



## A implicação do uso de drogas imunossupressoras em imunodeficiência secundária em pacientes com imunoglobulina G $\leq 500$ UI/mL de um hospital

Anna Clara Pereira Rabha, Patrícia Harumi Kamata, Diogo Costa Lacerda,  
Carolina Ferreira Segadas Vianna, Sofia Silveira de Souza Leão, Maria Elisa Bertocco Andrade,  
Andrea Pescadinha Emery de Carvalho, Fátima Rodrigues Fernandes

**Racional:** Correlacionar os valores de imunoglobulina G (IgG)  $\leq 500$  UI/mL em pacientes de um Hospital Terciário com o uso de drogas imunossupressoras em diversas doenças. **Método:** Análise retrospectiva de 253 amostras de IgG sérica armazenadas no sistema de informação de gestão hospitalar entre 01/2007 a 05/2017 e respectivos prontuários eletrônicos. **Resultado:** Foram excluídas 54 amostras devido a insuficiência de dados. Dos 199 pacientes avaliados, 56% eram do gênero feminino e a média de idade de 64 anos. Deste total, 71% apresentavam comorbidades. Destas, 67% eram neoplasias linfoproliferativa ou sólida, 28% perdas proteicas urinárias ou intestinais, 9% infecciosas e autoimune, respectivamente, sendo inferido imunodeficiência secundária. Dos 67% dos pacientes com doença neoplásica, 23% se relacionavam ao uso de imunossupressor e não da doença *per si* (p-valor: 0,00016). Dentre os pacientes de nossa amostra, 23 (13%) usaram corticoide, 20 ciclofosfamida (11%) e 18 rituximabe (10%) e a queda da imunoglobulina foi posterior à introdução destas drogas. O uso isolado de corticoide foi acompanhado de níveis de IgG variando de 391 a 491. A associação de corticoide e ciclofosfamida levou a níveis de IgG entre de 96,6 a 496 e quando usado esquema tríplice com rituximabe a variação era de 236,5 a 500. Alguns pacientes estavam em uso de imatinibe (2), cloroquina (3) e sulfassalazina (2) e da mesma forma que o corticoide e antineoplásicos, a queda da imunoglobulina foi posterior à introdução. A lamotrigina foi a causa em 3 pacientes. **Conclusão:** Uma das causas de hipogamaglobulinemia é o efeito adverso de alguns fármacos, como corticoide e antineoplásicos. Pacientes com comorbidades que necessitam de um tratamento específico com drogas potencialmente imunossupressoras necessitam de acompanhamento do ponto de vista imunológico tanto antes do início da terapia, assim como depois, uma vez que estas complicações podem alterar a evolução clínica do paciente.



## Asma perene grave como primeira manifestação de uma imunodeficiência comum variável

Camilla Cristina Pereira<sup>1</sup>, Luiz Piaia Neto<sup>2</sup>, Elaine Alves Carneiro<sup>1</sup>, Eli Mansour<sup>2</sup>,  
Danielle Avila Gutierrez<sup>1</sup>, Maurício Domingues Ferreira<sup>2</sup>

**Apresentação do caso:** Paciente com 18 anos apresentando quadro de asma esporádica desde a infância e rinite alérgica intermitente leve. Sem histórias de pneumonias, mas com quadros de sinusites frequentes nos últimos 3 anos. Há 1 ano e 10 meses a asma se tornou persistente e progressivamente mais grave. O paciente evoluiu com limitação para atividades físicas moderadas e necessidade de visitas a serviços de urgência e emergência, impactando na vida profissional e acadêmica. Mesmo com tratamento contínuo, tinha pobre controle do quadro agudo. Durante a investigação apresentou tomografia computadorizada de pulmão sem alterações significativas. Teste cutâneo e IgE *in vitro* positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*, e *Aspergillus fumigatus* negativo. Sorologia para *Aspergillus fumigatus* negativo. IgG 275 mg/dL, IgM 17 mg/dL, IgA 10 mg/dL e IgE 5 mg/dL. Feito o diagnóstico de Imunodeficiência Comum Variável e introduzido imunoglobulina endovenosa mensalmente. Após a primeira infusão, apresentou remissão total do quadro da asma. A principal característica clínica da imunodeficiência comum variável é a recorrência de infecções respiratórias (pneumonias e sinusites), mas também ocorrem exacerbações de asma pré-existente ou surgimento de asma de difícil controle. Em nosso relato, o paciente apresentava um quadro insignificante de infecções de vias aéreas, porém apresentou quadro de asma perene de difícil controle e remissão. Durante a investigação foi encontrada deficiência de todas as classes de imunoglobulinas. Foi então, instituído a reposição gamaglobulina com remissão total do quadro. Quadros de asma perene e de difícil controle medicamentoso podem ser devido à imunodeficiência comum variável. Este diagnóstico deve ser sempre pensado como diagnóstico diferencial de asma grave perene.

1. Faculdade IPEMED de Ciências Médicas.

2. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## Ataxia telangiectasia diagnosticada como deficiência seletiva de IgA: relato de caso

Carolina Mattoso Vítola, Thatiana Constantino, Lígia Almeida,  
Stéfani Almeida, Camila Lira, Heloiza Silveira, Maria Fernanda Mota,  
Fernanda Pinto Mariz, Evandro Prado, Ekaterini Goudouris

**Descrição do caso:** Menina de 5 anos, com infecções repetidas iniciadas aos 5 meses de vida. Encaminhada por colega especialista em alergia ao Ambulatório de Imunologia com diagnóstico de deficiência seletiva de IgA. História revelou infecções pulmonares e otites repetidas, e quedas frequentes. Ao exame físico, telangiectasia ocular e ataxia do tipo cerebelar. Exames laboratoriais prévios: IgA < p3, IgM e IgG normais. Solicitadas novas dosagens de imunoglobulinas, alfa-fetoproteína. Os resultados evidenciaram IgG abaixo do p3, IgA < 7 mg/dL e alfa-fetoproteína elevada (57,5 ng/mL). Iniciadas reposição de imunoglobulina humana, fonoterapia, fisioterapia e orientação quanto hipersensibilidade à radiação ionizante. **Discussão:** Deficiência seletiva de IgA é o erro inato da imunidade mais frequente, entretanto costuma ser assintomática na grande maioria dos casos. Quando diante de um paciente muito sintomático, é importante investigar outros defeitos, pois níveis reduzidos de IgA podem ser observados em associação com outras doenças do sistema imune. A Ataxia Telangiectasia (AT) é um transtorno complexo que pode cursar inicialmente com deficiência seletiva de IgA, entretanto manifestações neurológicas e cutâneas direcionam para o diagnóstico. Maior predisposição para malignidade, especialmente linfoma, distúrbios de deglutição e manifestações endocrinológicas também são observados. Neste caso, infecções recorrentes e graves, associadas a sinais e sintomas específicos sugeriram o diagnóstico de AT. **Comentários finais:** Ilustramos a importância de considerar outros erros inatos da imunidade quando diante de pacientes com exames laboratoriais que revelem apenas níveis baixos de IgA, mas que apresentem infecções graves e/ou repetidas. No caso, alterações características de AT na história e no exame físico direcionaram a investigação. Atraso no diagnóstico da AT pode comprometer o início dos cuidados com o paciente e outros membros da família.

## Ausência de CD19 e CD20 em paciente com valores de IgG dentro da normalidade: relato de caso

Gabriel Deveza Gomes, Pâmela Figueiredo Moraes Bressan,  
Rafaela Lopes Bisson, Marina Pirassol Tepedino, Ana Paula Main Lucas,  
Flavia Amendola Anisio de Carvalho, Sandra Maria Epifanio Bastos Pinto

**Apresentação do caso:** Paciente do sexo masculino com internação aos 11 meses de vida em CTI devido a pneumonia grave associada a colite pseudomembranosa e sepse por *Pseudomonas aeruginosa*, três otites médias supuradas e pneumonia tratadas ambulatorialmente. História familiar de primo falecido por infecções de repetição. As dosagens de IgG eram em média 800 mg/dL e de IgA e IgM abaixo do percentil 3 para idade. Além de CD19 e CD20 de 0%. Não apresentava resposta a anticorpos naturais e pós-vacinais. Evoluiu com sinusopatia crônica e bronquiectasias e iniciado antibioticoprofilaxia sem resposta. Foi iniciada infusão de Imunoglobulina humana intravenosa (IgIV) regular, com melhora importante das infecções de repetição. A mutação encontrada do paciente foi no gene do BTK c. 1213\_1214dupTC p. (Arg406Pro). **Discussão:** Na ALX (agamaglobulinemia ligada ao X) ocorre mutação no gene Btk, ligado a maturação e diferenciação do linfócito B. Apesar dos critérios do ESID de agamaglobulinemia apresentarem valores de IgG normais com diminuição de IgM e IgA, este paciente apresenta este critério que é incomum. Na ALX clássica a mutação ocorre no domínio SH1 da proteína, na atípica ocorrem em domínios diferentes da Btk, o que justifica fenótipo diferente da doença. **Comentários finais:** As mutações que causam o ALX atípico podem ocorrer em até 10% dos casos. Estes pacientes exibem achados clínicos variáveis e níveis séricos quase normais ou até significativos de IgG, o que pode contribuir para um atraso no diagnóstico. Neste caso, a deficiência de células B e história consistente de imunodeficiência humoral sugere fortemente uma proteína Btk anormal e com funcionamento diferente, contribuindo para o diagnóstico de ALX.

## Avaliação do perfil clínico de pacientes com imunoglobulina G $\leq$ 500 UI/mL em serviço especializado de hospital terciário

Anna Clara Pereira Rabha, Patrícia Harumi Kamata, Diogo Costa Lacerda,  
Carolina Ferreira Segadas Vianna, Sofia Silveira de Souza Leão,  
Maria Elisa Bertocco Andrade, Adriana Teixeira Rodrigues, Fátima Rodrigues Fernandes

**Racional:** Correlacionar os valores de imunoglobulina G (IgG)  $\leq$  500 UI/mL em pacientes de um Hospital com a presença de doenças. **Método:** Análise retrospectiva de 253 amostras de IgG sérica do sistema de informação do hospital entre 01/2007 a 05/2017 e respectivos prontuários eletrônicos. **Resultado:** Excluídas 54 amostras por insuficiência de dados. Dos 199 pacientes avaliados, 56% eram do gênero feminino e média de idade de 64 anos. As doenças mais associadas com imunodeficiência secundária (IDS) foram neoplasias linfoproliferativa e sólida (51%). Entre as neoplasias linfoproliferativas (45%), o mieloma múltiplo foi diagnosticado em 40 pacientes, seguido de linfoma (18) e leucemia (13). As neoplasias sólidas (6%) associadas mais comuns foram adenocarcinoma de próstata e de cólon, ambos 30%. Perdas proteicas por diarreia foram uma das razões da queda de IgG, no entanto a perda urinária decorrente de insuficiência renal foi mais comum. Sete pacientes possuíam doenças autoimunes. Em todos os casos a diminuição da IgG foi vista no diagnóstico e antes da introdução da terapêutica. Nove pacientes tiveram IgG baixa durante episódios de infecções agudas como sepse e pneumonia, com recuperação dos níveis séricos de IgG após resolução do quadro clínico. Infecção por HIV, foi a causa associada em 4 pacientes. Quanto aos sinais de alarme de imunodeficiência primária (IDP) no adulto, apenas 14 pacientes (7,7%) com provável causa secundária apresentavam 1 ou mais sinais. Embora 32 pacientes possuísem níveis de IgG  $<$  200 UI/mL, 66% secundárias, principalmente por neoplasia (40%), a reposição de imunoglobulina foi feita em apenas 2 pacientes, que acompanham em nosso ambulatório. **Conclusão:** Pacientes portadores de neoplasia linfoproliferativa e uso de drogas imunossupressoras podem apresentar níveis baixos de imunoglobulina e devem ser melhor investigados e acompanhados quanto ao perfil imune, pois pode influenciar a evolução da doença. Sinais de alerta de IDP não são vistos na IDS.



## Candidíase mucocutânea crônica complicada por endoftalmite – Relato de caso

Raisa Gusso Ulaf, Denise Leite Caldeira, Thyago Alves Nunes, Ariana Campos Yang, Eli Mansur

A candidíase mucocutânea crônica (CMC) é uma imunodeficiência primária caracterizada por infecções recorrentes ou persistentes que afetam as unhas, pele e mucosas orais e genitais causadas por *Candida* spp. e muitas vezes *C. albicans*. A CMC é um dos fenótipos infecciosos em pacientes com deficiência de células T hereditária ou adquirida. Autossômica dominante, que envolve uma mutação em ou autossômica recessiva, quando envolve mutação em AIRE. As mutações também podem ocorrer em genes que codificam proteínas envolvidas na resposta imune inata a fungos, como a PTPN22, Dectina-1 e CARD9 (proteína 9 contendo um domínio de recrutamento associado a caspase, que é uma molécula adaptadora importante na produção de IL-17 e na proteção contra invasão fúngica). Este relato descreve o caso clínico de uma paciente com diagnóstico de candidíase mucocutânea crônica com mutação em CARD9 que evoluiu com acometimento visual – endoftalmite e cegueira, apresentação esta, incomum. Paciente feminina, 32 anos, branca, com história de aparecimento de escotomas cintilantes em visão direita. Com suspeita de toxoplasmose, foi tratada com aciclovir e sulfametoxazol e trimetoprima. Após 3 dias de tratamento, o quadro evoluiu com piora da acuidade visual. Foi, então, encaminhada ao serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, onde foi identificada, através de cultura de secreção e raspagem ocular, presença de candidíase. Com seguimento no serviço de Imunologia da Unicamp, foi solicitado painel genético para candidíase mucocutânea crônica, confirmando mutação em CARD9. É importante o diagnóstico molecular, se possível, dos casos suspeitos de candidíase mucocutânea crônica pela possibilidade de associação com endocrinopatias, outras doenças autoimunes, infecções de repetição, e complicações, como no caso descrito, endoftalmite.

## Características clínicas de pacientes atendidos em ambulatório de imunodeficiências primárias de um hospital terciário

Fábio André Dias, Bárbara Cristina Santana Mello, Graziela Cruz e Silva, Larissa de Oliveira Braga, Nayara Maria Furquim, Wesley Geraldo dos Santos, Camila Maria Viana Batista, Laíra Kobarg Cercal Rogério Gomes, Julia Selesque Costa, Persio Roxo Junior

Analisar as características clínicas dos pacientes com diagnóstico de imunodeficiência primária (IDP) atendidos e acompanhados no Ambulatório de IDP de Hospital Terciário do Estado de São Paulo. Participaram pacientes com diagnóstico de IDP, no período de Jan/18 a Jan/19. Pacientes que evoluíram para óbito foram excluídos. Parâmetros analisados: diagnóstico de base, idade atual, idade ao diagnóstico, antibioticoprofilaxia, sequelas e presença ou não de comorbidades. Foram avaliados 99 pacientes (n = 99). Houve predomínio do sexo masculino (63,6%). A média de idade foi de 12,9 anos. A média de idade ao diagnóstico foi de 4 anos, porém, somente encontrado relato em 31/99 pacientes (31,3%). As IDP diagnosticadas foram: DAP (17,1%), deficiência de IgA (17,1%), hipogamaglobulinemia secundária ou transitória da infância (17,1%), IDCV (9,09%), DiGeorge (9,09%), agamaglobulinemia ligada ao X (6,06%), Wiskott-Aldrich (6,06%), asplenia congênita (4,04%), ataxia-telangiectasia (3,03%), candidíase mucocutânea crônica (2,02%), síndrome de Bloom (2,02%), SCID, ALPS, deficiência subclasse de IgG, DGC, hiper IgM, disceratose congênita e síndrome Jacobson (1,01% cada uma). Antibioticoprofilaxia foi utilizada em 38,3% dos pacientes, sendo o sulfametoxazol-trimetoprim o mais encontrado. Sequelas presentes em 20,2%, sendo as mais frequentes bronquiectasias (12,1%), bronquiolite obliterante (3,03%), outras pneumopatias (2,02%). Comorbidades, associadas e não associadas ao sistema imune, observadas em 85,8% dos pacientes. Neste ambulatório, imunodeficiências humorais foram as mais frequentes, o que está de acordo com a literatura. Sequelas secundárias relacionadas ao sistema respiratório foram as mais encontradas. Este fato requer antibioticoprofilaxia em grande número de pacientes. Comorbidades foram encontradas na maioria. Melhores condições de atendimento poderão favorecer o diagnóstico precoce e instituição imediata de tratamento adequado, minimizando sequelas e comorbidades.

## Características clínico-laboratoriais e terapia das crianças brasileiras com angioedema hereditário com déficit de inibidor de C1 esterase (C1-INH)

Joanna Araújo Simões<sup>1</sup>, Aline Gisele Pena Boanova<sup>1</sup>, Rosimeire N. Constantino Silva<sup>1</sup>, Nyla Thyara Melo Lobao Fragnan<sup>1</sup>, Jorge Andrade Pinto<sup>2</sup>, Fernanda Minafra<sup>2</sup>, Rozana de Fatima Gonçalves<sup>3</sup>, Solange Rodrigues Valle<sup>4,5</sup>, Maria Luiza Oliva Alonso<sup>4,5</sup>, Sergio Duarte Dortas Junior<sup>4,5,6</sup>

O angioedema hereditário (AEH) com deficiência de C1-INH é uma doença rara autossômica dominante, manifestada por edema em extremidades, genitais, face, trato gastrointestinal e laringe. Poucos estudos na faixa etária pediátrica e observa-se diagnóstico tardio e limitações no tratamento. Avaliamos características clínico-laboratoriais e terapia de pacientes pediátricos de centros de referência brasileiros. **Métodos:** Avaliados registros médicos de pacientes com HAE menores de 18 anos, cujo diagnóstico foi confirmado pelo C1-INH quantitativo e/ou funcional. Os seguintes dados foram coletados: idade do diagnóstico e início dos sintomas, pródromos, sintomas, desencadeantes e tratamento. Análise estatística descritiva foi realizada. O estudo foi aprovado no comitê de ética CAAE 83143217.0.1001.0082. **Resultados:** Foram incluídos 95 participantes 51M:44F; média 7 anos de 17 centros. Havia história familiar em 80/95 pacientes (16% assintomáticos). As crises de angioedema afetaram: mãos 73,5%; trato gastrointestinal 57%; face 50%; lábios 42,5%; pálpebras 23,7%; genitais 23,7%; pernas 18,7%; vias aéreas superiores 10%; língua 6,3%. A gravidade dos ataques foi leve em 41,2%; moderada em 45% e grave em 31,2%. Em 4% dos casos, a apendicectomia foi realizada antes do diagnóstico. Profilaxia a longo prazo 51/95; 54% foi com: ácido tranexâmico 39/51 e andrógenos 12/51. A curto prazo 9/95 foi prescrito: ácido tranexâmico 6/9; danazol 3/9 e C1-INH 1/10. Sob demanda 35/95 prescreveu-se: Icatibanto em 4/35; plasma fresco em 16/35; C1-INH derivado de plasma em 11/35 e ácido tranexâmico em 12/35 pacientes. **Conclusões:** 84% dos pacientes havia história familiar e o diagnóstico foi tardio. Manifestações clínicas foram semelhantes ao de adultos. O acesso restrito a medicamentos resultou em prescrição de andrógenos profilático, plasma fresco e ácido tranexâmico sob demanda. Os programas educacionais devem abordar pediatras para reduzir diagnóstico tardio e a prescrição de terapia apropriada.

1. Faculdade de Medicina do ABC - FMABC.

2. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

3. Clínica privada - Belo Horizonte, MG.

4. HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ.

5. IPPMG - Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - UFRJ.

6. Universidade Iguazu (UNIG).

## Comorbidades em pacientes com imunodeficiência comum variável (IDCV)

Ana Carolina de Moura Rocha Teixeira Miranda, Mayara da Mata Andrade, Thaissa Oliveira Zoner Marques, Paula Zanella Caús, Carolina Guimarães Crespo, Leandro Germano da Silva Fleury, Raquel Grinapel, Jaqueline Coser Vianna, Mara Morelo Rocha Felix, Monica Soares de Souza

**Racional:** A IDCV é uma desordem clinicamente heterogênea, caracterizada por infecções bacterianas recorrentes, hipogamaglobulinemia, respostas deficientes dos anticorpos e células B presentes. O objetivo desse trabalho foi avaliar as comorbidades presentes em pacientes com IDCV acompanhados em nossa instituição. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo através da análise de prontuários de pacientes pediátricos e adultos acompanhados em um ambulatório especializado de imunodeficiências de hospital terciário. Foram avaliados dados sociodemográficos, idade do diagnóstico, infecções mais frequentes, doenças do sistema gastrointestinal, autoimunidades, neoplasias, granulomas e sequelas. **Resultados:** Foram analisados dados de 12 pacientes (6 do sexo feminino), com média de idade de 32,5 anos. A média de idade de diagnóstico foi 17,7 anos. Na casuística, observou-se: 7 pacientes (58,3%) com infecções bacterianas de vias aéreas superiores, 5 (41,6%) com infecções bacterianas de vias aéreas inferiores, 5 (41,6%) com infecções virais crônicas, 5 (41,6%) evoluíram com pneumopatias crônicas, 5 (41,6%) com doenças do trato gastrointestinal (TGI), 4 (33,3%) apresentaram doenças autoimunes e 3 (25%) tiveram micobacterioses. As doenças menos prevalentes foram: linfoma de Hodgkin (1 paciente), granulomas hepático e pulmonar (1 paciente), e infecções graves (1 paciente). Todos os pacientes estavam em uso de imunoglobulina humana endovenosa e 7 (58,3%) estavam em uso de antibioticoprofilaxia. **Conclusão:** As doenças mais prevalentes entre os pacientes com IDCV na nossa amostra foram as infecções bacterianas do trato respiratório, seguidas por doenças do TGI e autoimunes, assim como observado na literatura. O uso de imunoglobulina IV e antibioticoterapia aumentou a sobrevivência dos pacientes com IDCV. Mais estudos são necessários, para melhor avaliação dos fenótipos relacionados à IDCV, visando o melhor prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

## Deficiência de adesão leucocitária: relato de caso sem atraso na queda do coto umbilical

Renata Cury Riberto, Carolina Mattoso Vitola, Alice Paes Rozado Costa,  
Barbara Rezende de Andrade Pereira, Ekaterini Goudouris, Fernanda Pinto-Mariz,  
Evandro Prado, Camila Lira, Maria Fernanda A. M. A. Motta, Heloiza Silveira

**Descrição do caso:** Menino com 2 meses e meio de vida, com história de infecções cutâneas repetidas. Aos 7 dias de vida, apresentou impetigo neonatal e hemograma evidenciando leucocitose de 80.000; aos 45 dias de vida, internado por abscesso perianal, Síndrome de Fournier e leucocitose de 120.000. Foi avaliado pela hematologia que descartou malignidade. Encaminhado ao Ambulatório de Imunologia para investigação diagnóstica. Mãe refere queda do coto umbilical com 9 dias de vida. Irmão de 7 anos hígido. Devido ao quadro sugestivo de Erro Inato da Imunidade, foram iniciados sulfametoxazol - trimetoprima e ácido fólico profiláticos. Solicitados novo hemograma, fenotipagem de linfócitos e dosagem de imunoglobulinas, evidenciando linfocitose significativa e imunofenotipagem com ausência de expressão de CD18/CD11 confirmando o diagnóstico de Deficiência de Adesão Leucocitária I (LAD I). Paciente encaminhado para transplante de células tronco hematopoiéticas, ainda não realizado. **Discussão:** A LAD é caracterizada por retardo na cicatrização de feridas e na queda do coto umbilical, infecções bacterianas e fúngicas recorrentes, periodontite com perda de dentes e intensa leucocitose. É causada por uma mutação na cadeia comum (CD18) da família das beta-2-integrinas, com alteração importante na migração de leucócitos. No caso discutido, diante das alterações laboratoriais e da história clínica, foi conduzida a investigação diagnóstica de LAD-1, apesar de o paciente não ter relato de queda tardia do coto umbilical. **Comentários:** O caso ilustra a importância de se cogitar o diagnóstico de LAD em pacientes com leucocitose importante e infecções cutâneas de repetição e/ou graves, mesmo na ausência de queda tardia do coto. O diagnóstico e tratamento precoces possibilitam menor morbidade e maior sobrevida destes pacientes.

## Diagnóstico de Hiper IgM2 em menino brasileiro

Maine Luellah Demaret Bardou, Naiana Quadros Rodrigues de Almeida,  
Aline Niero de Carvalho, Carolina Peterle Santana Vaccari, Karina Michelin Andreassa,  
Daniele Almeida Pontarolli, Marina Teixeira Henriques, Sandra Mitie Ueta,  
Rosemeire N. Constantino, Anete Sevciovic Grumach

O caso descreverá paciente com Hiper IgM tipo 2 com mutação no gene AICD, condição rara por se tratar de uma herança recessiva não ligada ao X, como a forma clássica normalmente descrita. Até o ano de 2012 foram descritos 110 casos em todo o mundo com tal mutação. **Caso:** M.V.V, menino com 5 anos de idade, nascido de pais consanguíneos, foi encaminhado com uma história de otite média e pneumonia de repetição desde os 6 meses, iniciadas logo após a suspensão do aleitamento materno. Evolui com perfuração timpânica bilateral devido às otites de repetição e perda auditiva. A avaliação imunológica do paciente foi realizada, mostrando números normais de células B e T. No entanto, os níveis séricos de IgG, IgE e IgA estavam abaixo da faixa de normalidade, enquanto o nível sérico de IgM foram marcadamente maiores que o normal. Feita suspeita de síndrome de hiper IgM e o tratamento com imunoglobulina e antibiótico profilático foi iniciado com melhora das infecções. Solicitado estudo molecular que identificou mutação em homozigose no gene AICDA (OMIM \* 605257) na posição chr12:8. 757.821 confirmando assim a suspeita clínica. **Discussão:** O gene AICDA está localizado 12p13.31, codifica um aminoácido de 198 proteínas, conhecida como AID. O papel da AID no *switch* de classes (SHM) de imunoglobulinas e na hipermutação somática (CSR) ainda não foi completamente esclarecido, mas dois modelos foram propostos. Modelo 1 refere-se a edição de RNA, isto é, o AID altera precursores de mRNA de endonucleases responsáveis pela clivagem do DNA. No modelo 2 há desaminação do DNA, no qual o AID é diretamente responsável pela desaminação da citidina ao uracila no ADN alvo. Resumindo, dentro dos processos SHM e CSR, a AID pode induzir lesões de DNA em sequências direcionadas nas regiões S e V necessárias para a clivagem do DNA. O defeito genético descrito geralmente causa infecções graves e frequentes na primeira infância, levantando a suspeita de IDP.

## Diagnóstico de mutação em GATA2 pelo teste da bochecha: o que fazer?

Naiana Quadros Rodrigues de Almeida, Aline Niero de Carvalho, Carolina Peterle Santana Vaccari, Karina Michelin Andreassa, Daniele Almeida Pontaroli, Maine Luellah Demaret Bardou, Marina Teixeira Henriques, Sandra Mitie Ueda Palma, Rosemeire Navickas Constantino da Silva, Anete Sevciovic Grumach

**Relato do caso:** Paciente encaminhada ao atendimento por infecções de repetição desde os 2 anos. Os processos infecciosos foram: sinusites (>10x), otite média aguda (1x), celulite periorbital bilateral (1x) e síndrome mão-pé-boca. Avaliada aos 3 anos, verificou-se tonsilas palatinas, hipertrofia de cornetos bilateral 2+/4+ com palidez mucosa sem outras alterações. Evoluiu com neutropenias cíclicas e redução na contagem de linfócitos B e NK. Realizou a triagem comercial para doenças congênitas, detectando-se mutação em heterozigose no gene GATA2 (variante c. 1367C>A). **Discussão:** A haploinsuficiência de GATA2 está associada a síndrome mielodisplásica (SMD), infecções por micobactérias, monocitopenia, linfopenia de células B e NK, desenvolvimento de leucemia mieloide aguda e síndrome de Emberger. Os sinais clínicos também incluem suscetibilidade acentuada aos papilomavírus humanos (HPV), proteinose alveolar pulmonar e linfedema congênito. Recentemente, mutações envolvendo o gene GATA2 foram relatados em casos de neutropenia pediátrica e neutropenia aplástica. As mutações parecem surgir espontaneamente, mas são transmitidas por herança autossômica dominante. A clínica entre os pacientes com deficiência de GATA2 é bastante heterogênea. A doença pode aparecer desde a primeira infância até a idade adulta, os pacientes podem ser assintomáticos até infecções graves, leucemia e insuficiência respiratória. **Comentários finais:** A variante descrita não foi relatada previamente. Considerando-se as manifestações clínicas e alterações imunológicas do paciente, o achado na triagem molecular pode ter identificado um feito imunológico precocemente. Este caso ressalta dois aspectos: a triagem ampla pelo “teste da bochechinha” e a conduta a ser tomada. Seria indicada a profilaxia contínua com antibióticos ou conduta intervencionista, pois há a possibilidade de evolução para SMD/LMA. Estamos diante de uma nova realidade com a identificação precoce de mutações possivelmente patogênicas.

## Diagnóstico e manejo de dois irmãos com Chediak-Higashi

Jorge Andrade Pinto, Jéssica Aparecida Fernandes, Luciana Araújo Oliveira Cunha, Rhaianny Gomes de Souza Mariano, Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos, Ana Karine Vieira, Marília Fernanda Santos Cardoso

**Apresentação:** Demonstramos dois irmãos, filhos de pais consanguíneos, masculino, com albinismo óculo-cutâneo e padrão de microgrânulos de melanina à microscopia óptica capilar, diagnosticados com síndrome de Chediaki-Higashi (SCH). **Paciente 1:** 4 anos, iniciou aos 3 meses nistagmo, dificuldade de sucção e de ganho ponderal. Evoluiu com hepatoesplenomegalia, pancitopenia e febre persistente, com diagnóstico de síndrome hemofagocítica e tratamento segundo protocolo HLH 2004. Necessitou de internações recorrentes por neutropenia febril. Com 1 ano, submetido a transplante de medula óssea (TMO) alogênico aparentado. Teve boa evolução clínica, com enxertia sem complicações. Há cerca de 2 anos, não faz uso de medicação contínua. **Paciente 2:** 2 anos e 9 meses, por história familiar, teve diagnóstico da doença ao nascimento com análise capilar. Aos 2 meses de idade, evoluiu com neutropenia febril. Aos 7 meses apresentou quadro de síndrome hemofagocítica, também tratado com o protocolo HLH 2004. Com 1 ano e 4 meses, realizou o TMO alogênico aparentado. Em seguida, iniciou febre persistente, refratária a múltiplos esquemas antimicrobianos, e doença do enxerto contra hospedeiro intestinal e hepático, sem resposta à corticoterapia. Houve melhora progressiva após etanercepte semanal. Está sem uso de medicação regular há 2 meses. **Discussão:** SCH corresponde a uma doença autossômica recessiva rara, com disfunção de fagócitos e defeitos metabólicos hereditários. Caracterizada por aumento na susceptibilidade de infecções, albinismo parcial óculo-cutâneo e alterações neurológicas. Diagnóstico é realizado pela análise genética, presença de grânulos citoplasmáticos gigantes nas células ou estudo capilar com padrão de deposição melânica. O único tratamento curativo é TMO. **Comentários finais:** Os dois casos clínicos obtiveram diagnóstico precoce, principalmente pela consanguinidade e história familiar. Evoluíram para hemofagocitose, mas apresentaram bom desfecho após TMO.

## Diagnóstico precoce e boa evolução imunológica de paciente com ataxia telangiectasia

Juliana Edile Chagas Noronha<sup>1</sup>, Gabriela Favarin Soares<sup>1</sup>,  
Maria da Conceição Santos de Menezes<sup>1</sup>, Patricia Cristina Loureiro Dionigi<sup>1</sup>,  
Fernando Norio Arita<sup>2</sup>, Wilma Carvalho Neves Forte<sup>1</sup>

**Apresentação do caso:** Menina de 2 anos iniciou acompanhamento no Setor de Neuropediatria por hipotonia desde o nascimento, quedas frequentes, deambulação na ponta dos pés, corpo fletido para frente, incoordenação motora, ataxia cerebelar, apraxia oculomotora de Cogan e telangiectasias conjuntivais, recebendo o diagnóstico de ataxia telangiectasia. Aos 8 anos foi encaminhada ao Setor de Imunodeficiências, com raros episódios de infecções de vias aéreas superiores, rinite intermitente e asma leve. A investigação laboratorial mostrou: alfa-fetoproteína 75,46 ug/mL (VR < 8,60); IgA < 7 mg/dL; IgG, IgM, IgE, subclasses de IgG normais; linfócitos T totais, CD4, CD8 normais; complemento total, C3, C4, quimiotaxia e fagocitose por neutrófilos e monócitos normais. Recebeu diagnóstico de deficiência seletiva de IgA, sendo orientada para tratamento precoce das infecções, reforço da higiene pessoal e alimentar, exercícios físicos, evitar radiações ionizantes, aconselhamento genético familiar, além de observação de possíveis doenças autoimunes e neoplasias. Os exames imunológicos mantiveram-se iguais até os 15 anos, quando evoluiu para deficiência de TCD4: 510 células/mm<sup>3</sup> (VR 630-1182). Durante o acompanhamento evoluiu com episódios isolados de infecção de vias aéreas superiores e asma controlada, sem necessidade de medicações contínuas. Atualmente, com 26 anos de idade, apresenta incoordenação, déficit motor importante, fala escandida, mantém o cognitivo preservado, estando restrita a cadeira de rodas desde os 8 anos. **Discussão:** Segundo a literatura, a maioria dos pacientes com ataxia telangiectasia vai a óbito até os 20 anos de idade, com raros casos de maior sobrevida, sendo as duas principais causas de óbito os processos infecciosos, em especial pulmonares, seguidos de neoplasias. **Comentários finais:** Ataxia telangiectasia diagnosticada aos 2 anos, evolui com deficiência seletiva de IgA e deficiência de CD4, apresentando infecções isoladas até o momento, aos 26 anos de idade.

1. Disciplina de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

2. Setor de Neuropediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

## Doença autoinflamatória apresentando-se como sepse no primeiro ano de vida: um relato de caso

Jorge Andrade Pinto, Marília Fernanda Santos Cardoso,  
Rhaianny Gomes de Souza Mariano, Luciana Araújo Oliveira Cunha,  
Fernanda Gontijo Minafra Silveira Santos, Jéssica Aparecida Fernandes

**Apresentação do caso:** Paciente, 11 meses de idade, masculino, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, fontanelas amplas, desvio ocular para baixo, nistagmo à esquerda e grave desnutrição, apresentando-se desde o nascimento com anemia e hepatoesplenomegalia. Evoluiu com múltiplas internações por febre, recusa alimentar, desconforto respiratório e elevação de provas inflamatórias, sempre tratados como sepse, mas com hemoculturas negativas. Nos períodos intercrise mantinha recusa alimentar e desconforto respiratório. Aos 5 meses, evoluiu com critérios de síndrome hemofagocítica, tratada com dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup>/SC, com boa resposta clínica. As crises posteriores coincidiram com tentativas de redução de corticoterapia. Evoluiu com artrite em interfalângicas das mãos e joelho direito. A propedêutica de doença autoinflamatória demonstrou dosagem positiva de ácido mevalônico na urina, confirmando o diagnóstico de acidúria mevalônica. Iniciado tratamento com canaquinumabe 2 mg/kg a cada 4 semanas, com cessação da febre e melhora da aceitação alimentar e do desconforto respiratório logo após a primeira dose. Aguarda resultado de painel genético. **Discussão:** Os erros inatos da imunidade são um grupo heterogêneo de doenças que afetam primariamente o sistema imune e envolvem quadros infecciosos, autoimunidade, inflamação, alergia e malignidade. Os quadros de sepse sem foco definido no primeiro ano de vida, como apresentado no quadro descrito, são sinal de alarme para esse grupo de doenças, como na deficiência de mevalonatoquinase. **Comentários finais:** As doenças autoinflamatórias são um desafio diagnóstico, tanto por mimetizarem quadros infecciosos quanto pelo acesso difícil à propedêutica complementar. Os antagonistas da IL1 são a melhor opção terapêutica e a adotada para esse caso, mesmo com o uso *off-label* para menores de 2 anos.

## Doença relacionada a IgG4 com linfopenia e mastócitos aumentados na medula óssea

Livia Nascimento, Rogerio Neves Motta, Albertina Varandas Capelo,  
Camila Martins Chieza, Eliane Miranda da Silva, Clety Angulo Llerena,  
Marina Rodrigues de Almeida

Mulher com 29 anos de idade, parda, casada, natural de PE, residente no RJ, técnica de enfermagem, queixa de inchaço nas pálpebras. Início há 2 anos de angioedema bipalpebral com melhora parcial com corticoide sistêmico. Há 3 anos apresenta episódios de sibilância. Relata artralgia nos tornozelos. Ao exame: edema palpebral bilateral fixo, pruriginoso, e em glândulas salivares menores. Linfonodos palpáveis em cadeia cervical e axilar, lesões de eczema de contato a sulfato de níquel. Exame laboratorial revelou linfopenia e eosinofilia, IgE 1275 UI/mL e IgG4:698 mg/dL, restante das subclasses normais. Exames para atopia negativos. USG revelou linfonodomegalias região cervical e axilar e nódulo em mama. Apresentou grande quantidade de mastócitos na biópsia da pálpebra superior. Biópsia de medula óssea identificou 30% de mastócitos, sem expressão de CD2 e CD25 e triptase sérica normal. Foram evidenciadas imagens em “vidro fosco” esparsas na Tc de tórax, edema difuso do tecido subcutâneo periorbitário e aumento do volume das glândulas lacrimais na Ressonância Magnética das órbitas. A biópsia do linfonodo axilar esquerdo revelou hiperplasia linfoide florida e ausência de malignidade. A biópsia de mama afastou malignidade. Sorologias, marcadores autoimunes e neoplásicos foram normais. Foi solicitada a biópsia do assoalho da boca, tendo sido compatível com doença de glândulas salivares relacionada ao IgG4. A DRIG 4 é uma doença sistêmica rara com acometimento de múltiplos órgãos, sendo o edema palpebral indolor, o sintoma de apresentação na maioria dos casos. O diagnóstico é baseado no quadro clínico e nos exames histopatológicos. A dosagem de IgG4 está elevada em apenas metade dos casos, particularmente em pacientes atópicos, e o seu valor normal não exclui a doença. **Conclusão:** Até o momento, não sabemos qual a etiologia da doença, podendo acometer diversos órgãos e sistemas simultaneamente como na nossa paciente, respondendo na maioria das vezes a imunossupressores.

## Edema cerebral como manifestação de angioedema hereditário: relato de caso

Rafael Esteves Carriço, Maria Luiza Oliva Alonso, Leonardo Ferreira da Silva, Rosângela Prendim Tortora, Alfeu Tavares França, Solange Oliveira Rodrigues Valle

**Apresentação do caso:** Feminina, branca, 66 anos, natural RJ, do lar, com AEH tipo I, HAS, DM2, dislipidemia, miocardiopatia hipertrófica, AVE isquêmico e prótese em joelho E. Em uso de oxandrolona para profilaxia e icatibanto para crises de AEH, com boa resposta. Além de metformina, diltiazem, bisoprolol, rosuvastatina, AAS, anlodipina. Em 2018, internação em hospital particular para tratamento de infecção associada à prótese de joelho. Evoluiu com crises de edema de face e mãos, redução progressiva da acuidade visual e amaurose em 24-48h. Crise convulsiva tônico-clônica generalizada e rebaixamento do nível de consciência, com necessidade de IOT. TC crânio: Áreas hipodensas, subcorticais, com aspecto de edema digitiforme, mais nos lobos occipitais e parietal esquerdo. Redução da amplitude dos sulcos e cissuras. LCR normal. Hipótese: edema cerebral. Administrado icatibanto, sem melhora. RM crânio: mesmo padrão da TC. Devido à ausência de resposta ao icatibanto, fez-se novo contato com a equipe e identificou-se uso de captopril nos picos hipertensivos. Reforçada a necessidade de suspensão de IECA. Melhora progressiva do edema de face, sendo extubada após 7 dias, com recuperação completa da amaurose. Novo exame de imagem: melhora completa do edema. **Discussão:** O AEH é uma doença de herança autossômica dominante, rara e subdiagnosticada, que pode acometer qualquer parte do corpo. O edema cerebral é incomum, com poucos relatos na literatura. Porém, quando presente pode constituir uma emergência neurológica. Por outro lado, os inibidores da ECA estão entre os principais fatores desencadeantes de crises de AEH e devem ser evitados. **Comentários finais:** A paciente além de apresentar edema cerebral, uma localização rara de AEH, estava em uso de IECA, que é um potencial desencadeante de crise de angioedema. A anamnese cuidadosa é fundamental para o diagnóstico correto e tratamento adequado de cada caso, assim como, o maior conhecimento sobre AEH entre os profissionais de saúde.

## Estará a incidência de câncer gástrico aumentando em pacientes com imunodeficiência comum variável?

Octávio Grecco, Ricardo Correa Barbuti, Cristina Maria Kokron,  
Ana Karolina Barreto Marinho, Tomas Navarro, Bruno Sini, Rubens Figueira,  
Jorge Kalil, Myrthes Toledo Barros

**Racional:** A imunodeficiência comum variável (ICV) caracteriza-se pelo aumento da susceptibilidade para infecções, autoimunidade e câncer, em especial, linfomas e câncer gástrico (CG). O objetivo foi avaliar a incidência de CG em uma coorte de 179 pacientes com ICV em acompanhamento no período de 1982 a 2018 em um hospital universitário. **Métodos:** Análise de dados demográficos, clínicos, laboratoriais, histológicos e de imagem. **Resultados:** Foram identificados 13 pacientes com CA (7,26%). As médias de idade foram: início dos sintomas da ICV 13,2 anos, ao diagnóstico da ICV 33,6 anos, retardo diagnóstico 20,4 anos, ao diagnóstico do CG 45,2 anos, tempo entre o início dos sintomas de ICV e o diagnóstico do CG 30,8 anos e tempo de evolução do tumor 26,1 meses. Doze pacientes apresentaram adenocarcinoma e um deles tumor neuroendócrino bem diferenciado. A identificação dos fatores de risco para CG na ICV em relação aos da população geral demonstrou: diarreia crônica (100%), autoimunidade (53,8%), anemia perniciosa (69,2%), gastrite atrófica (76,9%), metaplasia intestinal (84,6%), displasia (53,8%), presença de *H. pylori* (38,4%), tabagismo (15,3%), histórico familiar de CA (7,7%) e níveis baixos de IgA (100,0%). Os fatores de risco para CG somente nesta casuística de ICV foram: alterações de populações linfocitárias (valores baixos de CD4+ e altos de CD8+ em 7 pacientes e CD4+ baixo em 4 pacientes) e histórico familiar de câncer gástrico em 6 pacientes. A taxa de mortalidade foi de 5 pacientes (38,5%) e a sobrevida após o diagnóstico do CG variou de 3 meses a 16 anos. **Conclusão:** Ao contrário do descrito na literatura, a neoplasia mais comum observada em nossa coorte de ICV foi câncer gástrico, apesar dos pacientes serem submetidos a endoscopias anuais. Também foi observado aumento da frequência do câncer gástrico nos últimos 5 anos sem causa conhecida. Não foi encontrada diferença estatística entre os pacientes que faleceram ou sobreviveram ao tumor.

## Hipogamaglobulinemia diagnosticada após uso de rituximabe: relato de caso

Stéfani Ribeiro de Almeida, Alice Paes Rozado Costa, Bárbara Rezende de Andrade, Ana Maria Carvalho Fontenele, Fernanda Pinto Mariz, Ekaterini Goudouris, Evandro Prado, Maria Fernanda A. M. A. Motta, Camila K. Lira, Heloisa Silveira

**Descrição do caso:** Menino de 9 anos, submetido a transplante hepático aos 8 meses por atresia de vias biliares, seguido de uso de micofenolato e tacrolimo até o momento. Aos 5 anos, diagnóstico de linfoma de Burkitt, sendo iniciado rituximabe. História de infecções repetidas de vias aéreas (otites médias supuradas com necessidade de internação), gastrointestinais e cutâneas que se iniciaram antes do diagnóstico do linfoma, persistindo após o término do tratamento com rituximabe. Oito meses após término do anti CD20, foram solicitados imunoglobulinas e perfil linfocitário que revelaram hipogamaglobulinemia e CD19 < p10. Encaminhado então ao Serviço de Imunologia. Investigação laboratorial evidenciava IgG:247 mg/dL; IgM:10,8 mg/dL; IgA:23 mg/dL; CD19 243. Iniciada antibioticoprofilaxia, entretanto manteve infecções de repetição. Resposta vacinal para antígenos proteicos negativa, sendo indicada infusão mensal de imunoglobulina humana. Paciente manteve-se sem novas infecções após o início da reposição de Imunoglobulina. **Discussão:** Rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20, indicado em algumas síndromes linfoproliferativas como o Linfoma de Burkitt. Alguns pacientes após o seu uso evoluem com hipogamaglobulinemia secundária, transitória ou persistente. No caso descrito, o paciente apresentava infecções recorrentes, o que pode indicar efeito adverso dos imunossupressores em uso ou um possível diagnóstico hipogamaglobulinemia primária. Entretanto, não temos resultados de dosagem de imunoglobulinas prévias ao início do tratamento. Além disso, o uso de micofenolato favorece a persistência de hipogamaglobulinemia secundária após rituximabe. **Comentários finais:** Diversos medicamentos utilizados no tratamento de doenças malignas interferem no sistema imune, assim como essas doenças podem estar relacionadas a erros inatos da imunidade. É fundamental o monitoramento do nível das imunoglobulinas e perfil linfocitário antes e após o início do rituximabe, principalmente.

## Hipogamaglobulinemia secundária ao uso de rituximabe: relato de caso e revisão da literatura

Barbara Cristina Santana Mello, Talita Araujo, Persio Roxo Junior,  
Fábio Andre Dias, Graziela Cruz e Silva, Nayara Maria Furquim, Larissa de Oliveira Braga

**Caso 1:** K.D.S., 6 anos, com diagnóstico de linfoma de Burkitt de risco intermediário em outubro de 2016, fez quimioterapia (QT) com rituximabe (RTX) por período de 3 meses (out-16 a jan-17). A partir de julho de 2017, iniciou com quadros recorrentes de infecções graves. Exame iniciais: IgG 464mg/dL; IgA < 6,5 mg/dL; IgM 64,6 mg/dL; CD19 zero. Em agosto de 2017, foi iniciada terapia de reposição com imunoglobulina endovenosa (IGEV), que mantém até hoje. **Caso 2:** D.W.M., 24 anos, com diagnóstico de linfoma não Hodgkin de células B em 2009. Fez QT com RTX por período de 2 anos (julho/10 a agosto/12). Desde maio de 2011, evoluiu com quadros de infecções de repetição. Exames iniciais: IgG 173 mg/dL; IgA 10,3 mg/dL; IgM < 4,1 mg/dL; CD19 112/mm<sup>3</sup>. Teste genético para imunodeficiência comum variável - negativo. Foi iniciada terapia de reposição com IGEV em janeiro de 2012, evoluindo com melhora laboratorial, sendo então suspenso a IGEV. Em maio de 2013, apresentou queda dos níveis de IgG, necessitando retornar à reposição, que mantém até hoje. **Discussão:** RTX é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20 dos linfócitos pré-B e B maduros. Seu uso está indicado em doenças neoplásicas de células B, doenças autoimunes e alguns casos tipos de vasculites. RTX pode causar hipogamaglobulinemia em um subgrupo de pacientes, especialmente naqueles que são submetidos a múltiplos ciclos da medicação e terapia de manutenção. Estudos clínicos sugeriram que a hipogamaglobulinemia fosse transitória e não associada a infecções graves. No entanto, estudos recentes têm evidenciado que a hipogamaglobulinemia tenha caráter persistente e seja clinicamente significativa, necessitando de terapia com reposição de IG em alguns casos. **Comentários finais:** Monitorização periódica dos níveis séricos das imunoglobulinas após terapia com RTX pode ser útil na identificação precoce dos pacientes que desenvolverão hipogamaglobulinemia, previamente ao início das infecções graves.

## Hipogamaglobulinemia secundária sintomática em paciente em uso de rituximabe para tratamento de artrite reumatoide

Márcio Niemeyer de Souza<sup>1</sup>, Maurício Domingues Ferreira<sup>2</sup>, Eli Mansur<sup>3</sup>

**Apresentação do caso:** V.F.P.D., sexo feminino e 47 anos de idade, com diagnóstico de artrite reumatoide há 11 anos e após vários esquemas terapêuticos malsucedidos em uso, há 2 anos e 6 meses de rituximabe (RTX) com controle sintomático da doença. Seis meses após o início do RTX inicia um quadro de infecções recorrentes tanto de vias aéreas superiores quanto inferiores e necessidade de antibioticoterapia com piora progressiva e no último mês dois episódios de internação hospitalar com o uso de antibióticos de largo espectro por via intravenosa (meropenem) para tratamento pneumonia. As tomografias computadorizadas dos seios da face e de tórax mostram velamento pansinusal e bronquiectasias difusas, respectivamente. Exames laboratoriais: IgM 25 mg/dL; IgG: 593 mg/dL; IgA: 129 mg/dL; IgE: 46,2 kU/L; eletroforese de proteínas: Gama globulina: 8,8% - 0,55 g/dL (10,3 a 18,2% de 0,74 a 1,75 g/dL). Imunofenotipagem por citometria de fluxo: normal exceto CD19: 2 mm<sup>3</sup> células/mm<sup>3</sup> (90 680 mm<sup>3</sup>). Após a constatação de hipogamaglobulinemia secundária ao uso de RTX, foi iniciado antibioticoterapia profilática com sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) e indicada reposição com imunoglobulina humana intravenosa (IVIG). A IVIG foi prescrita na dose imunomoduladora de 2 g/kg de peso para a primeira aplicação e nas subsequentes 400 mg/kg de peso a cada 28 dias para controle das infecções. **Discussão:** O caso apresentado trata-se de uma paciente com artrite reumatoide que estava em uso de RTX e evoluiu com imunodeficiência humoral secundária com infecções sino-pulmonares de repetição. Tratada inicialmente com IVIG e iniciada antibioticoprofilaxia, teve boa evolução e não apresentou mais infecções respiratórias.

1. Consultório particular.

2. Universidade Federal de São Paulo, USP.

3. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP.

## Imunoglobulina humana intravenosa e o uso de estrógenos em pacientes com imunodeficiência comum variável

Amanda Brolio de Souza, Giovanna Lucy Cortez Aliaga,  
Lívia Gomes Fonseca, Octavio Grecco, Jorge Kalil, Cristina Maria Kokron,  
Myrthes Toledo Barros, Ana Karolina Barreto Berselli Marinho

**Racional:** As reações adversas afetam 20 a 50% dos indivíduos que recebem imunoglobulina humana intravenosa (IVIG). Derivados de estrógenos podem potencializar o efeito trombogênico da IVIG. O objetivo deste trabalho foi avaliar pacientes com imunodeficiências em reposição de IVIG e uso de hormônios, associado a presença ou não de eventos tromboembólicos. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional realizado através da aplicação de questionário (meio eletrônico ou presencial) sobre o uso de hormônios e análise dos prontuários de pacientes do sexo feminino com diagnóstico imunodeficiência em reposição de IGIV, durante o período de Outubro de 2018 a Maio de 2019 em centro de referência. **Resultados:** Foram avaliadas 62 pacientes que responderam ao questionário, sendo 50 pacientes com diagnóstico de imunodeficiência comum variável e 12 pacientes com hipogamaglobulinemia secundária. A idade variou de 20 a 81 anos, com a média de idade 47 anos. Quarenta pacientes (64%) tinham história ou estavam em uso de hormônios (anticoncepcional ou terapia de reposição hormonal-TRH). Destas, 65% estavam em uso de anticoncepcional (oral ou injetável) e 17,5% em TRH. Vinte e oito pacientes usavam estrógeno associado a progesterona foi o tipo de anticoncepcional mais utilizado (70%). O tempo de uso do hormônio foi dividido em: menos de 2 anos, 2 a 5 anos e mais de 5 anos. Trinta e cinco por cento das pacientes fizeram uso por mais de 5 anos. Seis pacientes do estudo apresentavam antecedentes pessoais de doença tromboembólica (AVC, TVP e IAM) e 100% destas tinham história de uso de anticoncepcional e/ou TRH. **Conclusões:** Observamos que mais da metade das pacientes em reposição mensal de IVIG estavam ou fizeram uso de estrógenos. Monitorar sinais e sintomas de trombose neste grupo de pacientes é uma medida que deve ser considerada. O manejo na prescrição de IVIG considerando mudanças de doses e menor velocidade de infusão podem minimizar o risco de trombose.

## Linfocitose hemofagocítica familiar tipo 3: relato de caso

Isabella Burla Manhães<sup>1</sup>, Rafael Pimentel Saldanha<sup>1</sup>,  
Fernanda Pires Cecchetti Vaz<sup>1</sup>, Luiza Moulin Marino<sup>1</sup>, Marília Magalhães Moraes<sup>1</sup>,  
Carlota Vitória Blassioli Moraes<sup>2</sup>, Monica dos Santos Cypriano<sup>2</sup>,  
Mariana de Gouveia Pereira<sup>1</sup>, Carolina Sanchez Aranda<sup>1</sup>, Dirceu Solé<sup>1</sup>

**Apresentação do caso:** Paciente do sexo masculino, filho único de pais consanguíneos, apresentou reação adversa ao *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) com 1 mês de vida, tratada ambulatorialmente. Aos 2 meses de idade, apresentou febre e palidez cutaneomucosa, associadas a bicitopenia. Foi considerada hipótese diagnóstica de sepse e solicitada internação hospitalar para antibioticoterapia parenteral. Durante a internação, houve suspeita de síndrome hemofagocítica e foi feito mielograma, inicialmente com resultado normal. Recebeu alta após 15 dias, assintomático. Aos 5 meses de idade, iniciou febre sem sinais localizatórios e esplenomegalia, novamente associados a bicitopenia, com neutropenia grave. Foi então solicitada internação para tratamento de neutropenia febril e investigação de hemofagocitose. Os exames complementares mostraram hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. Foi realizado mielograma, que confirmou o diagnóstico de síndrome hemofagocítica. Também foi realizada avaliação do exoma, que identificou variante homozigótica no gene UNC13D, caracterizando linfocitose hemofagocítica familiar tipo 3. O paciente foi encaminhado ao serviço de Oncologia Pediátrica, onde recebeu quimioterapia e, posteriormente, transplante de medula óssea. **Discussão:** A linfocitose hemofagocítica familiar é caracterizada pela proliferação e ativação de histiócitos e linfócitos T. Os critérios diagnósticos incluem febre, esplenomegalia, bicitopenia, hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia, hiperferritinemia e hemofagocitose na medula óssea, no baço ou nos linfonodos. A apresentação clínica é variável, podendo ocorrer desde melhora espontânea até evolução rápida, tornando difícil o diagnóstico. **Comentários finais:** O conhecimento das manifestações clínicas que possam estar associadas às imunodeficiências primárias somados aos avanços da biologia molecular proporcionaram o diagnóstico, tratamento curativo e aconselhamento familiar adequado neste caso.

1. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

2. GRAACC.

## Perfil clínico de pacientes com alteração na produção de anticorpos a antígenos polissacarídeos

Rafaela Rola Leite Guimarães<sup>1</sup>, Mariana Gouveia Pereira Pimentel<sup>1</sup>,  
Isabella Burla Manhães<sup>1</sup>, Adriana Baratela Thurler<sup>1</sup>, Pedro Henrique de Angeli Bubach<sup>1</sup>,  
Nathália Sousa Vital<sup>1</sup>, Antônio Condino Neto<sup>2</sup>, Carolina Sanchez Aranda<sup>1</sup>, Dirceu Solé<sup>1</sup>

**Racional:** A quantificação da resposta anticorpo-específica é importante para diagnóstico e avaliação das imunodeficiências humorais, como imunodeficiência comum variável (ICV), deficiência seletiva de IgA (DSIgA), deficiência de subclasses de IgG e doença do anticorpo específico (DAE). Objetivo do estudo foi descrever o perfil clínico de pacientes que apresentam alteração na resposta a antígenos polissacarídeos. **Métodos:** Dados clínicos foram coletados dos prontuários eletrônicos de pacientes referenciados ao ambulatório de Imunologia com suspeita de IDP, no período de 2012-2018. Selecionados os que apresentaram resposta vacinal deficiente ao pneumococo, após no mínimo 4 semanas da realização da vacina Pneumocócica Polissacaríde 23 valente (VP23). **Resultados:** Foram avaliados 531 pacientes sendo 287 com resposta inadequada ao pneumococo. Estes foram vacinados com VP23 e 74 permaneceram sem resposta (prevalência do sexo masculino 58,1%). A média de idade em que os pacientes foram referenciados ao ambulatório foi 13,8 anos e a de início dos sintomas 8,3 anos (atraso de 5,5 anos). Diagnóstico provável DAE foi feito em 31,08%. Síndromes genéticas presentes em 28,38% e outras IDPs em 44,59% sendo: hipogamaglobulinemia (39,39%), ICV (15,15%), DSIgA (12,12%), Ataxia Telangiectasia (9,09%) e IDPs relacionadas a síndromes genéticas como síndrome de Down e DiGeorge. As alterações clínicas principais foram pneumonias (44,6%), otites (23%) e sinusites (18,9%). O grupo com provável diagnóstico de DAE teve uma média anual de pneumonias e otites 2 vezes menor que o grupo com outras IDPs ou síndromes genéticas. **Conclusão:** A deficiência na resposta ao pneumococo pode estar presente em IDPs não só humorais. As manifestações clínicas principais são infecções sinupulmonares de repetição. Encontramos uma alta prevalência de prováveis DAE, sendo que este grupo apresenta infecções menos frequentes. O atraso diagnóstico é relevante e pode contribuir para surgimento complicações e sequelas.

1. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

2. Universidade de São Paulo - USP.

## Perfil dos pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X (XLA)

Fernanda Pires Cecchetti Vaz, Luiza Moulin Marino,  
Isabella Burla Manhães, Marília Magalhães Moraes, Rafael Pimentel Saldanha,  
Raissa Monteiro Soares dos Anjos Roque, Pedro Henrique de Angeli Bubach,  
Mariana Gouveia Pereira, Carolina Sanchez Aranda, Dirceu Solé

**Racional:** A XLA é um erro inato da imunidade causada por variantes no gene que codifica a proteína Bruton tyrosine kinase (BTK), localizada no braço longo do cromossomo X. O objetivo deste estudo foi a avaliação do perfil clínico e laboratorial de pacientes com XLA acompanhados em serviço de referência em Imunologia. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal feito pela análise de prontuários de pacientes com XLA. Foram analisados níveis séricos de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) e linfócitos B (CD19) ao diagnóstico, manifestações clínicas e o manejo desses pacientes. **Resultados:** Foram avaliados 19 pacientes com idade média atual de 16,8 anos e mediana de 17 anos (intervalo de 0,9 a 38 anos). A idade média (IM) de início dos sintomas foi 1,6 anos e a de diagnóstico 5,6 anos (IM atraso diagnóstico 4 anos). Treze (72,2%) pacientes tinham valores de IgG menores que 200 mg/dL ao diagnóstico, e todos apresentavam IgA e IgM abaixo do percentil 3 ao diagnóstico. O CD19 no sangue periférico foi dosado em 17 pacientes, sendo todos abaixo de 2%, e dois pacientes apresentaram KREC indetectáveis. A mutação da BTK foi confirmada em 21% das amostras. Infecções sino-pulmonares ocorreram em 94,7% da amostra, neoplasias em 5,2%, desregulação imunológica (píoderma gangrenoso) em 5,2%. Quatro (21%) pacientes apresentavam irmãos com XLA e 2 (10,5%) apresentaram encefalite por enterovírus confirmada por biópsia cerebral. A reposição de imunoglobulina foi iniciada em 100% dos pacientes ao diagnóstico e 36,8% deles necessitaram de antibioticoterapia profilática para controle das infecções. **Conclusões:** A sobrevivência até a 2ª década de vida foi verificada e as infecções continuam a ser a manifestação mais frequente. O atraso no diagnóstico foi considerável nessa amostra, o que piora o manejo e aumenta as complicações. Os níveis de IgG foram muito baixos ao diagnóstico e a indicação de reposição de imunoglobulinas foi robusta.

## Perfil imunológico de pacientes pediátricos com síndrome de DiGeorge: as boas notícias da avaliação imunológica

Mayara Lorena de Souza, Diego Demuner Almeida,  
Gabriela Araújo Toscano Henriques, Pedro Henrique Meireles Vieira,  
Antonio Carlos Pastorino, Mayra de Barros Dorna, Ana Paula Beltran Moschione Castro

**Racional:** Pacientes com Síndrome de DiGeorge (SDG) apresentam espectro variado de alterações imunológicas conforme o grau de acometimento tímico. O objetivo deste trabalho é caracterizar o perfil imunológico de crianças com SDG acompanhadas em um hospital terciário de São Paulo. **Métodos:** Estudo retrospectivo por revisão de prontuários dos pacientes com deleção do 22q11.2 confirmada por MLPA ou FISH. Foram avaliados: imunofenotipagem (IMF), dosagem de imunoglobulinas, respostas vacinais (sarampo, caxumba, rubéola e hepatite B), autoimunidade, uso de antibiótico profilático e de gamaglobulina. **Resultados:** Foram analisados 32 pacientes (21M:11F) com mediana de idade de 13,5 anos (3-21 anos). 14/32 pacientes não apresentaram alterações nos parâmetros citados. A IMF evidenciou linfopenia T em 12 pacientes: 2 com linfócitos T até 10% abaixo do limite inferior para a idade; 5 entre 10-50%; 5 com valores > 50% abaixo do limite inferior para idade, 2 destes com linfopenia já evidenciada no hemograma. 2/32 tinham linfócitos B baixos e nenhum com alteração em NK. Em relação as imunoglobulinas, 6/32 apresentaram IgM baixa, 3/32 IgA baixa e 3/32 IgG baixa; 2 dos quais com necessidade de reposição de gamaglobulina: 1 por enteropatia perdedora de proteína e 1 com hipogamaglobulinemia, GLILD e citopenias autoimunes. 26/32 apresentaram sorologia positiva a pelo menos metade das respostas vacinais testadas. Autoimunidade foi evidenciada em 4/32 pacientes, citopenias autoimunes (n = 3) e tireoidopatia (n = 1). 5/32 pacientes usam antimicrobiano profilático: 2 por alterações na IMF (linfócitos CD4 < 300/mm<sup>3</sup> e infecções de repetição), 1 por esplenectomia e antecedente de pneumonia fúngica e 2 por pneumopatias crônicas. **Conclusão:** Pacientes com SDG podem apresentar acometimento tímico variável, repercutindo em graus diferentes de imunodeficiência. Nesta coorte de pacientes pediátricos, a maioria apresentou alterações imunológicas discretas, sem necessidade de intervenções terapêuticas.

## Profilaxia antimicrobiana em pacientes com imunodeficiência comum variável: dados de um serviço de referência

Alex Isidoro Ferreira Prado, Jaqueline Cubo Brandão,  
Octávio Grecco, Myrthes Toledo-Barros, Jorge Kalil,  
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho, Cristina Maria Kokron

**Racional:** A prevenção de infecções em pacientes com imunodeficiência comum variável (ICV) envolve principalmente o uso de antibióticos, reposição de imunoglobulina humana e imunizações. O objetivo do estudo foi avaliar o uso de antibióticos profiláticos nos pacientes com ICV. **Métodos:** Os dados do estudo foram coletados do prontuário eletrônico, checagem de receitas e interrogatório presencial dos pacientes com ICV que estão em seguimento no ambulatório de imunodeficiências primárias. Os resultados foram descritos de forma narrativa com revisão crítica dos principais tópicos levantados. **Resultados:** Dos 163 pacientes com ICV avaliados, 102 (62,58%) fizeram uso de antimicrobianos em algum momento e atualmente, 94 (57,67%) estão em uso. As principais indicações da antibioticoprofilaxia foram as infecções de repetição (principalmente sinusites) e a presença de bronquiectasias. A azitromicina foi o antibiótico mais prescrito em 58 pacientes (61,7%), seguido pela amoxicilina, em 31 (32,98%), sulfametoxazol-trimetoprima em 10 (10,64%), ciprofloxacino em 2 (2,13%) e amoxicilina com clavulanato em 1 (1,06%). Dos 102 pacientes, 36 (35,29%) necessitaram de um segundo antibiótico por falha ou resposta parcial no controle das infecções sinopulmonares do primeiro. Quatorze pacientes (13,72%) necessitaram de troca para um terceiro antibiótico e 2 (1,96%) precisaram utilizar uma quarta droga. Dos 19 pacientes em uso de sulfametoxazol-trimetoprima, 6 (31,58%) apresentavam contagem de células T CD4+ abaixo de 300 células/mm<sup>3</sup>. Seis pacientes (5,88%) tem diarreia crônica de causa infecciosa/translocação bacteriana e destes, 3 (50%) fazem uso de metronidazol (ciclos mensais). **Conclusões:** Concluímos que a maioria dos pacientes com ICV fazem uso de antibioticoprofilaxia. A azitromicina foi o antibiótico mais frequente. Possivelmente, a maior frequência de prescrições de azitromicina se deve ao fato de que a principal indicação foi a presença de infecções sinopulmonares e bronquiectasias.



## Progressão de deficiência seletiva de IgA para imunodeficiência comum variável: relato de 2 casos

Lillian Sanchez Lacerda Moraes<sup>1</sup>, Olga Akiko Takan<sup>2</sup>, Maria Isabel Valdomir Nadaf<sup>2</sup>

**Apresentação dos casos: Caso 1:** L.A.A.C., masculino, 21 anos, apresentava diarreia crônica e sinusites recorrentes desde 12 anos de idade, nesta ocasião foi diagnosticado deficiência seletiva de IgA (< 7 mg/dL). Após 2 anos, apresentou redução de outro isotipo de imunoglobulina, resposta inadequada a anticorpos vacinais e redução de linfócitos T CD4+, sendo diagnosticado Imunodeficiência Comum Variável (ICV), iniciou reposição de Imunoglobulina mas devido plaquetopenia foi feito pulsoterapia com corticosteroide com boa resposta. Atualmente segue em tratamento com Imunoglobulina com controle das infecções e melhora da diarreia crônica. **Caso 2:** J.V.Z., feminino, 12 anos, iniciou quadro de sibilância recorrente desde 18 meses de vida, sendo diagnosticada como asma e tratada com corticosteroide inalado. Aos 6 anos de vida iniciou quadro de pneumonias de repetição e diagnosticada como deficiência seletiva de IgA (2 mg/dL). Foi tratada com antibioticoterapia profilática e corticosteroide inalado com controle das infecções. Nesta ocasião a tomografia de tórax evidenciou bronquiectasias. Após 2 anos, houve queda de outro isotipo de Imunoglobulina, resposta vacinal inadequada, baixa dosagem de isoaglutininas e redução de linfócitos B (CD19), sendo diagnosticado ICV e iniciada terapia de reposição com Imunoglobulina. **Discussão:** A deficiência seletiva de IgA é a causa mais comum de Erros Inatos da Imunidade em nosso meio. Apesar de ser assintomática na grande maioria dos casos, alguns pacientes podem apresentar infecções recorrentes, manifestações autoimunes, alergias, neoplasias e progressão para ICV. **Comentários finais:** Pacientes com deficiência de IgA devem ser monitorados para possível evolução para ICV. O diagnóstico precoce desta evolução e início da terapêutica com imunoglobulina é essencial para o controle das infecções bacterianas graves bem com a prevenção de sequelas como bronquiectasias.

1. Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG).

2. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

## Pródromo em angioedema hereditário com inibidor de C1 normal

Juliana Taya, Maine Luellah Demaret Bardou, Naiana Quadros Rodrigues de Almeida, Carolina Pterli Santana Vaccari, Marina Teixeira Henriques, Danielle Almeida Pontarolii, Aline Niero de Carvalho, Karina Michelin Andreassa, Sandra Mitie Ueta Palma, Anete Sevciovic Grumach

A.V.M., feminina, 46 anos, pais consanguíneos, iniciou crises abdominais aos 8 anos. Os ataques eram desencadeados por ciclo menstrual. Houve acometimento de face e edema de glote na evolução. Tem 2 filhos sintomáticos e teve 4 abortos. Os pais faleceram em decorrência de crise abdominal não tratada; a mãe sofreu 3 laparotomias brancas com evolução para infecção. Possui 8 irmãos, 5 deles com sintomas compatíveis com AEH (angioedema hereditário). Tratada com ácido tranexâmico, icatibanto e C1INH derivado de plasma nas crises. A paciente refere sibilos e hematomas precedendo as crises, que desaparecem sem deixar marcas ao início da crise. L.M.M., 37 anos, feminino, com quadro de edema em pálpebras, lábios e pés, distensão e dor abdominal, vômitos e dor em pressão nas mãos, que apareceu após tratamento para gravidez sem sucesso. As crises melhoraram com ácido épsilon aminocaproico, porém, passaram a preceder a menstruação. Desenvolve manchas avermelhadas no início das crises e que desaparecem assim que o edema surge. Há história familiar de angioedema. Em ambas pacientes, o inibidor de C1 quantitativo e funcional foram normais. **Discussão:** O AEH com inibidor de C1 normal é mais raro e manifesta-se pelos mesmos sintomas que o AEH com déficit do inibidor. Possui intensa relação com estrógenos e as mulheres são mais suscetíveis. Foram descritas mutações no fator XII da coagulação, plasminogênio e angiopoietina 1 no AEH com C1INH normal e há situações cuja causa é desconhecida. No AEH tipos I e II, os pródromos caracterizam-se por eritema serpiginoso, astenia, náuseas e irritabilidade. Para o AEH com C1 normal, há um relato de paciente com lesão equimótica, sem caracterização. Identificamos duas pacientes portadoras com pródromos descritos em uma publicação anteriormente, provavelmente associada a aumento da permeabilidade vascular. AEHnC1INH é raro, mas está sendo caracterizada em todo mundo. A descrição de pródromo diferente do AEH com déficit de C1INH auxilia no diagnóstico diferencial.

## Reação adversa ao bacillus Calmette-Guérin (BCG) e imunodeficiências combinadas graves (SCID) - série de casos

Rafaela Rola Leite Guimarães<sup>1</sup>, Mariana de Gouveia Pereira Pimentel<sup>1</sup>,  
Marília Magalhães Moraes<sup>1</sup>, Larissa Silva Brandão<sup>1</sup>, Luiza Moulin Marino<sup>1</sup>,  
Solange Dourado de Andrade<sup>2</sup>, Antonio Condino Neto<sup>3</sup>, Juliana Folloni Fernandes<sup>4</sup>,  
Carolina Sanchez Aranda<sup>1</sup>, Dirceu Solé<sup>1</sup>

**Apresentação dos casos:** J.Q.A., menina, desde os 2 meses com perda ponderal e mastoidite complicada aos 4 meses. Aos 5 meses, apresentou TREC indetectável e imunofenotipagem (IF) com linfócitos T negativos, B negativos e células *natural killer* (NK) positivas (T-B-NK+), sendo feito diagnóstico de SCID. Aos 6 meses iniciou isoniazida devido lesão endurecida e ulceração no local de aplicação da BCG. Biópsia local positiva para BAAR, introduzido esquema RIE (Rifampicina; Isoniazida; Etambutol). C.A.B., menina, desde os 2 meses de vida com otite supurada bilateral. Aos 5 meses, apresentou TREC indetectável e IF T-B-NK+ (SCID). Aos 7 meses, apresentou nódulo endurecido com eritema e úlcera central em região de aplicação da BCG, mesmo em uso de Isoniazida. Devido aumento das enzimas hepáticas, realizou biópsia hepática com granulomas compatível com micobacteriose disseminada. L.M.B., menina, vacinada com BCG ao nascimento. Evoluiu com linfadenopatia volumosa, de consistência endurecida. Realizou tratamento com diversos esquemas de antibiótico, sem melhora. Realizada investigação negativa para infecções congênitas e neoplasias. Iniciou esquema RIE aos 8 meses de vida com melhora da adenopatia. Aos 10 meses, apresentou TREC indetectável e IF com T-B-NK+ (SCID). **Discussão:** Nos casos de SCID, não existe uma recomendação do tratamento inicial das reações adversas à BCG a ser realizado. Nos últimos 12 meses, recebemos essas 3 pacientes com apresentações distintas e mesmo as duas que iniciaram a isoniazida como profilaxia ao diagnóstico, evoluíram com disseminação da tuberculose, sendo o *Mycobacterium bovis* o agente provável com sensibilidade ao etambutol. **Comentários finais:** Nosso país apresenta a tuberculose como endemia e a vacinação com a BCG é recomendada pelo programa nacional de imunização. Nos casos de SCID, o esquema RIE pode ser considerado ao diagnóstico na tentativa de evitar a disseminação.

1. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

2. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Viera Dourado (FMT-HVD).

3. Universidade de São Paulo, USP.

4. Hospital Israelita Albert Einstein.



## Retardo no diagnóstico em pacientes com imunodeficiência comum variável

Francine Albino Zanetti, Mariana Albertinazzi de Souza Pachani, Myrthes Toledo Barros, Octavio Grecco, Jorge Kalil, Cristina Maria Kokron, Ana Karolina Barreto Berselli Marinho

**Racional:** Imunodeficiência Comum Variável (ICV) representa um grupo de imunodeficiências primárias caracterizadas por hipogamaglobulinemia e infecções sinopulmonares de repetição, associadas a inflamação, autoimunidade, enteropatias e neoplasias. O objetivo do estudo foi avaliar o retardo no diagnóstico dos pacientes com ICV e distintas apresentações clínicas. **Métodos:** Estudo descritivo de coleta de dados em prontuário de 123 pacientes com ICV (critérios diagnósticos ESID) em acompanhamento regular no ambulatório de imunodeficiências primárias. Analisamos o início das manifestações clínicas e sinais de alarme conforme critérios elaborados pela Fundação Jeffrey Modell (EUA) e do tempo que resultou para receber o diagnóstico. **Resultados:** Dos 123 indivíduos diagnosticados com ICV, 44,7% eram homens e 55,2% mulheres, com idade média ao diagnóstico de 30,3 anos nas mulheres, e de 30,4 nos homens. A média do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da ICV foi de 13,9 anos. Entre as manifestações infecciosas apresentadas, 73,9% dos indivíduos apresentaram ao menos uma pneumonia/ano por mais de um ano, destacando-se como a infecção mais prevalente no grupo estudado, seguida de duas ou mais sinusites/ano, presente em 46,3% dos indivíduos, e 27,6% apresentaram diarreia crônica. Em relação ao tratamento, 100% dos pacientes possuíam indicação de receber imunoglobulina humana intravenosa (IVIg). **Conclusão:** As imunodeficiências primárias são consideradas doenças raras, e talvez este seja um dos fatores para dificultar a suspeita clínica e estabelecer seu diagnóstico. A ICV é a imunodeficiência humoral sintomática mais prevalente e seus sintomas se iniciam mais frequentemente no adulto jovem. Casuísticas americanas e europeias apresentam retardo de diagnóstico entre 6 e 6,9 anos, respectivamente, enquanto a média observada nos pacientes deste estudo foi de 13,9 anos, ressaltando a importância do reconhecimento precoce das imunodeficiências primárias.



## Síndrome de agamaglobulinemia ligada ao X: relato de caso com manifestações clínicas tardias

Bárbara Rezende de Andrade, Alice Paes Rozado Costa, Ana Maria Carvalho Fontenele, Stéfani Ribeiro de Almeida, Ekaterini Goudouris, Evandro Prado, Fernanda Pinto Mariz, Heloiza Silveira, Camila K. Lira, Maria Fernanda A. M. A. Motta

**Descrição do caso:** Menino de 5 anos, história de asma, rinite e infecções sino-pulmonares recorrentes desde os 3 anos de idade. No último ano, apresentou três episódios de pneumonia com broncoespasmo, com necessidade de internação. Paciente foi encaminhado ao Serviço de Imunologia para investigação diagnóstica. Irmã de 10 anos hígida. História vacinal completa e sem intercorrências. Exame físico normal. Tomografia de tórax (2018): presença de bronquiectasias e condensação em hemitórax direito. Solicitados imunoglobulinas e perfil linfocitário cujos resultados revelaram IgA, IgM e IgG abaixo do p3 e CD19 < 2%. Diagnóstico de agamaglobulinemia congênita, mais provavelmente a ligada ao X (ALX) e iniciados reposição de imunoglobulina humana, azitromicina profilática e fisioterapia respiratória. **Discussão:** Agamaglobulinemia ligada ao X é uma imunodeficiência causada por mutação no gene da tirosina kinase de Bruton (Btk). Essa enzima possui a função de maturação do linfócito B, e sua deficiência impossibilita a produção de células B maduras e de todos os isotipos de imunoglobulinas. O diagnóstico geralmente é suspeitado em meninos com história de infecções de repetição, especialmente sino-pulmonares e gastrointestinais, com início, em geral, entre os seis e nove meses de idade. No caso relatado, o paciente começou a apresentar manifestações clínicas apenas aos três anos de idade, associadas a episódios de broncoespasmo, que são comumente complicados com imagens de infiltrados pulmonares e infecções do trato respiratório. Tratamento específico foi instituído apenas aos cinco anos, quando já apresentava seqüela pulmonar. **Comentários finais:** O caso ilustra a importância de se pensar em ALX em meninos com infecções de repetição, mesmo com o início mais tardio. O diagnóstico e o tratamento precoces são fundamentais para a prevenção de infecções graves e suas seqüelas, tais como as bronquiectasias.

## Síndrome de hiper IGD: relato de caso

Marina Teixeira Henriques<sup>1</sup>, Maine Luellah Demaret Bardou<sup>1</sup>,  
Daniele Almeida Pontarolli<sup>1</sup>, Aline Nlero de Carvalho<sup>1</sup>, Tatiana R Figueiredo<sup>1</sup>,  
Pedro Vignotti<sup>1</sup>, Maria Teresa Terreri<sup>2</sup>, Naiana Quadros Rodrigues de Almeida<sup>1</sup>,  
Carolina Peterle Santana Vaccari<sup>1</sup>, Anete Sevciovic Grumach<sup>1</sup>

Paciente masculino, 2 anos e 7 meses, com múltiplas internações por febre de origem indeterminada (FOI). Apresenta consanguinidade familiar. Ao exame físico, apresentou Z-IMC entre -1 e -2 (peso compatível com altura), tonsilas palatinas pequenas, ausência de hepatoesplenomegalia e sem alterações em ultrassonografia, radiografia e ressonância nuclear magnética. Presença de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) com aspecto cognitivo normal. As sorologias para rubéola, Citomegalovírus, H. simplex, Parvovírus B19 e Epstein Barr foram positivas para IgG. Hemograma mostrou anemia (115 138 g/L) e leucocitose (9.100-4.400 céls/mm<sup>3</sup>). Provas inflamatórias mostraram PCR e VHS persistentemente altos. Foi afastado processo neoplásico. Para a investigação específica foi dosado IgD, IgA (aumentado), IgG e IgM (normais) e proteína amiloide A sérica (420 mg/L; normal < 40 mg/L). O exame genético molecular mostrou mutação no gene da enzima MVK. Foi iniciado o tratamento com colchicina, sem resposta adequada. Receberá tratamento com imunobiológico anti-IL1. A síndrome de hiperimmunoglobulinemia D com febre periódica (SHID) é uma doença autoinflamatória (DAI), herança autossômica recessiva, caracterizada pela presença de mutação no gene mevalonato-quinase (MVK). Portadores cursam com febre no primeiro ano de vida, que se intensifica ao longo do tempo, e varia de 3 a 7 dias com recorrência a cada 4 a 6 semanas. No aspecto laboratorial, é comum o aumento dos níveis de IgD e IgA, e durante as crises pode ter leucocitose, neutrofilia, altos níveis de VHS, PCR e alterações do mevalonato urinário. O tratamento inclui anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, colchicina e imunobiológicos. O objetivo deste relato é alertar para o diagnóstico de doenças que cursam com febre recorrente e que são decorrentes de DAI. As DAI devem ser incluídas no diagnóstico de FOI e é importante o diagnóstico precoce, pois, a inflamação persistente pode resultar em alterações graves.

1. Faculdade de Medicina do ABC.

2. Universidade Federal de São Paulo.

## Síndrome familiar associada ao frio: doença autoinflamatória como diagnóstico diferencial de alergia e autoimunidade

Valéria Soraya de Farias Sales, Sylvio André Morais Medeiros Dias,  
Ana Eloísa Melo Novaes, Karolina Rego, Luanda Barbara Canário, Geraldo Barroso

**Apresentação de caso:** W.J.C.M., feminina, 24 anos, com história de erupções cutâneas maculopapulares, dolorosas em queimação e difusas por todo corpo, exceto face, desde 7 meses de vida e diagnosticada como alergia a proteína do leite de vaca, mediante teste cutâneo positivo, porém sem melhora com exclusão do mesmo. As lesões eram não pruriginosas, frequentemente desencadeadas 30 minutos após exposição ao frio e pioravam com estresse emocional, apresentando regressão espontânea em 24-48h e associadas a sensação de febre não aferida. Referia ainda lesões tipo aftas dolorosas em orofaringe, com duração média de 10 dias, bem como hiperemia em conjuntivas, lesões ulceradas em vagina, mialgia e poliartralgia com edema, rubor e melhora ao uso de AINEs. Informou tratamento prévio com prednisona e colchicina para provável Doença de Behçet, sem sucesso. A avaliação laboratorial apresentou elevação de VSH, FAN 1:80 com padrão nuclear pontilhado fino, anti-Ro e anti-La negativos, sumário de urina normal, dosagem de componentes do complemento e imunoglobulinas normais, IgE específica para proteínas do leite de vaca negativa. Mapeamento de retina normal. O exame genético apresentou variante patogênica no gene NLRP3 (NM001243133) variante C. 907G>A (p. D303N), éxon 3, em heterozigose, concluindo diagnóstico de Síndrome Familiar Associada ao Frio (FCAS). Devido a condições financeiras a paciente não pode ser tratada com bloqueadores de IL-1. **Discussão e considerações finais:** A FACS é uma doença autoinflamatória rara, pertencente ao grupo das síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) e causada por mutações no gene NLRP3, as quais promovem aumento na produção de IL1-beta e inflamação desregulada. É a mais benigna das criopirinosopatias e a amiloidose secundária é a principal causa de morte. É muito importante o diagnóstico correto da FCAS, pois os pacientes podem ser erroneamente tratados para alergia ou doença autoimune, como no caso descrito.

## Síndrome Job ou síndrome de hiper IgE: diagnóstico e tratamento

Lisianara Acosta Ramos, Bruna Gehlen, Mariana Jobim Wilson,  
Juliana Pires Marafon Franz, Beatriz Chamun Gil, Jacqueline Moraes Cardone,  
Iara dos Santos Fagundes, Adriano Nori Rodrigues Taniguchi,  
Liane Esteves Daudt, Luiz Fernando Job Jobim

**Apresentação do caso:** Paciente do sexo feminino internada aos três meses de vida por bronquiolite e pneumonia. Aos 8 meses desenvolveu eczema generalizado com intenso prurido e infecção. Teve crise asmática no final do primeiro ano. No segundo ano de vida, apresentou fácies síndrômica e infecções de repetição, dor abdominal à palpação, febre recorrente e dores articulares. O eczema era compatível com Dermatite Atópica grave, com resposta precária ao tratamento. Foi observada em biópsia de pele histiocitose de células de Langerhans. Realizou tratamento quimioterápico sistêmico, não obtendo resposta. Aos 6 anos, foi internada durante 85 dias por infecção pulmonar grave. Foi identificado rim único à direita e hipertensão arterial por uso de corticoide prolongado. Na pré-adolescência, já apresentava alterações ósseas em membros inferiores (Genovalgo), baixa estatura, dentição alterada, com retenção de dentes primários, abscessos gengivais e osteoporose. Solicitada dosagem de IgE, com resultado de 57.198 UI/L e Genotipagem com alteração no STAT3 c. 1859C>T(p. Thr62Ole), confirmando o diagnóstico. Iniciou o uso de Omalizumabe 300 mg mês, Sulfametoxazol + trimetoprima 3x/semana como profilaxia, prednisona em doses variadas e Hidroclorotiazida. **Discussão:** A síndrome de Hiper-IgE, antes conhecida como Síndrome de Job é uma rara imunodeficiência primária, caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de IgE, abscessos e pneumonia relatados como sendo a tríade clássica da doença. Essa síndrome é uma rara condição de imunodeficiência, causada por mutações no fator de transcrição STAT3, que é essencial para o desenvolvimento das células TH17. **Comentários finais:** A paciente não se beneficiou como o Omalizumabe durante 6 meses. Paciente estável até o momento pelo uso de corticosteroide tópico e sistêmico de acordo com as exacerbações.



## Urticária aguda em lactente: envolvimento da imunidade inata?

Lígia Oliveira de Almeida, Carolina Mattoso Vítola, Tathiana Silva de Santana Constantino,  
Renata Cury Riberto, Ekaterini Goudouris, Evandro Prado, Camila Lira, Fernanda Pinto-Mariz,  
Helóiza Silveira, Maria Fernanda Motta

**Descrição do caso:** Menino, aos 3 meses de vida, em vigência de febre prolongada, apresentou quadro diagnosticado como urticária algumas horas após uso de ibuprofeno, sendo medicado com corticoide e antihistamínico. Aos 3 meses e meio, cinco horas após vacinação evoluiu com urticária, angioedema e febre sendo medicado com adrenalina, antihistamínicos e corticoide. Na ocasião, foi atendido em outra unidade de saúde e recebeu diagnóstico de infecção urinária (ITU) e prescrição de antibioticoterapia venosa com amoxicilina-clavulanato. Durante infusão desse antibiótico, apresentou piora das lesões e do edema. Retirado à revelia, procurou nosso hospital, onde não foi confirmada ITU. Mantidos antihistamínico e corticoide, evoluiu com resolução do quadro em 4 dias. Exames laboratoriais revelaram sorologias negativas para arboviroses, IgM indeterminada e IgG positiva para EBV. Aos 6 meses, teve dois episódios seguidos de urticária e angioedema, primeiro após utilizar dipirona durante um episódio de infecção respiratória aguda viral e um segundo, após vacinação. Perfil linfocitário, imunoglobulinas e triptase normais. Segue em acompanhamento sem qualquer outra manifestação no momento, com hipótese de desregulação da imunidade inata. **Discussão:** As causas mais comuns de urticária aguda na infância são infecções virais, medicamentos e alimentos. Nesse caso, não encontramos um agente que estivesse presente em todos os episódios. A relação com episódios febris e/ou vacinação pode estar relacionada à resposta exagerada da imunidade inata. **Comentários finais:** Em casos de urticária aguda, afastados alimentos ou medicamentos como causa, devemos considerar relação com infecções virais. Diante da recorrência da urticária com episódios infecciosos, mas também após imunização ativa, devemos cogitar o envolvimento da imunidade inata. O paciente deve ser mantido em acompanhamento visando detecção precoce de possíveis doenças autoinflamatórias.

## Variante do tipo missense em STAT1: relato de caso

Paula Garcia Pereira Silva, Juliana Frieda Cassarotti, Maisa Moraes Pereira, Adriana Gut Lopes Riccetto, Marcos Tadeu Nolasco da Silva, Maria Marluce Vilela

**Descrição do caso:** Paciente masculino, nascido em 01/01/1998, a termo, pais não consanguíneos. Primeira consulta com 15 meses (m) por apresentar desde o primeiro mês de vida candidíase oral recorrente sem resposta aos antifúngicos; infecções de vias aéreas de repetição com uso frequente de anti-inflamatório e antibióticos; BCGite e déficit pondero-estatural. Aos 4 anos (a) iniciou uso de Imunoglobulina IV e fluconazol profilático. Manteve monilíase oral. Internado aos 5a10m por anemia e diarreia por *Samonella* sp; aos 7a2m hipotireoidismo, Herpes Zooster, abscessos por *S. aureus*; aos 11a por piodartrite por *S. aureus*; aos 19a por AHAI, novamente celulite por *S. aureus*; aos 20a por pneumotórax espontâneo. Exames: leucócitos e plaquetas em número normais; Concentrações de imunoglobulinas e complemento normais; TCD3+ e CD19+ normais; elevado TCD8+, NK(CD16CD56) muito baixo, baixa CD4+/CD8+; Baixa atividade Citotóxica; dosagem de O<sup>2</sup>- normal, quimiotaxia de PMN reduzida, baixa proliferação de TCD3+ para *Candida albicans*, IFN $\gamma$ -R e IL12-R normais. Análise genética identificou a variante do tipo missense c. 971G>A:p(Cys324Tyr), em heterozigose no exon 11 do gene STAT1, classificada como patogênica.

**Discussão:** Variantes patogênicas no gene STAT1 (Transdutor de sinal e ativador de transcrição) foram associadas à imunodeficiência 31A (OMIM: 614892) e à 31C (OMIM: 614162), ambas AD e à 31B (OMIM :613796), AR. O propósito tem a variante em heterozigose sugerindo tratar-se da Imunodeficiência 31C com ganho de função classificada na categoria Defeitos intrínsecos e da Imunidade Inata, mas considerada hoje como distúrbio de desregulação imunológica com manifestações altamente variáveis. **Comentários finais:** O diagnóstico molecular no gene STAT1, cuja função é mediar as respostas celulares aos interferons (IFNs), às citocinas e fatores de crescimento, possibilita um tratamento personalizado e um aconselhamento genético que reduzirão custos e sofrimentos para o paciente e sua família.