

DEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL MIMETIZANDO CASO DE ESPONDILOARTROPATIA: RELATO DE CASO

PEZZI, Brenda Zappelini¹
LACERDA, Diogo Cunha²
ALEGRE-MALLER, Ana Claudia Paiva³

RESUMO

A Imunodeficiência Comum Variável é um conjunto de doenças relacionadas a níveis séricos reduzidos de imunoglobulina, principalmente de IgG, o que resulta em inúmeras alterações, como: infecções bacterianas recorrentes, pneumopatias, hepatoesplenomegalia, linfadenopatias, poliartropatias e espondiloartropatias. O objetivo deste trabalho foi apresentar um caso confirmado de imunodeficiência comum variável o qual mimetizou a doença espondilite anquilosante. Devido ao grande número de diagnósticos diferenciais, é importante suspeitar de imunodeficiência primária em infecções com comportamento atípico. Utilizou-se metodologia descritiva qualitativa de análise documental, a qual teve por base o prontuário clínico e exames complementares. A imunodeficiência comum variável compartilha sintomatologias semelhantes à espondilite anquilosante, portanto, saber diferenciá-las é essencial para um tratamento eficiente.

PALAVRAS-CHAVE: Imunodeficiência Primária, Imunodeficiência Comum Variável, Espondiloartropatias, Espondilite Anquilosante.

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY MIMETIZING CASE OF SPONDILOARTROPATHY: CASE REPORT

ABSTRACT

Common Variable Immunodeficiency is a group of diseases related to reduced serum immunoglobulin levels, especially IgG, resulting in numerous symptoms, such as recurrent bacterial infections, lung diseases, hepatosplenomegaly, lymphadenopathies, polyarthropathies and spondyloarthropathies. The study aimed to describe a confirmed case of variable common immunodeficiency which mimetized ankylosing spondylitis disease. Due to the large number of differential diagnoses, it is important to suspect primary immunodeficiency in infections with atypical behavior. A qualitative descriptive methodology of document analysis was used, which was based on clinical records and complementary exams. Common variable immunodeficiency shares symptoms similar to ankylosing spondylitis, so knowing how to differentiate them is essential for efficient treatment.

KEYWORDS: Primary Immunodeficiency, Common Variable Immunodeficiency, Spondyloarthropathies, Ankylosing Spondylitis.

1. INTRODUÇÃO

A Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) é uma doença rara, com incidência de 1 em cada 10.000-100.000 pessoas. Afeta em igual proporção indivíduos do sexo masculino e feminino, e a maioria dos pacientes é diagnosticada entre as idades de 20 e 40 anos, sendo que, aproximadamente

¹ Acadêmica do curso de medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel/PR. E-mail: brendazappelini@gmail.com

² Coorientador e professor do curso de medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel/PR. E-mail: dclacerda@gmail.com

³ Orientadora e professora do curso de medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel/PR. E-mail: anabioss@yahoo.com.br

20% têm menos de 20 anos (RUNDLES, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; GOUDOURIS *et al*, 2017).

É uma imunodeficiência clinicamente importante, que faz parte de um grupo de doenças distintas que causam alterações no desenvolvimento e na função do sistema imunológico (TORRES *et al*, 2007). Os indivíduos acometidos por esta imunodeficiência apresentam incapacidade de diferenciação dos Linfócitos B em plasmócitos, o que se manifesta por infecções piogênicas de repetição, e também exibem alteração no desenvolvimento dos linfócitos T, com maior susceptibilidade a infecções oportunistas (PIRES, DUARTE e FILHO, 2013).

Dentre os diversos sintomas, os pacientes apresentam poliartropatia grave e pode ser a primeira manifestação ou aparecer no decorrer da doença na forma de artrite séptica ou asséptica e espondilite anquilosante (GOUDOURIS *et al*, 2017; ERRANTE e NETO, 2008).

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória, crônica e progressiva. Acomete o esqueleto axial e as articulações sacroilíacas (DOUGADOS *et al*, 1991). Normalmente surge entre a segunda e a terceira década de vida, preferencialmente em indivíduos caucasianos e do gênero masculino com prevalência de 3:1 entre homens e mulheres (DOUGADOS *et al*, 1991; POKHAI, BANDAGI e ABRUDESCU, 2014).

De acordo com as manifestações clínicas dessa doença encontram-se sintomas periféricos, como artrite, entesite e dactilite e sintomas axiais como a lombalgia inflamatória que possui início insidioso, sendo o principal sintoma (PUHAKKA, 2003).

A IDCV compartilha sintomatologias semelhantes à EA, portanto, para melhor compreensão e reconhecimento precoce da doença foi realizada uma revisão com o objetivo em descrever um caso marcado por poliartralgia de difícil definição etiológica, semelhante à EA e de investigação arrastada cuja conclusão diagnóstica foi IDCV.

2. METODOLOGIA

Foi utilizada metodologia descritiva qualitativa de análise documental, a qual teve por base o prontuário clínico e exames complementares do paciente.

O paciente cujo caso foi relatado neste estudo consentiu a publicação através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e com autorização do IPRAA - Instituto Paranaense de Rinite Asma e Alergia, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, o qual determinou parecer favorável à feitura do estudo sob o número CAAE 16561419.9.0000.5219.

3. RELATO DE CASO

Paciente masculino, 18 anos, há um ano apresentou queixas de cervicalgia, lombalgia, dor em punhos, joelhos e tornozelos. Ao exame físico, apresentou dor à palpação de sacroilíacas e tendões de Aquiles, além de artrite em punhos. Lasègue e FABERE negativos, e Schober 10 - 14,5 cm. A Ressonância Nuclear Magnética ressaltou sacroileíte bilateral discreta, edema de ligamento interespinhoso de L3 a S1 e algumas erosões vertebrais em nível torácico, apontando possível espondiloartropatia. Nos exames laboratoriais: HLAB27, anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) e fator reumatoide (FR), negativos e FAN não reagente. Foi prescrito metotrexato e antiinflamatório não-esteroidal (AINE). Com sintomatologia persistente, foram utilizados diferentes AINEs, como cetoprofeno, naproxeno e colecoxibe em momentos diferentes. Inicialmente foi associado naproxeno com metotrexato, ácido fólico e tramadol, com leve melhora. Posteriormente, foi associado metotrexato com colecoxibe, ácido fólico e tropinal com melhora parcial dos sintomas.

Na evolução, persistiu com artrite, lombalgia inflamatória e exames de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) aumentados, optou-se em iniciar terapia imunobiológica com adalimumabe. Quatro meses depois, apresentou dores em hipocôndrio e fossa ilíaca direitos, com tomografia de abdome e colangiressonância demonstrando hepatoesplenomegalia homogênea, com marcadores hepáticos normais. Manifestou também, faringites com picos febris, infecções respiratórias de repetição necessitando de internamento, persistindo com as dores articulares e lombares.

Devido a não resposta clínica e aos quadros infecciosos de repetição, foi suspenso a terapia biológica e realizou-se nova investigação. Novos exames mostraram: VHS elevado com PCR normal, anti-músculo liso, anti-mitocôndria, anticorpo microsossomal tipo 1 do fígado e rim (anti-LKM1) e anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) não reagentes, eletroforese de proteínas sem pico monoclonal. Realizado uma pesquisa de imunoglobulinas e perfil imunológico do paciente (IgG3, IgG4, IgGA, IgM, IgD, CD4, CD8 e anticorpo anti pneumococo) constatou-se déficit importante de IgG4 abaixo do percentil 3, CD4 e CD8 baixos e imunodeficiência de anticorpo anti-pneumococo, definindo uma disfunção do sistema autoimune, compatível com IDCV com deficiência de IgG4.

Com o diagnóstico, foi instaurado tratamento com imunoglobulina humana 600mg/kg/dose a cada 28 dias associada à profilaxia com sulfametoxazol/trimetropina e amoxicilina. Atualmente paciente responde bem ao tratamento, com redução das infecções recorrentes e realizou a sexta dose da medicação.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DO CASO

No presente caso, questionou-se como possível diagnóstico a EA, devido aos sintomas iniciais apresentados pelo paciente, caracterizados pela clínica e exame físico por cervicalgia, lombalgia e artralgia em punhos, joelhos e tornozelos. O que corrobora com a literatura, pois os pacientes podem apresentar como principal sintoma a lombalgia inflamatória, e poliartropatia podendo ser a primeira manifestação ou aparecer no decorrer da doença (PUHAKKA, 2003; ERRANTE e NETO, 2008; GOUDOURIS *et al*, 2017).

Nas doenças de caráter reumatológico como a EA, a imagiologia desempenha fundamental importância no diagnóstico, classificação e monitorização. É possível identificar alterações anatômicas clássicas da EA, como a formação de sindesmófitos e anquilose da coluna. Contudo, as alterações radiológicas aparecem em média, em 50-70% dos doentes de 5 a 10 anos após o início da doença (FERREIRA *et al*, 2008; HARPER e REVEILLE, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Dessa maneira, embora o paciente não apresentasse as modificações radiológicas clássicas da EA devido ao caráter recente do aparecimento dos sintomas, a RNM realizada apontou possível espondiloartropatia, no caso, EA, devido à sacroileíte bilateral e erosões vertebrais em nível torácico.

Em conjunto com a clínica e exames de imagem, os exames laboratoriais auxiliam no diagnóstico. A EA apresenta negatividade para o FR e para o anti-CCP e está correlacionada normalmente com a positividade do antígeno HLA-B27 (POKHAI, BANDAGI e ABRUDESCU, 2014). Conforme os exames laboratoriais, o paciente apresentou em contrapartida o antígeno HLA-B27 negativo, mas embora não esteja presente, não se pode excluir a possibilidade de EA.

A terapia convencional para EA faz uso de AINEs os quais são eficazes na redução da dor e na melhora das medidas de mobilidade da coluna, além de agregarem efeito positivo na progressão radiológica. Os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), como o adalimumabe, são efetivos ao melhorarem a capacidade funcional, pois possuem efeito na supressão da inflamação, embora não exerçam influência na proliferação óssea. Há também as drogas modificadoras da ação da doença como o metotrexato, o qual apresenta melhor resposta em pacientes com comprometimento periférico (FERREIRA *et al*, 2008; PIRES, DUARTE e FILHO, 2013; POKHAI, BANDAGI e ABRUDESCU, 2014; BONILLA *et al*, 2016).

Isto posto, foi instituído tratamento inicial com cetoprofeno, o qual foi substituído pelo naproxeno e este pelo colecoxibe, havendo ainda assim, pouca resposta. Com a sintomatologia persistente, foi utilizada terapia imunobiológica com adalimumabe associado ao metotrexato e colecoxibe, com melhora parcial dos sintomas.

Em decorrência da baixa resposta a terapia imunobiológica e devido aos quadros infecciosos ainda recorrentes e persistência das dores, foram suspensas as medicações e iniciada nova investigação. Foi realizada pesquisa de imunoglobulinas e perfil imunológico do paciente e observada importante deficiência de IgG4 abaixo do percentil 3, CD4 e CD8 baixos confirmando alterações no desenvolvimento dos linfócitos T, além da imunodeficiência de anticorpo anti-pneumococo o que o deixou ainda mais suscetível à infecções de repetição, constatando, dessa forma disfunção do sistema autoimune, compatível com IDCV com a deficiência de IgG4.

O paciente apresentou quadro de IDCV, em que a hipótese da doença foi arquitetada devido à baixa resposta ao tratamento padronizado para EA e confirmada laboratorialmente pela dosagem de imunoglobulinas após a exclusão de outras causas de imunodeficiência. A IDCV engloba um conjunto de síndromes com insuficiência de diferentes anticorpos primários caracterizados por hipogamaglobulinemia. A quantidade de manifestações clínicas ainda é desconhecida, portanto, o diagnóstico é através da exclusão de doenças com características semelhantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; GOUDOURIS *et al*, 2017; TORRES *et al*, 2007; BOMTEMPO *et al*, 2006).

Dentre os portadores de IDCV, as doenças pulmonares crônicas são a maior causa de hospitalizações, 90% sofrem infecções recorrentes do trato respiratório inferior por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, prévias ao diagnóstico (RUNDLES, 2012; GOUDOURIS *et al*, 2017; ERRANTE e NETO, 2008). O paciente manifestou quadros recorrentes de infecções respiratórias principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, em virtude da imunodeficiência do anticorpo anti-pneumococo.

Apresentou também queixas de dores em hipocôndrio e fossa ilíaca direitos, com TC de abdome e colangioressonância demonstrando hepatoesplenomegalia homogênea, com marcadores hepáticos normais, não havendo conclusão diagnóstica no momento. De acordo com a clínica da IDCV, os pacientes também podem desenvolver doença proliferativa, como hepatoesplenomegalia ou linfadenopatias (GOUDOURIS *et al*, 2017; ERRANTE e NETO, 2008), portanto, isso caracteriza hepatoesplenomegalia por hiperreatividade da própria doença e não por outra patologia associada.

Em relação à hipogamaglobulinemia, a deficiência de subclasses de IgG é definida como nível sérico maior do que dois desvios padrão abaixo da média normal para a idade. O tratamento é realizado com imunoglobulina endovenosa a cada três ou quatro semanas, de forma contínua, com dose inicial de 400-600 mg/kg, para que o nível sérico de IgG permaneça acima de 500mg/dL. A análise de pacientes em tratamento com imunoglobulina endovenosa tem apresentado benefício na redução das infecções recorrentes (TORRES *et al*, 2007; ERRANTE e NETO, 2008).

O tratamento de suporte é realizado com antibióticos e medidas de higiene pulmonar para melhora da mobilização de secreções. As infecções individuais devem ser tratadas com drogas

antimicrobianas nas doses plenas e a antibioticoterapia profilática (GOUDOURIS *et al*, 2017; ERRANTE e NETO, 2008; SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA, 2019).

Com o diagnóstico, foi instaurada terapêutica com imunoglobulina humana 600mg/kg/dose a cada 28 dias, associada à profilaxia com sulfametoxazol/trimetropina e amoxicilina. No decorrer do tratamento, notou-se melhora na evolução do quadro, bem como a redução das infecções de repetição, concordando dessa forma, com a literatura supracitada.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por representar um conjunto heterogêneo de manifestações clínicas, a IDCV com deficiência de IgG4 gera dificuldades e atraso no diagnóstico, proporcionando um tratamento tardio e piora do prognóstico. O caso apresentado mostra um homem jovem com sintomas compatíveis com espondiloartropatia, tendo como indicação a terapia biológica. Por não apresentar resposta clínica por quadros de infecções de repetição, foi realizado perfil imunológico, fechando o diagnóstico da doença.

Portanto, é um alerta para que os diagnósticos sejam realizados precocemente, ainda que através do diagnóstico de exclusão, possibilitando intervenção terapêutica adequada, e assim minimizar as complicações relacionadas à doença, melhorar as condições clínicas e aumentar a expectativa de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Karin Milleni; VELOSO, Licio Augusto; MANSOUR, Eli. Imunodeficiência comum variável: dificuldades no diagnóstico. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**.; v.3, n.2, p 61-67, 2015. Disponível em: < http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=727 >. Acesso em 07 ago. 2019.

BARCELOR, Anabela. **Espondilite Anquilosante**. Sociedade portuguesa de reumatologia. Disponível em: <http://www.spreumatologia.pt/files/publications/e8_s87_espondilite-anquilosante_file.pdf]>. Acesso em 07 ago. 2019.

BOMTEMPO, Carlos Alexandre Souza *et al*. Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros com espondiloartropatias. **Rev. Bras. Reumatol.** v.46, n.4, p 238-245. 2006; Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042006000400002&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em 07 ago. 2019.

BONILLA, Francisco, *et al.* International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. The many faces of common variable immunodeficiency. **J Allergy Clin Immunol Pract.** v.4, n.1, p 38-59, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869529/> >. Acesso em 07 ago. 2019.

RUNDLES, Charlotte Cunningham. **The many faces of common variable immunodeficiency.** Hematology American Society of Hematology. Education Program. 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233596> >. Acesso em 07 ago. 2019.

DOUGADOS, Maxime *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.** v.34, n.10, p 1218-1227, 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1930310>>. Acesso em 07 ago. 2019.

ERRANTE, Paolo; NETO, AC. Imunodeficiência comum variável: revisão da literatura. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia.** v.31, n.1, p10-18, 2008. Disponível em: < http://www.asbai.org.br/revistas/vol311/ART_1-08-Imunodeficiencia_comum_variavel.pdf>. Acesso em 07 ago. 2019.

ERRANTE, Paolo et al. Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. **Rev. Bras. Reumatol.** v.56, n.1, p58-68, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042016000100058>. Acesso em 07 ago. 2019.

FERREIRA, Anna Lídia Mol *et al.* Espondilite anquilosante. **Rev. Bras. Reumatol.** v.48, n.4, p 243-247. 2008. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a08.pdf>>. Acesso em 07 ago. 2019.

GOUDOURIS, Ekaterini Simões *et al.* II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. **Einstein** (São Paulo) v.15, n.1, p 1-16, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082017000100002&script=sci_abstract&tlng=pt >. Acesso em 07 ago. 2019.

HARPER Brock Evan; REVEILLE, John. Spondyloarthritis: clinical suspicion, diagnosis, and sports. **Current sports medicine reports.** v.8, n.1, p 29–34, 2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2898732/>>. Acesso em 07 ago. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, espondilite ancilósante.** Brasília (DF); 2017. Disponível em: < <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/03/PCDT-ESPONDILITE-ANCILOSANTE-17-07-2017.pdf>>. Acesso em 07 ago. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos.** Brasília (DF); 2007. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2007/prt0495_11_09_2007.html>. Acesso em 07 ago. 2019.

PIRES, Fernanda Boechat Machado Costa; DUARTE Shaytner Campos; FILHO, João Tadeu Damian Souto. Imunodeficiência Comum Variável: Relato de Caso. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**. v.8, n.1, p 19-23, 2013. Disponível em: < <http://www.fmc.br/revista/V8N1P19-23.pdf> >. Acesso em 07 ago. 2019.

POKHAI Gabriel; BANDAGI, Sabiha Bndagi; ABRUDESCU Adriana. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: Does deficiency correspond to disease activity?. **Rev. Bras. Reumatol**. v.54, n.4, p 330-334, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25627231> >. Acesso em 07 ago. 2019.

PUHAKKA, Katriin Bocker *et al.* **Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy: Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT, Acta Radiologica**. v.44, n.2, p 218-229. 2003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694111> >. Acesso em 07 ago. 2019.

TORRES, Joana *et al.* Diarreia num doente com imunodeficiência comum variável: a propósito de um caso clínico. **J Port Gastreterol**. v.14, n.1, p 199-203, 2007. Disponível em: < http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782007000400004 >. Acesso em 07 ago. 2019.