



Interleucina-2 no tratamento adjuvante de paciente com linfocitopenia CD4 idiopática e tuberculose disseminada

Interleukin 2 as adjuvant treatment in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia and disseminated tuberculosis

Juliana Fóes Bianchini Garcia¹, Nathalia Silveira Barsotti¹, Cristina Maria Kokron¹, Jorge Kalil¹, Pedro Giavina-Bianchi¹

RESUMO

Linfocitopenia CD4 idiopática (LCI) é uma imunodeficiência rara e grave caracterizada por uma diminuição inexplicável da contagem absoluta de linfócitos T CD4, a qual está associada a infecções oportunistas. Existem poucos relatos de casos na literatura que descrevem a IL2 como uma opção terapêutica em infecções oportunistas associadas à LCI. Relatamos os benefícios da adição de IL2 ao tratamento padrão em um paciente com ICL e infecções oportunistas. Um homem de 38 anos de idade foi internado por acidente vascular cerebral isquêmico devido à vasculite infecciosa. A análise do líquido cefalorraquidiano mostrou meningite neutrofílica. Cultura e PCR foram positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. A tomografia de tórax foi compatível com tuberculose pulmonar. O paciente também apresentava candidíase oral, onicomicose e dermatite seborreica. A contagem de células sanguíneas mostrou linfocitopenia. O tratamento padronizado para tuberculose disseminada (RIPE) e fluconazol foram iniciados e mantidos em casa após a alta do paciente. Após cinco meses de seguimento, o paciente foi encaminhado ao imunologista clínico, pois não apresentava melhora clínica significativa, tendo sido hospitalizado diversas vezes. A avaliação imunológica mostrou uma contagem sanguínea de CD4 T consistentemente inferior a 100 células/mm³ e o diagnóstico de LCI foi confirmado (linfocitopenia inexplicável com menos de 300 células/mm³ ou menos de 20% de células T CD4+ em mais de uma ocasião com pelo menos 2 meses de intervalo). O paciente também apresentava episódios raros de linfocitopenia de células B e hipogamaglobulinemia, tendo recebido gamaglobulina. Como tratamento adjuvante, a IL2 subcutânea foi associada ao tratamento padronizado. Até agora, o paciente recebeu cinco ciclos consecutivos de IL2, mostrando melhora clínica e aumento da contagem de células T CD4 no sangue, atingindo um valor máximo de 401 células/mm³. As células CD8, B e *natural killer* também aumentaram. Novas

ABSTRACT

Idiopathic CD4 T lymphocytopenia (ICL) is a rare and severe immunodeficiency disorder characterized by an unexplained decrease of absolute CD4 T-lymphocyte cell counts, which is associated with opportunistic infections. There are few case reports in the literature describing the use of interleukin 2 (IL2) as a therapeutic option in ICL-associated opportunistic infections. We report the benefits of adding IL2 to the standard treatment in a patient with ICL and opportunistic infections. A 38-year-old male patient was admitted with ischemic stroke due to infectious vasculitis. Cerebrospinal fluid analysis revealed neutrophilic meningitis. Culture and PCR were positive for *Mycobacterium tuberculosis*. Chest CT was compatible with pulmonary tuberculosis. The patient also presented oral candidiasis, onychomycosis, and seborrheic dermatitis. Blood cell count revealed lymphocytopenia. Standardized treatment for disseminated tuberculosis (RIPE therapy) and fluconazole were initiated and maintained at home after the patient's discharge. After five months of follow-up, the patient was referred to a clinical immunologist, due to the absence of significant clinical improvement, with multiple hospitalizations over the follow-up period. Immunological assessment showed CD4 T cell counts consistently below 100 cells/mm³, and the diagnosis of ICL was confirmed (unexplained lymphocytopenia with less than 300 cells/mm³ or less than 20% of CD4+ T cells on more than one occasion at least 2 months apart). The patient also presented rare episodes of B cell lymphocytopenia and hypogammaglobulinemia, treated with gammaglobulin. As an adjuvant treatment, subcutaneous IL2 was added to the standard treatment. So far the patient underwent five consecutive cycles of IL2, showing clinical improvement and increased CD4 T cell counts, reaching a maximum value of 401 cells/mm³. CD8, B and natural killer cells also increased. New cerebrospinal fluid analyses were normal, and new *Mycobacterium tuberculosis* culture and PCR

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

Submetido em: 10/01/2017, aceito em: 15/02/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):109-13.

análises do líquido cefalorraquidiano foram normais, e a cultura de *Mycobacterium tuberculosis* e a PCR foram negativas. Nosso paciente com infecções oportunistas associadas à LCI apresentou evolução laboratorial e clínica favoráveis após a adição de IL2 ao tratamento padrão. Este relato de caso apoia o uso de IL2 como um coadjuvante seguro e potencialmente eficaz para infecções oportunistas associadas à LCI. O caso destaca a importância da avaliação e acompanhamento de pacientes com suspeita de imunodeficiência por imunoalergologistas.

Descritores: Interleucina-2, linfocitopenia CD4 idiopática, tuberculose, imunidade, tratamento.

were negative. Our patient had opportunistic infections associated with ICL and presented favorable laboratory and clinical outcomes after the association of IL2 to the standard treatment. This case report supports the use of IL2 as a safe and potentially effective adjuvant treatment for ICL-associated opportunistic infections. The case highlights the importance of immunological assessment and follow-up of patients with suspected immunodeficiency.

Keywords: Interleukin 2, Idiopathic CD4 T lymphocytopenia, tuberculosis, immunity, treatment.

Introdução

Linfocitopenia CD4 idiopática (LCI) é uma alteração imunológica rara, descrita inicialmente na década de 1990, e caracterizada por linfocitopenia de CD4 menor do que 300 células/mm³ ou menor do que 20% das células T, em mais de uma ocasião. O paciente não deve apresentar nenhuma comorbidade ou infecção que justifique tal alteração celular, como por exemplo sorologia positiva para HIV, outras imunodeficiências, ou uso de determinadas medicações que justifiquem a diminuição do número absoluto de CD4¹⁻⁷. Tal condição clínica está associada a infecções oportunistas: infecções por *Mycobacterium avium*, *Pneumocystis jirovecii*, *Criptococos*, *Candida albicans*, herpes zoster, *Toxoplasma gondii*, HPV, citomegalovírus, infecções fúngicas, dentre outras^{1-6,8}.

Tal imunodeficiência está associada a taxa de mortalidade considerável e o tratamento inicial baseia-se em eliminar e prevenir infecções oportunista^{2,4,29}. Mais recentemente, alguns estudos evidenciaram boa resposta clínica com o uso de interleucina 2 (IL-2) e resposta parcial com a administração de interferon gama (IFN gama) complementando o tratamento das infecções oportunistas¹²⁻¹⁵. No presente estudo, relatamos o impacto da terapia com IL-2 em um caso de LCI em tratamento convencional para tuberculose disseminada e candidíase oral.

Relato de caso

Paciente masculino, 38 anos, engenheiro, natural e residente em São Paulo. Em abril de 2015, foi levado à emergência hospitalar por ter acordado com dificuldade para elevar o membro superior esquerdo, disartria e assimetria facial. Paciente previamente hígido, com história pregressa de tuberculose aos 4 anos, não sabendo relatar o tratamento realizado na época. Negava história pregressa de infecções

de repetições, graves ou com evoluções atípicas. Negava também reações vacinais e internações ou cirurgias prévias. Não sabia referir se havia sido vacinado contra tuberculose e não apresentava cicatriz vacinal para BCG. Não tinha pais consanguíneos, nem história familiar de imunodeficiências ou autoimunidades. Pai apresentou tuberculose pulmonar há dois anos, foi tratado e atualmente encontrava-se assintomático.

Ao exame físico de admissão, o paciente apresenta-se alerta, orientado no tempo e espaço, com sonolência transitória e recidivante, discreta disartria e paresia braquifacial à esquerda. Pupilas isocóricas e fotorreagentes. Estava eupneico, com PA de 140/90 mmHg e FC de 60 bpm. Apresentava onicomicose em todos os dedos dos pés. Restante do exame físico sem alterações.

Em relação aos exames complementares da admissão, o hemograma, as enzimas hepáticas e a função renal eram normais. A PCR estava elevada (4,4), e o FAN era positivo, padrão pontilhado fino, 1:320. As sorologias para HIV, HTLV, EBV, HZV, VDRL eram negativas. Hemocultura, urocultura e pesquisa de BAAR no escarro negativas. Tomografia e ressonância nuclear magnética de crânio mostraram pequena área isquêmica em ramo posterior da cápsula interna direita, sem sinais de hipertensão intracraniana (Figura 1A). A angioressonância era compatível com estenose focal na emergência da artéria cerebral média direita, e o doppler transcraniano evidenciou vasculite e vasoespasmos cerebrais. Feita a hipótese diagnóstica de acidente vascular cerebral isquêmico por vasculite infecciosa. A análise bioquímica do líquido cefalorraquidiano (LCR) evidenciou alta celularidade, 479 células/mm³, às custas de neutrófilos, proteínas de 126, glicorraquia de 5, com exames bacteriológico e micológico negativos.

Antibioticoterapia para meningoencefalite bacteriana foi iniciada. O paciente manteve os mesmos parâmetros clínicos, sendo repetida a angioressonância quatro dias após admissão hospitalar, que demonstrou piora da área isquêmica, sem sinais de hipertensão intracraniana. Seis dias após a admissão, a cultura de LCR e a PCR identificaram o agente *Mycobacterium tuberculosis*, confirmando o quadro de meningoencefalite tuberculosa. Foi suspenso a antibioticoterapia e iniciado esquema RIPE e corticoterapia sistêmica, além de quimioprofilaxia para tromboembolismo.

O paciente permaneceu em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e manteve-se hemodinamicamente estável, com o uso de droga vasoativa para manter a pressão arterial média. Estava confortável em ambiente, afebril, mas com flutuação do nível de consciência, apresentando períodos recorrentes de sonolência. Recebeu fluconazol para tratamento de monilíase oral. Foi solicitada avaliação clínica de equipe de imunologia que observou linfopenia desde o momento da admissão hospitalar e diminuição da concentração sérica de Imunoglobulina G (IgG). Indicado a reposição de gamaglobulina humana. Solicitou-se tomografia computadorizada de tórax para investigar a origem da tuberculose, a qual confirmou nódulos centrolobulares em padrão de árvore de brotamento bilateral, sugerindo tuberculose pulmonar com padrão de disseminação broncogênica (Figura 1B).

Devido à instabilidade neurológica, foram solicitados novos exames de imagens que confirmaram piora das lesões iniciais e hidrocefalia. Nova análise bioquímica do LCR mostrou os mesmos padrões anteriores, sendo drenado 15 mL de LCR. Paciente evoluiu com rebaixamento do nível de consciência, vômitos e crise convulsiva, sendo submetido à derivação ventrículo-peritoneal e intubação orotraqueal. Após melhora clínica e neurológica parcial, recebeu alta hospitalar 11 dias após sua admissão.

Continuou tratamento domiciliar para tuberculose disseminada, não apresentando resposta clínica favorável ao tratamento convencional, sem melhora do LCR, VHS e exames de imagens. Houve necessidade de internações hospitalares subsequentes para controle do quadro clínico. Após quatro meses do início da doença, o paciente foi avaliado por nossa equipe. Novos exames laboratoriais seriados evidenciaram imunoglobulinas normais, hemograma com linfopenia persistente, imunofenotipagem com diminuição de células CD4, diminuição esporádica de células CD8 e inversão da relação CD4/CD8. Os linfócitos B e as células *natural killer* também estavam baixos em alguns momentos. Devido à evolução clínica desfavorável e atípica e a diminuição de células CD4, foram feitas as seguintes hipóteses diagnósticas:

- 1) imunodeficiência primária (IDP) por linfocitopenia T CD4 Idiopática;
- 2) imunodeficiência secundária (IDS) pela micobacteriose disseminada;

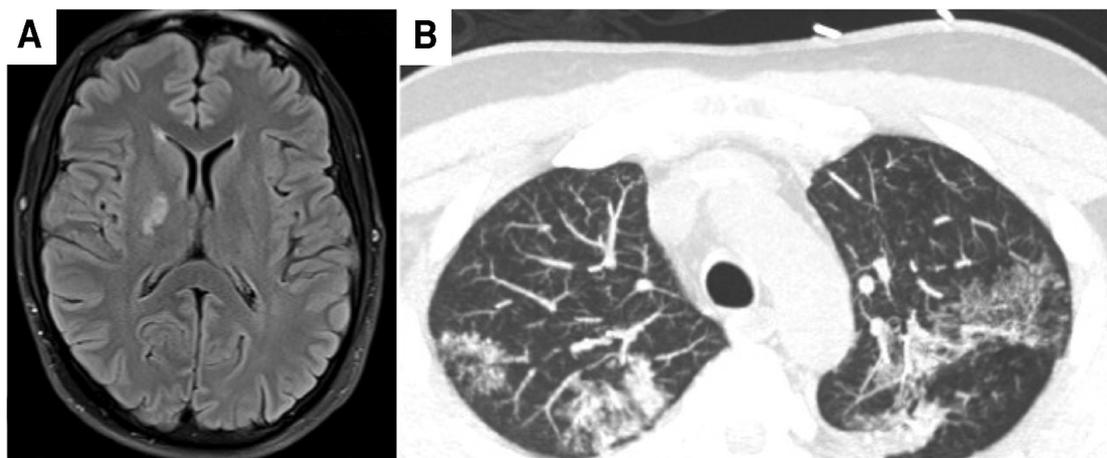


Figura 1

A) Ressonância nuclear magnética de crânio mostrando AVC isquêmico

B) Tomografia computadorizada de tórax mostrando tuberculose pulmonar com disseminação broncogênica

3) imunodeficiência secundária (IDS) ao uso de corticosteroide sistêmico.

Foi então associada ao tratamento convencional das infecções oportunistas apresentadas, a administração de IL-2. O paciente evoluiu com melhora clínica e neurológica importante, com normalização do liquor, inclusive com PCR para micobactéria negativo. Recebeu seis ciclos consecutivos de IL-2, com melhora transitória do número total de células CD4 (Figura 2). O diagnóstico de linfocitopenia T CD4 idiopática foi confirmado, pois estas células encontravam-se diminuídas mesmo antes do uso de corticosteroides sistêmicos e as mesmas não apresentaram normalização após o tratamento da tuberculose.

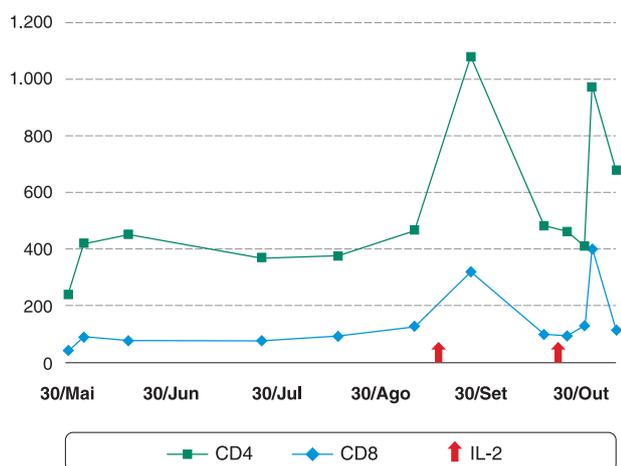


Figura 2

Resposta de células CD4 e CD8 à IL-2

Discussão

A IL-2 tem sido utilizada no tratamento de diversas IDP⁸⁻¹¹ e IDS^{12-16,34}. O mecanismo de ação da IL-2 no tratamento destas disfunções do sistema imunológico ainda não está totalmente esclarecido. Observou-se que tal citocina estimula a formação de linfócitos T nos órgãos linfoides primários, aumentando o número absoluto de células CD4 e melhorando a resposta imunológica¹⁷. Especula-se também que a IL-2 estimularia a proliferação de células T e teria papel de proteção contra a morte celular programada, prolongando a meia-vida destas células em longo prazo^{17,19,20}. Estudos em pacientes com HIV positivo e linfopenia CD4 tratados com terapia antirretroviral

e IL-2 demonstraram aumento de células CD4 e melhora da resposta imunológica¹⁶⁻¹⁹.

Alguns estudos mostraram resposta imunológica favorável ao uso de IFN-gama na LCI, por mecanismo também ainda não elucidado. Mas o aumento absoluto de CD4 não foi representativo em uma casuística, sendo restabelecido somente após o controle das infecções e uso concomitante de IL-2³⁰. Cunningham-Rundles et al. descreveram o caso de uma mulher, de 67 anos, com LCI e infecção grave e crônica por micobactéria, com CD4 de 29 a 428 cel/mm³, que não respondia ao tratamento habitual para tuberculose e ao uso de IFN-gama. Cinco meses após a associação da IL-2 ao tratamento, a paciente apresentou controle da infecção e melhora clínica. Mesmo após o controle da infecção, somente após 1 ano de uso de IL-2, os linfócitos T CD4 voltaram a atingir valor mínimo desejado de 100 cel/mm³. O tratamento com IL-2 foi mantido por 5 anos e as células CD4 atingiram valor maior do que 200 cel/mm³¹². Desde então, outros poucos casos de LCI foram descritos, e em todos os casos a IL-2 foi associada ao tratamento da infecção oportunista, promovendo o controle da infecção e aumento das células CD4^{13-15,32-33}. Em nosso estudo, o paciente apresentava tuberculose disseminada, candidíase oral e onicomicose, sem resposta clínica favorável ao tratamento convencional destas doenças. O diagnóstico de LCI foi feito e a IL-2 foi associada ao tratamento convencional. O paciente evoluiu com melhora clínica importante, aumento de células CD4 e erradicação da infecção. Dessa forma, assim como já descrito na literatura, evidenciamos a importância clínica do uso da IL-2 no tratamento de LCI e a importância da avaliação imunológica do especialista nos casos de infecções frequentes, graves ou com evolução atípica.

Referências

1. Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection - United States. MMWR. 1992;41:541.
2. Laurence J, Siegal FP, Schattner E, Gelman IH, Morse S. Acquired immunodeficiency without evidence of infection with human immunodeficiency virus types 1 and 2. Lancet. 1992;340:273-4.
3. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. N Engl J Med. 1993;328:373.
4. Ho DD, Cao Y, Zhu T, et al. Idiopathic CD4+ T lymphopenia (ICL): immunodeficiency without evidence of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1993;328:380-6.

5. Spira TJ, Jones BM, Nicholson JKA, et al. Idiopathic CD4+ T lymphocytopenia – an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections. *N Engl J Med.* 1993;328:86-92.
6. Duncan RA, Von Reyn CF, Alliegro GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. Idiopathic CD4+ T lymphocytopenia – four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. *N Engl J Med.* 1993;328:393-8.
7. Aledort LM, Operskalski EA, Dietrich SL, et al. CD4+ counts in a study of transfusion safety. *N Engl J Med.* 1993;328:441-2.
8. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, et al. CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood.* 2008;112:287-94.
9. DeHovitz JA, Feldman J, Landesman S. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. *N Engl J Med.* 1993;329:1045-6.
10. Petrofsky M, Bermudez LE. CD4+ T cells but not CD8+ or gd+ lymphocytes are required for host protection against *Mycobacterium avium* infection and dissemination through the intestinal route. *Infect Immun.* 2005;73:2621-7.
11. Shiratsuchi H, Krukovets I, Ellner JJ. Role of T cell subsets in the modulation of *Mycobacterium avium* growth within human monocytes. *Cell Immunol.* 2000;202:6-12.
12. Cunningham-Rundles C, Murray HW, Smith JP. Treatment of idiopathic CD4 T lymphocytopenia with IL-2. *Clin Exp Immunol.* 1999;116:322-5.
13. Warnatz K, Draeger R, Schlesier M, Peter HH. Successful IL-2 therapy for relapsing herpes zoster infection in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Immunobiology.* 2000;202:204-11.
14. Wilhelm M, Weissinger F, Kunzmann V, Muller JG, Fahey JL. Idiopathic CD4+ T cell lymphocytopenia evolving to monoclonal immunoglobulins and progressive renal damage responsive to IL-2 therapy. *Clin Immunol.* 2001;99:298-04.
15. Yilmaz-Demirdag Y, Wilson B, Lowery-Nordberg M, Bocchini JA, Bahna SL. Interleukin-2 treatment for persistent cryptococcal meningitis in a child with idiopathic CD4(+) T lymphocytopenia. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29:421-4.
16. Gorlin R, Gelb B, Diaz GA, Lofsness KG, Pittelkow MR, Fenyk JR. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet.* 2000;91:368-76.
17. Ozsahin H, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, et al. Deaminase deficiency in adults. *Blood.* 1997;89:2849-55.
18. Shovlin CL, Simmonds HA, Fairbanks LD, et al. Adult onset immunodeficiency caused by inherited adenosine deaminase deficiency. *J Immunol.* 1994;153:2331.
19. Ostergaard PA, Deding A, Eriksen J, Mejer J. Common variable immunodeficiency and purine nucleotidase and nucleoside phosphorylase deficiency. A case report. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1980;88:299-302.
20. Gatti RA, Boder E, Good RA. Immunodeficiency, radiosensitivity, and the XCIND syndrome. *Immunol Res.* 2007;38:87-101.
21. Paganelli R, Scala E, Scarselli E, et al. Selective deficiency of CD4+/CD45RA+ lymphocytes in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol.* 1992;12:84-91.
22. Michalkiewicz J, Barth C, Chrzanowska K, Gregorek H, Syczewska M, Weemaes CMB, et al. Abnormalities in the T and natural killer lymphocyte phenotype in patients with Nijmegen breakage syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2003; 134:482-90.
23. Schubert R, Reichenbach J, Zielen S. Deficiencies in CD4+ and CD8+ T cell subsets in ataxia telangiectasia. *Clin Exp Immunol.* 2002;129:125-32.
24. Mitsuyasu R, Gelman R, Weng Cherng D, et al. The virologic, immunologic, and clinical effects of interleukin 2 with potent anti- retroviral therapy in patients with moderately advanced human immunodeficiency virus infection: a randomized controlled clinical trial – AIDS Clinical Trials Group 328. *Arch Intern Med.* 2007;167:597-605.
25. Marchetti G, Meroni L, Varchetta S, et al. Low dose prolonged intermittent interleukin 2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among human immunodeficiency virus-positive patients with advanced immune impairment. *J Infect Dis.* 2002;186:606-16.
26. Emery S, Capra WB, Cooper DA, et al. Pooled analysis of 3 randomized, controlled trials of interleukin 2 therapy in adult human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis.* 2000;182:428-34.
27. Jacobson EL, Pilaro F, Smith KA. Rational interleukin 2 therapy for HIV positive individuals: daily low doses enhance immune function without toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:10405-10.
28. Katz P, Yeager H Jr, Whalen G, Evans M, Swartz RP, Roecklein J. Natural killer cell-mediated lysis of *Mycobacterium-avium* complex-infected monocytes. *J Clin Immunol.* 1990;10:71-7.
29. Reza G, Pezzofiti P, Aiuti F. Acquired immunodeficiency without HIV infection: epidemiology and clinical outcome in Italy. *BMJ.* 1995;311:785-6.
30. Netea MG, Brouwer AE, Hoogendoorn EH, Van der Meer JW, Koolen M, Verweij PE, et al. Two patients with cryptococcal meningitis and idiopathic CD4 lymphopenia: defective cytokine production and reversal by recombinant interferon-gamma therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39:e83-7.
31. Cunningham-Rundles C, Murray HW, Smith JP. Treatment of idiopathic CD4 T lymphocytopenia with IL-2. *Clin Exp Immunol.* 1999;116:322-5.
32. Trojan T, Collins R, Khan D. A. Safety and efficacy of treatment using interleukin-2 in a patient with idiopathic CD4 lymphopenia and *Mycobacterium avium-intracellulare*. *Clin Exp Immunol.* 2009;156:440-5.
33. Sternfeld T, Nigg A, Belohradsky BH, Bogner JR. Treatment of relapsing *Mycobacterium avium* infection with interferon-gamma and interleukin-2 in an HIV-negative patient with low CD4 syndrome. *J Infect Dis.* 2010;14S:e198-201.
34. Shen H, Min R, Tan Q, et al. The beneficial effects of adjunctive recombinant human interleukin-2 for multidrug resistant tuberculosis. *Arch Med Sci.* 2015;11:584-90.

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

Correspondência:
 Juliana Fôes Bianchini Garcia
 E-mail: jufbianchini@hotmail.com