscopia digestiva alta, evi-

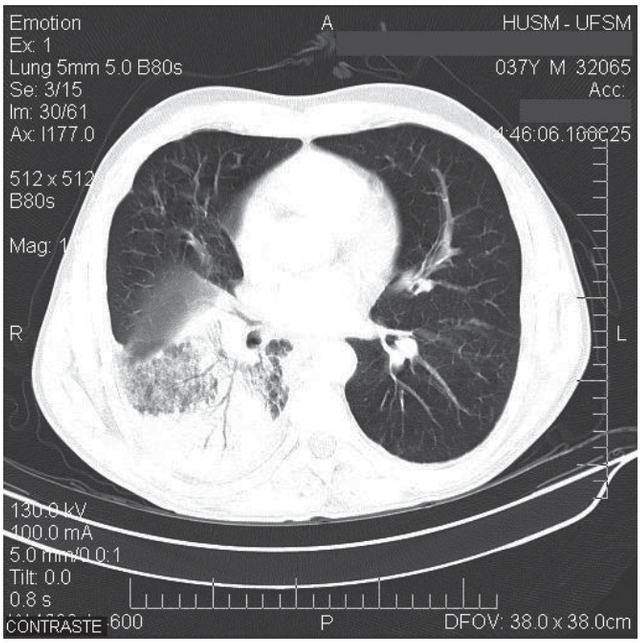


FIGURA 1 – TC de tórax – Sem evidências de áreas de bronquiectasia, pneumonia em resolução.

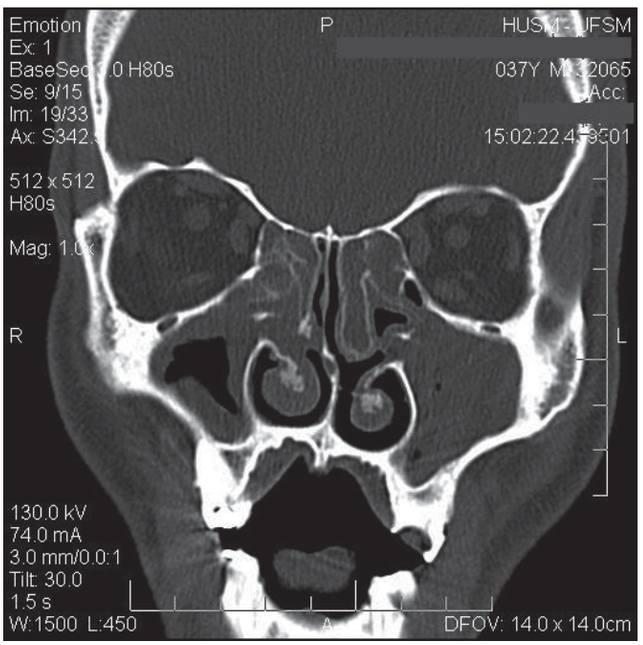


FIGURA 2 – TC dos seios da face – Importante espessamento mucoso de seios etmoidais, frontal e maxilar à direita e velamento total dos mesmos à esquerda.

019-566_Diagnóstico tardio.pmd 462 21/12/2010, 13:43

denciando gastrite atrófica na biópsia. Durante essa internação recebeu tratamento para sinusite e pneumonia, esta última diagnosticada pelo Rx de tórax. Nesse momento, com o diagnóstico de anemia perniciosa, foi iniciado tratamento com reposição de vitamina B12, com normalização do hemograma. No acompanhamento ambulatorial nesses 14 anos apresentou 3 episódios bem documentados de pneumonia e vários de rinossinusites, foi avaliado por otorrino quando foi visto massa polipoide em fossa nasal à esquerda para a qual foi solicitado tomografia de seios da face, mas não seguiu acompanhamento para essa alteração.

Na atual internação, realizou TC de seios da face, que evidenciou velamento em todos os seios paranasais e pólipo em fossa nasal esquerda e tomografia computadorizada de alta resolução de tórax evidenciando consolidação do lobo médio, com diminuição volumétrica desse lobo, com ausência de bronquiectasias. Anti-HIV 1 e 2 foram não reagentes. Exames de urina sem alteração, sem proteinúria. Hemograma mostrou leucocitose com desvio à esquerda. A dosagem de imunoglobulinas mostrou importante diminuição (Tabela 1). Também foi realizada contagem diferencial dos linfócitos (Tabela 3).

Na hemocultura e cultura de escarro dessa internação foi isolado *Streptococcus pneumoniae* sensível a amoxicilina + clavulanato, azitromicina e clindamicina. Foi optado pelo uso de amoxicilina e ácido clavulânico, mas o paciente apresentou prurido difuso e intenso após início. Foi modificado novamente, agora com o uso de clindamicina, que resolveu o quadro infeccioso atual.

TABELA 1 – Dosagens de imuoglobulinas

Exame	Resultado	Valores de referência
IgG	59,8 mg/dl	700-1600 mg/dl
IgA	< 4,7mg/dl	68-367 mg/dl
IgM	30,7 mg/dL	52-335 mg/dl
IgE	<1 UI/ml	< 85,6 mg/dl

TABELA 2 – Dosagens de iso-hemaglutininas (tipagem sanguínea "O")

Exame	Resultado	Valores de referência
anti-A	1:4	1:64
anti-B	1:4	1:32

TABELA 3 – Contagem diferencial de linfócitos

Exame	Resultado
Linfócitos B (CD19+)	6,8%
Linfócitos T (CD3+)	69%
Linfócitos T CD4+	29%
Linfócitos T CD8+	38%
Relação CD4+/CD8+	0,76

A principal suspeita diagnóstica nesse momento era de imunodeficiência comum variável. A confirmação diagnóstica foi feita após análise da baixa quantidade de iso-hemaglutininas no paciente (Tabela 2) e após ter descartado outra causa para imunodeficiência. Não foi avaliada a resposta do paciente a vacinas, devido ao nível muito baixo de imunoglobulinas apresentadas pelo paciente, assim assumindo que essa resposta seria deficiente.

O paciente iniciou uso de imunoglobulinas endovenosas mensais (400mg/kg/mês) e acompanhamento mais rigoroso, com posterior dosagem de IgG próximo aos valores normais.

Realizou espirometria, que evidenciou capacidade vital forçada dentro dos limites previstos; fluxo aéreo com redução leve; variação significativa, pós broncodilatador, de fluxo e volume com recuperação incompleta de fluxo; distúrbio ventilatório obstrutivo leve.

Apresentou 2 episódios de rinossinusite em um ano de acompanhamento, que responderam ao tratamento ambulatorial com antibióticos. Planejado pelo serviço de otorrino realizar procedimento cirúrgico para correção de alteração estrutural em fossa nasal.

DISCUSSÃO

O caso apresentado ilustra um paciente com diagnóstico de anemia perniciosa há 14 anos, quando possuía 23 anos, durante uma internação devida a diarreia crônica sem etiologia definida, quando também recebeu tratamento para infecções do trato respiratório (sinusite e pneumonia). Ressalta-se que durante a coleta de escarro para a cultura pode haver contaminação através de germes da cavidade oral, levando a resultados falso-positivos. Mantido o acompanhamento ambulatorial, apresentou vários episódios de infecções respiratórias bem documentadas, com tratamento ambulatorial efetivo. Este ano necessitou internação hospitalar devido a pneumonia que não respondeu ao tratamento ambulatorial, quando então foi solicitada, pela primeira vez, avaliação laboratorial das imunoglobulinas séricas. O diagnóstico de ICV foi realizado após detectados níveis baixos das imunoglobulinas, associados a níveis bem abaixo do normal das iso-hemaglutininas, com ausência de causas secundárias de imunodeficiência, como fármacos, infecções, neoplasias, síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteínas, entre outras. Para confirmação do diagnóstico, foram usados os critérios preconizados pela ESID (7), auxiliado pelos critérios usados pelo Serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, valorizando os níveis baixos de iso-hemaglutininas no diagnóstico (5). Trabalhos recentes demonstram que pacientes com quadro clínico e laboratorial muito semelhante ao paciente em questão têm seus diagnósticos posteriormente alterados para agamaglobulinemia ligada ao X após avaliação da con-

019-566_Diagnóstico tardio.pmd 463 21/12/2010, 13:43

tagem diferencial de linfócitos e confirmação de mutação específica; nosso paciente em questão, apesar da contagem de linfócitos B estar baixa, o valor não é tão baixo para manter essa suspeita clínica, descartando a presença desta outra imunodeficiência primária (15). Não foi avaliada a resposta às vacinas pelo paciente, pelo baixo valor das imunoglobulinas e devido à indisponibilidade desses exames neste hospital. O atraso no diagnóstico da ICV é comum em todo o mundo e os motivos para isso acontecer são diversos. A baixa prevalência dessa doença torna o contato de médicos com doentes portadores de ICV pouco frequente, gerando pouco conhecimento em relação a essa patologia. A diversidade de apresentação clínica, com manifestações em diversos sistemas, leva o paciente a ser assistido por vários especialistas, mas a doença de base muitas vezes não é identificada. A impressão errada de deficiência primária de anticorpos é uma doença exclusiva da infância, entretanto 95% dos pacientes com ICV se apresentam após os 6 anos, com uma média de 29 anos (3-71 anos) (1). Um estudo brasileiro envolvendo 71 pacientes com ICV documentou atraso em média entre o início dos sintomas e confirmação diagnóstica da doença de 10 anos e 11 meses (5). A tendência atual demonstra que o tempo total de atraso no diagnóstico está diminuindo com o passar dos anos, talvez devido às melhores ferramentas diagnósticas disponíveis e maior conhecimento dessa doença por um número maior de profissionais (6, 9). As formas mais frequentes de apresentação são infecções pulmonares de repetição e tosse produtiva, geralmente causadas por patógenos encapsulados, sendo *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* os mais comuns em pacientes sem doença estrutural (1, 2). Alguns autores estão valorizado cada vez mais a apresentação de algum fenômeno autoimune na suspeição da ICV; evidências sugerem uma desregulação do sistema imune com auxílios de células T na produção ineficiente de anticorpos, bem como, alterações nas funções de linfócitos T, levando a distúrbios como autoimunidade e imunovigilância ineficientes (12, 14); este paciente teve o diagnóstico de anemia perniciosa e após tratou infecções do trato respiratório superior e inferior de repetição, sendo que o intervalo entre o início da apresentação clínica da doença e seu diagnóstico foi de 14 anos. O subdiagnóstico, o atraso no diagnóstico e o manejo por especialidades médicas diversas repercutem na morbidade e mortalidade (1). A morbidade é principalmente relacionada ao grande número de infecções respiratórias agudas e crônicas que o paciente vai apresentando, levando progressivamente à diminuição da função pulmonar (6). Diarreia é um sintoma frequente referido por pacientes com ICV; a sua origem também é normalmente infecciosa, causada por *Giardia lamblia*, *Campylobacter spp*., rotavírus, embora possa ser secundária a doença celíaca, colite ulcerativa, enteropatia autoimune e algumas vezes não é esclarecida sua etiologia (3, 5, 9). Os fatores de mau prognóstico dos doentes estão relacionados com a presença de bronquiectasias, doença pulmonar crônica, doenças autoimunes ou neoplásicas e imunodeficiência celular (4). A mortalidade é maior que na população em geral, e as principais causas de óbito são neoplasias ou complicações infecciosas (5, 9, 6). A taxa de sobrevida em 20 anos após o diagnóstico é estimada em 64% nos homens e 67% nas mulheres, comparada com a mesma taxa na população em geral com a mesma idade de 92% nos homens e 94% nas mulheres (6). O tratamento ideal desses pacientes é apoiado no uso de antibióticos para o tratamento de infecções ativas apoiado na reposição de imunoglobulinas (administradas na forma endovenosa ou subcutânea) (10). A administração das imunoglobulinas tem demonstrado diminuir substancialmente a frequência das infecções sinopulmonares (2, 9). Após se atingir valores adequados de IgG sérica com reposição de imunoglobulinas, este paciente reduziu a quantidade de infecções respiratórias, apresentando somente 2 episódios de rinossinusite em 16 meses de acompanhamento, a princípio também secundários ao defeito estrutural em fossa nasal que será corrigido.

Por fim, o tratamento nesses pacientes também engloba a vigilância para câncer e fenômenos autoimunes depois que o diagnótico de ICV é feito, uma vez que a frequência dessas patologias nesses pacientes é bastante aumentada; não há atualmente uma recomendação formal da periodicidade de exames específicos para essa vigilância; o que se recomenda é pelo menos realizar os exames preconizados com esse objetivo para cada idade, como é feito na população em geral (10).

COMENTÁRIOS FINAIS

O conhecimento da ICV como uma doença de apresentação heterogênea, que pode-se manifestar de forma diferente a profissionais de diversas especialidades é importante; na avaliação de um paciente com infecções respiratórias de repetição associada a autoimunidade deve-se considerar a presença dessa patologia no diagnóstico diferencial, pois o diagnóstico tardio e a não realização de tratamento adequado repercute em morbidade e complicações nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. QJM. 2002 Oct; 95(10):655-62.
2. Martínez García MA, de Rojas MD, Nauffal Manzur MD, Muñoz Pamplona MP, Compte Torrero L, Macián V, Perpiñá Tordera M. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. Respir Med. 2001 Mar; 95(3):191-5.
3. Torres J, Fortuna J, Trigo E, Lopes AM, Campos MJ, Ferreira MR. Diarreia num doente com imunodeficiêcia comum variável: a propósito de um caso clínico. J Port Gastrenterol 2007; 14:199-203.
4. Lopes A, Barata F. A propósito de um caso de imunodeficiência comum variável – Revisão das hipogamaglobulinemias. Rev Port de Pneumo 2006; 12:293-301.

019-566_Diagnóstico tardio.pmd 464 21/12/2010, 13:43

5. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, Rizzo LV. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. An Acad Bras Cienc 2004; 76:707-26.
6. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol. 1999 Jul; 92(1):34-48.
7. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol. 1999 Dec; 93(3):190-7.
8. Haymore BR, Mikita CP, Tsokos GC. Common variable immune deficiency (CVID) presenting as an autoimmune disease: role of memory B cells. Autoimmun Rev. 2008 Feb; 7(4):309-12.
9. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, Yaseri N, Movahedi M, Gharagozlou M, Zandieh F, Yazadni F, Arshi S, Mohammadzadeh I, Ghazi BM, Mahmoudi M, Tahaei S, Isaeian A. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. Clin Diagn Lab Immunol. 2005 Jul; 12(7):825-32.
10. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. Lancet. 2008 Aug 9; 372(9637):489-502.
11. Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, Szmyrka-Kaczmarek M, Polañska B, Jankowski A, Szechinski J. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. Clin Rheumatol. 2006 Feb; 25(1):92-4.
12. Carbone J, Sarmiento E, Rodríguez-Molina JJ, Fernández-Cruz E. Presentación atípica de inmunodeficiencia variable común sin clínica infecciosa. Allergol et Immunopathol 2004; 32(4):218-22.
13. Roelandt PR, Blockmans D.Common variable immunodeficiency (CVID): case report and review of the literature.Acta Clin Belg 2009; 64(4):355-360.
14. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep. 2009 Sep; 9(5):347-352.
15. Sigmon JR, Kasasbeh E, Krishnaswany G. X-linked agammaglobulinemia diagnosed late in life: case report and review of the literature. Clin Mol Allergy. 2008; 6:5.

✉ Endereço para correspondência:
Bruno Botton
Rua Olavo Bilac, 104
97105-440 – Santa Maria, RS – Brasil
☎ (55) 9976-8663
💻 brunobotton@hotmail.com

Recebido: 17/1/2010 – Aprovado: 22/4/2010

019-566_Diagnóstico tardio.pmd 465 21/12/2010, 13:43