

Imunodeficiência Primária em adulto com bronquiectasia

Primary Immunodeficiency in adult with bronchiectasis

Paulo Henrique do Amor Divino¹, José Henrique de Carvalho Basílio², Renato Moraes Alves Fabbri³, Igor Bastos Polonio³, Wilma Carvalho Neves Forte⁴

Resumo

As Imunodeficiências Primárias são caracterizadas pelo comprometimento de um ou mais setores da resposta imunológica, resultando em menor defesa, aumento de infecções e, em certos casos, maior incidência de doenças autoimunes e neoplásicas. Relatamos o caso de uma mulher, negra, 27 anos, que procurou atendimento médico por tosse produtiva, febre e dispneia há 7 dias. Referia internação há um mês, por cinco dias, em outro serviço, por pneumonia. Na radiografia de tórax notou-se derrame pleural à direita e infiltrado pneumônico em 2/3 inferiores de pulmão esquerdo. Foi iniciada antibioticoterapia para a cobertura de foco pulmonar. A toracocentese diagnosticou empiema e foi indicado drenagem de tórax. A tomografia de tórax evidenciou infiltrado em vidro fosco em pulmão esquerdo e bronquiectasias difusas pelo parênquima pulmonar. Em sua história progressa a paciente referia asma, pneumonias de repetição e alguns episódios de furunculose ao longo da vida. Na investigação clínica FAN, sorologias para HIV, baciloscopias do escarro, cultura do escarro para fungos e para tuberculose foram negativos. As imunoglobulinas séricas mostraram diminuição persistente de IgA, IgM e IgG. Os demais exames imunológicos foram normais: complemento total, etapa da ingestão da fagocitose por neutrófilos e por fagócitos mononucleares e teste do nitroblue tetrazolium. O diagnóstico de imunodeficiência comum variável foi estabelecido e indicado

reposição de imunoglobulina humana: 600 mg/Kg, com melhora clínica, laboratorial e radiológica. Dois meses após a internação, a paciente recebeu alta hospitalar, passando a ser acompanhada nos ambulatórios de Pneumologia, Clínica Médica e, Alergia e Imunodeficiências, continuando a reposição mensal de imunoglobulina humana.

Descritores: Imunidade, Imunodeficiências primárias, Imunodeficiência comum variável, Bronquiectasia

Abstract

Primary Immunodeficiencies are characterized by involvement of one or more sectors of the immune response, resulting in reduced protection, increased infections, and in some cases higher incidence of autoimmune and neoplastic diseases. We report the case of a woman, black, 27 years old, who sought medical attention for productive cough, fever and dyspnea for 7 days. Stay in a hospital a month ago, for five days, to treat pneumonia. Chest x-ray was visualized right pleural effusion and pneumonic infiltrate in the lower 2/3 of the left lung. Antibiotic therapy was started for the pulmonary area coverage. The thoracentesis diagnosed empyema and was nominated chest drainage. Chest CT scan showed ground glass in the left lung and diffuse bronchiectasis by lung parenchyma. In its previous history the patient reported asthma, recurrent pneumonia and some episodes of furunculosis lifelong. In clinical research FAN, serology for HIV, sputum smear, sputum culture for fungi and tuberculosis were negative. Serum immunoglobulins showed persistent decrease of IgA, IgM and IgG. The other immunological tests were normal: full complement, process of ingestion of phagocytosis by neutrophils and mononuclear phagocytes and test nitroblue tetrazolium. The diagnosed of common variable immunodeficiency has been established and indicated spare human immunoglobulin: 600 mg / kg, with clinical, laboratory and radiological improvement. Two months after admission, the patient was discharged, starting to be accompanied in the clinics of Pulmonology, Internal Medicine and Allergy and Immunodeficiencies, continuing the monthly replacement of human immunoglobulin.

Keywords: Immunity, Primary immunodeficiencies, Common variable immunodeficiency disorder, Bronchiectasis

1. Médico Residente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Medicina – Clínica Médica

2. Médico Assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Medicina – Área II

3. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Clínica Médica

4. Professora Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Patológicas

Trabalho realizado: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Endereço para correspondência: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Ciências Patológicas. Wilma Carvalho Neves Forte. Rua Cesário Motta Jr., 112 – Vila Buarque, 01221-900 – São Paulo – SP – Brasil / Tel: 3367-7714. Email: wilmanevesforte@yahoo.com.br

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar

Introdução

As Imunodeficiências Primárias (IDPs) são caracterizadas pelo comprometimento de um ou mais setores da resposta imunológica, resultando em menor defesa, aumento de infecções e, em certos casos, maior incidência de doenças autoimunes e neoplásicas⁽¹⁾. São manifestações heterogêneas, que surgem por defeitos genéticos do sistema imunológico e do seu desenvolvimento. Não são tão raras, sendo algumas delas mais frequentes do que certas doenças já detectadas pelo teste do pezinho.

A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é a IDP grave mais prevalente. É caracterizada por diminuição de IgG e IgA e/ou IgM, diminuição de anticorpos específicos, após excluídas outras causas de hipogamaglobulinemia⁽¹⁻²⁾. A incidência de ICV é semelhante nos dois gêneros, com distribuição esporádica ou familiar, podendo se manifestar em qualquer época da vida, mas geralmente em adolescentes e adultos jovens. As características mais marcantes desta doença são a hipogamaglobulinemia associada a infecções frequentes, principalmente por bactérias encapsuladas e resposta deficitária a protocolos de imunização⁽³⁻⁵⁾.

Descrição do Caso

Mulher, negra, 27 anos, doméstica, foi admitida em Pronto Socorro de hospital terciário com quadro de tosse produtiva, febre e dispneia há 7 dias. Referia internação há um mês, por cinco dias, em outro serviço, por pneumonia. Na história clínica, referia asma, pneumonias de repetição, raros episódios de furunculose ao longo da vida, com aumento de frequência nos últimos 5 anos, após o nascimento do seu primeiro filho. Estava sendo acompanhado em outro serviço, onde foi realizada tomografia de tórax (TC de tórax), com diagnóstico de bronquiectasias.

Ao exame inicial apresentava-se febril, taquidispnéica, oximetria digital com saturação de 84% em ar ambiente, 120 batimentos cardíacos por minuto, pressão arterial de 90x60 mmHg. A imagem radiológica de tórax mostrou derrame pleural à direita e infiltrado pneumônico em terço médio e lobo inferior de hemitórax esquerdo (Figura 1). Iniciou-se antibioticoterapia para foco pulmonar; foi feita toracocentese com diagnóstico de empiema e indicação de drenagem torácica a direita. A TC de tórax da internação é mostrada na Figura 2. As imunoglobulinas (Igs) séricas mostraram diminuição persistente de IgA, IgM e IgG, com diminuição de anticorpos específicos. Os demais exames imunológicos foram normais: complemento total (CH50), etapa da ingestão da fagocitose por neutrófilos e por fagócitos mononucleares e teste do nitroblue tetrazolium (NBT). Os exames para função

tireoidiana, antitireoglobulina e antitireoperoxidase mostraram-se normais, afastando-se a possibilidade de tireoidite autoimune.

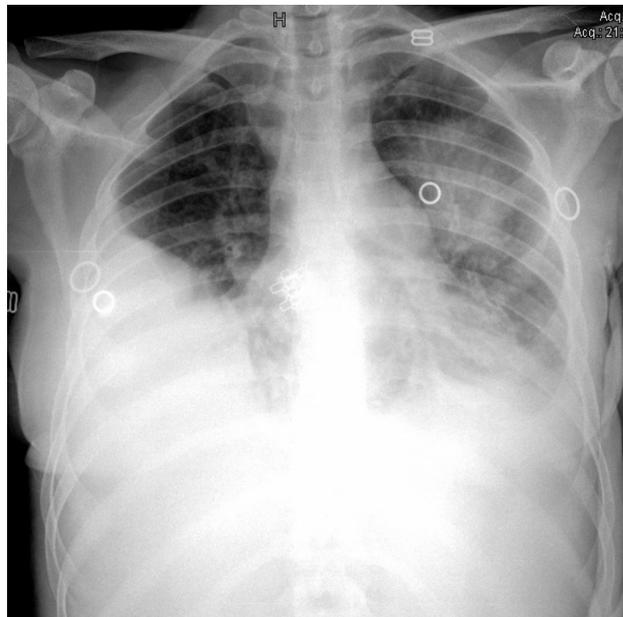


Figura 1 - Radiografia de tórax da admissão hospitalar, demonstrando derrame pleural à direita e infiltrado difuso em parênquima pulmonar nos terços médio e inferior de hemitórax esquerdo.



Figura 2 - TC de tórax mostrando presença de bronquiectasias difusas por todo o parênquima pulmonar bilateral, além de infiltrado pneumônico nos 2/3 inferiores do pulmão esquerdo.

Foi então feito diagnóstico de ICV e indicado reposição de imunoglobulina humana, endovenosa: 600 mg/Kg, com melhora clínica, laboratorial e radiológica. Dois meses após a internação, a paciente

recebeu alta hospitalar, passando a ser acompanhada nos ambulatórios de Pneumologia, Clínica Médica e Alergia e Imunodeficiências para continuar a reposição mensal de imunoglobulina humana.

Discussão

As pneumonias de repetição apresentadas ao longo da vida estão associadas ao aparecimento das bronquiectasias e fazem parte do quadro clínico principal da ICV. Entre as IDPs, a ICV é a segunda mais comum, apesar de se acreditar que seu diagnóstico seja subestimado. Sua incidência é descrita entre 1:10.000 a 1:50.000, sendo mais frequente entre caucasianos⁽⁶⁻⁸⁾.

As bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, são combatidas por anticorpos antipolissacarídeos, contidos na subclasse IgG2. Na falta de tais imunoglobulinas, como acontece na ICV, o paciente apresenta infecções sinopulmonares, em especial pneumonias, bronquites, sinusites e otites, causadas por microrganismos encapsulados ou por bactérias atípicas como algumas espécies do gênero *Mycoplasma*⁽⁹⁾. Muitas vezes os pacientes apresentam quadros de amigdalites, otites e giardíase na infância, facilitados pela deficiência de IgA, e, quando adolescentes ou adultos jovens, passam a ter pneumonias de repetição, características da deficiência de IgG, sugerindo que a ICV possa se manifestar como uma evolução da deficiência de IgA⁽¹⁰⁾.

A paciente em questão havia sido imunizada contra hepatite B conforme preconizado, recebendo as três doses de vacina. Apesar disso, apresentava anti-HbS não reagente, isto é, teve deficiência da produção de anticorpos proteicos específicos, que é uma das características da ICV⁽²⁾. Há também deficiência de anticorpos antipolissacarídeos, tendo-se que levar em consideração a vacinação antipneumocócica do paciente.

Pacientes com ICV podem apresentar número normal ou reduzido de linfócitos B. Entretanto, alguns destes linfócitos não têm capacidade para se diferenciar em células produtoras de anticorpos (plasmócitos), ou não atuam como células apresentadoras de antígenos para linfócitos T auxiliares, ou não recebem cooperação suficiente de linfócitos T auxiliares, devido a problemas intrínsecos destas células. Tais fatos prejudicam a resposta às imunizações e às infecções^(5,11-12). Estas alterações provavelmente são devidas a alterações da expressão de moléculas de superfície em linfócitos B e/ou T, da atividade enzimática intracelular ou do aumento da apoptose. A paciente em questão apresentou à citometria de fluxo redução do número de linfócitos T CD4 (300 células/ μ L) e valor aumentado para a subclasse T CD8 (690 células/ μ L), alterando a relação CD4/CD8 que foi de 0,4. Tal fato sugere a

falta de cooperação de linfócitos T auxiliares (CD4) para linfócitos B. É frequente a inversão da relação CD4/CD8 em ICV, determinada por diminuição de CD4 e por aumento de causa não bem esclarecida de CD8. Tal inversão pode levar à confusão inicial com infecção por HIV, uma vez que nesses casos também pode haver quadros pulmonares graves.

O diagnóstico da ICV é geralmente tardio, já havendo complicações pulmonares crônicas com alta prevalência (27% a 34,2%) no momento em que se diagnostica a doença⁽¹³⁻¹⁴⁾.

As bronquiectasias são as complicações clínicas mais frequentes de ICV. São dilatações irreversíveis de brônquios de médio e grande calibre, geralmente decorrentes de infecções pulmonares de repetição. São encontradas em exames de imagem de pacientes com ICV e quando presentes pioram a qualidade de vida dos pacientes na medida em que podem cursar com tosse produtiva, dispneia, chiado e exacerbações infecciosas. Um estudo realizado no Brasil encontrou prevalência de 43% de bronquiectasias na avaliação de TC de tórax de pacientes com ICV⁽¹⁵⁾. No entanto, além da ICV, outras doenças podem cursar com bronquiectasias: tuberculose, aspergilose, fibrose cística, deficiência de 1-antitripsina, síndrome da imunodeficiência adquirida, neoplasias, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, dentre outras.

A terapia de reposição de imunoglobulina humana, combinada ao tratamento das infecções (quando presentes) é o tratamento de escolha para pacientes com ICV. As preparações de imunoglobulina contêm anticorpos neutralizantes contra uma grande variedade de bactérias e vírus, refletindo a memória imunológica dos doadores, e deve ser administradas a cada 3 ou 4 semanas. Esta terapia reduz a incidência de infecções respiratórias, o uso de antibióticos, bem como as taxas de hospitalização, repercutindo nas taxas de morbimortalidade⁽¹⁶⁾.

Acreditamos que a ICV deva ser bem conhecida por profissionais que atuam com clínica médica e pneumologia. É uma doença que muitas vezes se manifesta na vida adulta e que deve ser diagnosticada precocemente para que haja rápida instituição terapêutica, gerando menor morbidade, melhorando a qualidade de vida e, provavelmente aumentando o tempo de vida desses pacientes.

Comentários finais

O presente relato mostra que a ICV pode se manifestar na vida adulta, principalmente com pneumonias de repetição, que podem levar a sequelas pulmonares como bronquiectasias. É necessário que os profissionais da saúde estejam atentos à hipótese diagnóstica desta IDP para que possa ser feito o tratamento com

reposição de imunoglobulina humana e evitar mais episódios de pneumonias e complicações pulmonares.

Referências Bibliográficas

1. Forte WCN. Imunodeficiências primárias. In: Forte WCN. Imunologia do básico ao aplicado. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.221-47.
2. European Society for Immunodeficiencies. Clinical diagnostic criteria for FID. [on line]. Geneva: European Society of Immunodeficiencies; 2015. Available from: <http://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q5> [March 10, 2015]
3. Grupo Brasileiro de Imunodeficiências Primárias (BRAGID). Os dez sinais de alerta para Imunodeficiências Primárias em adultos. [on line] Brasil: Grupo de Estudo de Imunodeficiências Primárias da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia; 2015. Disponível em: <http://www.imunopediatria.org.br/download/10sinais.pdf> [27 ago 2015]
4. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol. 1989; 9:22-33.
5. WHO Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO Scientific Group. Clin Exp Immunol. 1997; 109(suppl.1):1-28.
6. Rosen FS, Eibl M, Roifman C, Fisher A, Volanakis J, Aiuti F, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol. 1999; 118(suppl.1):1-28.
7. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol. 1999;92:34-48.
8. Roxo Junior P. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. J Bras Pneumol. 2009; 35:1008-17.
9. Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, Lavi S, Quinn P, Gelfand EW. Increased susceptibility to *Mycoplasma* infection in patients with hypogammaglobulinemia. Am J Med. 1986; 80:590-4.
10. Forte WCN, Carvalho Jr FF, Damasceno N, Perez FGV, Gonzales CCL, Mastroti RA. Evolution of IgA deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency Alergol Immunopathol. 2000;28:18-20.
11. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic Criteria for the Primary Immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol. 1999;93:190-7.
12. Denz A, Eibel H, Illges H, Kienzle G, Schlesier M, Peter HH. Impaired up-regulation of CD86 in B cells of "type A" common variable immunodeficiency patients. Eur J Immunol. 2000; 30:1069-77.
13. Errante PR, Condino-Neto A. Imunodeficiência comum variável: revisão da literatura. Rev Bras Alergia Imunopatol. 2008; 31:10-8.
14. Roxo Junior P. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. J Bras Pneumol. 2009; 35:1008-17.
15. Agondi Leite RC. Avaliação da função pulmonar e investigação da asma alérgica em pacientes com imunodeficiência comum variável. Tese [Doutorado] São Paulo: São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2008.
16. Buse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109:1001-4.

Trabalho recebido: 10/04/2015

Trabalho aprovado: 08/09/2015