

Complicações Graves na Imunodeficiência Comum Variável: Relato de Dois Casos

Severe Complications in Common Variable Immunodeficiency: two case reports

Gustavo S. Graudenz¹, Celso H. Oliveira¹, Antônio José de Pinho Jr.², Sérgio Lazzarini³

1 - Pós graduando em Alergia e Imunologia; 2 - Professor Coordenador da Disciplina de Imunologia e Alergia da Faculdade de Medicina de Bragança Paulista; 3 - Coordenador da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica, UNICAMP – SP

RESUMO

Objetivo: Relatar dois casos de complicações graves na Imunodeficiência Comum Variável (ICV) e re-avisar os aspectos clínicos aqui relatados.

Método: Dois casos de ICV foram acompanhados em nosso serviço. O primeiro, uma mulher de 29 anos de idade, com quadro de ascite. O segundo, um homem de 32 anos de idade com quadro de perfuração intestinal por Citomegalovírus que evoluiu com pneumonia hospitalar e septicemia por fungo.

Resultados: No primeiro caso, foi realizada a bió-opsia de massa pélvica guiada por ultra-sonografia com diagnóstico de Linfoma de Burkitt. A paciente iniciou a quimioterapia e evoluiu com instabilidade hemodinâmica, seguida de óbito. No segundo caso, o paciente foi tratado com Ganciclovir, Imipenem, Anfotericina B e reposição de gamaglobulina humana. Evoluiu com melhora da função respiratória e estabilização do quadro hemodinâmico.

Conclusão: O primeiro caso ilustra a incidência aumentada de linfoma nestes pacientes e o segundo de infecções virais sistêmicas graves. Ambos os casos refletem a tendência atual de considerar esta doença como um misto de imunodeficiência humoral e celular.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(2):63-67 imunodeficiência, humoral anticorpos, infecções de repetição.

ABSTRACT

Objective: To report two cases of severe complications in Common Variable Immunodeficiency (CVI) and review some clinical aspects of the disease.

Methods: Two patients with CVI were monitored in a specialized medical service. The first was a 29 year-old

being visualized inclusions cytomegalovirus. After treatment he remained in remission for two months. He returned to present abdominal pain and diarrhea with two episodes of infection by *Giardia lamblia*, treated. Evolved well until 28/11/96 when he was hospitalized with a picture of abdominal distension, pain and absence of bowel sounds. The radiological study showed compatibility with intestinal perforation and pneumoperitoneum. A laparotomy showed perforation in the terminal ileum 10 cm from the cecum, being performed a resection of the terminal ileum with posterior ileostomy in the right iliac fossa and colostomy. The anatomopathological exam showed vasculitis submucosa by CMV provoking deep ulcers in the terminal ileum.

He started a new course of ganciclovir and total parenteral nutrition. He evolved with pneumonia by *Acinetobacter baumannii* multidrug resistant isolated from tracheostomy, respiratory insufficiency and septicemia by *Candida sp.*, isolated in hemoculture. He was treated with Imipenem, Amphotericin B, and replacement of human gamma globulin intravenous in high doses. He responded to therapy with recovery of respiratory function and stabilization of the hemodynamic picture. He was discharged on 31/12/96 with Pefloxacin, 400 mg orally, in two daily doses, after correction of the ileostomy continuing to be accompanied in the service of Clinical Immunology and Allergy of HC-UNICAMP, with good weight gain, without infections at the moment and using human gamma globulin intravenous monthly.

Discussão

As infecções bacterianas extra-celulares são resultado direto da diminuição de anticorpos, entretanto, esta não pode explicar a incidência aumentada de doenças malignas e auto-imunes. Estudos mais recentes mostram uma baixa produção de Interferon gama e Interleucina-2 por linfócitos T destes pacientes, incapacidade de formar células T CD4+ de memória e hiperatividade de células T supressoras^{17,18}. Estes achados à luz do papel do linfócito T na maturação de linfócito B, suportam a idéia que a ICV é uma deficiência

female with a clinical presentation of ascitis. The second was a 32 year-old male patient with an intestinal perforation by Cytomegalovirus infection and subsequent nosocomial pneumonia and fungal septicemia.

Results: In the first case, an ultrasonographic-guided biopsy of the pelvic mass was performed with a diagnosis of Burkitt's Lymphoma. The patient started chemotherapy, with a lethal evolution shortly after. The second patient was treated with Ganciclovir, Imipenem and Amphotericin B, with subsequent respiratory and hemodynamic improvement.

Conclusion: The report of the first case illustrates an increased incidence of Lymphoma, and the second the severe systemic viral infections in patients with CVI. Both cases confirm the modern tendency of considering this disease as a mixture of humoral and cellular immunodeficiency.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(2):63-67 humoral immunodeficiency, antibody, recurrent infections.

Introdução

A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é uma síndrome de imunodeficiência heterogênea caracterizada por hipogamaglobulinemia de início tardio, infecções bacterianas de repetição e várias anormalidades imunológicas, incluindo uma incidência aumentada de doenças auto-imunes e malignidade¹. Esta é uma síndrome rara, com uma prevalência estimada de 1:50.000 até 1:200.000 na população geral^{2,3}.

A presença de uma produção deficitária de anticorpos e de infecções piogênicas de repetição, que melhoram sensivelmente após a reposição com imunoglobulinas, são características comuns aos pacientes com ICV⁴. Estes pacientes representam um grupo heterogêneo tanto do ponto de vista clínico, assim como imunológico^{5,6}.

A causa da ICV ainda é desconhecida. Além da deficiência de linfócitos B, a ICV é associada a várias outras anormalidades imunológicas. Alterações no número e proporção de leucócitos; respostas proliferativas linfocitárias diminuídas à estimulação com antígenos e mitógenos; produção alterada de citocinas; alteração de expressão de moléculas de adesão e aumento da atividade supressora linfocitária são alguns dos mecanismos fisiopatológicos demonstrados⁶⁻¹⁰.

Os pacientes com ICV apresentam quadro clínico similar à agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X; geralmente com infecções sinusais e pulmonares de repetição, na maioria das vezes causadas pelo *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Estas infecções são o resultado da deficiência na produção de anticorpos (especificamente IgG). Ao contrário da agamaglobulinemia ligada ao X, os pacientes com ICV habitualmente tornam-se sintomáticos na segunda ou terceira década da vida^{11,12}, com prevalência semelhante entre homens e mulheres⁴.

mista de linfócitos T e B, de características clínicas e imunológicas muito heterogêneas, onde provavelmente, há mais de um mecanismo fisiopatológico responsável. É necessário, portanto grande atenção às complicações decorrentes da deficiência da imunidade tanto celular quanto humoral.

No serviço de Imunologia Clínica e Alergia da UNICAMP atualmente fazemos o acompanhamento de 14 pacientes com diagnóstico de ICV, sendo observadas nestes, complicações como infecções bacterianas de repetição do trato respiratório superior e inferior e do trato gênito urinário. Infecção intestinal por *Giardia lamblia* e casos de candidíase oral por *Candida sp* também foram observados.

Na descrição do caso número um observa-se uma evolução explosiva de um linfoma de Burkitt em uma mulher jovem, visto que possuía um exame ultrassonográfico abdominal normal de três meses antes do evento. Do início das manifestações clínicas até o óbito passaram-se 17 dias e não houve tempo para mais que uma sessão de quimioterapia. Uma evolução semelhante de linfoma de Burkitt foi relatada em paciente com doença linfoproliferativa ligada ao X, sugerindo neste caso um acometimento importante da vigi-lância imunológica de tumores característica desta neoplasia¹⁹.

O paciente do caso número dois apresentou um quadro de gastroenterite recidivante por CMV com perfuração intestinal subsequente. Freeman *et al* 1977¹⁴, relataram outro caso de infecção gas-trointestinal por CMV em paciente com ICV, porém sem perfuração ou abdome agudo e com êxito letal, sendo este o primeiro caso de sucesso terapêutico, tanto em perfuração gastrointestinal por CMV quanto septicemia por *Candida sp* nestes pacientes, relatado na literatura.

Os avanços no tratamento da ICV, que além da reposição de gamaglobulina humana, o uso concomitante de citocinas (IL-2), de anticorpos monoclonais (anti IL-10) e o uso do ácido retinóico em casos específicos podem melhorar a resposta imunológica e auxiliar no combate às complicações infecciosas de pacientes portadores de ICV²⁰⁻²².

Conclusão

O avanço no tratamento destes doentes já aumenta em muito suas expectativas de vida, sendo portanto necessário o reconhecimento e institui-ção precoce de tratamento nestes tipos de complicações da ICV, graves e de rápida evolução.

Agradecimentos: Agradecemos o Dr. Fábio Morato Castro, pela revisão e Dr. Mário Adriano dos Santos pela correção deste artigo.

Referências Bibliográficas

1. Sneller MC, Stober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C.

A imunidade celular pode estar preservada ou diminuída⁶. A proteção contra infecções oportunistas virais e fúngicas é geralmente adequada. No entanto, vários indícios de deficiência celular existem: a incidência de infecções virais do tipo herpes zóster ocorre em cerca de um quinto dos pacientes com ICV e infecções graves por citomegalovírus (CMV) foram descritas^{13,14}.

Pacientes com ICV frequentemente desenvolvem doenças linfoproliferativas heterogêneas, variando de distúrbios benignos como esplenomegalia ou linfadenopatia difusa até uma incidência de linfoma 30 vezes maior do que a da população geral¹⁵. A presença de hiperplasia linfóide atípica reacional nestes pacientes torna necessário, por vezes, estudos imunohistoquímicos que mostram uma mistura de células B e T, para diferenciá-la de um linfoma¹⁶.

O presente estudo destina-se a relatar dois casos de complicações graves na Imunodeficiência Comum Variável.

Relato de caso

Caso número 1:

MAFL, feminino, 29 anos, natural de Porto Feliz – SP, branca, casada, professora. Desde 13/01/1989, após investigação de quadro de infecções de repetição (pneumonias, sinusites e otites) e plaquetopenia, teve o diagnóstico de ICV, com os seguintes valores séricos das imunoglobulinas: IgG 250 mg/dl; IgA 20 mg/dl; IgM 85 mg/dl e IgE 0,19 UI/ml. Os testes cutâneos de leitura tardia com candidina, tricofitina, estreptoquinase, PPD e DNCB, relativos à imunidade celular, na época mostraram-se normais. Iniciou terapêutica com gamaglobulina intramuscular de 21 em 21 dias. Evoluiu com quadro de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, hepatomegalia e esplenomegalia, sendo esplenectomizada em 17/12/1992. Em 20/01/94 iniciou a terapêutica com gamaglobulina humana intravenosa, com boa evolução.

Foi internada em 22/07/1996 com quadro de dor, distensão abdominal, hepatomegalia e volumosa ascite. A tomografia computadorizada abdominal mostrava múltiplas lesões nodulares hipodensas ocupando toda a cavidade pélvica e imagens hepáticas e renais sugestivas de metástases. Exames ultrassonográficos realizados três meses antes não demonstravam alterações. A citologia do líquido de ascite mostrou células com intensa atipia e aumento da relação núcleo-citoplasma, sugestivas de neoplasia em 31/07/1996. Foi realizada biópsia da massa pélvica guiada por ultrassom com diagnóstico de Linfoma de Burkitt (figura 1). Após início de quimioterapia em 01/08/1996 com ciclofosfamida e carboplatina, evoluiu com instabilidade hemodinâmica seguida de óbito em 04/08/1996.

Caso número 2:

WRM, masculino, 32 anos com história de diarreias, sinusites e pneumonias de repetição. Tem diagnóstico de ICV desde 1989, fazendo uso de gamaglobulina intravenosa desde 1992 quando apresentava os seguintes níveis séricos

New Insights into Common Variable Immunodeficiency. *Ann Med* 1993;118:720-730.

2. McCluskey DR, Boyd NAM. Prevalence of primary common hypogammaglobulinemia in Northern Ireland. *Proc R Coll Phys Edinb*. 1989;19: 191-4.
3. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. *J Clin Immunol*. 1989; 19:191-4.
4. WHO. Scientific Group Report: primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1995;97 (suppl.1):1-24.
5. Wright JJ, Wagner DK, Bleasdale M, Hagengruber C, Waldman TA, Fleisher TA. Characterization of common variable immunodeficiency: identification of subsets of patients with distinct immunophenotypic and clinical features. *Blood* 1990; 76:2046-51.
6. Spickett GP, Farrant MC, North ME, Zhang J, Morgan L, Webster DB. Common Variable immunodeficiency: how many diseases? *Immunology today* 1997; 18(7):325-8.
7. Brugnani D, Airo P, Lebovitz M, Malacarne F, Ugazio AG, Notarangelo LD, et al. CD4+ Cells from patients with CVI have a reduced ability of CD40 ligand membrane expression after in vitro stimulation. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996;7(4): 176-9.
8. Zhou Z, Huang R, Danom M, Mayer L, Cunningham-Rundles C. IL-10 Production in Common Variable Immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol*. 1998; 86(3):298-304.
9. Nordoy F, Muller P, Froland SS. Adhesion Molecules in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1998; 114:258-263.
10. North ME, Webster ADB, Farrant MC. Primary defect in CD8+ lymphocytes in the antibody deficiency disease: abnormalities in intracellular production of interferon-gamma in CD28+ and CD28-CD8+ subsets. *Clin Exp Immunol* 1998; 111:70-75.
11. Asherson GL. Late onset hypogammaglobulinemia. In: Asherson GL, Webster AD, eds. *Diagnosis and Treatment of Immunodeficiency*. London. Blackwell Scientific Publications; 1980;pp 37-60.
12. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunological analysis of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989; 9:22-33.
13. Strauss SE, Seidlin M, Takiff, Jacobs D, Bowen D, Smith HA. Oral acyclovir to suppress recurring herpes simplex virus infections in immunodeficient patients. *Ann Intern Med* 1984; 100: 522-4.
14. Freeman HJ, Shnitka TK, Piercey JRA, Weinstein WM. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in a patient with late onset immunodeficiency syndrome. *Gastroenterol*, 1977; 73: 1397-403.
15. Kinlin LJ, Webster ADB, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JF, et al. Prospective study of cancer in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *Lancet*. 1985;1:263-6.
16. Sander CA, Sneller MC, Jaffer ES. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1170-82.
17. Sneller MC, Stober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1990; 144:3762-9.
18. Kondratenko I, Amlot PL, Webster ADB, Farrant J. Lack of specific antibody response in common variable immunodeficiency associated with failure to produce antigen specific T memory cells. *Clin Exp Immunol* 1997; 108:9-13.
19. Egler RM, Slater R, Purtilo DT. Documentation of Burkitt lymphoma with t(8;14)(q24;q32) in X linked lymphoproliferative disease. *Cancer*. 1992; 70:683-7.
20. Rump JA, Jahreis A, Schleisier M, Stecher S, Peter HH. A double-blind, placebo-controlled, crossover therapy study with natural human IL-2 in combination with regular intravenous gamma-globulin infusions in 10 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1997;110:167-173.
21. Zhou Z, Huang R, Danom M, Mayer L, Cunningham-Rundles C. IL-10 Production in Common Variable Immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol*. 1998;86:298-304.
22. Zang JG, Morgan L, Spickett GP. The effects of vitamin A derivatives on *in vitro* antibody production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from normal blood donors and patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1997;107:57-60.

Endereço para correspondência:

Gustavo Silveira Graudenz
Rua Iperoigo nº 767 ap 33
Perdizes – São Paulo – SP
Cep 05016-000
Fone (011) 38737713
E-mail: gustavog@usp.br

de imuno-globulinas: IgG 300 mg/dl, IgA indetectável, IgM indetectável e IgE 1,39 UI/ml. A contagem total de leucócitos era de 29.600 com 13% de linfócitos sendo 43% de auxiliares CD4+ e 24% de CD8+. Na ocasião queixava-se de dor abdominal difusa em cólica quando foi feita endoscopia com resultado de gastrite crônica erosiva de antro com áreas de metaplasia intestinal. Em março de 1993 fez nova biópsia com achado de células com inclusão por Citomegalovírus (CMV) acometendo íleo terminal e válvula íleo-cecal. Fez uso de gan-ciclovir intravenoso por 21 dias, sendo repetida biópsia com presença de lesão erosiva pré-pilórica, não



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000