

Prefácio

Este é o primeiro fascículo de uma série sobre Imunodeficiências Primárias (PID) que o Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID) irá publicar. O principal objetivo deste programa de educação continuada é informar ao médico, de forma prática, noções de diagnóstico e tratamento destas doenças. Esses fascículos serão editados a cada 3 meses e enviados por e-mail aos que se cadastraram para recebê-los: redacao@imunopediatria.org.br mas também ficará disponível no www.imunopediatria.org.br.

O reconhecimento das PID tem cerca de 50 anos, considerada ainda uma doença nova na medicina. Em 1970 a Organização Mundial de Saúde criou um comitê para definir e classificar estas doenças. Neste 1º encontro 14 diferentes PID foram descritas (Fudenberg HH, Good RA, Hitzig W, Kunkel HG, Roitt IM,

um crescimento vertiginoso neste campo da medicina (Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, and Geha R) *Primary Immunodeficiency diseases For the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency diseases classification committee Journal of Allergy Clinical Immunology 2004;114:677-87*). As PID revelam defeitos em qualquer parte do sistema imune e sua apresentação clínica é extremamente ampla, variando desde susceptibilidade a infecções, neoplasias, alergia e manifestações auto-imunes.

Este 1º fascículo terá como tema a **Agamaglobulinemia congênita**, pois foi a primeira imunodeficiência descrita na qual o defeito foi identificado. Em 1952, Ogden Bruton relatou o caso de um menino de oito anos de idade que apresentava infecções de repetição, incluindo sepsis causada por diferentes sorotipos do pneumococo. A análise de soro, por eletroforese de proteínas,

foi um marco para estas doenças. A partir desta data, inúmeras outras doenças foram identificadas e muito se aprendeu sobre o sistema imunológico.

A XLA é o protótipo das Deficiências Humorais caracterizado por uma ausência ou redução importante no sangue periférico de todas as imunoglobulinas, células B maduras e plasmócitos secundária a uma mutação no gene da BTK (Bruton tirosino-quinase) (figura 1).

Os anticorpos são fundamentais na defesa contra bactérias extracelulares. Têm como principais funções:

- Neutralização de toxinas
- Opsonização (preparar a bactéria para ser fagocitada) (figuras 2 e 3)
- Ativação do complemento

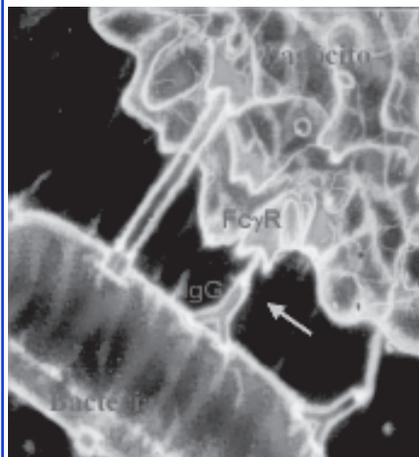


Figura 2. Opsonização da Bactéria pelo Anticorpo

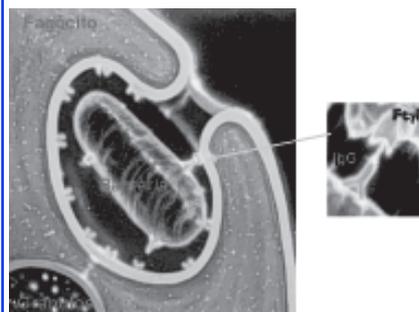


Figura 3. Ingestão da Bactéria Opsonizada pelo Fagócito

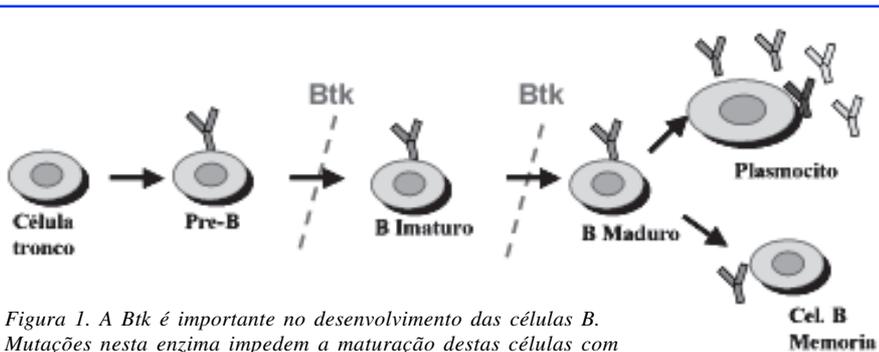


Figura 1. A Btk é importante no desenvolvimento das células B. Mutações nesta enzima impedem a maturação destas células com conseqüente ausência delas em sangue periférico. Adaptado de Gaspar HB & Kinnon C. X-linked. Agamaglobulinemia. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2001;21(1):23-43

Rosen FS et al, *Classification of the primary immune deficiencies: WHO recommendation. N Engl J Med 1970;283:656-7*). Esse comitê continuou a se reunir periodicamente e na década de 90 criou-se a União Internacional de Sociedades de Imunologia (IUIS) que assumiu esta função. A última atualização foi publicada em 2004, e já constava de 104 diferentes doenças, demonstrando

revelou uma ausência da fração gama. Foi então feita a associação entre ausência da fração gama com infecção de repetição. Nesta época, já se iniciou o tratamento com reposição de anticorpos levando a uma melhora clínica (Bruton O. *Agamaglobulinemia. Pediatrics 1952;9:722-728*).

A descoberta da Agamaglobulinemia congênita (XLA)

Casos Clínicos

Os casos clínicos que ilustram este fascículo foram gentilmente enviados por dois diferentes centros de diagnóstico de PID referenciados no texto.

1. Caso Clínico

Atendido por Dr Emanuel Sarinho
Departamento de Pediatria – UFPE.
email alergia.hc@ufpe.br
Paciente encaminhado pela Dra Marilda Prohaska - pediatra

EJS, masculino, DN – 18/05/1987, natural de Vitória de Santo Antão- PE
Encaminhado para investigação de imunodeficiência aos 11 anos de idade com quadro de pneumonia de repetição (8) e diarreia crônica.

Antecedentes pessoais: parto normal, peso = 4kg, leite materno exclusivo até 02 meses de vida. No primeiro mês de vida apresentou infecção na pele onde houve aparecimento de bolhas com posterior descamação.

Internação hospitalar: 7 vezes por pneumonia

Antecedentes familiares: Tem dois irmãos: 1 com atopia

Exame físico: (11 anos) Peso = 20kg Estatura = 119,5 cm

Taquidispnéico, pálido (++/4+), Ausência de amígdalas, Pulmões com roncosp difusos; FR – 60irm

Exames laboratoriais (11 anos):

- Mantoux – negativo / BK no escarro – negativo
- Tomografia de tórax – bronquiectasias bilaterais

Dosagem das Imunoglobulinas séricas: (figura 4)

IgG = 58 mg/dl (normal= 739-1475)

IgM = 27,3 mg/dl (normal = 65-134)

IgA = não detectável (normal=113-248)

IgE = 0,77UI/ml

Linfócitos B = < 2%

HD: Agamaglobulinemia congênita

Conduta: Reposição de anticorpos por meio da infusão regular de Imunoglobulina Intravenosa

Comentários: criança com ausência de amígdalas sem história de cirurgia prévia. Infelizmente o paciente já apresentava seqüelas pulmonares no momento do diagnóstico, o que compromete o prognóstico.

2. Caso Clínico

Atendido por Dra Loreni kovalhuk
Departamento de Pediatria – UFPR
e-mail: kovalhuk@onda.com.br
Fone: 360-1800 ramal: 6216
Paciente encaminhado pelo Dr Paulo Kussek - Pneumopediatra

LMB, masculino, procedente de Rio Negrinho-SC

Apresentou a 1ª infecção aos 11 meses de idade quando foi internado por pneumonia. Após esta infecção foram feitos os exames laboratoriais por suspeita de Agamaglobulinemia congênita, pois apresenta 1 irmão com este diagnóstico.

Antecedentes pessoais: nasceu de parto normal, peso = 3850g.

Imunização: Foi imunizado com as vacinas do calendário básico.

Exame físico: (11 meses) peso = 8300g e estatura = 74cm

Linfonodos cervicais reduzidos e ausência de amígdalas

Exames laboratoriais (1 ano de idade):

- Dosagem das Imunoglobulinas séricas:

IgG = 146 mg/dl (normal= 520-875)

IgM = 17,2 mg/dl (normal = 47-138)

IgA = 23,5mg/dl (normal=7-130)

Linfócito B = 0,04% ou 2,5cels/mm³

HD: Agamaglobulinemia congênita

Conduta: Reposição de anticorpos por meio da infusão regular de Imunoglobulina Intravenosa

Evolução: Iniciou tratamento com imunoglobulina intravenosa em maio de 2001. Em agosto de 2003 iniciou quadro de ataxia e em março de 2004 apresentou disartria. A ataxia e a disartria vêm progredindo e atualmente o paciente não consegue mais andar com regressão do desenvolvimento neurológico.

LCR (2004): Incolor/límpido, Leucócitos = 15,3/mm³, Hemáceas= 288/mm³, Proteínas= 35,2 mg/dl, Glicose= 68 mg/dl, Neutrófilos= 16 %, Linfócitos= 78 %

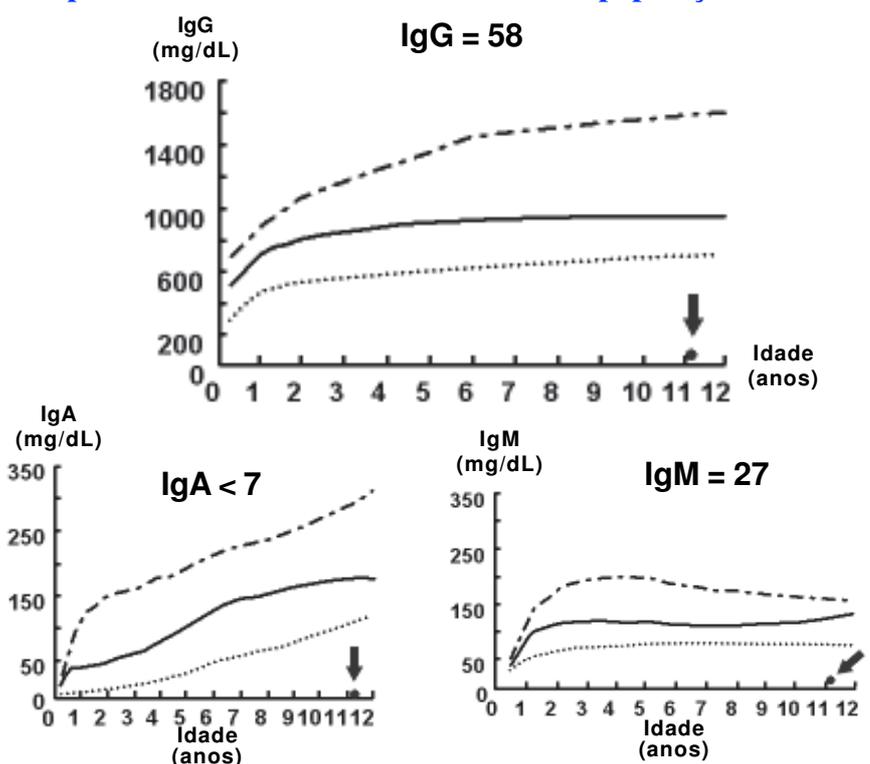
PCR do líquido para pesquisa de EBV, parvovírus, CMV, herpes simples e toxoplasmose = negativos

Tomografia computadorizada de crânio em 2004 = sinais de redução volumétrica do encéfalo.

Ressonância magnética em 2004 = foco com aumento da substância branca do hemisfério cerebral e diminuição volumétrica encefálica.

Comentários: o diagnóstico precoce foi feito pela história familiar, o que reforça a importância de se avaliar irmãos de pacientes com XLA. Este paciente está evoluindo com quadro de encefalite, o que o torna muito grave e desfavorece o prognóstico. Felizmente, os casos de encefalite têm sido cada vez mais raros nestes pacientes e os agentes etiológicos mais frequentemente isolados são os enterovírus.

Figura 4 - Níveis de Imunoglobulinas séricas do paciente 1 comparados com a curva de normalidade de população brasileira



Critérios Diagnósticos

Critérios diagnósticos de agamaglobulinemia congênita de acordo com o PAGID (1999): *Conley ME; Notarangelo LD & Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. Clinical Immunology 93(3):190-197, 1999*

Definitivo: menino com menos de 2% de células CD19+ (linfócitos B) e pelo menos um dos seguintes critérios:

- mutação na Btk
- ausência de mRNA para Btk em análise de Northern blot em neutrófilos e monócitos
- ausência da proteína Btk em monócitos ou plaquetas
- primos maternos, tios ou sobrinhos com menos de 2% de CD19+ (linf B)

Provável: menino com menos de 2% de células CD19+ (linfócitos B) e com todos os seguintes critérios positivos:

- início de infecções bacterianas de repetição nos primeiros 5 anos de vida
- níveis de IgG, IgA e IgM muito reduzidos (menos que 2SD para idade)
- ausência de resposta a vacina e de isohemaglutininas.
- Outras causas de hipogamaglobulinemia excluídas

Possível: menino com menos de 2% de células CD19+ (linfócitos B) nos quais outras causas de hipogamaglobulinemia tenham sido excluídas, e, no mínimo, um dos que se segue:

- início de infecções bacterianas de repetição nos primeiros 5 anos de vida
- níveis de IgG, IgA e IgM muito reduzidos (menos que 2SD para idade)
- ausência de isohemaglutininas.

Espectro da doença

A maioria dos pacientes com XLA apresenta início das manifestações clínicas nos primeiros dois anos de vida, principalmente otites, sinusite e pneumonia. Agentes etiológicos mais frequentes: pneumococo e Hib. A IgG sérica é menor que 200mg/dl e IgM e IgA muito baixos. Em infecções graves podem apresentar neutropenias.

A diarreia é manifestação comum em nossos pacientes.

Familiares não devem receber vacina polio oral (Sabin).

Trabalhos comentados

1. **Plebani et al. Clinical, immunological, and Molecular Analysis in a Large Cohort of Patients with X-Linked Agamaglobulinemia: An Italian Multicenter Study. Clinical Immunology, 104(3):221-230, 2002**

Os autores descrevem um levantamento realizado com 73 pacientes com diagnóstico confirmado de XLA por análise da Btk.

Características:

História familiar positiva foi observada em 39,7% dos casos

A média de idade do diagnóstico foi de 3,5 anos, variando de 4 meses a 17 anos e a média do início dos sintomas foi de 2 anos, indo de 2 meses a 11 anos.

Manifestações clínicas

Manifestações clínicas	N(%)
Infecção do trato respiratório	50(68,5%)
Trato superior	11(15%)
Trato superior e inferior	39(53%)
Infecções cutâneas	19(27%)
Infecção gastrointestinal	9(13%)
Artrites	7(10%)
Sepsis	4(6%)
Meningite	3(4%)
Linfadenite	3(4%)
Abscesso	2(3%)
Paralisia por pólio associada a vacina	2(3%)
Neutropenia	1(1%)
Infecção do trato urinário	1(%)

No momento do diagnóstico, 15 dos 39 pacientes com problemas no trato respiratório inferior apresentavam alguma anormalidade na tomografia de tórax. Os autores mostraram um maior risco de apresentar alterações pulmonares nos pacientes com diagnóstico da doença mais tardio. Durante o seguimento (média de 10 anos), 9 pacientes desenvolveram doença pulmonar crônica. Observaram uma probabilidade de 90% de desenvolver doença pulmonar crônica após os 25 anos de seguimento. Estes dados são preocupantes, pois mostram que os pulmões são extremamente vulneráveis mesmo naqueles pacientes com tratamento adequado.

Alguns pacientes apresentavam diarreia crônica e a cultura de fezes foi positiva em 4 deles: *Salmonella* (2), *Campylobacter* (1) e Giárdia em (1).

Avaliação laboratorial:

A característica mais marcante na XLA é o nível muito reduzido das Imunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM).

Os autores encontraram que 44/73 pacientes apresentavam IgG abaixo de 200mg/dl, 26 deles IgG > 200, mas abaixo de dois desvio padrão para idade e, 3 pacientes, surpreendentemente, tinham níveis dentro dos valores normais para idade. Três pacientes tinham IgA e IgM normais e a IgM estava normal em outros 5 pacientes

2. **Mary Ellen Conley & Vanessa Howard. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agamaglobulinemia. Journal of pediatrics 2002; 141:566-71**

As autoras descrevem as características clínicas de 82 pacientes com XLA, todos com diagnóstico confirmado pela presença de mutações na Btk. Este grupo era composto de 71 famílias e 22 apresentavam história familiar positiva para XLA.

A média de idade do diagnóstico em 60 pacientes sem história familiar foi de 35 meses (2meses-11anos)

As autoras dividiram os pacientes em grupos de acordo com a idade do diagnóstico:

Pacientes com < 12 meses de idade (n=12): todos estavam hospitalizados no momento do diagnóstico. Neste grupo, 6 pacientes apresentaram sepsis sendo 4 por pseudomonas. Oito pacientes apresentaram neutropenia. Infecção viral foi identificada em 3 pacientes: adenovírus, rotavírus e uma meningite viral sem agente identificado. Lesões de pele como pioderma gangrenoso, abscesso peri-retal, celulite e impetigo foram relatadas.

Pacientes com 13-40 meses de idade (n=29): chamou atenção das autoras que 26 pacientes deste grupo já haviam sido hospitalizados, pelo menos 1 vez, antes do diagnóstico. Otite foi relatada em 26/29 pacientes. Em 2 destes, otite foi a única infecção que levou ao diagnóstico de imunodeficiência. Nove pacientes apresentaram infecções cutâneas causada por *Staphylococcus* ou *Pseudomonas* acompanhados de neutropenia. Quatorze pacientes deste grupo já haviam sido internados por pneumonia. Em duas pneumonias foi isolado o *H.influenzae* e em 1 paciente o vírus sincicial respiratório. Quatro pacientes foram internados por artrite e dois pacientes foram internados por meningite ou meningoencefalite com menos de 1 ano de idade.

Pacientes com mais de 40 meses de idade (n=19): Quatro destes pacientes apresentavam 7 ou mais anos na época do diagnóstico. Quase todos (18/19), já haviam sido hospitalizados pelo menos 1 vez por infecção. Todos tiveram

otite de repetição. Onze já tinham sido internados por pneumonia, 4 por artrite, 3 por sepsis e 5 por meningite. Os microrganismos isolados foram: *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *S.pneumoniae* e *H.influenzae*.

Comparando os três grupos entre si, observou-se que otite foi o sintoma mais comum e as infecções do trato respiratório foram as predominantes. Não foi possível estabelecer uma correlação fenótipo/genótipo e as mutações encontradas foram semelhantes entre os 3 grupos.

O grupo de pacientes com história familiar positiva (n=22), apresentou algumas características interessantes. Um dos pacientes foi um avô de 53 anos de um menino com XLA. Este senhor teve pólio aos 18 meses de idade, foi internado por pneumonia 2x e teve um carcinoma de cólon.

Mutações da BTK (Bruton tirosinquinase)

Mais de 500 mutações na BTK já foram identificadas. Informações detalhadas sobre mutações desta enzima podem ser obtidas no <http://bioinf.uta.fi/BTKbase/>. Apesar dos esforços, ainda não se conseguiu estabelecer uma correlação fenótipo/genótipo. A identificação da mutação da Btk só é realizada por laboratórios de pesquisa. Aqui em nosso meio esse exame pode ser realizado no Laboratório de Imunologia de Mucosa do ICB-USP. Para maiores informações entrar em contato com o Prof Antônio Condino-Neto: condino@icb.usp.br

Sinais de alerta para se pensar em XLA:

1. Infecção de repetição por germes extracelulares.
2. Infecção por *H.influenzae* tipo b.
3. ausência de amígdalas e/ou adenóide
4. Linfonodos de difícil palpação
5. poliomielite secundária ao vírus vacinal
6. história familiar de XLA

Tratamento

O foco do tratamento da XLA é a reposição de anticorpos através de infusões regulares de Imunoglobulina Intravenosa. Para a maioria dos pacientes, a dose de 400-600 mg/kg a cada 3 ou 4 semanas é suficiente para controlar as

infecções graves. Tem sido recomendado manter uma concentração de IgG sempre acima de 600mg/dl. Lembrar que a dosagem de IgG deve ser feita sempre antes das infusões da medicação, quando temos os valores mais baixos desta imunoglobulina. Alguns centros recomendam manter IgG acima de 800mg/dl em indivíduos que persistem com infecção.

Os valores normais de Imunoglobulinas de acordo com a idade em nosso meio estão disponíveis no www.imunopediatria.org.br > grupos de discussão > laboratório.

Níveis séricos de Imunoglobulinas e Subclasses de IgG (mg/dL) em população Brasileira

3 a 6m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	338	4	25	119	9	1	2
P10	338	4	29	147	10	3	2
P25	406	7	32	192	16	17	3
P50	491	16	38	249	32	22	6
P75	589	22	42	369	43	42	9
P97	698	27	52	426	58	55	12

6 a 9m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	338	4	30	192	4	1	2
P10	365	7	35	239	9	3	2
P25	428	14	47	274	26	23	3
P50	540	30	61	319	43	33	5
P75	693	42	73	406	65	47	7
P97	764	73	86	436	82	59	11

9 a 12m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	364	7	37	169	22	2	3
P10	425	7	44	231	30	2	3
P25	532	21	51	343	44	8	5
P50	711	38	59	412	55	25	6
P75	792	66	78	466	85	41	9
P97	918	83	87	543	112	65	13

12 a 18m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	520	7	47	323	22	4	3
P10	586	7	54	349	22	7	3
P25	667	21	78	369	34	23	6
P50	746	48	99	483	83	25	7
P75	829	84	113	559	97	40	13
P97	875	130	138	643	128	52	16

18 a 24m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	526	7	40	399	14	14	3
P10	586	7	67	439	28	15	5
P25	693	30	76	479	45	25	6
P50	820	55	103	499	62	33	11
P75	875	77	126	533	139	35	14
P97	951	149	154	543	208	49	16

3 a 3,9a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	513	29	43	169	18	1	5
P10	651	35	44	439	18	1	7
P25	773	51	73	504	27	12	10
P50	838	68	97	574	142	44	17
P75	951	118	120	689	198	63	22
P97	1046	142	158	818	272	87	34

2 a 2,9a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	540	11	43	350	37	10	7
P10	589	12	44	377	61	11	7
P25	737	22	73	415	79	23	8
P50	838	50	97	544	107	33	9
P75	932	98	114	592	137	48	11
P97	1116	192	194	786	187	76	31

Espaço do leitor

As correspondências devem se enviadas ao e-mail:

redacao@imunopediatria.org.br

Envie suas opiniões para que possam ser compartilhadas.

Editores responsáveis:

Antônio Condino-Neto

Beatriz Tavares Costa Carvalho

Carmem M Sales Bonfim

Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio

Maria Isabel de Moraes Pinto

4 a 4,9a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	564	28	58	288	58	15	3
P10	616	40	64	423	72	33	4
P25	799	56	87	496	112	40	7
P50	892	85	103	599	167	50	12
P75	1051	123	138	732	187	82	23
P97	1318	215	176	857	247	118	67

5 a 5,9a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	564	50	59	306	27	19	10
P10	616	64	74	410	37	22	11
P25	799	88	86	530	90	29	13
P50	892	124	114	628	151	53	20
P75	1116	155	133	760	227	90	25
P97	1318	191	166	834	242	140	30

6 a 7,9a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	665	47	49	204	89	19	19
P10	680	66	54	347	102	26	22
P25	799	85	75	496	112	50	28
P50	892	127	86	597	173	62	38
P75	1100	174	120	791	217	86	49
P97	1465	267	218	1065	261	110	63

8 a 9,9a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	672	70	67	439	95	28	0
P10	680	98	69	482	112	28	10
P25	799	112	80	531	180	41	21
P50	892	153	91	619	189	65	43
P75	1166	203	114	799	242	81	59
P97	1537	311	139	917	331	105	75

10 a 11,9a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	739	113	65	256	86	19	16
P10	793	150	76	467	112	24	22
P25	860	166	82	545	125	36	24
P50	923	192	103	661	218	65	45
P75	1182	213	125	757	277	80	51
P97	1475	248	134	844	368	104	66

Adultos	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	739	84	81	256	180	12	13
P10	793	99	92	256	192	29	23
P25	860	132	103	401	214	43	30
P50	986	179	124	579	266	55	45
P75	1116	255	144	756	304	72	71
P97	1390	354	167	877	372	92	78

11 a 13,9a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	680	113	46	252	106	21	8
P10	799	118	51	446	114	30	13
P25	923	134	77	554	135	40	22
P50	1149	161	106	661	237	50	34
P75	1301	199	126	751	309	66	61
P97	1611	254	152	1011	368	82	84

Fonte: Fujimura, M.D. – Níveis séricos das subclasses de IgG em crianças normais e nefróticas (Tese de Doutorado – FMUSP, 1991, área de Pediatria).

Apoio

- St Jude Children's Research Hospital Outreach Program
- Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI)
- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)
- Nestlé Nutrition
- Baxter

"Este evento recebeu patrocínio de empresas privada de acordo com a norma brasileira de comercialização de: alimentos para lactentes e crianças de primeira infância, bicos, chupetas e mamadeiras" "Compete de forma prioritária aos profissionais e ao pessoal de saúde em geral estimular a prática do aleitamento materno exclusivo até os seis meses e continuado até os dois anos de idade ou mais" Portaria Nº 2051 de 08/11/01 – MS. Resolução Nº 222 de 05/08/02, ANVISA MS.