



# Função Pulmonar de Pacientes com Hipogamaglobulinemia

## *Pulmonary function of patients with Hypogammaglobulinemia*

Guilherme Pulici<sup>1</sup>, Gustavo F Wandalsen<sup>2</sup>, Vera E V Rullo<sup>3</sup>  
Beatriz T Costa Carvalho<sup>4</sup>, Dirceu Solé<sup>5</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a função pulmonar de pacientes com hipogamaglobulinemia (HG) primária.

**Pacientes e método:** Participaram deste estudo 24 pacientes com HG acompanhados em ambulatório especializado durante o período de janeiro a dezembro de 2005. Foram incluídos pacientes em reposição regular de gamaglobulina intravenosa (IGIV) e maiores de seis anos de idade. As provas de função pulmonar (FP) foram realizadas pela manhã, conforme o padronizado.

**Resultados:** A idade dos pacientes variou entre 7 e 42 anos (média 18,6 anos) e houve retardo médio no diagnóstico definitivo de HG de 6,8 anos (0,5 a 7,5 anos). Imunodeficiência Comum Variável e Agamaglobulinemia ligada ao X foram as doenças mais comuns. As infecções do trato respiratório foram as mais prevalentes antes e após início da reposição de IGIV. Tosse persistente foi o sintoma respiratório crônico mais relatado no último ano (n=17). Todos os pacientes realizaram provas de FP aceitáveis e 13 (54%) apresentaram valores anormais (distúrbio obstrutivo em três, restritivo em seis e misto em quatro). Não houve incremento significativo nos valores de FP, após administração de broncodilatador, em nenhum deles. Não houve correlação significativa entre os valores de FP e: idade de início dos sintomas, número de anos com a doença e tempo de doença. Os pacientes com tosse crônica apresentaram valores de FP significativamente menores que os sem (mediana do VEF<sub>1</sub>: 71,5% vs 93,3%; p=0,012).

**Conclusões:** Mais da metade dos pacientes com HG apresentaram alteração funcional sem padrão típico de distúrbios espirométricos. A presença de tosse crônica está associada à redução de FP. Alterações de FP são comuns nestes pacientes e devem ser monitoradas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(3):133-136 Imunodeficiência, hipogamaglobulinemia primária, função pulmonar, tosse

### Abstract

**Objective:** To evaluate lung function of patients with primary hypogammaglobulinemia (PH).

**Methods:** Twenty four patients with PH followed in a specialized out-patient clinic, between January and December of 2005 were enrolled in the study. They were all receiving intravenous immunoglobulin replacement therapy (IVIG). Lung function (LF) tests were performed in the morning according to standard recommendations.

**Results:** The patients' age ranged from 7 to 42 years old (mean 18.6 years) and there a mean delay of diagnosis of 6.8 years (0.5 to 7.5). Common variable hypogammaglobulinemia and X-linked agammaglobulinemia were the most common final diagnosis. Respiratory infections were the most prevalent ones before and after IVIG. Persistent cough was the most common respiratory symptom (n=17). All patients performed acceptable maneuvers and 13 presented abnormal LF values (restrictive in 6, obstructive in 3 and mixed in 4). There was no significant LF improvement after bronchodilator in any patient. There was no significant correlation between LF values and: onset age of symptoms, duration of disease and delay of diagnosis. Patients with persistent cough had lower LF values (median FEV<sub>1</sub>: 71.5% vs 93.3%; p=0.012).

**Conclusions:** The majority of PH patients presented some degree of LF impairment. There was no specific pattern of spirometric abnormalities. The presence of chronic cough was associated with reduction in LF. LF impairment is common in these patients and should be monitored.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(3):133-136 immunodeficiency, primary hypogammaglobulinemia, lung function, cough

1. Especializando em Alergia e Imunologia Clínica;
2. Mestre em Ciências Aplicadas à Pediatria e Doutorando;
3. Doutora em Medicina, Professora Afiliada;
4. Professora Adjunta;
5. Professor Titular e Livre-Docente.

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina

Artigo submetido em 30.05.2006, aceito em 30.06.2006.

### Introdução

A hipogamaglobulinemia (HG) é achado comum a várias doenças e situações clínicas e se caracteriza por níveis reduzidos de imunoglobulinas séricas e prejuízo na síntese de anticorpos. A agamaglobulinemia ligada ao X e a imunodeficiência comum variável (ICV) são as principais causas de HG primária. Pacientes com HG tendem a apresentar infecções bacterianas de repetição, mesmo após a instituição de

terapêutica adequada. Os seios paranasais, a árvore traqueobrônquica e o trato gastrointestinal são os principais locais acometidos. Alterações anatômicas do trato respiratório secundárias a infecções repetidas, são comuns, assim como a presença de sintomas crônicos. Tais infecções são responsáveis, ainda, pelo comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, da necessidade freqüente de antibioticoterapia e de hospitalizações, além de determinarem uma das principais causas de óbito nesse grupo.

O reconhecimento precoce de lesões pulmonares crônicas, em pacientes com HG primária, é ponto fundamental para a prevenção de novas infecções assim como de suas complicações. A avaliação da função pulmonar é um dos principais métodos utilizados na pesquisa de seqüelas pulmonares<sup>1,2</sup>. Poucos foram os estudos publicados que avaliaram a função pulmonar desses pacientes.

A proposta deste estudo foi avaliar dados clínicos e espirométricos de pacientes com HG primária, acompanhados em ambulatório especializado.

## Pacientes e Método

Participaram deste estudo 24 pacientes com HG primária matriculados e regularmente acompanhados no Setor de Imunologia Clínica da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM durante o período de janeiro a dezembro de 2005. Considerou-se como tendo HG os pacientes com níveis séricos de imunoglobulina (Ig) G inferiores a 400mg/dl ou abaixo do 3º percentil da curva de normalidade<sup>3</sup>. Foram incluídos todos os pacientes em reposição regular de gamaglobulina intravenosa (IGIV) e maiores de seis anos.

A admissão, os pacientes e/ou seus responsáveis responderam questionário onde constavam além de dados de identificação (idade, sexo, raça), a idade do início dos sintomas, presença de sintomas crônicos, tratamentos instituídos previamente (IGIV, antibioticoterapia profilática ou terapêutica, broncodilatadores, corticoesteróides inalatórios e/ou sistêmicos e outros) além de co-morbidades presentes. A seguir todos foram submetidos a exame clínico e tiveram seu peso e sua estatura mensurados.

Todas as provas de função pulmonar foram realizadas pela manhã, conforme o padronizado<sup>4</sup> empregando-se espirometro Vitalograph Spirotrac III, versão 1.31, sempre após calibração diária. Cada paciente realizou pelo menos três curvas de fluxo-volume, reprodutíveis e aceitáveis antes e 15 minutos após a inalação de 400µg de salbutamol (aerossol com espaçador - Flumax<sup>®</sup>). Os valores espirométricos obtidos foram analisados em relação aos valores previstos<sup>5</sup>. A resposta broncodilatadora foi calculada pelo percentual de incremento em relação ao valor previsto<sup>6</sup>, considerando-se significativa quando igual ou superior a 7%. Foram definidos como tendo função pulmonar normal

os pacientes com valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), de capacidade vital forçada (CVF) e da relação VEF<sub>1</sub>/CVF iguais ou superiores a 80% do previsto e valores de fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF<sub>25-75%</sub>) iguais ou superiores a 70% do previsto.

De acordo com a natureza das variáveis avaliadas foram utilizados métodos estatísticos não paramétricos, fixando-se em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UNIFESP-EPM e todos os pacientes e/ou seus responsáveis leram e concordaram com o termo de consentimento pós-informado.

## Resultados

A idade dos pacientes variou entre sete e 42 anos (média 18,6 anos); o peso entre 20 kg e 112 kg (média 47,0 kg) e a estatura entre 125 cm e 179 cm (média 152,6 cm). O início dos sintomas foi em média aos 5,3 anos (0 a 29 anos), a média de idade ao diagnóstico foi de 12,1 anos (1 a 34 anos) e houve retardo médio no diagnóstico definitivo de HG primária de 6,8 anos (0,5 e 7,5 anos).

Dos 24 pacientes avaliados, 16 eram do sexo masculino (66,7%) e tinham um dos seguintes diagnósticos: ICV, Síndrome de Hiper IgM, Hipoplasia Cartilagem Cabelo, Deficiência de Síntese de Anticorpos a Polissacarídes e Agamaglobulinemia ligada ao X. Um dos pacientes manifestou HG provavelmente relacionada ao uso crônico de tregretol e outro estava sob investigação de provável Síndrome de Bloom. Algumas características individuais dos pacientes avaliados são mostradas na tabela 1.

**Tabela 1:** Algumas características dos pacientes estudados

Paciente	Sexo	Idade	Diagnóstico	IS	ID	Tosse crônica
1	M	11	Hiper IgM	0,5	8	S
2	F	11	Hipogamaglobulinemia a/e	0	11	S
3	F	21	ICV	2	16	S
4	M	10	Deficiência de Anticorpos a Polissacarídes	0,1	4.5	S
5	M	7	Hipogamaglobulinemia (secundária ao Tegretol?)	0,5	6	S
6	F	11	Hiper IgM	1	5	N
7	M	10	Agamaglobulinemia ligada ao X	1,5	3.5	S
8	M	22	ICV	3	16	S
9	F	14	ICV	10	13	S
10	M	28	ICV	1	1	N
11	M	19	ICV	13	18	S
12	F	15	ICV	3	11	S
13	M	12	Agamaglobulinemia ligada ao X	1	6	S
14	M	27	ICV	24	24	N
15	M	23	Agamaglobulinemia ligada ao X	2,5	20	S
16	M	24	ICV	1	8	N
17	F	35	ICV	29	34	N
18	F	22	ICV	5	12.0	S
19	M	17	Hipoplasia Cartilagem Cabelo	0,5	11	N
20	M	9	Agamaglobulinemia ligada ao X	2,5	3.2	N
21	F	29	ICV	10	27	S
22	M	11	Hipogamaglobulinemia (Dç Genética?)	1,5	8	S
23	M	16	Agamaglobulinemia ligada ao X	0,1	4	S
24	M	42	ICV	15	20	S

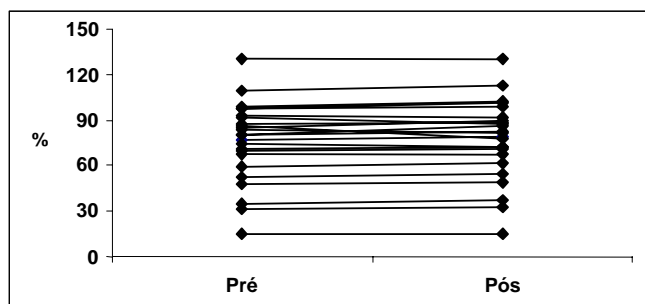
M: masculino; F: feminino; IS: idade de início dos sintomas; ID: idade do diagnóstico de hipogamaglobulinemia; S: sim; N: não; ICV: Imunodeficiência Comum Variável

Antes do diagnóstico definitivo de HG primária as infecções mais comuns referidas pelos pacientes foram: pneumonias de repetição em nove, otite média aguda de repetição em seis, sinusite de repetição em cinco, diarreia crônica em três, estomatites de repetição por três e piodermites por dois. Após o diagnóstico todos iniciaram tratamento de reposição mensal de IGIV e 16 iniciaram, também, profilaxia contínua com antibióticos.

No último ano de acompanhamento foram relatadas as seguintes infecções: sinusites (58%), outras Infecções de vias aéreas (IVAS, 33%), otite média aguda (OMA, 21%), infecções associadas a bronquiectasias (17%) e pneumonias (4%). Tosse persistente foi o sintoma respiratório crônico mais relatado no último ano (n=17), seguido de escarro matinal (n=11), coriza (n=9), escarro purulento (n=4), dispnéia (n=1), espirros (n=1) e sibilância (n=1). Um paciente estava em uso de corticosteróide inalado e seis pacientes de associação de corticosteróide inalado e broncodilatador de ação prolongada.

Todos os pacientes realizaram provas de função pulmonar aceitáveis. Treze entre os 24 (54%) pacientes apresentaram prova de função pulmonar alterada. Distúrbio ventilatório obstrutivo foi encontrado em 3/13 pacientes, alterações compatíveis com distúrbio restritivo em 6/13 e com distúrbio misto em 4/13. Os valores individuais de função pulmonar estão discriminados na tabela 2. Não houve incremento significativo nos valores de função pulmonar, após administração de broncodilatador, em nenhum paciente avaliado (figura 1). A diferença entre os valores de VEF<sub>1</sub> pré e pós broncodilatador variaram entre -10,2% e 6,8%, com mediana de 2,2%.

**Figura 1:** Valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>; porcentagem do previsto) antes (pré) e depois (pós) da administração de 400µg de Salbutamol.



Não observamos correlação significativa entre os valores de função pulmonar (VEF<sub>1</sub>, CVF e FEF<sub>25-75</sub>) e: idade de início dos sintomas, número de anos com a doença e número de anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de HG primária. Os pacientes com tosse crônica apresentaram valores de VEF<sub>1</sub> significativamente menores que os sem tosse crônica (mediana: 71,5% vs 93,3%; p=0,012, figura 2). O mesmo foi encontrado em relação ao FEF<sub>25-75</sub> (mediana: 69,6% vs 99,6%; p=0,005, figura 2).

**Discussão**

O retardo no diagnóstico das imunodeficiências primárias tem sido fator importante e muitas vezes decisivo para o desenvolvimento de complicações pulmonares, decorrentes de infecções de repetição. Nos últimos 20 anos, a maior difusão dos conhecimentos sobre as imunodeficiências primárias tem possibilitado o seu diagnóstico de modo mais precoce<sup>7</sup>. A baixa prevalência dessas doenças, e conse-

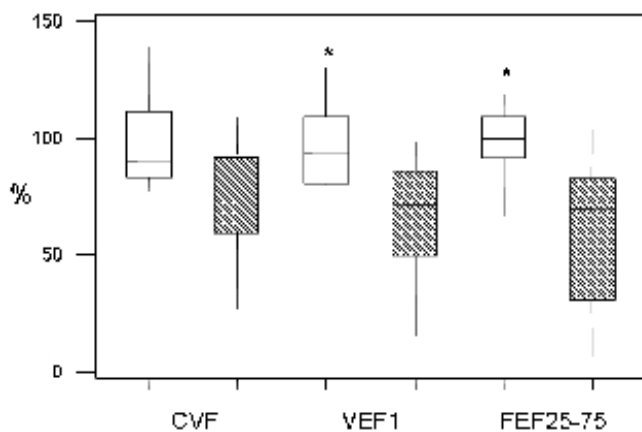
qüentemente, o baixo índice de suspeita, os quadros infecciosos em locais diferentes e que motivam os pacientes a procurar distintos especialistas são algumas das justificativas para o retardo no diagnóstico dessas imunodeficiências primárias<sup>8</sup>. No presente estudo, essa demora, de 6,8 anos (média), foi elevada, mas semelhante à relatada por outros autores<sup>1,2,9</sup>.

**Tabela 2:** Valores de função pulmonar (porcentagem do previsto) de pacientes com hipogamaglobulinemia.

Paciente	CVF	VEF <sub>1</sub>	VEF <sub>1</sub> /CVF	FEF <sub>25-75%</sub>
1	79,3	76,3	96,1	69,6
2	27,0	15,6	57,7	5,8
3	69,6	71,5	102,7	72,5
4	59,0	35,2	59,6	13,9
5	88,1	84,9	96,4	76,9
6	77,4	80,7	104,1	102,0
7	95,1	69,5	73,0	32,4
8	84,3	84,1	99,7	74,4
9	72,9	74,2	101,8	103,9
10	83,2	80,3	96,5	66,5
11	69,5	67,5	97,0	58,8
12	103,2	91,9	89,0	87,7
13	105,0	86,7	82,5	57,9
14	90,1	97,4	108,0	91,3
15	97,8	98,2	100,4	98,3
16	91,4	93,3	102,0	94,4
17	111,5	109,3	98,0	109,0
18	63,3	58,9	92,9	37,3
19	139,4	130,4	93,5	118,3
20	83,3	86,4	103,6	99,6
21	59,9	47,3	78,9	24,9
22	54,6	51,8	94,7	45,3
23	109,0	98,7	90,5	87,6
24	61,5	31,8	51,8	8,8
Mediana	83,3	80,5	96,3	75,7

O trato respiratório foi o principal alvo de infecções no grupo de pacientes avaliados, tanto antes quanto após a reposição de IGIV, sendo as pneumonias de repetição as infecções mais comuns antes do tratamento e as sinusites após. As infecções pulmonares são particularmente importantes pela gravidade do quadro agudo e pela alta frequência de seqüelas. Descreve-se que cerca de um terço da mortalidade tardia em pacientes com ICV é decorrente de infecções pulmonares<sup>10</sup>, enquanto que doença pulmonar crônica é o achado clínico mais comumente associado a esses pacientes<sup>9</sup>. Apesar de não ser tão comum, há parcela dos pacientes com doença pulmonar crônica e HG que evoluem com dependência de oxigênio e/ou cor pulmonale, sendo descrito casos de necessidade de transplante de pulmão<sup>9</sup>.

**Figura 2:** Boxplot dos valores de função pulmonar dos pacientes com hipogamaglobulinemia, de acordo com a presença (caixas escuras) ou não (caixas claras) de sintomas pulmonares crônicos.



\* p < 0,05

A avaliação da função pulmonar, pela espirometria, demonstrou ser um exame simples e altamente exequível nos pacientes com HG primária. Curvas reprodutíveis foram obtidas em todos os pacientes avaliados. Os achados funcionais encontrados não permitiram definir um padrão típico de alteração espirométrica, com pacientes apresentando distúrbios obstrutivos, restritivos e mistos. Watts et al descreveram o mesmo em relato de 32 pacientes com ICV<sup>11</sup>. Nesse relato, os autores concluíram que os distúrbios obstrutivos foram decorrentes de doenças das vias aéreas, como bronquite crônica, enquanto que os distúrbios restritivos foram secundários a grandes lesões parenquimatosas e/ou ao déficit de crescimento pulmonar induzido pela doença de base. Gharagozlou et al em outro relato de 22 pacientes com HG primária, encontraram predominância de alterações espirométricas compatíveis com distúrbio restritivo, evidenciado pelo pequeno número de casos (2 em 20) com redução da relação VEF<sub>1</sub>/CVF<sup>12</sup>. Valores extremamente reduzidos de FP foram observados em alguns pacientes, sendo que quatro apresentaram VEF<sub>1</sub> menor de 50% do previsto e um apresentou CVF inferior a 50% do previsto. Casos semelhantes podem ser observados em outros grupos de pacientes com HG primária<sup>2,12</sup>.

O achado de incremento na função pulmonar após a administração de broncodilatador é considerado como altamente específico para o diagnóstico de asma<sup>13</sup>. De fato, incremento significativo não foi documentado em nenhum paciente avaliado, apesar de vários relatarem melhora dos sintomas pulmonares com o uso de corticosteróides inalados e broncodilatadores.

A falta de correlação entre os valores espirométricos e tanto o tempo de doença, quanto a demora no diagnóstico foram achados inesperados. Entretanto, dois outros estudos com pacientes com HG também encontraram o mesmo<sup>11,14</sup>, sugerindo que outros fatores distintos devam ser mais importantes na indução de perda de função pulmonar. A presença de tosse crônica foi significativamente associada a menores valores de função pulmonar (figura 2). Esse sintoma pode ser útil como sinal de alerta para a presença de seqüelas funcionais nos pacientes com HG.

O presente estudo evidenciou que a maioria dos pacientes com HG primária apresenta alguma alteração espirométrica (54%). Esse achado indica que esse exame é útil e necessário para a avaliação e seguimento de complicações pulmonares em pacientes com HG.

## Referências

1. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedström E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogamma-globulinemia, *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031-36.
2. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common Variable Immune Deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high resolution CT scan findings. *Q J Med* 2002; 95:655-62.
3. Fujimura MD. Níveis séricos das subclasses de IgG em crianças normais e com síndrome nefrótica. Tese de Doutorado. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1991.
4. I Consenso Brasileiro sobre espirometria. *J Pneumol* 1996; 22: 105-164.
5. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
6. Waalkens HJ, Markus PJFM, van Essen-Zandvliet EE, Brand PL, Gerritsen J, Duiverman EJ, et al - Assessment of bronchodilator response in children with asthma. *Eur Respir J* 1993; 6: 645-51.
7. Björkander J, Bake B, Hanson LA. Primary hypogammaglobulinemia: impaired lung function and body growth with delayed diagnosis and inadequate treatment. *Eur J Respir* 1984;65: 529-36.
8. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic Findings in 95 Finnish Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2001;21: 145-9.
9. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34-48.
10. Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, Cardinale F, Chini L, Martire B et al. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child* 2003;88: 1001-05.
11. Dundas I, Chan E, Bridge P, McKenzie S. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60: 13-16.
12. Gharagozlou M, Ebrahimi F, Aghamohammadi F, Bemanian M, Chavoshzadeh Z, Heidarzadeh M, et al. Pulmonary complications in primary hypogammaglobulinemia: a survey by high resolution CT scan. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;65: 69-74.
13. Watts WJ, Watts MB, Dai W, Cassidy JT, Grum CM, Weg JG. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *Am Rev Res Dis* 1986;134:699-703.
14. Popa V. Airway obstruction in Adults with Recurrent Respiratory Infections and IgG Deficiency. *Chest* 1994;105: 1066-72.

Correspondência:

Dirceu Solé  
Rua dos Otonis, 725 - Vila Mariana  
04025-002 - São Paulo - SP  
Fone: 0XX-011-5574.0548