

# Caso Clínico

## Clinical Case

M Alfaro<sup>1</sup>  
F Tapadinhas<sup>1</sup>  
AM Neves<sup>2</sup>  
J Costa Trindade<sup>3</sup>

### Atopia e auto-imunidade – A propósito de um caso clínico

### *Atopy and autoimmunity – A case report*

Recebido para publicação/received for publication: 07.03.06

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.05.22

#### Resumo

Atopia, imunodeficiência e auto-imunidade são manifestações de disfunção do sistema imunológico. A atopia e a auto-imunidade são classicamente referidas como reacções imunológicas distintas. Estudos recentes sugerem a existência de possíveis mecanismos patogénicos comuns.

Descrevemos o caso de uma adolescente com antecedentes familiares de asma brônquica e de *miastenia gravis* materna (HLA-B8) e com antecedentes pessoais de infeções respiratórias altas de repetição dos dois aos quatro anos, iniciando as pneumonias desde os cinco anos (3-4 por ano, em 3 anos consecutivos), associados a dispneia e hipoxemia, necessitando com frequência de internamento hospitalar. Na investigação efectuada os marcadores de atopia revelaram-se inicialmente negativos, sendo excluídas outras hipóteses, como tuberculose, fibrose quística, défice de  $\alpha$ -1 anti-tripsina, cardiopatia congénita, malformações

#### Abstract

Atopy, immunodeficiency and autoimmunity are manifestations of immune system dysfunction. Classically atopy and autoimmunity are referred as distinct immunological reactions. Recent studies suggest the existence of common pathogenic mechanisms.

We report the case of a teenager with familial history of asthma and myasthenia gravis in her mother (HLA-B8+) and personal history of recurrent upper respiratory infections from two to four years old, and pneumonia since five years old (3 or 4 episodes/year, in three consecutive years), with associated dyspnoea and hypoxemia, requiring frequently hospital admission. Investigation was initially negative for atopy markers, and excluded other hypothesis as tuberculosis, cystic fibrosis,  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency, congenital heart disease, bronchopulmonary malformations or

<sup>1</sup>Interna(o) do Internato Complementar de Pediatria do Hospital Distrital de Faro.

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria do Hospital Santa Maria.

<sup>3</sup>Chefe de Serviço de Pediatria do Hospital Santa Maria. Professor Agregado de Pediatria da Faculdade de Medicina de Lisboa. Coordenador da Unidade de Imunoalergologia do Departamento da Criança e da Família do Hospital de Santa Maria.

Serviços de Pediatria do Hospital Distrital de Faro e do Hospital de Santa Maria

#### Correspondência:

Maria Alfaro  
Hospital Distrital de Faro  
Rua Leão Penedo  
8000- Faro  
e-mail: pediatria@hdfaro.min-saude.pt

brônquios ou aspiração de corpo estranho. Mais tarde, a repetição das análises confirmou finalmente atopia com IgE, RAST e testes de sensibilidade cutânea positivos (ácaros e pólenes). Foram detectados imunocomplexos circulantes e défice de IgG2, 3 e 4. O estudo dos auto-anticorpos mais frequentes e das precipitinas foi negativo e o estudo dos antígenos de histocompatibilidade revelou a presença de HLA-B8 (idêntico ao materno). A cintigrafia de ventilação-perfusão e as provas de função respiratória foram normais. Fez terapêutica com anti-histamínicos, corticóides tópicos e broncodilatadores, verificando-se a diminuição progressiva do número de infecções respiratórias e boa evolução clínica. Aos 16 anos voltou a ser internada, desta vez com o diagnóstico de eritema nodoso e suspeita clínica de síndrome de Sweet, com boa evolução. A relação entre atopia e auto-imunidade é enfatizada pelos autores, não correspondendo a sua ocorrência concomitante a uma associação meramente estatística, mas a um desequilíbrio global do sistema imunológico, com envolvimento simultâneo de diferentes tipos de hipersensibilidade.

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (5): 729-735**

**Palavras-chave:** Alergia, auto-imunidade, asma, eritema nodoso, criança.

foreign body aspiration. Latter, further exams finally confirmed atopy with a raised IgE, positive RAST and cutaneous sensitivity tests (for house dust mites and pollen) and revealed circulating immune complexes and IgG 2, 3 e 4 deficit. Most frequent autoantibodies and precipitins study were negative, and histocompatibility antigens study revealed HLA- B8 (as her mother). Ventilation-perfusion scintigraphy and respiratory function tests were normal. Antihistamines, topical corticoids and bronchodilators were done with an excellent clinical response. At 16 years- old she is admitted again with the diagnosis of *erythema nodosum* and the clinical suspicion of Sweet's syndrome, having a good evolution.

The relation between atopy and autoimmunity is emphasized by the authors. This simultaneous occurrence does not correspond merely to a statistical association, but may represent a global immune system impairment, with the involvement of different types of hypersensitivity.

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (5): 729-735**

**Key-words:** Allergy, autoimmunity, asthma, *erythema nodosum*, child.

### Introdução

As manifestações que traduzem a disfunção do sistema imunitário são a atopia, a imunodeficiência e a auto-imunidade<sup>1,2</sup>. Estas situações surgem habitualmente de forma separada, sendo classicamente referidas como distintas e mesmo decorrentes de mecanismos imunologicamente opostos – por exemplo, a activação de diferentes populações de linfócitos T- helper (Th), caso se trate de atopia – Th2, ou de auto-imunidade – Th1<sup>3,4,5</sup>. Estudos recentes têm vindo a questionar o

carácter hermético da separação entre atopia e auto-imunidade, sobretudo a nível fisiopatológico<sup>1,2,3</sup>.

A atopia consiste numa predisposição genética de carácter autossómico dominante, poligénica, envolvendo diferentes genes em vários cromossomas<sup>5,6</sup>. Em 70% dos casos de crianças alérgicas há antecedentes familiares de atopia<sup>7</sup>. As doenças alérgicas (rinite alérgica, asma, eczema atópico, urticária, entre outras) surgem pela interacção entre uma tendência atópica e o ambiente (que expõe o

indivíduo a múltiplos alergénios), sendo mediadas por um mecanismo de hipersensibilidade imediata do tipo I (através de imunoglobulinas E-IgE)<sup>4,5,7</sup>.

As imunodeficiências – primárias ou adquiridas – são um grupo de patologias com etiopatogenia muito diversa, em que há défice quantitativo e/ou qualitativo do sistema imunitário, possibilitando a ocorrência de infecções recorrentes e/ou por microrganismos pouco frequentes<sup>4</sup>.

As doenças auto-imunes pressupõem a produção de auto-anticorpos, tendo uma etiologia multifactorial, existindo uma susceptibilidade individual (em relação, por exemplo, com os antígenos de histocompatibilidade *human leukocyte antigen* ou HLA)<sup>4,8</sup>.

Alguns tipos de imunodeficiência primária podem relacionar-se com a auto-imunidade, como sucede com o défice de IgA ou na imunodeficiência comum variável, em que frequentemente há auto-anticorpos circulantes<sup>4,7</sup>. Uma imunodeficiência prévia pode facilitar a instalação secundária de um fenómeno de hipersensibilidade imunológica do tipo I, com ocorrência de doença alérgica, sendo as infecções de repetição uma apresentação comum, quer das imunodeficiências, quer das alergias<sup>4</sup>.

Em relação à atopia e à auto-imunidade, são cada vez mais os estudos publicados que demonstram uma proximidade fisiopatológica, clínica e terapêutica<sup>1,2</sup>, sendo ambos caracterizados pela inflamação local que leva à lesão e/ou destruição dos tecidos-alvo. Do ponto de vista fisiopatológico e clínico, há nos processos atópico e auto-imune a presença de elementos comuns<sup>1,2</sup>, como os mastócitos (células-chave na atopia, igualmente importantes nas doenças auto-imunes), as proteínas-quinase activadas (por citocinas in-

flamatórias, ou pelo *stress* ambiental), os auto-anticorpos (presentes em diversas doenças alérgicas – como a urticária<sup>9,10</sup>, a dermatite atópica<sup>11</sup> ou a asma<sup>2</sup>), os diferentes haplótipos do sistema HLA (alguns comuns à atopia e à auto-imunidade, sendo considerados como factores de susceptibilidade para este tipo de patologias<sup>8,12,13,14</sup>; refira-se como exemplos os haplótipos HLA – B7, B8 e o DR3<sup>12,14</sup>), e polimorfismos genéticos específicos (como o IL-4R $\alpha$ , associado não só à asma e atopia, como também à nefropatia lúpica e à doença de Crohn). Do ponto de vista terapêutico, a imunomodulação é actualmente considerada a melhor opção, quer em situações de atopia (como a asma), quer na auto-imunidade<sup>1,2</sup>. Diversos estudos relacionam os mecanismos fisiopatológicos da alergia com a auto-imunidade – nomeadamente demonstrando a importância dos mecanismos alérgicos na esclerose múltipla<sup>15</sup> ou na doença de Graves<sup>16,17</sup> –, ou associando situações de atopia com doenças auto-imunes – como, por exemplo, a pieira recorrente poder aumentar o risco de evolução para diabetes *mellitus* tipo 1<sup>18</sup>, ou a urticária crónica ser um factor de risco para o aparecimento de tiroidite de Hashimoto<sup>9</sup>.

A propósito de um caso clínico, os autores pretendem relevar a relação entre atopia e auto-imunidade, reforçando a importância da identificação e valorização na criança atópica, de indicadores de provável evolução para uma doença auto-imune.

### Caso clínico

MFMP, sexo feminino, 17 anos, raça caucasiana. Única filha de pais jovens e não consanguíneos, tendo a mãe os diagnósticos de *miastenia gravis* e asma brônquica (sendo

HLA-B8), sem outros antecedentes familiares relevantes. Gravidez vigiada e sem intercorrências. Parto eutócico de termo, com índice de Apgar de 9-1' e 10-5' e somatometria adequada ao nascer. Período neonatal sem intercorrências. Aleitamento materno exclusivo até aos 4 meses, iniciando então diversificação alimentar – sem intolerâncias; leite de vaca em natureza introduzido aos 6 meses. Teve uma adequada progressão estatura-ponderal (p75) e desenvolvimento psicomotor.

Aos 2 anos inicia infecções respiratórias altas frequentes, sendo geralmente atribuída uma etiologia viral. Aos 5 anos, apresentou quatro episódios de infecção respiratória baixa acompanhados de cianose, melhorando com antibioticoterapia oral em ambulatório. Nos dois anos seguintes (aos 6 e 7 anos) apresentou, em média, 4 episódios anuais de infecções respiratórias baixas, com importante broncoespasmo e hipoxemia, obrigando a vários internamentos hospitalares, cedendo contudo rapidamente à antibioticoterapia e aos broncodilatadores inalados. De referir a existência de um pombal na vizinhança. Da consequente investigação realizada na consulta de alergologia pediátrica, há a salientar: hemograma, bioquímica geral e proteína C reactiva – normais. O estudo alergológico revelou-se inicialmente negativo, tendo a sua repetição (alguns meses mais tarde) demonstrado uma IgE total de 148 mg/dl e testes de sensibilidade cutânea fracamente positivos para ácaros e pólen. O *Phadiatop* para alérgenos alimentares e inalantes e a pesquisa de eosinófilos no exsudado nasal, bem como as precipitinas, foram negativos. Os radiogramas do tórax mostraram infiltrados extensos de muito rápida

**Fig. 1** – Radiograma do tórax (incidência ântero-posterior), mostrando infiltrado para-cardíaco e para-hilar direitos, sugestivos de alveolite alérgica extrínseca

resolução (Fig. 1). O radiograma dos seios perinasais foi normal. O doseamento de imunoglobulinas e subclasses revelou um défice transitório de IgG 2, 3 e 4 (com normalização confirmada um ano mais tarde), serologia para HIV 1 e 2, estudo das subpopulações linfocitárias e fagocitose não tinha alterações. A prova de Mantoux, prova do suor, doseamento de  $\alpha$ -1 antitripsina, electrocardiograma e ecocardiograma, tomografia axial computadorizada do tórax, assim como a broncofibroscopia, cintigrafia de ventilação-perfusão e provas de função respiratória não revelaram quaisquer alterações. Aos 7 anos apresentava valores elevados de IgE, com RAST classe 2-3 para ácaros e pólenes e imunocomplexos circulantes positivos. Em relação com os antecedentes familiares maternos, efectuou um estudo de auto-imunidade (incluindo os auto-anticorpos

mais frequentes, como anticorpo anti-nuclear, factor reumatóide, anti-músculo liso, anti-mitocondrial, entre outros) – negativo, sendo identificado o haplótipo HLA-B8, semelhante à mãe. A clínica e os resultados dos exames complementares efectuados permitiram estabelecer o diagnóstico de atopia, sendo iniciada terapêutica com anti-histamínico oral e corticóides tópicos inalados, verificando-se uma importante melhoria clínica a partir dos 8 anos. Aos 16 anos foi novamente internada, desta vez por um quadro de febrícula, artralguas e aparecimento de lesões eritematosas máculo-papulares discóides na face e cotovelos, assim como nódulos pré-tibiais dolorosos. A biópsia cutânea e o exame histopatológico de um nódulo pré-tibial revelou paniculite, pelo que foi feito o diagnóstico de eritema nodoso, melhorando com eritromicina, prednisolona e hidroxizina oral. As lesões na face eram sugestivas de síndrome de Sweet, embora tal diagnóstico não tenha sido confirmado, pois não foi feito, por motivos óbvios, exame histopatológico destas lesões.

Esta adolescente apresentou sempre um excelente desenvolvimento estatura-ponderal, e tem tido boa evolução clínica e laboratorial, mantendo provas de função respiratória normais. No seu seguimento, mantém-se a vigilância relativamente à detecção precoce duma eventual doença auto-imune.

### Discussão

O caso clínico apresentado pretende ilustrar uma situação em que as diferentes manifestações de disfunção imunológica poderão coexistir no mesmo indivíduo.

Perante um quadro de infecções respiratórias de repetição dispneizantes e com componente hipoxemiante, necessitando frequentemente de internamento hospitalar, numa criança com um excelente desenvolvimento estatura-ponderal, havendo a referir a proximidade de um pombal, foram colocadas várias hipóteses diagnósticas, como a atopia/alveolite alérgica extrínseca, uma imunodeficiência, e, entre outras hipóteses menos prováveis – fibrose quística, défice de  $\alpha$ -1 anti-tripsina, malformação broncopulmonar, ou cardiopatia congénita. A história familiar de asma brônquica, as características clínico-radiológicas dos vários episódios de infecção respiratória baixa – com broncoespasmo, e os resultados laboratoriais obtidos – com aumento da IgE, RAST classe 2-3, e testes cutâneos positivos para ácaros e pólenes, apoiaram o diagnóstico de manifestação atópica-asma, assim como a boa resposta à terapêutica com corticóides tópicos inalados e anti-histamínico oral. Refira-se ainda a presença de um défice transitório de subclasses de IgG aos 6 anos. Assim, configurava-se inicialmente uma associação entre dois tipos de expressão de disfunção imunológica – a atopia e a imunodeficiência. A existência de uma imunodeficiência prévia, ainda que transitória, poderá facilitar a instalação secundária de fenómenos de hipersensibilidade imunológica, particularmente se houver clara predisposição genética, manifestando-se através de infecções de repetição<sup>4,7</sup>. É provável a presença de uma elevada percentagem de doenças alérgicas em crianças com alguma imunodeficiência<sup>7</sup>. Dada a proximidade de um pombal, a presença continuada de imunocomplexos circu-

lantes, com a particularidade da hipoxemia acentuada associada aos episódios de agudização, bem como a resolução em algumas horas dos extensos infiltrados radiológicos iniciais, faziam pressupor um mecanismo de deposição local (tipo Arthus) de imunocomplexos, como ocorre na alveolite alérgica extrínseca. Contudo, o estudo das precipitinas foi negativo.

De salientar ainda a ocorrência de um interramento aos 16 anos por eritema nodoso, possivelmente associado a síndrome de Sweet, envolvendo estas situações uma reacção de hipersensibilidade de tipo III, mediada por imunocomplexos, tal como sucede nas doenças auto-imunes<sup>4,7</sup>. O eritema nodoso (paniculite septal), uma dermatose reactiva, integra-se no grupo das manifestações extra-articulares (cutâneo-mucosas) das doenças reumatológicas, podendo ter múltiplas causas – idiopática, infecciosa (nomeadamente a bacteriana, como a amigdalite estreptocócica ou a tuberculose), a doença inflamatória crónica do intestino, as reacções de hipersensibilidade a fármacos (como as sulfonamidas, a penicilina ou a fenitoína), a sarcoidose, algumas neoplasias (leucemias, linfoma de Hodgkin), ou conectivites (como a doença de Behçet, ou espondiloartropatias seronegativas)<sup>14,19</sup>. A síndrome de Sweet é uma dermatose reactiva neutrofílica, muito rara na criança, e geralmente idiopática, sendo a sua etiologia semelhante à do eritema nodoso, assim como a terapêutica<sup>20,21</sup>. A associação entre estas duas dermatoses reactivas é muito rara, tendo, no entanto, já sido descrita no contexto de doença de Crohn, leucemia mieloide aguda, sarcoidose ou após amigdalite estreptocócica<sup>20</sup>.

Assim, segundo a classificação de Gell-Combs, verificou-se a ocorrência concomitan-

te e sequencial, no mesmo indivíduo, de uma reacção de hipersensibilidade do tipo I, mediada por IgE, e de outra do tipo III, mediada por imunocomplexos circulantes.

A existência de determinantes genéticos preditivos para a atopia e auto-imunidade poderá ser útil. Neste contexto, as diferentes moléculas do sistema HLA assumem um papel importante. Está demonstrada a relação entre determinados haplótipos do sistema HLA com um maior risco de aparecimento de uma doença auto-imune<sup>4,7,8</sup>. No caso do haplótipo HLA- B8 – identificado na adolescente e na sua mãe, frequente na raça caucasóide, estão descritas associações com a *miastenia gravis*, o lúpus eritematoso disseminado, síndrome de Sjögren, a polimiosite, a doença celíaca, a hepatite crónica activa auto-imune, entre outras doenças<sup>7</sup>; refira-se também a associação com doenças alérgicas, como a rinite alérgica e a asma<sup>14</sup>.

Em conclusão, o diagnóstico, numa adolescente atópica, de eritema nodoso (e provável síndrome de Sweet), com antecedentes familiares maternos de *miastenia gravis*, haplótipo HLA- B8 e prévia identificação de imunocomplexos circulantes aumenta consideravelmente a probabilidade de futura instalação de doença auto-imune, devendo consequentemente o seu seguimento abranger o diagnóstico precoce de auto-imunidade.

Os autores reforçam assim a ideia duma interligação entre as diferentes manifestações de disfunção imunológica, correspondendo a ocorrência, no mesmo indivíduo, de patologia alérgica, auto-imune e imunodeficiência, a um desequilíbrio global do sistema imunológico e não apenas a uma mera associação estatística.

## Bibliografia

1. Rottem M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Allergic disease and autoimmune effectors pathways. *Dev Immunol* 2002; 9(3):161-7.
2. Rottem M, Shoenfeld Y. Asthma as a Paradigm for Autoimmune Disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132(3):210-4.
3. Prummel MF, Thea S, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:605-18.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. WB Saunders Company – 2004 (17<sup>th</sup> edition).
5. Malerba G, Pignatti PF. A review of asthma genetics : gene expression studies and recent candidates. *J Appl Genet* 2005 ; 46(1):93-104.
6. Quirós AB, Castro J, Tellería JJ. *Fundamentos Biológicos y Genéticos de la Atopia y Asma*. *Allergol et Immunopathol* 1998; 26:59-73.
7. Cruz-Hernandez M. *Tratado de Pediatría*. Masson 2001 (8<sup>a</sup> edición).
8. Hashimoto S, McCombs CC, Michalski JP. Mechanism of a lymphocyte abnormality associated with HLA- B8/ DR3 in clinically healthy individuals. *Clin Exp Immunol* 1989; 76(3):317-23.
9. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev* 2003; 2: 69-72.
10. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66-71.
11. Schmid-Grendelmeier P *et al*. IgE- mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5):1068-75.
12. Candore G, Cigna D, Gervasi F, Colucci AT, Modica MA, Caruso C. In vitro cytokine production by HLA-B8, DR3 positive subjects. *Autoimmunity* 1994; 18(2):121-32.
13. Apostolakis J *et al*. HLA antigens and asthma in Greeks. *Respir Med* 1996; 90(4):201-4.
14. Blumenthal M, Marcus-Bagley D, Awdeh Z, Johnson B, Yunis EJ, Alper CA. HLA-DR2, [HLA-B7,SC31,DR2] and [HLA-B8, SC01,DR3] haplotypes distinguish subjects with asthma from those with rhinitis only in ragweed pollen allergy. *J Immunol* 1992; 148(2): 411-6.
15. Pedotti R *et al*. Multiple elements of the allergic arm of the immune response modulate autoimmune demyelination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(4):1867-72.
16. Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Itoh E, Matsunaga M, Tamaki H. Recurrence of thyrotoxicosis after attack of allergic rhinitis in patients with Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 67: 1667-70.
17. Hidaka Y, Masai T, Sumizaki H, Takcoka K, Tada H, Amino N. Onset of Grave's thyrotoxicosis after an attack of allergic rhinitis. *Thyroid* 1996; 6: 349-51.
18. Steene LC, Nafstad P. Relation between type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 2001; 357: 607-8.
19. Palminha JM, Carrilho EM. *Orientação Diagnóstica em Pediatria – dos Sinais e Sintomas ao Diagnóstico Diferencial*. Lidel – Edições Técnicas, 2002.
20. Waltz KM, Long D, Marks JG, Billingsley EM. Sweet's Syndrome and Erythema Nodosum – the simultaneous occurrence of 2 reactive dermatoses. *Arch Dermatol* 1999; 135(1):62-6.
21. Laïssaoui K *et al*. Sweet's Syndrome in a child. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132(1):32-4.