



Agamaglobulinemia

Agamaglobulinemia

Cristina M. A. Jacob¹, Ana Paula B. M. Castro², Eugénia M. G. Carnide²

Resumo

A agamaglobulinemia é uma imunodeficiência primária decorrente de um defeito da maturação da célula B que resulta em diminuição do número de linfócitos B maduros e consequente produção inadequada de imunoglobulinas. A forma mais comum desta doença é a agamaglobulinemia ligada ao X causada por mutações na enzima Bruton tirosina quinase (Btk). Clinicamente os pacientes apresentam quadros infecciosos que se iniciam já no primeiro ano de vida, logo após a queda dos níveis de imunoglobulinas maternas, podendo ocorrer infecções respiratórias, cutâneas e do trato gastrointestinal, causadas principalmente por bactérias encapsuladas. Há maior susceptibilidade a infecções virais, especialmente enterovírus, que podem ocasionar quadros respiratórios graves e encefalites. Laboratorialmente, há níveis séricos bastante reduzidos de todos os anticorpos e níveis de linfócitos B circulantes inferiores a 2%. A reposição periódica de gamaglobulina por via endovenosa reduz o número de infecções e aumenta a sobrevida do paciente. A monitorização dos níveis séricos é indicada em todos os pacientes e naqueles que apresentam complicações pulmonares, recomenda-se que seus níveis sejam mantidos superiores a 800mg/dl. A antibioticoterapia profilática é recomendada, pois os processos infecciosos podem ser insidiosos ou oligossintomáticos. As imunizações devem ser evitadas, pois são ineficientes e podem ocasionar efeitos adversos graves. Transplante de medula óssea e terapia gênica podem ser constituir alternativas futuras ao tratamento desta doença.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(6):267-272 agamaglobulinemia, imunodeficiência primária, revisão.

Abstract

Agamaglobulinemia is a primary immunodeficiency which is consequence of a defect on B cell maturation that results in decrease of peripheral blood mature B lymphocytes and consequent inadequate production of immunoglobulins. The most common presentation of this disease is X-linked agamaglobulinemia caused by mutations in the enzyme Bruton's tyrosine kinase (Btk). Clinically patients present infections that can begin in the first year of life, right after decrease of maternal immunoglobulin levels and occur in respiratory tract, skin and gastrointestinal tract, mainly caused by encapsulated bacteria. They are more susceptible to viral infections, especially enterovirus that can cause severe respiratory damage and encephalitis. Laboratory findings show quite reduced seric levels of all antibodies and less than 2% of circulating mature B cells. The regular replacement of intravenous gammaglobulin reduces the number of infections and it increases the patients' outcome. It is suggested to monitoring immunoglobulin seric levels in all patients and in those that present lung complications, it is recommended that their levels should stay above 800mg/dl. Prophylactics antibiotics are recommended, especially because infectious processes can be insidious or oligosymptomatic. The immunizations should be avoided, because they are inefficient and can cause serious adverse effects. Bone marrow transplant and genic therapy can be future alternatives to treatment of this disease.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(6):267-272 Agamaglobulinemia, primary immune deficiency, review

1. Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança HCFMUSP.
2. Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança HCFMUSP.

Artigo submetido em 11.10.2005, aceito em 19.12.2005.

Agamaglobulinemia

A Agamaglobulinemia ligada ao X (ALX), também denominada de agamaglobulinemia de Bruton ou agamaglobulinemia congênita, foi a primeira imunodeficiência primária descrita e decorre de um defeito na maturação da célula B, resultando em maior susceptibilidade a processos infecciosos nos primeiros anos de vida¹.

Em 1952, Bruton descreveu o caso de um menino de oi-

tos anos, que apresentava infecções bacterianas de repetição e sua eletroforese de proteínas mostrava ausência da fração gamaglobulina². Este paciente foi tratado com gamaglobulina subcutânea, mostrando melhora das manifestações clínicas. Na década de 70, foi associado a esta imunodeficiência o achado de redução no número de linfócitos B periféricos, caracterizados pela expressão de imunoglobulinas de superfície e posteriormente precursores destas células foram identificados na medula óssea, porém sem adequada replicação, mostrando um defeito na diferenciação do linfócito B³. Este defeito ocorre na célula pré-B, sugerindo que o gene envolvido na ALX seja crucial na maturação da célula pró-B para célula pré-B.

Caracteristicamente, estes pacientes apresentam redução acentuada dos níveis de imunoglobulinas e marcada redução no número de linfócitos B. Esta imunodeficiência ocorre com frequência de 3-6/ milhão de indivíduos⁴.

Estudos genéticos em pacientes com ALX mostraram que a causa desta imunodeficiência é a mutação no gene da tirosina quinase, denominada Bruton tirosina quinase (Btk), localizado no cromossomo X, em consequência, afetando meninos. Na década de 70 foram descritos casos de agamaglobulinemia afetando pacientes do sexo feminino, com fenótipo clínico semelhante à ALX, sendo então caracterizados por herança autossômica recessiva.

Cerca de 85% dos casos de Agamaglobulinemia são de herança ligada ao cromossomo X, enquanto que os demais 15% ocorrem por herança autossômica recessiva³.

Maturação do linfócito B e enzima Btk

O desenvolvimento do linfócito B é um processo que ocorre na medula óssea e envolve vários passos. A primeira célula que surge, comprometida com desenvolvimento para a linhagem B, é conhecida como célula pró-B e caracteriza-se pelos marcadores de membrana CD19⁺CD10⁺CD34⁺. Neste momento do desenvolvimento, inicia-se o rearranjo de DNA que promove a junção do segmento D com o segmento J da cadeia pesada de imunoglobulina (Ig). Quando já se pode identificar a presença de cadeia pesada μ no citoplasma e membrana celulares, as células são conhecidas como células pré-B, que não são habitualmente encontradas na periferia. Esta cadeia μ está associada a uma cadeia substituta da cadeia leve da imunoglobu-

lina, cuja estrutura é homóloga à das cadeias κ e λ . O complexo cadeia μ e cadeia substituta é conhecido como receptor de célula pré-B (pré-BCR). Este pré-BCR está associado a duas cadeias denominadas Ig α (CD79a) e Ig β (CD79b) que exercem papel importante na transdução de sinais para o interior da célula. A expressão destes receptores de antígeno na membrana dos linfócitos é fundamental para que ocorra a continuidade da maturação, e é importante para a geração da diversidade do repertório das células B. A enzima Btk está associada a este complexo pré-BCR e é responsável pela liberação dos sinais necessários para a sobrevivência das células e continuação do processo de maturação e de proliferação. Assim, defeitos nesta enzima fazem com que as células não continuem o seu processo de maturação e sofram apoptose. No estágio de célula B imatura ocorre o desenvolvimento do rearranjo das cadeias leves κ e λ , que se associam à cadeia μ para formarem uma molécula completa de IgM que passa a ser expressa na membrana. As células B imaturas deixam a medula óssea e completam seu desenvolvimento nos órgãos linfóides periféricos. As células B maduras passam a expressar IgM e IgD de membrana e, a menos que encontrem um antígeno, sofrem apoptose em alguns dias^{5,6}. A figura 1 apresenta de forma resumida o desenvolvimento da célula B e a localização dos possíveis defeitos em sua maturação.

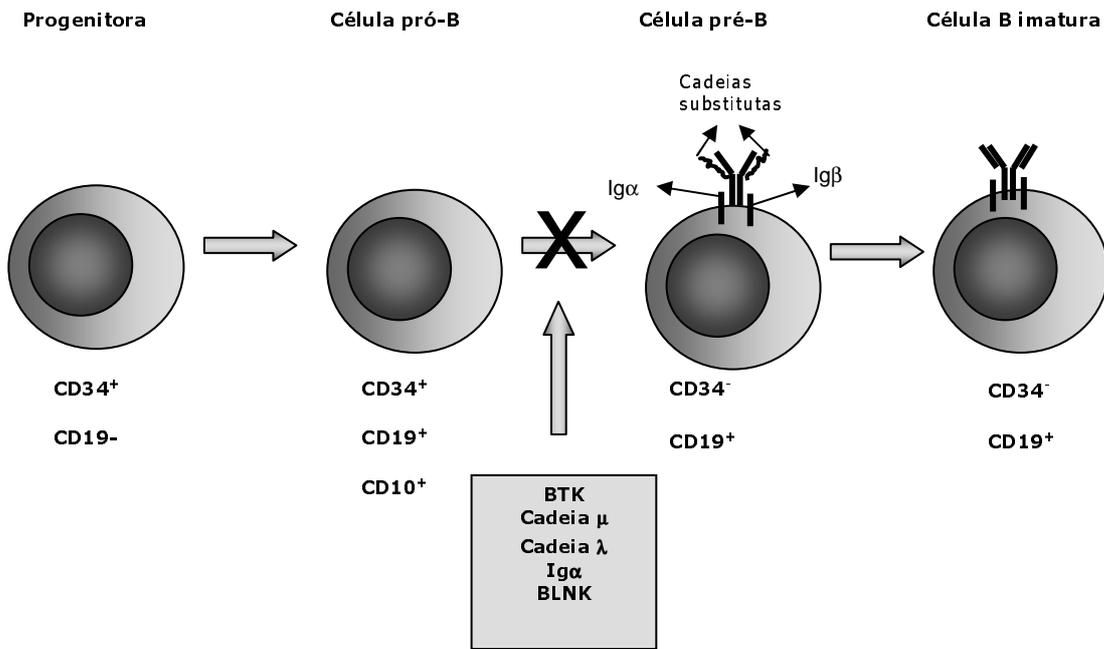


Figura 1 - Maturação da célula B e localização dos possíveis defeitos na agamaglobulinemia

A enzima Btk pertence a uma família de quinases, que inclui Tec, Itk e Bmx, importantes nas vias de transdução citoplasmática de sinais que envolvem fatores de crescimento e diferenciação. Esta enzima é encontrada em todos os estágios de desenvolvimento do linfócito B, exceto nos plasmócitos. Também é encontrada em células mielóides e

plaquetas, embora o seu papel nestas células não seja conhecido³. A Btk é uma enzima citoplasmática, com 659 aminoácidos, formada por cinco domínios, cada um deles com características próprias e capazes de se associar a diferentes moléculas (figura 2).

Porção N-terminal

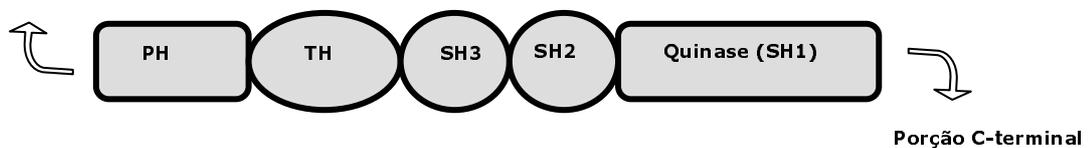


Figura 2 - Representação esquemática da Btk

O domínio catalítico da Btk (SH1) localiza-se na porção carboxi-terminal, é constituído por um domínio Src homólogo (SH1) e é precedido pelos domínios SH2 e SH3, homólogo ao Tec (TH) e por último, localizado na porção amino terminal, o domínio homólogo à pleckstina (PH). A fosforilação deste domínio leva à ativação da Btk. Isto pode ocorrer através de vários receptores, onde o principal é o receptor de célula B (BCR), além de outros como o receptor de tirosina quinases, receptor ligado à proteína G, receptores "Toll-like", entre outros. A ativação da Btk culmina com influxo de cálcio cujo controle é crucial para a proliferação e diferenciação celulares. Embora o mecanismo preciso da ativação da Btk ainda não esteja bem estabelecido, hoje já se conhece a grande importância desta enzima em vários pontos do ciclo de vida do linfócito B que incluem a proliferação, o desenvolvimento, a diferenciação, a sobrevivência e a apoptose^{1,7,8}.

O gene da Btk é codificado em 19 exons e se localiza no braço longo do cromossomo X na região Xq22³. Mais de 500 mutações diferentes no gene da Btk têm sido identificadas e desde 1994 elas vêm sendo reunidas em base de dados internacional que pode ser acessada através do "site" <http://bioinf.uta.fi/BTKbase>. O objetivo inicial deste registro é estabelecer uma correlação entre o genótipo e o fenótipo da doença, entretanto isto não tem sido possível, uma vez que a maioria dos pacientes investigados apresenta os sintomas clássicos da doença e a variedade de defeitos genéticos é muito ampla⁸. Além disso, ocorre grande variabilidade na gravidade da doença, mesmo em situações de heranças semelhantes⁹. A evolução da doença também pode ser afetada por outros fatores como a idade ao diagnóstico e início do tratamento, a exposição ambiental a agentes infecciosos e início precoce de antibióticos nas infecções. Fatores genéticos associados também podem interferir com a gravidade da ALX, em que componentes da imunidade inata provêm mecanismos alternativos para a morte bacteriana, como já tem sido demonstrado em pacientes com doença granulomatosa crônica, em que variações genéticas na proteína ligadora de manose, mieloperoxidase e receptores de Fc parecem ter influência na evolução da doença³.

Cerca de um terço das mutações encontradas são do tipo "missense", principalmente no domínio quinase (SH1), entretanto, este tipo de mutação tem sido encontrado em todos os domínios, exceto no SH3. Outros tipos de mutações descritas ao longo de todo o gene incluem "stop codon" precoce, deleções e inserções^{9,10}. Mutações em seqüências não codificantes também têm sido descritas⁸.

Outros defeitos genéticos

A maioria dos pacientes com agamaglobulinemia de herança autossômica recessiva apresentam defeito no gene da região constante da cadeia μ , localizado no cromossomo 14, correspondendo a 5% de todos os pacientes com agamaglobulinemia. Estes pacientes em geral apresentam início precoce das manifestações clínicas e maior incidência de complicações graves^{3,12}. Também são descritos defeitos nos genes da cadeia λ ou cadeia $Ig\alpha$ (CD79a). Além destas, existem descrições de pacientes com defeito na BLNK (B-cell linker protein) proteína importante para a ativação da Btk^{1,12}. Muitos pacientes com agamaglobulinemia ainda permanecem sem identificação do defeito molecular envolvido.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas dos pacientes com XLA se iniciam logo após a queda dos níveis de imunoglobulinas maternas transferidas através da placenta ao recém-nascido. Decorrente deste fato, os processos infecciosos de repetição se iniciam no fim do primeiro ano de vida, com infec-

ções respiratórias, cutâneas e diarreia. Os patógenos mais frequentes nestes pacientes são as bactérias encapsuladas, tais como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Cerca de 30% dos pacientes podem apresentar infecções graves, como septicemia, abscessos profundos, pioderma gangrenoso ou meningite^{1,13}. Nestes casos, outros patógenos podem se detectados, tais como: pseudomonas, estafilococos e mesmo pneumocistis. Frequentemente estas condições mais graves estão relacionadas a neutropenia grave⁵.

Embora as manifestações infecciosas iniciem precocemente, frequentemente ocorre um retardo do diagnóstico, conforme demonstrado em estudo norte americano, onde a idade do diagnóstico foi em média aos 35 meses. Apenas 20% dos pacientes desta casuística foram diagnosticados no primeiro ano de vida¹⁴. Os pacientes tardiamente identificados como portadores da doença não apresentavam quadro clínico mais atenuado que aqueles precocemente identificados, mostrando que provavelmente este fato é decorrente do desconhecimento desta situação clínica por profissionais de saúde. Diagnóstico de ALX em adultos também tem sido relatado, que apresentam redução de células B periféricas, hipogamaglobulinemia e infecções respiratórias frequentes, como sinusites e pneumonias, mas não em número suficiente para indicar uma investigação de imunodeficiência primária¹⁵.

Um dos dados de história clínica que pode auxiliar no diagnóstico precoce da ALX é a história familiar de outros membros da família acometidos, embora estudo italiano tenha mostrado que entre 29 pacientes com história familiar positiva, apenas um foi diagnosticado antes do desenvolvimento de processos infecciosos¹⁶.

Os pacientes com ALX apresentam maior susceptibilidade a infecções virais, sendo comum que refiram infecções virais recorrentes antes do diagnóstico. Como a imunidade celular se desenvolve adequadamente, estas infecções podem ser bem controladas. Em relação aos enterovírus, tais como: echo, coxsackie e poliovírus, esta susceptibilidade é ainda maior, podendo cursar com quadros graves, como encefalite crônica ou desenvolver uma doença semelhante a dermatomiosite^{17,19}.

Além dos enterovírus, vírus emergentes ou menos comuns podem acarretar manifestações respiratórias graves, já que preparações de gamaglobulina podem não conter os anticorpos específicos contra estes agentes.

Embora o *Pneumocystis carinii* seja mais comum em pacientes com alterações importantes na imunidade celular, infecções por este agente têm sido relatadas em pacientes com ALX²⁰.

Agentes como *Mycoplasma* e *Ureaplasma* também podem causar infecções nestes pacientes afetando articulações, pulmão e trato urogenital. Estas infecções podem representar difícil problema diagnóstico, necessitando de suspeição para tal. *Giardia lamblia* também é comum nestes pacientes, podendo eventualmente, cursar com hipoproteinemia, dor abdominal e diarreia crônica, dificultando a diferenciação com doença inflamatória intestinal^{1,15}.

Um achado bastante curioso tem sido o desenvolvimento de manifestações clínicas típicas da rinite alérgica, na ausência de IgE.

Com a indicação precoce de gamaglobulina endovenosa, o prognóstico dos pacientes com ALX tem melhorado, principalmente pela diminuição do número de processos infecciosos graves. Atualmente, o desenvolvimento de doença pulmonar crônica tem sido o grande responsável pela mortalidade dos pacientes com ALX principalmente porque a reposição de gamaglobulina endovenosa não parece influenciar no desenvolvimento da pneumopatia crônica. Esta complicação pode se instalar de forma silenciosa, mesmo na ausência de processos infecciosos³. Plebani et al refe-

rem que 20% dos pacientes por eles avaliados apresentavam, já ao diagnóstico, doença pulmonar crônica e 13% a desenvolveram durante o seguimento, ressaltando a importância deste achado¹⁶.

O desenvolvimento de doenças típicas do adulto, tais como: hipertensão, cardiopatias, tromboembolismo, diabetes, ou doenças neoplásicas, têm sido relatado na literatura, sugerindo risco aumentado para o desenvolvimento de carcinoma do trato digestório ainda em idade precoce^{3, 21}.

Dados laboratoriais

O dado mais característico da ALX é a marcada redução dos níveis de todas as classes de imunoglobulinas, sendo a IgG geralmente menor que 200 mg/dl e a IgM e IgA menores que 20mg/dl¹. Embora este dado seja bastante típico desta doença, existem situações clínicas que têm mostrado variabilidade destes níveis. Plebani et al descreveram três pacientes com níveis normais de IgG ao diagnóstico. Estes pacientes apresentavam substituições de aminoácidos na Btk e os autores sugerem que esta mutação possa estar relacionada a quadros clínicos menos graves¹⁶. Outros autores também relatam altos níveis de IgG em pacientes com outros tipos de mutação, indicando que outros fatores, além do tipo de mutação específica, podem influenciar os níveis de imunoglobulinas^{22,23}. Um dado laboratorial de relevância nos pacientes com ALX é a redução no número das células B periféricas CD19⁺ que se situa abaixo de 2%, enquanto que em indivíduos normais os valores encontram-se entre 5% a 20%. As células B dos pacientes com ALX apresentam um fenótipo imaturo, com alta densidade de IgM de superfície e redução da quantidade de HLA-DR, Bcl-2 e CD21.

Neutropenia tem sido encontrada em alguns casos de ALX e como linfócitos B respondem por pequeno número de linfócitos periféricos, linfopenia não tem sido associada à ALX.

Diagnóstico

O diagnóstico de XLA deve ser considerado em qualquer paciente com hipogamaglobulinemia e células B CD19+ menores que 2% no sangue periférico, principalmente nas crianças com história de infecções de repetição nos primeiros anos de vida. Em 1999, a Sociedade Européia para Imunodeficiências (ESID) e o Grupo Pan-americano para Imunodeficiências (PAGID) estabeleceram alguns critérios para diagnóstico das imunodeficiências primárias, entre elas a agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X, dividindo em: diagnóstico definitivo, provável e possível, segundo os seguintes critérios:

Definitivo: paciente do sexo masculino e célula B CD19+ < 2%, nos quais no mínimo um dos critérios abaixo é positivo

- mutação na Btk
- ausência de mRNA Btk (Northern blot) nos neutrófilos ou monócitos
- ausência da proteína Btk nos monócitos ou plaquetas
- primos, tios ou sobrinhos maternos com célula B CD19+ < 2%

Provável: paciente do sexo masculino e célula B CD19+ < 2%, nos quais todos os seguintes critérios são positivos:

- início das infecções bacterianas recorrentes nos primeiros cinco anos de vida
- IgG, IgA e IgM séricas com níveis abaixo de dois desvios-padrão para a idade
- ausência de iso-hemaglutininas e/ou resposta pobre a vacinas

- exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia

Possível: paciente do sexo masculino e célula B CD19+ < 2%, nos quais outras causas de hipogamaglobulinemia foram excluídas e no mínimo um dos critérios abaixo é positivo:

- início das infecções bacterianas recorrentes nos primeiros cinco anos de vida
- IgG, IgA e IgM séricas com níveis abaixo de dois desvios-padrão para a idade
- ausência de iso-hemaglutininas

Alguns pacientes, mesmo apresentando grave hipogamaglobulinemia e células B CD19+ em número muito reduzido ou mesmo ausentes, apresentam outros diagnósticos que não ALX. Formas recessivas de agamaglobulinemia, mielodisplasia e imunodeficiência comum variável podem apresentar este fenótipo, necessitando esclarecimento diagnóstico^{1,24}.

As formas recessivas de agamaglobulinemia foram inicialmente observadas na década de 70, quando pacientes do sexo feminino com fenótipo idêntico ao da ALX foram descritas. Estas pacientes constituem cerca de 10% dos pacientes com agamaglobulinemia. Estes pacientes não ALX apresentam manifestações clínicas semelhantes aos com ALX e quase um terço destes apresentam mutação na cadeia pesada μ e um pequeno número defeitos na $\lambda 5$, Ig α ou BLNK e em cerca de 5% nenhum defeito genético foi ainda identificado²⁵.

Tratamento

O tratamento da agamaglobulinemia deve incluir o esclarecimento aos pais ou responsáveis de todos os aspectos relacionados à cronicidade da doença, atentando-se aos limites do tratamento atualmente disponível. O caráter genético da doença e as características de transmissibilidade devem ser discutidas desde o primeiro momento do diagnóstico. Cuidadores devem estar orientados a reconhecer os sinais de infecção e a buscar precocemente a ajuda especializada, sendo interessante que tenham consigo uma carteira que traga informações sobre a doença e contato com o serviço onde é realizado o seguimento. Entretanto, é parte do tratamento encorajar os responsáveis a não fazer da imunodeficiência a principal preocupação da vida do paciente. Serviços de referência nos Estados Unidos ressaltam que a criança não deve ser tratada como especial, evitando-se enfatizar o desconforto e os inconvenientes do tratamento, sendo estimulada a prática de esportes, principalmente os coletivos. Preconiza-se que o paciente viva em ambiente livre de fumantes e embora o contato social seja estimulado é importante estar atento ao maior risco de aquisição de infecções¹.

A reposição de gamaglobulina é a principal arma terapêutica nos pacientes com agamaglobulinemia, sendo seus benefícios amplamente baseados em evidências²⁶. Falhas neste tratamento podem contribuir para o aumento da mortalidade e agravo da morbidade da doença^{27,28}. Desde a descrição inicial feita por Bruton em 1952, a reposição de gamaglobulina por via intramuscular já havia sido preconizada, entretanto foi a partir da década de 80, com a instituição da terapêutica endovenosa, que pacientes puderam receber doses de reposição mais adequadas.

Ao prescrever gamaglobulina endovenosa para estes pacientes é importante que se saiba que este produto é proveniente, na maior parte das vezes, de um grupo mínimo de mil doadores, mas é recomendado que cheguem a 60.000²⁹. Estas preparações devem conter distribuição de subclasses semelhante à população normal, embora algumas variações possam ocorrer, especialmente com relação à IgG4.

Uma grande preocupação é a segurança destes produtos quanto à possibilidade de transmissão de infecções virais, afinal milhares de doadores estão envolvidos no seu preparo. Apesar disto, atualmente, a gamaglobulina endovenosa detém registros que atestam sua segurança, isto se deve em grande parte ao protocolo de preparo denominado fracionamento de Cohn-Onckley, onde são associadas técnicas específicas de eliminação viral. Com relação à hepatite C, uma das maiores preocupações dos produtores e dos órgãos reguladores, o FDA (*Food and Drug Administration* - órgão regulador de medicamentos dos Estados Unidos) adotou medidas específicas para neutralização viral e recomendações para busca adequada de doadores³⁰.

Para maior segurança, a organização mundial de saúde (OMS) estabeleceu uma força tarefa e elaborou critérios mínimos necessários, que muitas vezes coincidem com regulamentações exigidas pelo FDA e podem ser vistas no quadro 1. Há diferentes marcas de gamaglobulinas para aplicação endovenosa, sendo importante verificar se a produção segue as normas recomendadas pela OMS. Não há diferenças de eficácia nas diferentes marcas registradas nos Estados Unidos³¹.

Quadro 1 - Principais recomendações da OMS para preparo de gamaglobulina endovenosa³¹

1. Lote deve ser preparado com um grupo de pelo menos mil doadores.
2. O lote deve conter pelo menos 90% de IgG intacta e o mínimo de IgA e IgM.
3. Subclasses de IgG devem estar distribuídas de maneira similar ao plasma: IgG1 (60%), IgG2 (29,4%), IgG3 (6,5%), IgG4 (4,1%) - distribuição preconizada pela OMS.
4. Presença de níveis de anticorpos contra pelo menos dois tipos de bactérias e vírus. Nos Estados Unidos, exige-se ainda presença de 1,0 UI de anticorpos contra hepatite B (anti-HBs) por grama de IgG e níveis mínimos de anticorpos contra difteria, sarampo e um dos tipos de vírus da poliomielite.
5. As preparações devem estar livres de fragmentos e agregados protéicos assim como ativadores de pré-caliceína, ciniinas e plasminas, preservativos e outros contaminantes.
6. A imunoglobulina deve ser bioquimicamente modificada o mínimo possível.
7. A imunoglobulina deve manter suas propriedades biológicas incluindo capacidade de opsonização e fixação do complemento.

Para início de tratamento, recomenda-se a aplicação de 400mg/kg de IgG a cada quatro semanas, mas cada vez mais se ressalta a necessidade de individualização destas doses. O objetivo maior é manter os pacientes livres de processos infecciosos graves e níveis séricos residuais de IgG, colhidos imediatamente antes da aplicação de gamaglobulina, superiores a 500mg/dl, embora se recomende que pacientes com doenças crônicas relacionadas devam ter níveis séricos mais próximos de 800mg/dl¹. Níveis maiores podem ser obtidos com a redução do intervalo de administração ou com aumento da dose.

A experiência de Quartier et al no seguimento de 31 pacientes com agamaglobulinemia reiterou a diminuição de processos infecciosos bacterianos graves naqueles que mantiveram níveis séricos de IgG superiores a 500mg/dl. Entretanto, existem alguns processos infecciosos que parecem não responder de maneira adequada a este tratamento. As infecções causadas por enterovírus ainda permanecem presentes entre os pacientes em tratamento adequado, sendo inclusive causa de óbito, e níveis séricos

mais elevados de IgG residual parecem ser insuficientes para conter este processo³².

Infecções respiratórias como sinusites e a instalação de bronquiectasias durante a reposição de gamaglobulina, devem receber especial atenção durante o seguimento, devendo ser rotineiramente monitorizadas, inclusive com exames de imagem periódicos. A dificuldade no controle das sinusites pode estar relacionada aos baixos níveis de IgG que atingem a cavidade dos seios da face, embora sejam necessários mais estudos para confirmar tal hipótese. Quanto ao comprometimento crônico dos brônquios, também observado por Quartier et al, pode ocorrer em decorrência de infecções subclínicas com inflamação brônquica, mas neste caso a manutenção de níveis séricos de IgG residuais superiores a 800mg/dl podem contribuir para um melhor prognóstico.

A reposição de gamaglobulina endovenosa é considerada um tratamento seguro, mas a ocorrência de efeitos adversos pode variar entre 1% a 15%. Os efeitos imediatos mais comumente descritos são os mais leves, caracterizados por: calafrios, febre, dor muscular, rubor facial, náuseas e dor de cabeça. Reações moderadas incluem vômitos, dor no peito e chiado, mais raramente ocorrem reações graves caracterizadas principalmente por anafilaxias (1:500 a 1:1000 infusões)³³. As causas implicadas nestas reações ainda não estão totalmente esclarecidas, mas estima-se que presença de agregados de IgG, ativação de complemento e elevada velocidade de infusão possam estar envolvidos. Embora não haja relatos correlacionando efeitos adversos com a marca da gamaglobulina administrada, a troca de fornecedor pode favorecer ou diminuir a ocorrência de tais eventos³⁴.

Recentemente, a administração de gamaglobulina por via subcutânea tem sido discutida como alternativa para os pacientes com imunodeficiência primária, sendo esta a via preferencial na Escandinávia e Inglaterra³⁵. O treinamento adequado de pais e pacientes e a supervisão de equipe de enfermagem permite que o paciente distribua em quatro semanas o equivalente à dose mensal de gamaglobulina endovenosa e garanta níveis séricos de IgG adequados. Esta via é especialmente indicada a pacientes que não podem comparecer periodicamente a hospitais, mas pode ser preconizada àqueles que não toleram efeitos adversos da gamaglobulina endovenosa como relatado por Radinsky et al. Aspecto importante a ser ressaltado é que pacientes e cuidadores devem ter um adequado nível de esclarecimento, estando treinados a reconhecer uma reação adversa, interromper a infusão e aplicar medicação de resgate que pode incluir adrenalina, portanto é recomendável que todos os pacientes tenham esta medicação em casa e saibam utilizar adrenalina para aplicação intramuscular (Epipen®)³⁶.

A antibioticoterapia profilática é um complemento ao tratamento dos pacientes com agamaglobulinemia e embora não haja relatos baseados em evidências, centros de referência no tratamento de imunodeficiências primárias recomendam sua utilização. A justificativa para tal conduta reside na constatação de que os processos infecciosos nestes pacientes podem ser insidiosos e a demora na percepção do quadro e instalação da medicação podem ser prejudiciais. Doses terapêuticas da associação sulfametoxazol-trimetoprin estão entre as mais prescritas, mas rodízios de antibióticos são recomendados por alguns serviços nos pacientes com doenças crônicas. Nos processos agudos a introdução de antibióticos deve ser precoce e agressiva, respeitando-se obviamente as bactérias mais comumente relacionadas ao local da infecção e a característica desta imunodeficiência¹.

Imunizações em pacientes com agamaglobulinemia são inúteis, pois pacientes são incapazes de gerar anticorpos protetores e podem acarretar reações adversas graves. Vacinas com agentes vivos devem ser evitadas, em especial

vacinas contra poliomielite, sendo neste caso recomendado inclusive que co-habitantes do paciente recebam vacina inativada contra a pólio (SALK)³⁷.

Terapias definitivas como transplante de células tronco ou manipulação gênica têm sido realizadas de maneira experimental ou, no caso dos transplantes, em pequeno número de pacientes ainda sem resultados animadores. Em recente publicação Conley et al relataram o insucesso da realização de três transplantes de células tronco onde não foi realizado qualquer esquema de imunossupressão prévia. Outros três pacientes foram submetidos a esquema de imunossupressão com ciclosporina sem resposta adequada. Uma das preocupações com relação ao transplante é submeter o paciente a esquema agressivo de depleção imunológica que possa trazer mais danos que benefícios³⁸.

Há mais de 50 anos o primeiro paciente com agammaglobulinemia foi descrito, e desde então defeitos genéticos vêm sendo estabelecidos e avanços no tratamento efetivamente ampliaram a expectativa de vida e permitiram uma qualidade de vida em muitos aspectos, semelhante a população saudável. Criaram-se grupos especializados no seguimento destes pacientes o que permitiu monitoramento mais próximo e eficaz das falhas terapêuticas. Atualmente, complicações pulmonares, falha na prevenção de determinadas infecções virais e maior chance de neoplasias são os maiores desafios que impulsionam descobertas de novas alternativas terapêuticas incluindo terapias curativas.

Referências

- Conley M.E.; Rohrer J.; Minegishi Y. X-Linked Agammaglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2000; 19: 183-203.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8
- Conley ME, Broides A, Hernandez-Trujillo V, Howard V, Kanegane H, Miyawaki T, Shurtleff AS. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol Rev* 2005; 203:216-34.
- Conley ME. Molecular approaches to analysis of X-linked immunodeficiencies. *Annu Rev Immunol* 1992;10:215-38
- Abbas A.K. & Lichtman A.H. Lymphocyte Maturation and Expression of Antigen Receptor Genes. In: *Cellular and Molecular Immunology*. Saunders, Philadelphia, 2003, 5th ed., p. 129-162.
- Schiff C.; Lemmers B.; Deville A.; Fougereau M.; Meffre E. Autosomal primary immunodeficiencies affecting human bone marrow B-cell differentiation. *Immunol Rev.* 2000; 178: 91-98.
- Mohamed A.J.; Nore B.F.; Christensson B.; Smith C.I.E. Signaling of Bruton's tyrosine kinase, BTK. *Scand J Immunol.* 1999; 49: 113-8.
- Lyndvall J.M.; Blomberg K.E.M.; Väliäho J.; Vargas L.; Heino J.E.; Berglöf A.; et al. Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev.* 2005; 203: 200-15.
- Gaspar H.B.; Kinnon C. X-Linked Agammaglobulinemia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2001; 21: 23-43.
- Ochs H.D.; Smith C.I.E. X-Linked Agammaglobulinemia: a molecular analysis. *Medicine* 1996; 75: 287-99.
- Conley M E. Genes required for B cell development. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1636-38.
- Grunebaum, MD. Agammaglobulinemia caused by defects other than btk. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2001, 21: 45-63.
- Ganem MR, Pastorino AC, Jacob CMA, Duarte AJ, Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS. X-linked agammaglobulinemia in nine patients: review of the literature. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1997;52:187-94.
- Conley ME. Early defects in B cell development. *Curr Opin Allergy Immunol* 2002; 2:517-22
- Conley ME, Howard V. Clinical findings to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 2002;141:556-71.
- Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al. Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. Clinical, immunological and molecular analysis in a large cohort of patient with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002;104:221-30.
- Halsey NA, Pinto J, Espinosa-Rosales F, Faure-Fontenla MA, da Silva E, Khan AJ et al; Polio Project Team. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull World Health Organ.* 2004 ;82:3-8
- Sarpong S, Skolnick HS, Ochs HD, Futatani T, Wilkelstein JA. Survival of wild polio by a patient with XLA. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:59-60
- Mc Kinney RE, Jr Katz SI, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 2003;22:570-2.
- Dittrich AM, Schulze I, Magdorf K, Wahn V, Wahn U. X-linked agammaglobulinemia and *Pneumocystis carinii* pneumonia- an unusual coincidence? *Eur J Pediatr* 2003;162:432-3.
- van der Meer JW, Weening RS, Schellenkens PT, van Munster IP Nagengast FM. Colorectal cancer in patients with X-linked agammaglobulinemia. *Lancet* 1993; 341: 1439-40
- Conley ME, Fitch-Hilgenberg ME, Cleveland JL, Parolini O, Rohrer J. Screening of genomic DNA to identify mutations in the gene for Bruton's tyrosine kinase. *Human Mol Genet* 1994;3: 1751-6
- Bykowski MJ, Haire RN, Ohta Y, Tang H, Sung SS, Veksler ES et al. Discordant phenotype in siblings with X-linked agammaglobulinemia. *Am J Hum Genet* 1996; 58:477-83.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
- Conley ME, Broides A, Hernandez-Trujillo V, Howard V, Kanegane H, Miyawaki T et al. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol Rev.* 2005;203: 216-34.
- Simon HU, Spath PJ. IVIG--mechanisms of action. *Allergy.* 2003; 58: 543-52.
- Aghamohammadi A, Farhoudi A, Nikzad M, Moin M, Pourpak Z, Rezaei N et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92:60-4.
- Blone J, Haeney MR. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ.* 1989; 298:516-7.
- Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion.* 2003;43:1460-80
- Rutter GH. Requirements for safety and quality of intravenous immunoglobulin G preparations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57:2-5.
- IUIS/WHO. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting. *Bull WHO.* 1982;60:43-7
- Quartier P, Debre M, De Blic J, de Saunverzac 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
- Boshkov LK, Kelton JG. Use of intravenous gammaglobulin as an immune replacement and an immune suppressant. *Transfus Med Rev.* 1989;3:82-120.
- Bagdasarian A, Tonetta S, Harel W, Mamidi R, Uemura Y. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. *Vox Sang.* 1998;74:74-82
- Weiler CR. Immunoglobulin therapy: history, indications, and routes of administration. *Int J Dermatol.* 2004;43:163-6.
- Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:630-3.
- Moylert EH, Hanson IC. 29. Immunization. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:S754-65
- Howard V, Myers LA, Williams DA, Wheeler G, Turner EV, Cunningham JM et al. Stem cell transplants for patients with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol.* 2003;107:98-102.

Correspondência

Cristina M Abe Jacob

Av. Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 647

05403.000 - São Paulo - SP - Brasil

e-mail: miuki55@uol.com.br