

Boa evolução da forma granulomatosa de Imunodeficiência Comum Variável

Good evolution of granulomatous form of the common variable immunodeficiency

Vivian A. G. Cunha¹, Caio C. S. Moises¹, Vinicius A. Naves¹, Patrícia Cristina L. Dionigi², Maria da Conceição S. de Menezes², Wilma Carvalho N. Forte³

Resumo

Objetivo: Descrever um caso de forma granulomatosa da imunodeficiência comum variável (ICV) enfatizando a boa evolução da doença granulomatosa durante o acompanhamento em longo prazo.

Descrição do caso: Paciente do gênero feminino, atualmente com 26 anos. Apresentava história de otites e amigdalites desde os seis meses e pneumonias desde os três anos de idade. Aos cinco anos foi levada a serviço especializado: apresentava-se desnutrida e com baço palpável a 9 cm e fígado a 2 cm. A investigação laboratorial iniciada nessa ocasião mostrou deficiência de IgG, IgA, IgM séricas, ausência de isohemaglutininas, linfócitos B, T, CD4+ e CD8+ normais. A biópsia hepática revelou doença granulomatosa. Foi então diagnosticada forma granulomatosa da ICV. A paciente foi submetida ao tratamento da imunodeficiência sendo indicado esteroide para a doença granulomatosa. O acompanhamento mensal da paciente durante 21 anos mostrou boa evolução, com regressão da hepatoesplenomegalia e preservação da função hepática.

Discussão: A ICV é uma deficiência primária predominantemente de anticorpos, em que há pneumonias de repetição e cujo tratamento principal é a reposição de gamaglobulina. A forma granulomatosa hepática da ICV é rara, mas deve ter diagnóstico precoce, na tentativa de preservar a função hepática. No presente caso, durante os 21 anos de acompanhamento, houve boa evolução da forma granulomatosa da imunodeficiência com o uso de baixas doses de esteroides.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(2):78-81: Imunodeficiência primária, imunodeficiência comum variável.

Abstract

Objective: To describe a case of granulomatous form of common variable immunodeficiency (CVID) with good progress during a long-term monitoring.

Case report: Female patient, now 26. She had a history of ear infections and tonsillitis since she was six months and pneumonia as from the age of three years. At the age of five years she was taken to a specialized service: the patient was malnourished and with 9 cms palpable spleen and 2 cms liver. Laboratory investigation initiated at that time showed deficiency of IgG, IgA, IgM serum, absence of isohemagglutinins, and normal B, T, CD4+ and CD8+ lymphocytes. The liver biopsy revealed granulomatous disease. It was then diagnosed as granulomatous CVID. The patient was submitted to immunodeficiency treatment and steroid was indicated for the granulomatous disease. The patient's monthly monitoring during 21 years showed good outcome, with regression of hepatosplenomegaly and preservation of liver function.

Discussion: CVID is predominantly a primary deficiency of antibodies, in which there is recurrent pneumonias and the main treatment recommended is the replacement of gammaglobulin. The granulomatous form of CVID is rare, nevertheless it must be diagnosed early so that the liver function can be preserved. In this 21-year-monitoring case there has been a good evolution of the granulomatous form of immunodeficiency with low doses of steroids.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(2):78-81: Primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency (CVID).

Introdução

A imunodeficiência comum variável (ICV) é um grupo heterogêneo de distúrbios imunológicos na qual os linfócitos bursa-equivalentes (B) produzem quantidades reduzidas de imunoglobulinas¹⁻³. É uma imunodeficiência predominantemente de anticorpos, segundo a classificação da OMS⁴. A

European Society Immunodeficiencies considera o diagnóstico de ICV provável quando há diminuição de IgG (abaixo de dois desvios-padrão para a idade) e acentuada redução de IgA e/ou IgM; considera como diagnóstico possível quando há diminuição dos três isotipos de imunoglobulinas (abaixo

1. Disciplina de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (ISCMSP).
2. Assistentes do Setor de Alergia e Imunodeficiências, Departamento de Pediatria, ISCMSP.
3. Professora Titular da Disciplina de Imunologia, Departamento de Ciências Patológicas, Faculdade de Ciências Médicas, ISCMSP. Responsável pelo Setor de Alergia e Imunodeficiências, Departamento de Pediatria, ISCMSP.

Artigo submetido em 21.12.2011, aceito em 02.04.2012.

de dois desvios-padrão); em todos os casos o paciente apresenta ausência de isohemaglutininas. O diagnóstico deve ser feito acima dos dois anos de idade e sempre após exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemias⁵.

Geralmente o número de linfócitos bursa-equivalentes (B) é preservado ou pouco diminuído. Mais da metade dos portadores apresenta alterações significativas nos linfócitos timo-dependentes (T), com diminuição da resposta proliferativa a mitógenos e antígenos, produção reduzida ou desregulação de citocinas, como de interleucinas 2, 4 e 5 e interferon-gama⁶⁻⁸. A ICV deve ser diferenciada de outras causas de imunodeficiências primárias, em especial de agamaglobulinemia ligada ao X e de síndrome de hiper-IgM^{2,3,9}.

A ICV é a segunda imunodeficiência primária mais frequente¹⁰, acometendo entre 1:25.000 a 1:200.000 em diferentes relatos^{1-3,7,11}. A doença é rara entre os asiáticos, sendo estimada em um para cada dois milhões de habitantes no Japão⁹.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar as alterações imunológicas na ICV: defeito intrínseco de células B; função deficiente de T auxiliares; deficiências de citocinas; alterações da interação entre células T e B, como as determinadas por falta de expressão de ICOS (*inducible costimulatory molecule*)^{12,13}, de TACI (*transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor*)¹⁴ ou de BAFF-R (*B-cell activating factor receptor*)¹⁵. Essas anormalidades refletem a ideia de que diferentes genes são responsáveis pelas alterações imunológicas na ICV^{15,18,19}.

As manifestações clínicas da ICV são diversas^{1,5,9,11,20}, sendo as mais frequentes as infecções bacterianas de repetição^{2,16}. O quadro pode ter início com otites, sinusites, amigdalites, parasitoses intestinais. As infecções pulmonares por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* ocorrem em até 73% dos casos^{1,11,16,21}. Há maior incidência de doenças autoimunes (22% a 48%)^{1,16,17,22,23}, de doenças linfoproliferativas malignas, as quais envolvem principalmente o trato gastrointestinal e os tecidos linfóides (11% a 16%)¹⁶; pode ainda haver formação de granulomas em diferentes locais^{1,2,16,22}.

O tratamento da ICV é através da reposição de gamaglobulina humana para prevenir as pneumonias por bactérias encapsuladas, resultantes da diminuição de anticorpos IgG antipolissacarídeos^{2,3,24,25}, além de antibióticos frente a infecções.

Os granulomas na ICV ocorrem principalmente em baço, fígado, pulmões e pele. Apresentam-se sob a forma não caseosa, com diferentes morfologias, como bem formados, com células epitelioides e gigantes não necrotizadas. Trata-se da forma granulomatosa ou sarcoídea da ICV^{1,2,21}. A associação entre ICV e sarcoidose ainda não está bem elucidada, sendo necessários mais estudos^{2,11,20}. A sarcoidose isolada é uma doença multissistêmica crônica, caracterizada por granulomas epiteliais não-caseosos, geralmente com imunidade celular diminuída e processo linfocítico por aumento de linfócitos T auxiliares nos órgãos afetados²⁴. Na ICV é descrita, assim como na sarcoidose isolada, aumento da atividade de linfócitos T-citotóxicos e diminuição da função de T auxiliares, com predomínio da resposta Th1 em relação

a Th2. Tais dados sugerem uma conexão entre a sarcoidose isolada e a ICV²⁶⁻²⁸.

Descrição do caso

CR, gênero feminino, branca, natural e procedente de São Paulo, Brasil, atualmente com 26 anos. Aos cinco anos de idade quando iniciou o acompanhamento apresentava história de otites e amigdalites de repetição desde os seis meses de idade; sinusites de repetição (cerca de seis por ano) e pneumonias (oito) desde os três anos de idade, com necessidade de internações e uso de vários antibióticos; dor abdominal, não acompanhada de febre. Sem história positiva para imunodeficiência familiar. Ao exame físico apresentava-se desnutrida, com mucosas descoradas, adenomegalia cervical, amígdalas hipertrofiadas, baço palpável a 9 cm do rebordo costal esquerdo e fígado a 2 cm do direito, sem outras alterações aparentes.

Os exames imunológicos mostraram diminuição significativa das imunoglobulinas séricas aos valores esperados para a faixa etária. Apresentava deficiência de IgA (< 0,7 mg/dL), de IgM (18 mg/dL) e de IgG (277 mg/dL); diminuição da subclasse de IgG1 (277 mg/dL) e ausência de IgG2, 3 e 4; ausência de isohemaglutininas; valores normais de linfócitos CD19+, CD3+, CD4+ e CD8+; valores normais para atividade quimiotática e fagocitária por fagócitos neutrofílicos e mononucleares; complemento total e componentes C3 e C4 normais. Os exames laboratoriais para função hepática mostraram-se normais. A ultrassonografia confirmou hepatoesplenomegalia sendo realizada biópsia hepática que revelou granuloma não caseoso circundado por linfócitos. Foi diagnosticada forma granulomatosa de ICV.

Após o diagnóstico de ICV foi indicada reposição de gamaglobulina (500 mg/kg a cada quatro semanas). Foi orientada higiene pessoal, acompanhamento odontológico e evitar ingestão de alimentos crus.

Tendo em vista o diagnóstico da forma granulomatosa foi introduzido esteroide sistêmico: 1 mg/kg de prednisona, havendo acentuada diminuição da hepatoesplenomegalia. A dose foi então reduzida gradualmente, durante o período de um ano, até uma dose mínima de 15 mg/dia de deflazacort. Em diferentes tentativas de retirada do esteroide apresentou rápido aumento do baço, o qual diminuía com a reintrodução do medicamento. Não apresentou alterações de peso, estatura, pressão arterial e ocular, catarata ou osteoporose, tendo acompanhamento mensal.

Não apresenta bronquiectasias ou outras complicações pulmonares, acompanhadas por tomografias; não apresenta tosse crônica; os exames sobre a função hepática mantêm-se normais. Durante os 21 anos de acompanhamento a paciente está evoluindo bem, apresentando apenas infecções sinusais esporádicas. Atualmente encontra-se bem e continua sendo acompanhada.

Discussão

Após o diagnóstico de ICV foi indicado o tratamento de escolha para tal deficiência, que é a reposição com gamaglo-

bulina humana²⁹. Os anticorpos antipolissacarídeos, contidos na subclasse IgG2 da gamaglobulina, revestem microrganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Tais bactérias assim revestidas podem ser fagocitadas³⁰. Estas bactérias são os principais agentes etiológicos de pneumonias. Após o tratamento ao longo da vida, com reposição de gamaglobulina humana, a cada três ou quatro semanas, o paciente deixa de ter pneumonias ou tem com menor frequência processos pneumônicos³¹.

Os trabalhos indicam que as complicações respiratórias são responsáveis por um terço da mortalidade tardia na ICV^{3,9}. A contagem de linfócitos B memória na ICV pode estar relacionada a quadros graves respiratórios (broquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica) e intestinais (distúrbios absortivos); assim, a incidência de tais complicações parece ser maior em pacientes estratificados nos grupos com contagem muito baixa ou nula de linfócitos B memória³².

A paciente do presente relato iniciou infecções de repetição em vias aéreas superiores a partir dos seis meses de vida. Amigdalites e sinusites sugerem deficiência de IgA, imunoglobulina protetora de mucosas. É muito provável que, aos seis meses, já pudesse ser observada a possível diminuição de IgA. Entretanto, a deficiência de IgA é feita quando IgA < 7 mg/dL em crianças acima de quatro anos, pois abaixo dessa idade, a diminuição possa ser por imaturidade fisiológica. As pneumonias, que se repetiram na paciente a partir dos três anos, refletem possível diminuição de anticorpos antipolissacarídeos, contidos em IgG.

A literatura mostra que a deficiência de IgA pode ser seguida por deficiência de IgG e de ICV^{2,7}. É aceito que a deficiência de IgA e a ICV sejam polos de uma mesma doença: ambas podem ter deficiência de TACI^{2,33}.

A paciente foi encaminhada a serviço especializado aos cinco anos de idade, quando foi feito o diagnóstico de ICV, apesar de apresentar manifestações clínicas desde os seis meses. O diagnóstico foi baseado em especial no quadro clínico de infecções bacterianas de repetição, por apresentar deficiência das três classes de imunoglobulinas (com diminuição abaixo de dois desvio-padrão), ausência de isohemaglutininas, contagem normal de linfócitos CD19+ (B), CD3+ (T totais), CD4+ (T auxiliares), CD8+ (T citotóxicos), e exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia⁵. O diagnóstico diferencial do presente caso com Agamaglobulinemia ligada ao X ou Síndrome de Bruton ou Deficiência de Btk (*Bruton tyrosine kinase*) foi feito por ser paciente do gênero feminino e por apresentar adenoessplenomegalia, dados não presentes na agamaglobulinemia, uma vez que esta é de herança ligada ao X e não apresenta aumento de órgãos linfoides periféricos por falta de linfócitos B^{2,3,9}.

A literatura refere que a ICV acomete pacientes em qualquer fase da vida, em especial adultos jovens¹. Estudos observam que há um atraso no diagnóstico da doença, variando de seis anos para homens, cinco anos para mulheres e dois anos e meio para crianças^{1,3}. No presente caso, o diagnóstico foi feito aos cinco anos de idade, o que, com certeza, contribuiu para uma melhor evolução da paciente, não apresentando complicações pulmonares até o momento.

A paciente apresentava hepatomegalia persistente, sendo necessária a biopsia hepática, cujo resultado indicou a forma granulomatosa ou sarcoídea de ICV. É descrito que tais granulomas possam ter como causa uma resposta imunológica desregulada frente a agente infeccioso. A hipótese é que haja uma proliferação deficiente de células T, resultando em reação granulomatosa generalizada^{11,20,32}. A paciente não desenvolveu doença autoimune, mas é descrito que a forma sarcoídea da ICV é mais frequente em associação a doenças autoimunes¹⁶.

Apenas cerca de quarenta casos da forma granulomatosa de ICV foram descritos até o momento, sendo ainda mais raro o acompanhamento em longo prazo e a boa evolução de tais pacientes^{11,22,23}. Nos casos descritos, a granulomatose consistiu principalmente de linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia^{1,24}, mas pode haver acometimento de pele, medula óssea, rins, trato gastrointestinal e cérebro^{1,2,16,20}.

Na paciente estudada foi introduzido esteroide sistêmico na tentativa de controle da forma sarcoídea da doença^{1,18,25}. Houve regressão do aumento do baço e do fígado, assim como a função hepática mostrou-se preservada, sugerindo controle da doença granulomatosa. É possível que tenha ocorrido uma diminuição da proliferação descontrolada local de linfócitos T. É provável que não tenha ocorrido aparecimento de efeitos adversos do esteroide por ser prescrita a menor dose possível e sempre com acompanhamento clínico e laboratorial.

Nenhum estudo de caso-controle foi realizado para definir o tratamento mais eficaz da forma granulomatosa de ICV. Estudos relatam que esteroides podem levar à remissão clínica da forma granulomatosa hepática de imunodeficiência^{34,35}, assim como preservar as funções pulmonares e hepáticas de tais formas^{1,35}. O uso isolado de esteroides na ICV representa um risco para infecções, pois não melhora o estado de células B²⁰.

A importância do presente relato consiste na boa evolução da paciente com forma sarcoídea da ICV e a importância do acompanhamento continuado de tais pacientes, na tentativa de proporcionar uma melhor qualidade de vida e um melhor prognóstico.

Concluimos que a paciente portadora de forma granulomatosa de imunodeficiência comum variável apresentou boa evolução com o uso de baixas doses de esteroide para o controle da doença sarcoídea da deficiência.

Referências

1. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116:7-15.
2. Blanco-Quirós A, Solís-Sánchez P, Garrote-Adrados JA, Arranz-Sanz E. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34(6):263-75.
3. Llobet MP, Bertrán JM, Español T. Inmunodeficiencia común variable en la edad pediátrica. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30(1):42-6.
4. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008;372(9637):489-502.

5. European Society of Immunodeficiencies. Disponível em: <http://www.esid.org>. Acessado em 31 de janeiro de 2012.
6. Rezaei N, Aghamohammadi A, Kardar G, Nourizadeh M, Pourpak Z. T- Helper 1 and 2 cytokine assay in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(6):449-53.
7. Forte WCN, Carvalho Jr FF, Damaceno N, Perez FGV, Lopes CG, Mastrote RA. Evolution of IgA deficiency to IgG subclass deficiency and common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:18-20.
8. Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:421-9.
9. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Ciênc* 2004;76(4):707-26.
10. Agondi RC, Toledo-Barros M, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Pneumopatias em pacientes com imunodeficiência comum variável. *Rev bras alerg imunopatol* 2009;32(3):84-8.
11. Modrzewska K, Wiatr E, Langfort R, Oniszh K, Roszkowski-Sliz K. Common variable immunodeficiency in a patient with suspected sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2009;77(1):91-6.
12. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Dräger R, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003;4(3):261-8.
13. Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, Skrabl-Baumgartner A, Schwinger W, van der BM, et al. Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood* 2006;107:3045.
14. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005;37(8):820-8.
15. Spadaro G, D'Orio C, Genovese A, Galeotafiore A, D'Ambrosio C, Di Giovanni S, et al. Proteomic analysis of sera from common variable immunodeficiency patients undergoing replacement intravenous immunoglobulin therapy. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:706746.
16. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:581-91.
17. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;1:139-43.
18. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):S525-53.
19. Knight AK, Radigan L, Marron T, Langs A, Zhang L, Cunningham-Rundles C. High serum levels of BAFF, APRIL and TACI in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2007;124(2):182-9.
20. Mrusek S, Marx A, Kümmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Enders A, Riede U-N, et al. Development of granulomatous common variable immunodeficiency subsequent to infection with *Toxoplasma gondii*. *Clin Exp Immunol* 2004;137(3):578-83.
21. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Rezaei N, Kalantari N, Tamizifar B, Cheraghi T, et al. Cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency: case report and review of literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18(2):107-13.
22. Moise A, Nedelcu FD, Toader MA, Sora SM, Tica A, Ferastraoraru DE, et al. Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte. *J Med Life* 2010;3(1):60-3.
23. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008;28(1):S42-5.
24. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997;127(8):1613-7.
25. García JM, Español T, Gurbindo MAD, Casas CC. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35(5):184-92.
26. Kawakami K, Owan I, Kaneshima H, Saito A. Type 1-like helper T cell lines responsive to autologous peripheral blood monocytes established from two patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1995;12:111-7.
27. Drent M, Grutters JC, Mulder PG, van Velzen-Blad H, Wouters EF, van den Bosch JM. Is the different T helper cell activity in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis also reflected by the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997;14:31-8.
28. Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW. Th1 and Th2 responses regulate experimental lung granuloma development. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:120-8.
29. I Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. *Rev bras alerg imunopatol* 2010;33:104-16.
30. Forte WCN. Resposta imunológica a agentes infecciosos. In: Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado*. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. 2007.p.343-57.
31. Costa-Carvalho BT, Wandalsen GF, Pulici G, Aranda CS, Solé D. Pulmonary complications in patients with antibody deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39(3):128-32.
32. Ameratunga R, Becroft DM, Hunter W. The simultaneous presentation of sarcoidosis and common variable immune deficiency. *Pathology* 2000;32(4):280-2.
33. Salzer U, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency: The power of co-stimulation. *Semin Immunol* 2006;18:337-46.
34. Gonzalez-Granado LI. Multiple faces of sarcoidosis mimicking an underlying disease: don't forget immunoglobulin G. *South Med J* 2009;102(12):1281-6.
35. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009;145(6):709-27.

Correspondência:
 Wilma Carvalho Neves Forte
 Disciplina de Imunologia do Departamento de
 Ciências Patológicas da Santa Casa de São Paulo
 Rua Cesário Motta Jr, 112
 CEP 012210-20 - São Paulo, SP