

## Pneumonias de repetição em paciente com deficiência de anticorpos e imunoglobulinas normais\*

BEATRIZ TAVARES COSTA-CARVALHO<sup>1</sup>, RENATA RODRIGUES COCCO<sup>2</sup>, WALDINEI M. RODRIGUES<sup>3</sup>,  
VIVIANE A. COLLA<sup>2</sup>, DIRCEU SOLÉ<sup>4</sup>, MAGDA M. CARNEIRO-SAMPAIO<sup>5</sup>

É relatado o caso de uma menina de sete anos de idade com infecções de vias aéreas de repetição (otites, pneumonias e sinusites) desde os cinco meses de vida. A avaliação imunológica demonstrou produção inadequada de anticorpos ao *Streptococcus pneumoniae* após imunização para todos os sorotipos (1, 3, 5, 6, 9 e 14) testados, embora a paciente apresentasse níveis normais de imunoglobulinas. A avaliação radiológica, no momento da admissão, demonstrou presença de atelectasias difusas associadas a bronquiectasias. Após início do tratamento com imunoglobulina endovenosa e fisioterapia respiratória houve esvaecimento gradual até reversão das alterações radiológicas. Demonstrou-se, assim, a importância de um diagnóstico preciso para início de tratamento específico, com melhora gradual do quadro clínico e radiológico, evitando seqüelas pulmonares irreversíveis. (*J Pneumol* 2002;28(3):155-158)

### *Recurrent pneumonias in patient with antibody deficiency and normal immunoglobulins*

*The authors report the case of a 7-year-old girl, with a history of recurrent respiratory infections since five months of age. Immunological evaluation at four years of age revealed a normal level of total serum immunoglobulins, but a deficient humoral response to Streptococcus pneumoniae. Although having all normal IgG subclasses, the patient had inadequate antibody levels to all serotypes tested (1, 3, 5, 6, 9, and 14). Concurrent radiological evaluation showed diffuse atelectasis and bronchiectasis. Patient was started on IVIG, and subsequent chest CT scan revealed resolution of the above-mentioned lesions. To prevent irreversible damage to lung parenchyma, due to recurrent lower respiratory infections, it is important to identify immunocompromised individuals and treat them accordingly.*

*Descritores* – *Streptococcus pneumoniae*. Imunização. Bronquiectasia. Imunoglobulinas endovenosas. Síndromes de deficiência imunológica. Agamaglobulinemia. Pneumonia pneumocócica.

*Key words* – Immunologic deficiency syndromes. *Streptococcus pneumoniae*. Immunization. Bronchiectasis. Agammaglobulinemia. Pneumococcal pneumonia. Intravenous immunoglobulins.

*Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho*

IGIV – Imunoglobulina intravenosa

Hib – *Haemophilus influenzae* tipo b

### INTRODUÇÃO

Uma característica das imunodeficiências primárias é o aumento da suscetibilidade às infecções. Os pacientes

apresentam quase uma “dependência” a antibióticos. Além da maior frequência, os imunodeficientes apresentam infecções mais graves que indivíduos normais. Embora possa acometer qualquer sistema, as infecções do trato respiratório são as predominantes<sup>(1)</sup>. As pneumonias, muitas vezes, complicam-se com derrame pleural, ocorre aco-

\* Trabalho realizado na Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Unifesp-EPM.

1. Professora Adjunta.

2. Especializanda da Disciplina.

3. Médico do Departamento de Diagnóstico por Imagem da Unifesp-EPM.

4. Professor Titular.

5. Professora Titular do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

*Endereço para correspondência* – Beatriz Tavares Costa-Carvalho, Rua Marcos Lopes, 132, apto. 142 – 04513-080 – São Paulo, SP. Tels. (11) 5574-0548/5579-1590. E-mail: beatrizt@nox.net

**Recebido para publicação em 5/7/01. Aprovado, após revisão, em 5/3/02.**

metimento extenso do pulmão e a cronicidade acaba levando a bronquiectasias. As seqüelas pulmonares são decorrentes do retardo do diagnóstico e determinam, muitas vezes, o prognóstico do paciente. Dessa forma, o diagnóstico deve ser o mais precoce possível e as imunodeficiências devem ser lembradas frente a um paciente com queixa de pneumonia de repetição.

As imunodeficiências primárias são classificadas de forma didática, de acordo com o defeito predominante do sistema imunológico, em: imunodeficiências combinadas, deficiências humorais, deficiência do complemento e deficiência de fagócitos<sup>(2)</sup>. Os pacientes com defeitos predominantes de anticorpos apresentam alta suscetibilidade a infecções por germes encapsulados como *Haemophilus influenzae* e o *Streptococcus pneumoniae*<sup>(3)</sup>. Na suspeita de deficiência humoral os exames iniciais a serem solicitados são determinação das imunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM e presença de anticorpos a antígenos vacinais. Estando estes exames normais e permanecendo a suspeita de imunodeficiência, deve-se prosseguir a investigação, pois o paciente pode ser portador de deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais. Esta caracteriza-se por um defeito na resposta a determinados antígenos, resposta normal para outros e níveis normais de imunoglobulinas<sup>(2)</sup>. As manifestações clínicas sobrepõem-se às de outras deficiências de anticorpos<sup>(4-6)</sup>. O objetivo do nosso trabalho é descrever o caso de uma paciente que foi encaminhada ao nosso serviço por apresentar pneumonias de repetição.

## RELATO DO CASO

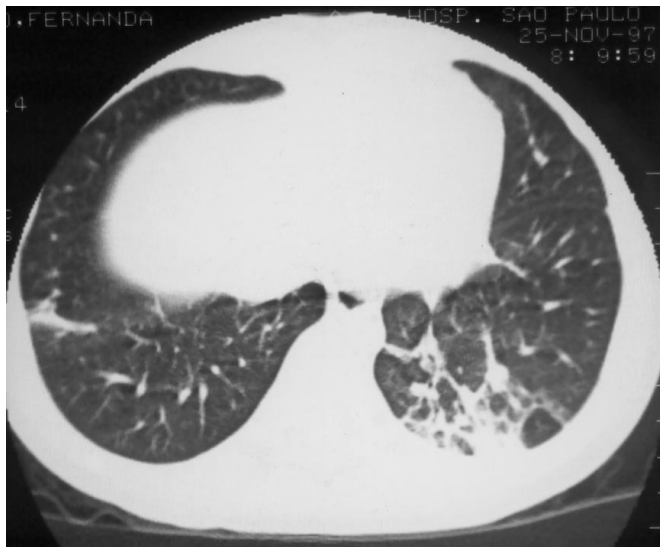
Paciente do sexo feminino, sete anos, branca, com história de infecções de repetição desde os cinco meses de idade: sete pneumonias (uma com derrame pleural), quatro sinusites e algumas otites, tendo sido hospitalizada três vezes. História familiar: um irmão e duas irmãs (uma irmã gêmea não idêntica) saudáveis, pais saudáveis. Após inúmeras visitas a prontos-socorros devido a quadros respiratórios, aos quatro anos de idade foi encaminhada ao nosso serviço, onde foi realizada investigação imunológica. Exames laboratoriais – hemograma: série branca e vermelha, sem alterações; imunoglobulinas: IgG = 1.327mg/dL (vNI = 513-1.046), IgA = 72mg/dL (vN = 29-142), IgM = 200mg/dL (vN = 43-158) e IgE = 6,5UI/mL; subclasses de IgG: IgG1 = 800mg/dL (vN = 306-804), IgG2 = 125mg/dL (vN = 27-242), IgG3 = 11mg/dL (vN = 19-140) e IgG4 < 8mg/dL (vN = 10-30). Anticorpos para antígenos protéicos (poliovírus, rubéola e sarampo), positivos. A resposta de anticorpos para *Streptococcus pneumoniae* após vacinação específica mostrou-se inadequada em todos os sorotipos (S) analisados: S1 = 0,16; S3 = 0,14; S5 = 0,63; S9V = 0,14 e S14 =

0,69µg/ml. Define-se uma resposta adequada quando o nível de IgG ao sorotipo do pneumococo após imunização for  $\geq 1,3\mu\text{g/ml}$ . Investigações para refluxo gastroesofágico, fibrose cística, tuberculose, HIV,  $\Delta\text{F508}$ , bem como testes cutâneos para inalantes foram realizadas, todos com resultados negativos. A avaliação radiológica no momento do diagnóstico (quatro anos), estando a paciente sem infecção, apontava atelectasias difusas associadas a bronquiectasias (Figura 1). O tratamento foi realizado com imunoglobulina intravenosa (IGIV), 400mg/kg, a cada 21 dias, o que levou a importante melhora clínica e radiológica. As tomografias de tórax subseqüentes foram demonstrando esvaecimento gradual das imagens de atelectasias e de bronquiectasias no decorrer do tratamento (Figuras 1, 2 e 3). Observou-se, dessa maneira, que o uso de IGIV foi capaz de induzir remissão nos quadros clínico e radiológico da paciente.

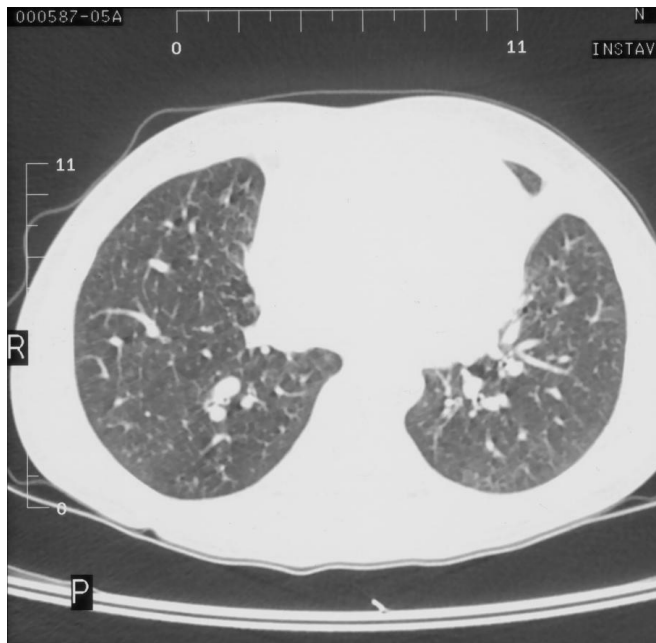
## DISCUSSÃO

O início das manifestações clínicas das deficiências predominantemente humorais tende a ocorrer por volta dos seis meses de idade devido à queda dos anticorpos maternos e à produção de imunoglobulinas ainda de forma inadequada, período conhecido como hipogamaglobulinemia fisiológica do lactente<sup>(7)</sup>. Esta paciente iniciou manifestações clínicas em idade precoce, aos cinco meses de idade. Até a idade de quatro anos foi atendida em prontos-socorros várias vezes. Sempre era medicada com inalação com droga beta-2-agonista, corticosteróide e antibiótico. Das sete pneumonias diagnosticadas, uma complicou-se com derrame pleural. Além das pneumonias, apresentou infecção em seios da face e ouvido médio. A hipótese de imaturidade imunológica foi aventada, mas nesses casos há produção de anticorpos a alguns sorotipos e o quadro clínico não é grave. A história clínica lembra bem um paciente com imunodeficiência. Uso quase contínuo de antibiótico e infecções em diferentes locais. Foi submetida a exames laboratoriais para avaliação imunológica e para outras causas de pneumonias de repetição. Esta paciente foi diagnosticada como sendo portadora de asma brônquica em outro serviço, o que não pôde ser comprovado por nós, pois, além de não apresentar melhora após uso de droga broncodilatadora, o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para inalantes foi negativo.

Lactentes apresentam grande dificuldade em produzir anticorpo a antígenos polissacarídeos, mesmo após infecção invasiva<sup>(8,9)</sup>. Este fato justifica a elevada frequência de infecções por bactérias como *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Streptococcus pneumoniae* em crianças pequenas. As infecções pelo Hib diminuíram bastante em virtude da vacina conjugada aplicada no início de



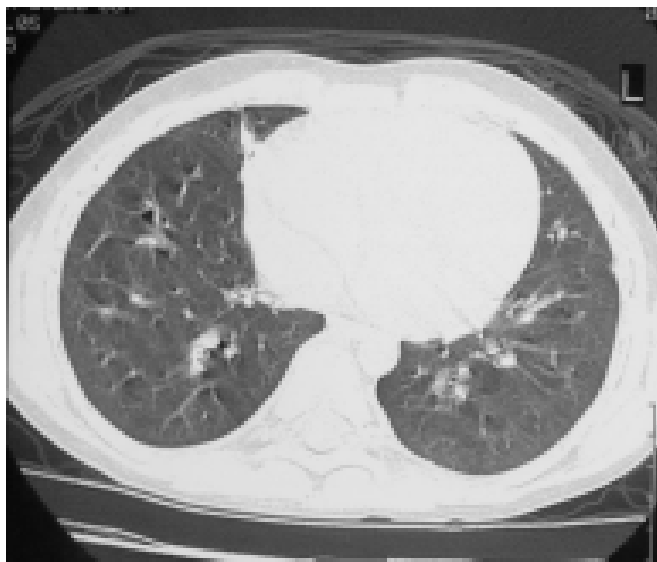
**Figura 1** – 1997: TC. Atelectasia em faixa no segmento basal lateral direito associado com área de consolidação com bronquiectasias em segmento basal posterior do lobo inferior esquerdo.



**Figura 2** – 1999: TC. Atelectasia em língula.

vida. A intensidade da resposta aos antígenos polissacarídeos vai aumentando com o progredir da idade<sup>(10,11)</sup>. Entretanto, se a criança apresenta infecções graves e/ou de repetição, deve-se proceder à investigação imunológica. Imunodeficiência deve ser suspeitada quando houver presença de bronquiectasia e outras causas forem afastadas<sup>(12)</sup>. Como a paciente apresentou imunoglobulinas em níveis normais e presença de anticorpos a antígenos protéicos, foi avaliada a produção de anticorpos a antígenos polissacarídeos. Na suspeita de deficiência de produção de anticorpos a antígenos polissacarídeos, deve-se determinar a presença de anticorpo ao pneumococo antes e após imunização<sup>(3)</sup>. Uma resposta adequada é arbitrariamente definida como uma concentração de IgG maior ou igual a 1,3µg/ml ou um aumento de no mínimo quatro vezes do valor basal (pré-imunização) para cada sorotipo analisado<sup>(10)</sup>. A paciente foi imunizada aos quatro anos de idade. Entretanto, não apresentou nível de anticorpo considerado protetor para nenhum dos sorotipos testados.

Garcia *et al.* encontraram prevalência de 48% de deficiência de anticorpos em pacientes com bronquiectasia de origem indeterminada<sup>(12)</sup>. Bronquiectasias correspondem a dilatações permanentes e patológicas dos brônquios acompanhadas de debilidade da parede e alterações teciduais pulmonares vizinhas. Trata-se de doença pulmonar crônica, sendo que os brônquios acometidos apresentam deformidades progressivas de sua estrutura, comprometendo o epitélio de revestimento, sua função ciliar, as camadas musculares e as cartilagens. O conjunto dessas anormalidades provoca prejuízo para o adequado funcionamento da depuração das secreções brônquicas.



**Figura 3** – 2000: TC. Desaparecimento de bronquiectasias. Discretas atelectasias em lobo médio.

Bronquiectasias reversíveis são dilatações compensatórias observadas na vigência de moléstias infecciosas pulmonares agudas, quando os brônquios estão dilatados e distorcidos pela inflamação peribrônquica. Pode demorar alguns meses até esses brônquios reverterem-se à morfologia normal. Pode ser decorrente de infecções bacterianas e imunodeficiências, entre outras causas<sup>(13)</sup>. Caso não fosse estabelecido um diagnóstico com conseqüente tratamento adequado, esta paciente, muito provavelmente,

continuar a apresentar pneumonias com lesões que se tornariam irreversíveis após algum tempo.

A identificação da doença de base desta paciente foi fundamental para que se iniciasse uma terapêutica apropriada. O uso de imunoglobulina intravenosa ainda é contraditório na deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais, embora seja relatada melhora clínica importante com este tipo de tratamento<sup>(14)</sup>. Alguns estudos estabeleceram associação entre uso de IGIV e redução significativa do número e gravidade das infecções pulmonares, sendo uma ótima terapia na prevenção de infecção aguda, na doença pulmonar progressiva e bronquiectasia no imunodeficiente<sup>(12,15)</sup>. Optamos iniciar terapia de reposição com IGIV nesta paciente pela gravidade do caso e presença de seqüelas pulmonares. Associada a esta terapia, a paciente foi submetida a fisioterapia respiratória. O que observamos foi ausência de pneumonia após instituição da terapêutica, com melhora gradativa do quadro clínico e radiológico e retorno a uma vida normal.

Diagnóstico correto aliado a terapêutica específica é fundamental para o prognóstico do paciente. A importância do relato deste caso deve-se ao fato de que a deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais talvez seja uma imunodeficiência subdiagnosticada em nosso meio.

## REFERÊNCIAS

1. Carneiro-Sampaio MMS, Solé D. Respiratory manifestations in children with primary immunodeficiencies. In: Neffen HE, Baena-Cagnani CE, Fabbri L, Holgate S, O'Byrne P, editors. Asthma – A link between environment, immunology, and the airways. 1<sup>st</sup> ed. Argentina: Indugraf S.A., 1999;106-11.
2. Primary Immunodeficiency Diseases – Report of an IUIS Scientific Group. Clin Exp Immunol 1999;118(Suppl 1):1-28.
3. Dizon IG, Goldberg BJ, Kaplan MS. How to evaluate suspected immunodeficiency. Pediatr Ann 1998;27:743-50.
4. Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. N Engl J Med 1987;316:790-3.
5. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG subclass deficiency. N Engl J Med 1985;313:1247-51.
6. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm ER, editor. Immunologic disorders of infants and children. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996;201-52.
7. Carneiro-Sampaio MMS. Primary immunodeficiencies in Latin America. ACI International 1999;11:157-61.
8. Ishigami-Miyake TT, Nagao AT, Arslanian C, Harima HA, Costa-Carvalho BT, Carneiro-Sampaio MMS, et al. Evaluation of serum levels of IgG subclasses and anti-ribosyl-ribitolphosphate IgG and IgG2 in children with *Haemophilus influenzae* B meningitis. J Trop Pediatr 1999; 45:130-4.
9. Claesson BA, Lagergard T, Trollfors B. Development of serum antibodies of the immunoglobulin G class and subclasses against the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type B in children and adults with invasive infections. J Clin Microbiol 1988;26:2549-53.
10. Sorensen RU, Leiva, LE, Javier III FC, Sacerdote DM, Bradford N, Butler B, et al. Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. J Allergy Clin Immunol 1998;102: 215-21.
11. Barros-Nunes P, Costa-Carvalho BT, Carneiro-Sampaio MMS, Nagao AT, Kubo CA, Fainchow G, et al. Antibody responses to pneumococcal immunization in healthy Brazilian children is higher in 1,5 to 2 years-old than in 2 to 4 years-old. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: S199:767.
12. Garcia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:650-5.
13. Nakaie CM. Bronquiectasias. In: Rozov, T, editor. Doenças pulmonares em pediatria – Diagnóstico e tratamento. 1<sup>a</sup> ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 1999;254-62.
14. Knusten AP. Patients with IgG subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: initiation of a controlled clinical trial of intravenous immunoglobulin. J Allergy Clin Immunol 1989;84:640-7.
15. Quartier P, Debré M, De Blic J, Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. J Pediatr 1999;134:589-96.