

# Linfadenite granulomatosa em paciente renal crônica em hemodiálise e hipogamaglobulinemias: relato de caso

## *Granulomatous lymphadenitis in a patient on chronic hemodialysis and hypogammaglobulinemia: a case report*

Cláudia Ribeiro<sup>1</sup>, Gustavo Mário Capanema Silva<sup>1</sup>, Maria Goretti Moreira Guimarães Penido<sup>2</sup>, Elisa Victória Costa Caetano<sup>3</sup>, Anderson Ferreira Leite<sup>3</sup>, Isabela Vieira Gomide<sup>3</sup>, Sílvia Corradi Faria<sup>3</sup>, Alexandre Ribas de Carvalho<sup>3</sup>, Ariel Augusto de Brito Rosa<sup>3</sup>, Milton Soares Campos Neto<sup>3</sup>

### RESUMO

Imunodeficiência comum variável (IDCV) é a síndrome de imunodeficiência primária mais frequente em adultos<sup>1</sup>. É uma desordem imunológica caracterizada por defeito na síntese de anticorpos, infecções recorrentes, mais notavelmente no trato respiratório, fenômenos autoimunes e câncer<sup>2</sup>. Relata-se caso de paciente de 61 anos com história prévia de hepatite B e suspeita de tuberculose ganglionar e pleural, admitida com quadro de emagrecimento, febre, astenia, ascite e oligúria acentuada, iniciando tratamento dialítico com diagnóstico de doença renal crônica terminal secundária à nefrosclerose hipertensiva. Apresentava cirrose hepática, anemia grave não responsiva ao tratamento com eritropoetina, ascite refratária e desnutrição. A contagem de leucócitos encontrava-se dentro dos valores de referência. Ao longo do tratamento dialítico, apresentou linfadenomegalia cervical, supraclavicular e axilar direita, com linfonodos móveis, fibroelásticos, doloridos e alguns supurativos. Biopsia excisional de lesão cutânea cervical demonstrou dermoepidermite, fistulizada com granuloma e necrose de etiologia indeterminada, com PPD não reator (< 1 mm) e pesquisa de fungos e BAAR negativa. Ainda apresentou infecções recorrentes de cateter duplo lúmen para hemodiálise e artrite séptica, tendo seu quadro clínico agravado e evoluindo para óbito por choque séptico. Durante a maior parte da evolução do quadro, o diagnóstico mais provável assumido foi de tuberculose. A imunodeficiência comum variável foi diagnóstico questionado apenas após a morte da paciente. É muito importante que se pense em diversas afecções frente a quadros clínicos com tantos sinais e de etiologia indeterminada, como o da paciente, para que não se incorra num tratamento ineficiente e errôneo.

**Palavras-chave:** Linfadenite; Granuloma; Agamaglobulinemia; Nefropatias.

### ABSTRACT

*Common Variable Immunodeficiency Syndrome (CVIS) is the most frequent syndrome of primary immunodeficiency. It is an immunologic disorder characterized by a defect in antibodies synthesis, recurrent infections, especially in the respiratory tract, auto-immune manifestations and cancer. We describe a case of a 61-year-old patient with a previous history of hepatitis B and a suspicion of pleural and lymph node tuberculosis who was admitted showing weight loss, fever, weakness, ascites and oliguria. Dialytic treatment has been initiated and chronic terminal renal disease due to hypertensive nephrosclerosis was diagnosed. She had hepatic cirrhosis, severe anemia non-responsive to erythropoietin treatment, refractory ascites and she was malnourished. The white blood cell count was normal. During the dialytic treatment, the patient presented cervical, supraclavicular and right axilla lymphadenosis. The lymph nodes were mobile, fibroelastic, pain-*

<sup>1</sup> Nefrologista do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais. Belo Horizonte – MG, Brasil.

<sup>2</sup> Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte – MG, Brasil.

<sup>3</sup> Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte – MG, Brasil.

Recebido em: 27/08/2007

Aprovado em: 12/08/2010

Instituição:

Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais. Belo Horizonte – MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Goretti M. G. Penido  
Rua Tomé de Souza, 1.292/101; Funcionários,  
Belo Horizonte – MG, Brasil  
CEP: 30140-131

*ful and some of them suppurative. Biopsy of the cutaneous cervical lesion showed dermoepidermitis fistulized with granuloma and necrosis of undetermined etiology, non-reactor PPD and negative findings for fungus as well as for alcohol-acid resistant bacilli. She also had recurrent infections of the hemodialysis central catheter and septic arthritis. Her clinical status deteriorated and she died from septic shock. For a long time during the treatment, it was hypothesized the patient had been affected by tuberculosis. The CVIS was inquired as a possible diagnostic just after the patient's death. Facing uncommon diseases as well as unusual clinical presentations still remain a challenge for the clinician and should always be considered in unexpected clinical evolution in patients on chronic renal replacement therapy.*

**Key words:** *Lymphadenitis; Granuloma; Agammaglobulinemia; Kidney Disease.*

## INTRODUÇÃO

A imunodeficiência comum variável (IDCV) é uma síndrome heterogênea, diagnosticada principalmente em adultos<sup>1,3</sup> e definida por hipogamaglobulinemia e infecções recorrentes. A maioria desses pacientes possui contagem normal de linfócitos B cronicamente diversos, mas fenotipicamente imaturos, que são capazes de reconhecer antígenos e proliferar em resposta, mas falham em se tornar células de memória e células plasmáticas maduras.<sup>4</sup> Embora a causa primária continue desconhecida, sabe-se que essa imunodeficiência representa um grupo heterogêneo de problemas com fenótipos variáveis, incluindo falha na diferenciação de linfócitos B, secreção errônea de imunoglobulinas, anormalidades em linfócitos T e citocinas.<sup>5</sup> É importante considerar esse diagnóstico em adultos com infecções pulmonares crônicas, especialmente com bronquiectasias. Doenças intestinais – giardíase crônica, má-absorção, gastrite atrófica com anemia perniciosa – são comuns nesse grupo. Os pacientes podem também apresentar febre, perda de peso, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, linfadenopatia generalizada e linfocitose.<sup>4</sup>

## RELATO DE CASO

GNS, mulher, 61 anos, hipertensa, foi encaminhada à Santa Casa de Belo Horizonte com quadro de emagrecimento, febre, astenia, ascite e oligúria, sendo submetida a tratamento dialítico com diagnóstico de doença renal crônica terminal secundária à nefrosclerose hipertensiva.

Ex-etilista, ex-tabagista, G<sub>5</sub>P<sub>1</sub>A<sub>4</sub> (abortos espontâneos), com suspeita de tuberculose ganglionar e pleural no passado. Histórico de melena e esquistossomose.

À admissão apresentava-se consciente, desnutrida, hipocorada, com abdome ascítico volumoso e edema de membros inferiores. Exames: hemácias: 2,2 milhões/mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 5,6 g/dL; hematócrito: 18,0%; leucócitos totais: 4.300/mm<sup>3</sup>; linfócitos: 20,1% (864/mm<sup>3</sup>); plaquetas: 199.000/mm<sup>3</sup>. Ultrassonografia mostrou rins de dimensões reduzidas, com aspecto de nefropatia crônica. Tomografia abdominal com ascite volumosa, sinais de cirrose hepática e esplenomegalia. Dopplercardiograma apresentou hipertrofia concêntrica leve do VE, função sistólica preservada em repouso, relaxamento diastólico anormal do VE e regurgitação valvular aórtica leve. Esofagogastroduodenoscopia revelou esofagite erosiva e hérnia hiatal.

Iniciou o tratamento hemodialítico e submeteu-se a várias paracenteses de alívio e hemotransfusões, por ascite refratária e anemia não responsiva à eritropoetina.

Apresentou linfadenomegalia cervical, supraclavicular e axilar direita, com linfonodos móveis, fibroelásticos, doloridos e alguns supurados. Foi submetida à biópsia excisional de lesão cutânea cervical, que demonstrou dermoepidermite, granuloma fistulizado e necrose de etiologia indeterminada. Teste cutâneo para tuberculose (PPD) não reator (< 1 mm) e pesquisa de fungos e BAAR (bacilos álcool-ácido resistentes) negativa.

Posteriormente, apresentou infecção no orifício de saída do cateter por estafilococo coagulase negativo e depois por *Proteus mirabilis*, resistente ao tratamento. Ainda manifestou quadro de dor intensa, hiperemia, calor, edema e nódulos subcutâneos no pé esquerdo, suspeitando-se de artrite séptica. Foi submetida a duas artrotomias e não respondeu à antibioticoterapia. O exame anatomopatológico revelou sinovite inespecífica com proliferação vascular e hemorragia.

Investigação sorológica mostrou: HbsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, HbeAg negativos, anti-HBc total e anti-HbeAg positivos. A ultrassonografia abdominal apurou hepatopatia crônica fibrosante associada à hipertensão portal, esplenomegalia leve e ascite volumosa. A biópsia hepática demonstrou as seguintes alterações: número de espaços porta menor que o esperado para o tamanho da amostra, hepatócitos com alterações regenerativas e reduzida quantidade de fibrose. Acredita-se que a amostra enviada para biop-

sia foi retirada de um nódulo regenerativo hepático, não ilustrando bem o quadro clínico e de imagens de cirrose avançada da paciente.

A paciente foi internada três vezes em estado grave, com infecção no sítio de saída do cateter e necessitando de novos implantes e antibioticoterapia agressiva. Faleceu com quadro de hipotensão grave e choque séptico.

## DISCUSSÃO

No presente caso suspeitou-se de IDCV devido a processos infecciosos recorrentes e lesão granulomatosa em região cervical, associados à contagem de leucócitos dentro dos valores de referência, inclusive linfócitos. Para a confirmação diagnóstica, seria importante a dosagem dos níveis séricos de IgG, IgA e/ou IgM, que na IDCV se encontram dois ou mais desvios-padrão abaixo dos valores de referência.<sup>6</sup> Não foi possível a realização do exame devido à suspeita diagnóstica apenas pós-morte.

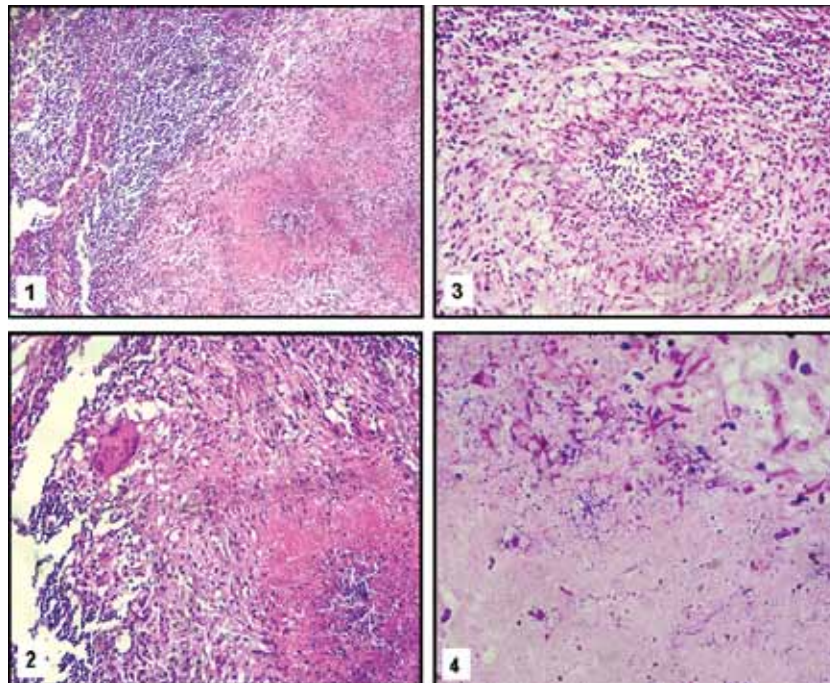
A IDCV não tem preferência de acometimento por gênero, todavia, mulheres tendem a manifestá-la em idade mais avançada<sup>2</sup>, como no caso descrito (61 anos). A IDCV é caracterizada por infecções bacterianas recorrentes, especialmente do trato respiratório.<sup>2</sup> A paciente suscitou a suspeita de tuberculose ganglionar e pleural, infecção dos sítios de saída dos cateteres de hemodiálise e artrite séptica e faleceu em decorrência de choque séptico. Um estudo de coorte feito com 71 pacientes com diagnóstico de IDCV, entre 1980 e 2003, na Divisão de Imunologia e Alergia Clínica da Universidade de São Paulo, registrou que as doenças infecciosas mais comuns nesses pacientes foram: 93% pneumonia, 72% otite, sinusite e amigdalites recorrentes, 18% sepse, 7% tuberculose e 6% artrite.<sup>2</sup> No caso relatado, os processos infecciosos não se instalaram nos sítios mais comuns. Outro caso atípico, publicado em 2003, foi o de um paciente do sexo masculino, 45 anos, com diagnóstico de dermatite atópica desde a infância, tratada com diversos esteroides tópicos, sem resolução de sintomas. Nos últimos 10 anos, o quadro piorou progressivamente, com associação de infecções cutâneas estafilocócicas de repetição e, mais tardiamente, desenvolvimento de abscesso na região lombossacra, que evoluiu para osteomielite de coluna, apesar do uso de antibióticos. Não houve infecções em outros sítios. A análise laboratorial demonstrou, entre outros achados, valores persistentemente baixos de IgA e IgG.<sup>7-8</sup>

Há, porém, um relato de caso publicado em abril de 2006 de um paciente egípcio de 29 anos, com imunodeficiência congruente com a da paciente desse caso e com o estudo paulista. Ele tinha diarreia crônica, otite média recorrente, pneumonia, conjuntivite purulenta, artrite séptica, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia generalizada. Também apresentava manchas hipocrômicas próprias do vitiligo com um ano de duração e verrugas múltiplas e recorrentes nas mãos e nos pés com oito anos de evolução.<sup>9</sup>

O estudo anatomicopatológico de lesão cervical da paciente do presente estudo (Figuras 1, 2, 3 e 4), evidenciando dermoepidermite fistulizada com granuloma e necrose de etiologia indeterminada, foi o principal achado para a possibilidade de diagnóstico de IDCV. O granuloma não sarcoidal e não tuberculoide foi descrito em 8 a 22% dos pacientes com IDCV, sendo um granuloma não caseoso, muitas vezes, o primeiro sinal do defeito imunológico.<sup>2</sup> No caso relatado, encontrou-se essa lesão em pele e linfonodo de região cervical, mas outros sítios possíveis são pulmões e medula óssea.<sup>2</sup> No intuito de se fazer diagnóstico diferencial com tuberculose e paracoccidiodomicose, esse material foi submetido a exame ELISA para ambas as afecções, obtendo-se resultado negativo nos dois casos.

Portadores de IDCV podem desenvolver doenças linfoproliferativas benignas, manifestando esplenomegalia, linfadenomegalia generalizada e hiperplasia nodular linfoide.<sup>2</sup> No estudo, a paciente apresentava esplenomegalia e linfadenomegalia cervical, supraclavicular e axilar direita. A esplenomegalia poderia estar relacionada ao quadro cirrótico do fígado, provavelmente hepatopatia alcoólica. A anemia grave refratária à eritropoetina, necessitando de várias hemotransfusões, pode ser explicada pela existência de outra doença inflamatória crônica (cirrose hepática). Outra possível explicação seria a anemia hemolítica autoimune secundária à IDCV. As complicações autoimunes são diagnosticadas em 22% dos pacientes com IDCV, acometendo principalmente o sistema hematológico, como plaquetas (púrpura trombocitopênica idiopática), eritrócitos (anemia hemolítica autoimune) e, algumas vezes, neutrófilos.<sup>6</sup> Para confirmação do caráter autoimune da anemia seria necessária a realização de um teste de Coombs, o qual não foi possível em virtude do óbito antes da suspeita diagnóstica de IDCV.

Outro dado de relevante interesse é o quadro sorológico de hepatite B que a paciente em discussão



**Figura 1** – Epiderme com hiperkeratose ortoceratótica discreta e multifocal.

1) Derme e hipoderme com extensas áreas de necrose multifocais a coalescentes, circundadas por fibrose associada à angiogênese intensa e multifocal. Circundando as áreas de necrose há intenso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e 2) algumas células gigantes multinucleadas do tipo Langerhans. 3) Há também formação de piogranulomas caracterizados por aglomerados de neutrófilos, alguns degenerados (piócitos) envoltos por uma coroa de fibroblastos. 4) No centro de algumas áreas de necrose evidenciam-se grumos de bactérias gram-negativas e gram-positivas (coloração de Goodpasture). Não há estruturas fúngicas (pela coloração de Grocott e PAS). Também não foram evidenciados bacilos álcool-ácido-resistentes (pela coloração de Ziehl Nielsen). Caracteriza-se, portanto como uma dermatite piogranulomatosa multifocal a coalescente intensa, com grumos bacterianos intralesionais.

apresentava: HbsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, HbeAg negativos, anti-HBc total e anti-HbeAg positivos. Ela demonstrava contato prévio com o vírus da hepatite B, porém não havia sinais de replicação viral atual, cura ou presença do vírus em latência. A literatura refere muitos estudos e relatos de pacientes que apresentam a imunodeficiência e a hepatite C, porém, no caso da hepatite B, não foram encontrados relatos que pudessem ser comparados ao da paciente em questão. Acredita-se que, devido à resposta imune comprometida, ela não criou imunidade protetora em relação ao HBV e possuía nível residual de anticorpos contra a replicação viral. Desse modo, o vírus se encontrava em estado de latência, com carga viral muito baixa, não perceptível ao exame laboratorial.

O diagnóstico diferencial de IDCV manifestada na idade adulta deve incluir agamaglobulinemia ligada ao X (ALX), hipogamaglobulinemia associada ao ti-

coma, síndrome hiperIgM, uso de drogas (especialmente anticonvulsivantes), enteropatia primária perdedora de proteínas, síndrome nefrótica e doenças linfoproliferativas.<sup>6</sup>

A ALX caracteriza-se por ausência de imunoglobulinas séricas e de linfócitos B no sangue periférico. As manifestações clínicas se assemelham à IDCV, porém, nesta última, a idade de instalação da doença é mais tardia, a susceptibilidade a infecções é um pouco menos pronunciada e amígdalas e linfonodos se apresentam normais ou aumentados (na ALX estão hipoplásicos).<sup>8</sup>

O timoma se associa frequentemente à *miastenia gravis*. Dois terços dos pacientes acometidos exibem massa no mediastino anterior, podendo causar dor torácica, disfagia, sinais de compressão da traqueia ou obstrução da veia cava superior. Ocorrem raros casos de hipogamaglobulinemia adquirida, em que a



produção de células da linhagem B é cessada. Nesses indivíduos, a insuficiência da medula óssea pode estender-se também às linhagens eritroide e mieloide.<sup>8</sup>

A síndrome hiperIgM possui tipicamente níveis de IgG e IgA bem baixos, enquanto os níveis de IgM podem estar muito altos, normais ou mesmo baixos. A resposta dos linfócitos T aos estímulos está diminuída devido ao comprometimento da interação dos linfócitos T, D e B nessa síndrome. Conseqüentemente, esses pacientes têm infecções mais graves que as que afetam os com outras hipogamaglobulinemias. Neutropenia é frequente em indivíduos do sexo masculino.<sup>4</sup>

A enteropatia primária perdedora de proteínas não é afecção específica. Na verdade, ela descreve um grupo de problemas gastrointestinais e não gastrointestinais com hipoproteinemia, por excesso de perda de proteínas pelo trato gastrointestinal e edema periférico, na ausência de proteinúria ou em defeitos na síntese de proteínas. O diagnóstico é sugerido pela presença de edema periférico com albumina e globulinas séricas baixas na ausência de doenças renal ou hepática que o justifiquem.<sup>4</sup> É importante salientar que a hipoproteinemia nesse caso é generalizada, não havendo diminuição significativa no grupo das gamaglobulinas, que é a situação observada na IDCV.

A síndrome nefrótica constitui uma causa não imunológica de redução dos níveis séricos de imunoglobulinas. Caracteriza-se por uma tríade clássica composta de proteinúria, hipoproteinemia, e edema. Outras alterações presentes são: dislipidemia, estado de hipercoagulabilidade e anemia. A ocorrência de hipogamaglobulinemia explica-se pela perda urinária de proteínas e resulta em uma susceptibilidade aumentada a infecções. O diagnóstico diferencial em relação a outras causas de hipogamaglobulinemia, nesses casos, pode ser feito pela pesquisa dos outros sinais e sintomas da síndrome, por exame clínico e solicitação de exames complementares, como as dosagens de proteínas na urina 24 horas e no sangue, o perfil lipídico e hemograma.<sup>8</sup>

A síndrome linfoproliferativa ligada ao X caracteriza-se por susceptibilidade aumentada a infecções provocadas pelo vírus Epstein-Barr. Pode desencadear mononucleose grave ou até mesmo fatal, hipogamaglobulinemia e/ou linfoma. A mononucleose fatal ocorre ainda na infância em muitos desses pacientes. O linfoma de Burkitt é o principal linfoma desenvolvido por esses pacientes. Quando sobrevivem ao pro-

cesso infeccioso primário, os indivíduos desenvolvem inúmeras anormalidades de células T, B e NK. A taxa de mortalidade após os 40 anos é de 100%.<sup>8</sup>

## CONCLUSÃO

A correta etiologia do caso em questão não foi possível devido ao falecimento da paciente. A hipótese de IDCV foi levantada apenas post-mortem. A IDCV somente pode ser confirmada perante clínica sugestiva de panhipogamaglobulinemia evidenciada por exame laboratorial.

Diante de quadros clínicos com linfadenopatia granulomatosa não tuberculosa associada e de etiologia indeterminada é importante o diagnóstico diferencial com diversas enfermidades para que o tratamento seja correto e eficiente.

## REFERÊNCIAS

1. Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, Szymrka-Kaczmarek M, Polanska B, Jankowski A, *et al.* Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. *Clin Rheumatol.* 2006 Feb; 25:92-4.
2. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, *et al.* Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc.* 2004 Dec; 76:707-26.
3. De Santis W, Esposito A, Conti V, Fantauzzi A, Guerra A, Mezzaroma I, *et al.* [Health care and infective aspects in patients affected by Common Variable Immunodeficiency assisted in the Lazio Regional Authority Reference Centre for Primary Immunodeficiencies.]. *Infez Med.* 2006 Mar; 14:13-23.
4. Harrison TR, Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, *et al.* *Principle's of internal medicine.* 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2005.
5. Hatab AZ, Ballas ZK. Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Nov; 116:1161-2.
6. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med.* 2004 Apr; 3: 211-17.
7. De Vera M, Yu BH. Recurrent staphylococcal infections and chronic dermatitis in a 45-year-old man. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Sep; 91:244-50.
8. Cecil RLF, Goldman L, Ausiello D. *Tratado de medicina interna.* 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
9. Abdel-Naser MB, Wollina U, El Hefnawi MA, Habib MA, El Okby M. Non-sarcoïdal, non-tuberculoid granuloma in common variable immunodeficiency. *J Drugs Dermatol.* 2006 Apr; 5:370-2.