



Hipogamaglobulinemia secundária reversível causada por terapia anticonvulsivante em adultos: relato de três casos

Reversible hypogammaglobulinemia secondary to anticonvulsant therapy in adult patients: report of three cases

Rebeca Mussi Brugnolli¹, Antonio Paulo Costa Penido¹, Paula Quadros Marques¹, Ana Karolina Barreto¹, Octavio Grecco¹, Jorge Kalil¹, Cristina Kokron¹, Myrthes Toledo Barros¹

RESUMO

A redução dos níveis de imunoglobulina relacionada ao uso de anticonvulsivantes e que cursa com infecções de repetição tem sido descrita nas últimas quatro décadas. O objetivo deste estudo é relatar três casos de pacientes adultos que evoluíram para hipogamaglobulinemia quando foram tratados com anticonvulsivantes. Os níveis de imunoglobulinas e a população de linfócitos se normalizaram quando as drogas foram suspensas. Deficiências de IgA e IgM relacionadas ao uso de anticonvulsivantes resultam em infecções de repetição, apesar de níveis baixos de IgG terem sido relatados em poucos estudos e relatos de casos isolados. Os mecanismos patofisiológicos da hipogamaglobulinemia secundária a essas classes de drogas não estão completamente elucidados, mas diversos estudos mostram a possibilidade de reversão da imunodeficiência depois da suspensão da medicação, principalmente na infância.

Descritores: Alergia e imunologia, imunodeficiência de variável comum, epilepsia.

A hipogamaglobulinemia secundária é um diagnóstico que leva ao desafio de descobrir sua etiologia. A redução dos níveis de imunoglobulinas relacionadas ao uso de anticonvulsivantes que resulta em infecções de repetição tem sido descrita nas últimas quatro décadas. Essas infecções ocorrem depois que os níveis de imunoglobulinas caem a níveis preocupantes depois do uso dessas drogas. O mecanismo pelo

ABSTRACT

Reduced immunoglobulin (Ig) levels related to anticonvulsant therapy and resulting in recurrent infections have been described in the past 4 decades. The objective of this study is to report three cases of adult patients who progressed with hypogammaglobulinemia after anticonvulsant therapy. Normalization of Ig levels and lymphocyte populations was achieved after drug suspension. IgA and IgM deficiencies related to anticonvulsant therapy lead to recurrent infections, although decreased serum IgG levels have been reported in few studies and isolated clinical cases. The pathophysiological mechanisms of hypogammaglobulinemia secondary to these types of drugs have not been completely understood, but several studies show the possibility of immunodeficiency reversion after drug suspension, especially in childhood.

Keywords: Allergy and immunology, common variable immunodeficiency, epilepsy.

qual os anticonvulsivantes levam à queda dos níveis de imunoglobulinas permanece desconhecido. O objetivo deste estudo é relatar 3 casos de pacientes que desenvolveram hipogamaglobulinemia depois do uso de anticonvulsivantes e, posteriormente à suspensão do medicamento, apresentaram normalização dos níveis de imunoglobulinas e do número da população de linfócitos.

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 25/01/2019, aceito em: 28/02/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(1):86-8.

Relato dos casos clínicos

O primeiro caso trata-se de um paciente masculino de 24 anos que começou a apresentar crises de ausência e foi tratado com fenitoína. Depois de 12 meses de tratamento, começou a apresentar infecções sinopulmonares de repetição e diarreia volumosa. Previamente, o paciente era hígido e não apresentava nenhum quadro infeccioso, autoimune ou inflamatório. Foram avaliados seus níveis de imunoglobulinas (g/dL): IgG:348, IgA:3, IgM:27. Com o diagnóstico de hipogamaglobulinemia, o tratamento com fenitoína foi substituído para carbamazepina, depois de descartadas outras causas de imunodeficiências. Para reposição da hipogamaglobulinemia, foi recomendada infusão mensal de imunoglobulina humana intravenosa (IGIV), visto que o paciente apresentava quadro clínico de infecções de repetição correlacionadas aos baixos níveis de IgG. Depois de 48 meses de reposição mensal de IGIV e de estar suspenso o tratamento com fenitoína, o paciente apresentou melhora significativa de seu quadro clínico e dos níveis de imunoglobulinas (g/dL) (IgG:749, IgA:160, IgM:93). Então, a reposição de IGIV foi suspensa e o paciente não apresentou mais infecções.

O segundo caso diz respeito a uma paciente do sexo feminino, de 46 anos, portadora de paralisia braquial, síndrome de Horner e crises convulsivas com tratamento com carbamazepina. Após 6 meses de tratamento com o anticonvulsivante, a paciente desenvolveu diarreia crônica, infecções sinopulmonares de repetição e reativação do vírus Herpes Zóster. Na investigação, não houve outras causas de imunodeficiência secundária e as sorologias foram negativas. Seus níveis de imunoglobulinas estavam abaixo do esperado para a idade (g/dL), estando IgG:450, IgA:14, IgM:11 e o valor de CD19 era 102 cel/mm³. Com o diagnóstico de hipogamaglobulinemia, houve a suspensão do tratamento com carbamazepina e reposição mensal de IGIV. Três anos depois, a infusão de IGIV pôde ser suspensa, pois as medidas das imunoglobulinas antes da infusão da IGIV eram (g/dL) (IgG: 892, IgA: 218 e IgM: 51.9) e os níveis de CD19 em 475 cel/mm³. A paciente não teve mais infecções de repetição e a diarreia foi controlada.

O terceiro e último caso deste estudo é um paciente do sexo masculino de 54 anos, alcoólatra, desenvolvendo crises convulsivas depois de libação alcoólica, sendo tratado com lamotrigina. Depois de 6 meses de tratamento, apresentou broncopneumonia sem resposta terapêutica usual. Foram excluídas

outras causas de imunodeficiências secundárias e sorologias foram negativas. Na investigação, foram descobertos níveis baixos de imunoglobulinas para a idade (g/dL) IgG:234, IgA:26, IgM:4. Com o diagnóstico de hipogamaglobulinemia, iniciou-se reposição mensal de IGIV. O paciente evoluiu com ausência de infecções e seus níveis de imunoglobulinas foram aumentando progressivamente, até sua normalização em (g/dL) (IgG:1094, IgA:75,4 and IgM 81,6). Nove meses depois de reposição de IGIV, esta pôde ser suspensa, pela normalização dos níveis de imunoglobulinas, melhora clínica e ausência de infecções.

Discussão

As infecções ocorridas nas imunodeficiências secundárias são similares às encontradas em pacientes com Imunodeficiência Comum Variável, sendo principalmente as sinopulmonares e gastrointestinais¹. Tais pacientes com hipogamaglobulinemia apresentam aumento do número e gravidade de infecções devido à função dos anticorpos ligarem-se a estruturas bacterianas, interferindo na capacidade do patógeno de se ligar às células do hospedeiro e neutralizando sua ação². Também, é de extrema importância descartar diagnósticos diferenciais³, principalmente doenças gastrointestinais primárias quando há quadro clínico com diarreia crônica⁴.

Vêm sendo descritas deficiências de IgA e IgM relacionadas ao uso de anticonvulsivantes que resultam em infecções de repetição, apesar de níveis baixos de IgG serem relatados em poucos casos clínicos isolados. O mecanismo fisiopatológico pelo qual os anticonvulsivantes resultam em hipogamaglobulinemia secundária não é completamente elucidado. Diversos estudos apontam a possibilidade de reversão da hipogamaglobulinemia com a suspensão do medicamento causador, principalmente durante a infância. A hipogamaglobulinemia secundária pode ser causada por outras classes de medicamentos, como imunossuppressores, imunobiológicos, antibióticos e anti-inflamatórios⁵. Todas essas classes de medicamentos reduzem os níveis de células B (CD19) e sua suspensão, aparentemente, reverte essa situação, fazendo com que teoricamente, os níveis de células B progridam e retornem aos valores normais. Porém, nem sempre ocorre a normalização dos níveis de IgG, fato que é considerado raro nos dias atuais.

No momento do início da prescrição de um anticonvulsivante, faz-se de extrema importância

atentar para mudanças do sistema imune, tais como o surgimento de infecções de repetição, como diarreia e infecções sinopulmonares, e doenças autoimunes. Assim que se estabelece o diagnóstico de hipogamaglobulinemia secundária, IGIV tem que ser reposta nos casos onde ocorra baixos níveis de IgG, piora de quadro clínico, infecções de repetição ou infecções com gravidade aumentada. A reposição de IGIV não é importante somente para a normalização dos níveis de IgG, mas também age como importante regulador imune. Além dessa reposição, é muito importante trocar ou suspender a classe de medicamento que causou a hipogamaglobulinemia secundária.

Conclusão

Fica evidente que desordens na produção de imunoglobulina causadas pelo uso de anticonvulsivantes pode levar à hipogamaglobulinemia secundária. A reposição de IGIV deve ser feita até a reversão do quadro, que é esperada com a suspensão do medicamento desencadeante da imunodeficiência.

Referências

1. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc.* 200;76(4):707-26.
2. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. *Infect Immun.* 2007;75(4):1545.
3. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, AlHerz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol.* 2013;33(6):1078-87.
4. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1050-63.
5. Goudouris ES, Rego Silva AM, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. *Einstein.* 2017;15(1):1-16.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Rebeca Mussi Brugnolli
E-mail: remussi@gmail.com