

## Impacto do tratamento com imunoglobulina humana intravenosa no número de pneumonias em pacientes com deficiência de anticorpo

*Efficacy of immunoglobulin therapy in reducing pneumonia in patients with antibody deficiencies*

Fernanda A. Nobre<sup>1</sup>, Isabela G. S. Gonzalez<sup>1</sup>, Karina M. Melo<sup>2</sup>, Ellen O. Dantas<sup>2</sup>,  
Tatiana C. Lawrence<sup>2</sup>, Victor Nudelman<sup>3</sup>, Beatriz T. Costa-Carvalho<sup>4</sup>

### Resumo

A imunodeficiência comum variável (ICV) e a agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) são imunodeficiências primárias caracterizadas por deficiência de anticorpos e susceptibilidade aumentada a infecções, sendo a pneumonia a infecção mais frequente. Esses pacientes são tratados com infusões regulares de imunoglobulina intravenosa (IGIV).

**Objetivo:** Avaliar a frequência de pneumonias e o impacto do tratamento com IGIV em 25 pacientes com ICV ou ALX.

**Métodos:** Análise retrospectiva dos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico confirmado de ICV ou ALX, em tratamento regular com IGIV.

**Resultados:** Analisamos 25 pacientes (18 com ICV e 7 com ALX; 14 homens e 11 mulheres; média de idade atual de 18 anos). A média de idade ao início dos sintomas foi de 5,7 anos e a média de idade ao diagnóstico foi de 11,5 anos. Treze pacientes (52%) apresentaram pneumonia como primeira manifestação da imunodeficiência. A pneumonia foi a infecção mais frequente nesses pacientes antes do diagnóstico – 22 pacientes (88%) tiveram pelo menos um episódio de pneumonia antes do diagnóstico e, desses, 59% tiveram mais do que 5 episódios – antes do diagnóstico houve uma média de 6,2 episódios de pneumonia por paciente. Após início do tratamento com IGIV, 10 pacientes (40%) tiveram algum episódio de pneumonia, com uma média de 1,5 episódio por paciente. Nove pacientes (36%) apresentavam algum tipo de sequela pulmonar antes do diagnóstico da imunodeficiência.

**Conclusão:** O tratamento com IGIV é eficaz na redução dos episódios de pneumonia nesses pacientes. O diagnóstico e tratamento precoces são de extrema importância.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(1):25-29:* Síndromes de imunodeficiência, agamaglobulinemia, imunodeficiência comum variável, imunoglobulinas intravenosas, pneumonia.

### Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) and X-linked agamaglobulinemia (XLA) are primary immune disorders characterized by antibody deficiency and increased susceptibility to infections, especially pneumonia. Replacement therapy with intravenous immunoglobulin (IVIG) is the standard treatment.

**Objective:** To assess the frequency of pneumonia in 25 patients with CVID or XLA and the effectiveness of intravenous immunoglobulin replacement therapy in these patients. Methods: a descriptive study, based on a retrospective analysis of medical records from 25 patients with diagnosis of CVID or XLA treated with IVIG.

**Results:** A total of 25 patients were studied (18 with CVID and 7 with XLA; 14 male and 11 female; mean current age, 18 years). The mean age of onset of symptoms was 5.7 years and the mean age of diagnosis was 11.5 years. Pneumonia was the most common primary clinical presentation (13 patients – 52%). Twenty-two (88%) of the 25 patients had pneumonia at least once before diagnosis and 13 out of 22 of these patients had more than 5 episodes. Pre-diagnosis patients had an average of 6.2 episodes of pneumonia. After treatment with IVIG, ten patients (40%) had pneumonia – with an average of 1.5 episode of pneumonia per patient.

**Conclusion:** IVIG treatment provides a remarkable reduction in pneumonia in these patients. Early diagnosis and treatment is mandatory for a positive prognosis.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(1):25-29:* Immunologic deficiency syndromes, agamaglobulinemia, common variable immunodeficiency, immunoglobulins, intravenous, pneumonia.

1. Mestranda da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
2. Mestre em Pediatria, UNIFESP.
3. Pesquisador Associado da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia Pediátrica, UNIFESP.
4. Professora Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, UNIFESP.

Artigo submetido em 02.08.2011, aceito em 13.01.2012.

## Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP) são doenças hereditárias causadas por defeitos de um ou mais componentes do sistema imunológico. Mais de 150 IDP já foram descritas, sendo que as deficiências de anticorpos compreendem cerca de 50% de todas elas<sup>1</sup>.

A imunodeficiência comum variável (ICV) e a agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) são deficiências de anticorpos, caracterizadas por baixos níveis das imunoglobulinas séricas e prejuízo na produção de anticorpos. Os indivíduos afetados por essas doenças apresentam susceptibilidade aumentada a uma variedade de agentes infecciosos, principalmente bactérias encapsuladas como *S. Pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*<sup>2-4</sup>.

O trato respiratório é o principal sítio de infecção nos pacientes com deficiência de anticorpos e a pneumonia é o tipo de infecção mais frequente. Esses episódios de pneumonia são, em geral graves, com necessidade de antibioticoterapia intravenosa e hospitalização, e são responsáveis pelo desenvolvimento de sequelas pulmonares, como bronquiectasias e fibrose pulmonar<sup>4-6</sup>.

Os pacientes com ICV e ALX são tratados com infusões regulares de imunoglobulina intravenosa (IGIV), que contém basicamente anticorpos da classe IgG contra um grande número de antígenos. O tratamento com IGIV reduz a frequência e gravidade de infecções, com impacto importante na morbidade e mortalidade desses pacientes<sup>6-8</sup>.

Nesse trabalho, analisamos 25 pacientes (18 portadores de ICV e 7 portadores de ALX) em seguimento regular no Ambulatório de Imunologia da UNIFESP. Enfatizamos a frequência de pneumonia nesses pacientes e o impacto do tratamento com IGIV na redução dessa infecção, assim como, a importância do diagnóstico precoce da imunodeficiência

primária em pacientes com infecções respiratórias de repetição.

## Métodos

Vinte e cinco pacientes (14 homens e 11 mulheres), com diagnóstico de ICV ou ALX e idade maior que três anos foram incluídos neste estudo. Os diagnósticos de ICV e ALX foram realizados de acordo com os critérios estabelecidos pelo PAGID/ESID<sup>9</sup> (grupos panamericano e europeu de imunodeficiência, respectivamente). Todos os pacientes são acompanhados na Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica da UNIFESP-EPM desde o diagnóstico e recebem tratamento com imunoglobulina intravenosa na dose de 320 a 710 mg/kg a cada quatro semanas.

O estudo foi realizado através da análise retrospectiva dos prontuários médicos. O diagnóstico de pneumonia foi baseado em evidências clínicas, radiológicas e laboratoriais de infecção do trato respiratório inferior. A presença de alteração estrutural pulmonar crônica foi determinada através de tomografia de tórax.

## Resultados

### Características dos pacientes

Analisamos um total de 25 pacientes, com idade entre 3 e 53 anos (média de 18 anos), sendo 18 com diagnóstico de ICV (7 homens e 11 mulheres) e 7 com ALX.

A média de idade ao início dos sintomas foi de 9,8 anos para os pacientes com ICV e 1,6 anos para os pacientes com ALX e a média de idade ao diagnóstico da imunodeficiência foi de 17,7 anos e 5,4 anos para ICV e ALX, respectivamente. Houve um atraso no diagnóstico de 7,9 anos para ICV e 3,8 anos para ALX (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características clínicas dos pacientes

Características	Todos os pacientes	ICV	ALX
N	25	18	7
Homens/mulheres	14/11	7/11	7/0
Idade atual (anos)*	18 (3 – 53)	21,7 (3 – 53)	14,4 (6 – 28)
Idade ao início dos sintomas (anos)*	5,7 (0 – 37)	9,8 (0 – 37)	1,6 (0 – 3)
Idade ao diagnóstico (anos)*	11,5 (1 – 42)	17,7 (1 – 42)	5,4 (1 – 15)
Atraso no diagnóstico (anos)*	5,8 (0 – 24)	7,9 (0 – 24)	3,8 (0 – 14)
Tratamento com IGIV (anos)*	5,3 (0 – 11)	4,4 (0 – 11)	7,5 (2 – 11)

\* Média e variação.

ICV= imunodeficiência comum variável, ALX= Agamaglobulinemia ligada ao X.

**Tabela 2** - Média dos exames laboratoriais no momento do diagnóstico

	Todos os pacientes	ICV	ALX	Valor de referência†
IgG ao diagnóstico (mg/dL)*	308,8	318,9	283	986
IgA ao diagnóstico (mg/dL)*	31,0	16,8	63	179
IgM ao diagnóstico (mg/dL)*	27,9	32,7	15,3	124
IgG atual (mg/dL)*	681,7	714,3	597,8	986
Linfócitos totais (cels/mm <sup>3</sup> )*	2.697,9	2.651,7	2.816,7	1.900
Cel T CD3+(cels/mm <sup>3</sup> ) *	2.067,7	1.975,2	2.298,9	1.331
Cel T CD4+ (cels/mm <sup>3</sup> ) *	1.030,1	913,7	1.295,9	813
Cel T CD8+ (cels/mm <sup>3</sup> ) *	922,5	910,9	948,8	418
Cel B CD19+(cels/mm <sup>3</sup> ) *	317,1	486,6	11,9	234

\* Média.

† Valores de referência (percentil 50) em população adulta brasileira saudável.

ICV= imunodeficiência comum variável, ALX= Agamaglobulinemia ligado ao X.

A avaliação imunológica ao diagnóstico, assim como o nível atual de IgG são mostrados na Tabela 2. Observamos níveis de todas as classes de imunoglobulinas bem inferiores aos de indivíduos normais nos dois grupos de pacientes, assim como número de linfócitos B bastante reduzido nos pacientes com ALX, o que é uma característica da doença.

Treze pacientes (52%) apresentaram pneumonia como primeira manifestação da imunodeficiência. Onze pacientes (44%) apresentaram outro tipo de infecção como quadro inicial, incluindo: diarreia crônica ou recorrente (n = 4; 16%), sinusite (n = 3; 12%), otite média (n = 2; 8%), sepse (n = 1; 4%), herpes zoster (n = 1; 4%), conjuntivite (n = 1; 4%) e abscesso cerebral (n = 1; 4%). Um paciente apresentou quadro de anemia hemolítica auto-imune como manifestação inicial.

### **Infecções pulmonares antes e após diagnóstico:**

Pneumonia foi a infecção mais frequente nesses pacientes antes do diagnóstico da imunodeficiência (Tabela 3).

Vinte e dois (88%) dos 25 pacientes tiveram pelo menos 1 episódio de pneumonia, antes do diagnóstico da imunodeficiência e início de tratamento com IGIV. Desses 22 pacientes, 4 (18,2%) tiveram apenas 1 episódio de pneumonia antes do tratamento, 1 (4,5%) teve 2 episódios, 2 (9%) tiveram 3 episódios, 2 (9%) tiveram 4 episódios e 13 pacientes (59,1%) tiveram mais do que 5 episódios. Para esses 22 pacientes, houve um total de 137 episódios de pneumonia, antes do início do tratamento, uma média de 6,2 episódios de pneumonia por paciente.

Nove pacientes (36%) apresentavam algum tipo de seqüela pulmonar antes do diagnóstico da imunodeficiência, sendo a maioria bronquiectasias (Tabela 3).

Após início do tratamento com IGIV, 10 (40%) dos 25 pacientes tiveram algum episódio de pneumonia. Desses, apenas 1 paciente não tinha apresentado infecção pulmonar antes do diagnóstico de imunodeficiência. O número total de episódios de pneumonia, após tratamento com IGIV, para esses 10 pacientes foi de 15 episódios (média de 1,5 episódio por paciente). Não houve uma relação direta entre o tempo de tratamento com IGIV e o número de pneumonias. Outros três pacientes apresentaram bronquiectasias após instituição do tratamento com IGIV (Tabela 3).

### **Discussão**

As imunodeficiências primárias cada vez mais têm chamado a atenção de médicos de várias especialidades. Apesar deste crescente interesse, muitos desses pacientes ainda permanecem sem diagnóstico. Estima-se que, nos Estados Unidos, existam pelo menos 500.000 casos de imunodeficiências primárias não diagnosticadas e o impacto econômico que esses pacientes não diagnosticados representam para o sistema de saúde é da ordem de 40 bilhões de dólares anualmente<sup>10</sup>.

Infecções recorrentes do trato respiratório, especialmente pneumonias, estão entre os quadros mais comuns em pacientes com ICV e ALX, com frequente necessidade de antibioticoterapia intravenosa e hospitalização<sup>4-6</sup>.

A literatura aponta que 75 - 84% dos pacientes com ICV e 62 - 82,5% dos pacientes com ALX apresentam pelo menos um episódio de pneumonia antes do diagnóstico, sendo que uma grande proporção desses pacientes apresentam múltiplos episódios<sup>2,6,11-13</sup>. Em nosso estudo também mostramos que a pneumonia foi o tipo de infecção mais frequentemente observada – 88% dos nossos pacientes tiveram pelo menos um

**Tabela 3** - Número total de episódios de cada infecção, para todos os pacientes, antes do diagnóstico e após instituição do tratamento com IGIV

	Antes do diagnóstico			Após instituição do tratamento		
	Total	ICV	ALX	Total	ICV	ALX
Pneumonia	137	102	35	15	12	3
OMA	46	36	10	17	7	10
Diarreia recorrente	134	123	11	91	76	15
Infecções cutâneas	15	13	2	5	1	4
Sepse	2	1	1	0	0	0
Sinusite	95	76	19	157	105	52
Sequela pulmonar	9	8	1	12	10	2

ICV= imunodeficiência comum variável, ALX= Agamaglobulinemia ligado ao X.

episódio de pneumonia antes do diagnóstico e 59% tiveram mais do que cinco episódios. É importante ressaltar que a infecção pulmonar pode ser a única manifestação clínica da imunodeficiência nesses pacientes.

A IGIV foi um grande avanço no tratamento de pacientes com deficiência de anticorpos e sua reposição regular é recomendação bem estabelecida para os pacientes com hipogamaglobulinemia<sup>14</sup>. A avaliação de pacientes com deficiência de anticorpos em tratamento com IGIV tem demonstrado um claro benefício na redução tanto de infecções agudas quanto crônicas, especialmente da pneumonia<sup>6,15,16</sup>. Em estudo progressivo, realizado em 2002, mostrou-se uma redução importante na incidência de pneumonia antes e após instituição do tratamento com IGIV, de 84% para 22% dos pacientes, em 50 pacientes com ICV<sup>6</sup>. Recente metanálise, mostrou uma redução de 27% na incidência de pneumonia para cada aumento de 100 mg/dL no nível de IgG sérica nos pacientes com deficiência de anticorpos<sup>5</sup>. A reposição adequada de IGIV também tem mostrado evitar a progressão da doença pulmonar crônica nos pacientes com ICV<sup>6,8,13,15,16</sup>. Esses e outros estudos, assim com o nosso, independente do meio ambiente ou características genéticas, têm reforçado a melhora clínica destes pacientes após tratamento adequado.

Episódios recorrentes de pneumonia e o próprio processo inflamatório não controlado apresentados pelos pacientes com imunodeficiência primária podem levar à doença pulmonar crônica. Bronquiectasia e espessamento da parede brônquica estão entre as alterações mais frequentes da estrutura pulmonar<sup>13</sup>. Em estudo anterior, realizado em 2010, observou-se uma prevalência de 73% de alterações pulmonares crônicas, em pacientes com ICV<sup>15</sup>. Em nosso serviço constatamos a presença de 53% dos pacientes com algum tipo de sequela pulmonar<sup>4</sup>. A presença de bronquiectasias ao diagnóstico está

relacionada a um pior prognóstico. A presença de sequela pulmonar em mais de 30% dos nossos pacientes no momento do diagnóstico reflete um desconhecimento no diagnóstico e tratamento dessas doenças em nosso meio.

Como as infecções pulmonares são a principal manifestação clínica que leva ao diagnóstico nos pacientes com deficiência de anticorpos e dada a melhora que esses pacientes apresentam com o tratamento adequado, é extremamente importante que profissionais de diferentes especialidades saibam reconhecê-los.

A Fundação Jeffrey Modell orienta, entre outros critérios, que pacientes que apresentarem duas ou mais pneumonias no último ano ou um episódio de pneumonia grave, devem ser investigados para imunodeficiência primária<sup>17</sup>.

O diagnóstico e intervenção precoces levam a uma melhora importante no prognóstico e qualidade de vida dos pacientes com deficiência de anticorpos. O atraso no diagnóstico é frequente e, contribui de forma importante, para morbidade e mortalidade nesses pacientes.

## Referências

1. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
2. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K. X-linked agammaglobulinemia – report on a United States Registry of 201 patients. *Medicine* 2006;85:193-202.
3. Errante PR, Condino-Neto A. Imunodeficiência Comum Variável: revisão da literatura. *Rev bras alerg imunopatol* 2008;31(1):10-18.
4. Costa-Carvalho BT, Wandalsen GF, Pulici G, Aranda CS, Solé D. Pulmonary complications in patients with antibody deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:128-32.

5. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency – a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21-30.
6. Busse 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.
7. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(2):413-37.
8. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Hoepelman IM, Ellerbroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(5):396-404.
9. 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;93:190-97.
10. Jeffrey Modell Foundation. Economic Impact Study: comparing undiagnosed and diagnosed patients with primary immunodeficiencies. 2007. Disponível em: [www.info4pi.org](http://www.info4pi.org).
11. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
12. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian Multicenter Study. *Clin Immunol* 2002;104(3):221-30.
13. Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, Moazzami K, Alizadeh H, et al. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology* 2010;15:289-95.
14. Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A, Solé D, Rosário-Filho N et al. I Consenso brasileiro sobre o uso de Imunoglobulina Humana em pacientes com imunodeficiência primária. *Rev bras alerg imunopatol* 2010;33:104-16.
15. Touw CM, van de Ven AA, de Jong PA, Terheggen-Lagro S, Beek E, et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(5):793-805.
16. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S. Infections outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60.
17. INFO4PI.ORG – Primary Immunodeficiency Resource Center. 2011. Disponível em: <http://www.info4pi.org>.

Correspondência:  
 Fernanda Aimée Nobre  
 Rua dos Otonis, 725  
 CEP 04025-002 – São Paulo, SP  
 Tel: (11) 5576.1590  
 E-mail: [aimeenobre@yahoo.com.br](mailto:aimeenobre@yahoo.com.br)