



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA TRABALHO FINAL

Henrique Tomás Borges

Défice Selectivo de IgM

Artigo de Revisão

Área Científica de Imunologia Clínica

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

DR.ª EMÍLIA FARIA

ABRIL/2018

Défice Selectivo de IgM

Henrique Tomás Borges¹,

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), 3000-548 Coimbra, Portugal. Número de aluno 2015256614. Avenida General Humberto Delgado, 202 1ºesq. 2410-250 Leiria

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

DR.ª EMÍLIA FARIA

ABRIL/2018

Índice

Lista de abreviaturas	5
Resumo	7
Abstract.....	9
Conceitos Teóricos.....	11
Materiais e Métodos	12
A Imunoglobulina M.....	13
Origem.....	14
Função da IgM.....	16
Imunodeficiências de anticorpos	19
Imunodeficiência selectiva de IgM.....	22
Epidemiologia.....	22
Etiologia	24
Fisiopatologia	25
Clínica.....	26
Défice seletivo de IgM e autoimunidade	28
Défice seletivo de IgM e atopia.....	29
Défice Seletivo de IgM e doença oncológica.....	30
Enquadramento Diagnóstico	30
Tratamento	32
Vacinação	33
Prognóstico e Qualidade de Vida	34
Caso Clínico.....	36
Discussão	40
Referências Bibliográficas	42

Lista de abreviaturas

IDP – Imunodeficiência Primária

IDA – Imunodeficiência de anticorpos

Ig – Imunoglobulina

DsIgM – Défice selectivo de IgM

ESID – European Society for Immunodeficiency

PNV – Programa Nacional de Vacinação

BCR – Recetor da célula B

Resumo

A Imunoglobulina M (IgM) é o primeiro anticorpo produzido no recém-nascido e numa resposta imunitária primária, produzido maioritariamente por linfócitos B-1, residentes na cavidade peritoneal, no espaço pleural e no baço. Representa 5-10% da concentração total de imunoglobulinas séricas.

É expresso como um monómero, com duas cadeias pesadas e duas leves, e expresso na superfície dos linfócitos B, onde atua como recetor das células B. A imunoglobulina M é secretada como um pentâmero, no qual cinco monómeros se ligam através de pontes dissulfídicas, que se liga a uma cadeia-J, que possibilita a sua secreção nas mucosas. Devido à sua grande estrutura é principalmente no plasma que circula, tendo concentrações mais baixas no espaço extracelular. Como pentâmero apresenta 10 parátomos, adquirindo uma avidéz muito superior à sua forma monomérica, particularmente quando se tratam de antigénios com epitópos repetidos.

Na resposta imunitária primária a IgM é produzida rapidamente, e a sua principal função é a ativação do sistema complemento, atuando também na neutralização e opsonização dos agentes patogénicos, de forma a controlar as infeções.

O défice seletivo de IgM (DsIgM) é uma imunodeficiência rara definida por uma diminuição isolada da concentração da IgM sérica superior a dois desvios padrão da normalidade, estando as restantes imunoglobulinas em concentrações séricas normais, e sem outra patologia que possa explicar o défice imunológico. A manifestação mais comum desta patologia são infeções recorrentes, seguidas de manifestações alérgicas, estando também descrito uma maior prevalência de doenças autoimunes. A verdadeira prevalência desta imunodeficiência é ainda desconhecida, no entanto estão descritos valores de 0,1-3,8% em doentes internados, e de 0,37% em estudos comunitários. A antibioterapia utilizada no tratamento das infeções em

Défice Selectivo de IgM

indivíduos saudáveis é eficaz no tratamento de indivíduos com o DsIgM na maioria dos casos.

Pode estar indicada antibioterapia profilática e a vacina anti-pneumocócica nos doentes com infeções recorrentes e graves.

Apesar da baixa prevalência desta doença e das suas manifestações estarem associadas a um bom prognóstico, doentes com imunodeficiências de anticorpos podem desenvolver complicações crónicas com impacto na qualidade de vida resultado de diagnósticos errados e/ou tardios, bem como de tratamentos inadequados.

O reconhecimento desta entidade clínica é de grande importância de modo a facilitar a realização de diagnósticos precoces e instituir uma terapêutica adequada o mais cedo possível.

Palavras-chave: Imunodeficiência; imunodeficiência primária; imunodeficiência secundária; imunodeficiência de anticorpos; défice seletivo de IgM; imunoglobulina M;

Abstract

Immunoglobulin M is the first antibody produced in the newborn and the first produced in the primary immune response. It is produced mostly by B-1 lymphocytes, a cell population residing in the peritoneal and pleural cavity and the spleen. Immunoglobulin M makes up 5 to 10% of the total serum immunoglobulin.

It is expressed in the surface of B cells as a monomer, with two light chains and two heavy chains, and in this form it works as a B cell antigen receptor. It is secreted as a pentamer, composed by 5 monomers connected by disulfide bonds, which in turn bond to the J-chain which allows it to be secreted into mucosa. Due to its size it is present mostly in the serum, having a low concentration in the extracellular space. As a pentamer it possesses 10 paratopes that allow it to have a much higher affinity than as a monomer, notably towards particles with repeating antigens.

It is rapidly synthesized in the primary immune response and its main function is the activation of the complement system. It also has neutralizing and opsonizing functions that allow it to contain infections.

Selective IgM deficiency is a rare immunodeficiency characterized by isolated low levels of IgM, greater than two standard deviations from what would be expected (0,43mg/ml), with normal levels of all other immunoglobulin classes and subclasses and without any other immune defect. The most common manifestation of this pathology are recurrent infections, followed by allergic manifestations and autoimmune diseases. Its true prevalence is unknown, although there are values reported of Selective IgM Deficiency in 0,1-3,8% of hospitalized patients, and 0,37% in community studies. Treatment of the infections with antibiotics is effective in most patients. Antibiotic prophylaxis and vaccination may be necessary in patients with recurrent and severe infections.

Défice Selectivo de IgM

Despite the low prevalence of Selective IgM Deficiency and its good prognosis, antibody deficiencies are often associated with chronic complications that have an impact on quality of life, as a result of a late diagnosis and/or inadequate treatment.

It is of great importance to acknowledge this disease in order to facilitate an early diagnosis and put into practice an adequate treatment plan as soon as possible.

Keywords: immunodeficiency; primary immunodeficiency; secondary immunodeficiency; antibody immunodeficiency; selective IgM deficiency; immunoglobulin M

Conceitos Teóricos

A imunoglobulina M (IgM) é o único anticorpo presente em todos os animais vertebrados, sendo por isso considerada a mais antiga filogeneticamente. Também é, no feto, a primeira classe de anticorpos a ser produzida, às 20 semanas de gestação.

Na resposta imunitária primária a IgM é produzida precocemente, sendo a sua principal função a ativação do sistema complemento. Esta tem também um papel na neutralização e opsonização dos agentes patogénicos, conseguindo um controlo inicial da infeção.

O défice seletivo de IgM (DsIgM) é uma imunodeficiência primária definida pela sociedade europeia de imunodeficiências (*European Society for Immunodeficiencies – ESID*) como um nível sérico de IgM inferior a dois desvios padrão da normalidade, com níveis normais das restantes classes de anticorpos e funcionamento normal dos linfócitos T. Esta foi descrita pela primeira vez em 1967 por Hobbs *et al.* (1), com a apresentação de casos em idade pediátrica com meningite meningocócica e valores baixos e isolados de IgM.

Atualmente várias publicações sugerem uma associação entre esta doença e um espectro largo de sintomas e comorbilidades, sendo que outros sugerem que as alterações analíticas podem surgir sem as manifestações clínicas típicas.

Com esta revisão pretende-se rever os casos clínicos e estudos publicados até ao presente de modo a compreender melhor o significado destas síndromes, como se refletem na clínica dos doentes e sensibilizar a comunidade médica para a sua existência, de modo a que os diagnósticos sejam mais precoces, prevenindo a morbidade e potencial mortalidade precoce destes indivíduos.

Materiais e Métodos

A pesquisa da informação para a elaboração deste trabalho de revisão foi realizada através da plataforma bibliográfica PubMed, usando os termos “selective IgM immunodeficiency”, “primary immunodeficiency”, “primary antibody deficiency”, “secondary immunodeficiency”, “immunoglobulin M”. Foram também consultadas as referências dos artigos selecionados anteriormente e adicionados os que referiam défices de IgM .

Foram definidos filtros para limitar a pesquisa a artigos editados em inglês ou português que disponibilização de resumo/abstract para consulta prévia. A seleção foi feita com base na leitura do resumo ou abstract.

A Imunoglobulina M

Estrutura

A IgM tem uma estrutura semelhante às restantes classes de anticorpos, possuindo duas cadeias pesadas que formam homodímeros e se ligam a duas cadeias leves, formando o monómero de IgM (2). Estas cadeias são compostas por uma região variável, importante no reconhecimento e ligação a antígenos, e por uma região constante.

Como monómero, a IgM está presente na membrana dos linfócitos B como parte integrante do recetor das células B (*B cell receptor* – BCR), uma estrutura hetero-oligomérica. É um recetor transmembranar e atua como recetor e local de ligação a antígenos. Está afastada dos restantes monómeros do recetor, $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, que são responsáveis pela transmissão do sinal intracelularmente. A IgM como monómero também está presente no plasma em menor quantidade, no entanto, não se sabe qual a sua função (3).

No plasma sanguíneo a IgM encontra-se, maioritariamente, na sua forma pentamérica, que resulta da ligação de 5 monómeros de IgM através de ligações dissulfídicas e de uma cadeia J.

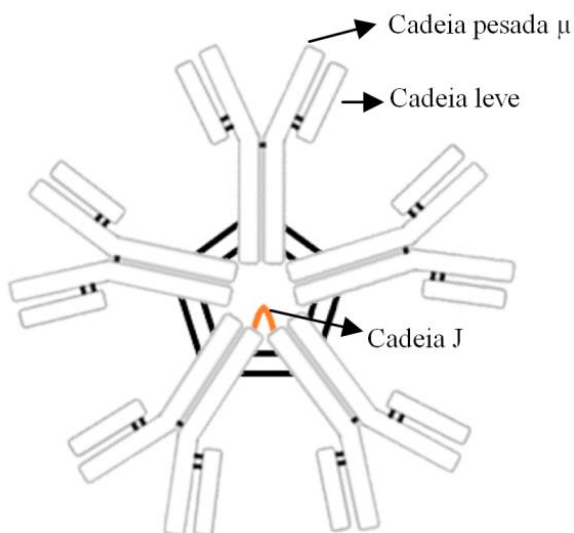


Figura 1 - Pentâmero de IgM

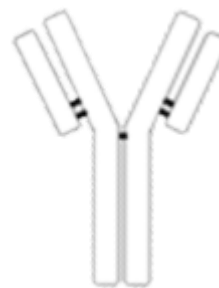


Figura 2 - Monómero de IgM

Défice Selectivo de IgM

Os valores de referência para a concentração sérica de IgM são de 40 – 230mg/dl. (4) Os níveis de IgM são mais baixos nas crianças, mas crianças com dez anos já apresentam valores semelhantes aos de adultos saudáveis.(5)

A concentração de IgM sérica em animais criados em condições estéreis é semelhante ao daqueles criados em condições normais. Tendo em conta a ausência de exposição antigénica no primeiro grupo, e a ausência da passagem de anticorpos IgM *in-utero*, podemos concluir que as IgM presentes são apenas as naturais. Estes trabalhos sugerem que a maioria das IgM circulantes no plasma são anticorpos naturais.

Origem

Na oitava semana de gestação surgem IgM de membrana nos linfócitos B indiferenciados, e a síntese de IgM circulantes tem início a partir da 12^a semana. Os linfócitos B1, com origem nas células hepáticas fetais, são as primeiras células a expressarem e produzirem IgM. Estão situadas na cavidade abdominal e pleural e são uma população autossustentável (6).

As imunoglobulinas nestes linfócitos são codificadas por genes da linha germinal e são produzidas espontaneamente, independentes da ativação dos linfócitos T, pertencendo à categoria de anticorpos naturais. Estes linfócitos não passam pelos processos de hipermutação somática ou *isotype switching*.

Uma segunda população de células produtoras de IgM é formada no período pós natal, os linfócitos B2, provenientes de células estaminais hematopoiéticas na medula óssea. Migram posteriormente para o baço, onde se diferenciam, e ocupam a zona marginal dos folículos linfoides. Após o contacto com antígenos estes linfócitos são coadjuvados pelos linfócitos Th2 e é estimulada a sua proliferação. As células iniciam a produção de anticorpos de baixa afinidade para o antígeno, maioritariamente da classe IgM. Simultaneamente ocorre a migração de linfócitos B para o centro germinativo dos gânglios linfáticos onde proliferam e

Défice Selectivo de IgM

passam por um processo de maturação da afinidade para o antígeno reconhecido através da hipermutação somática do locus do recetor dos linfócitos B e mudança da classe de anticorpos (2).

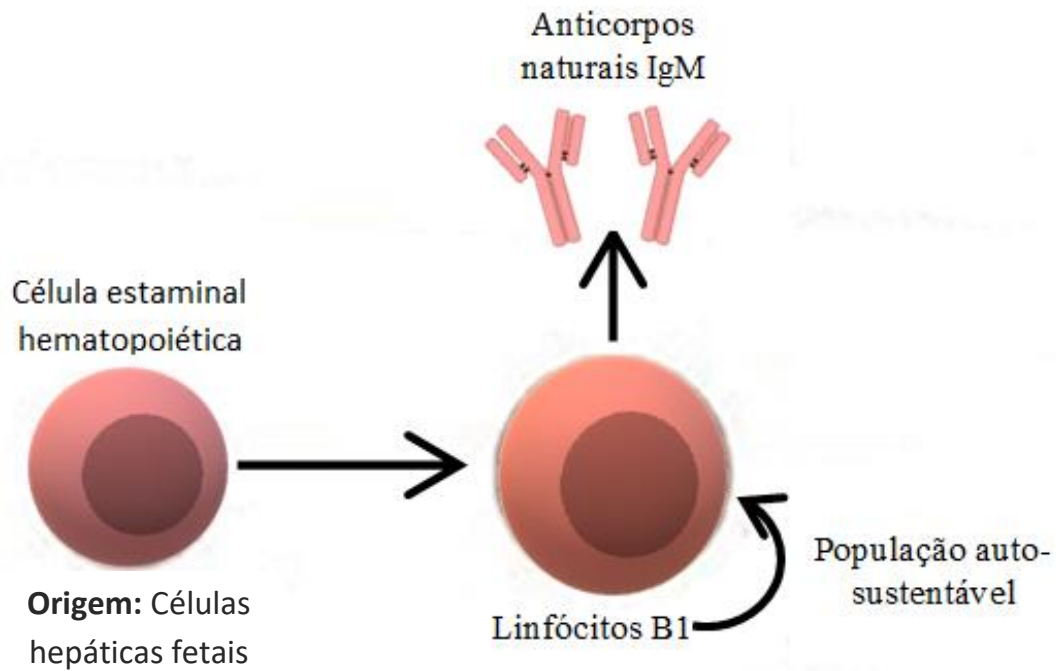


Figura 3 - Diferenciação células B1

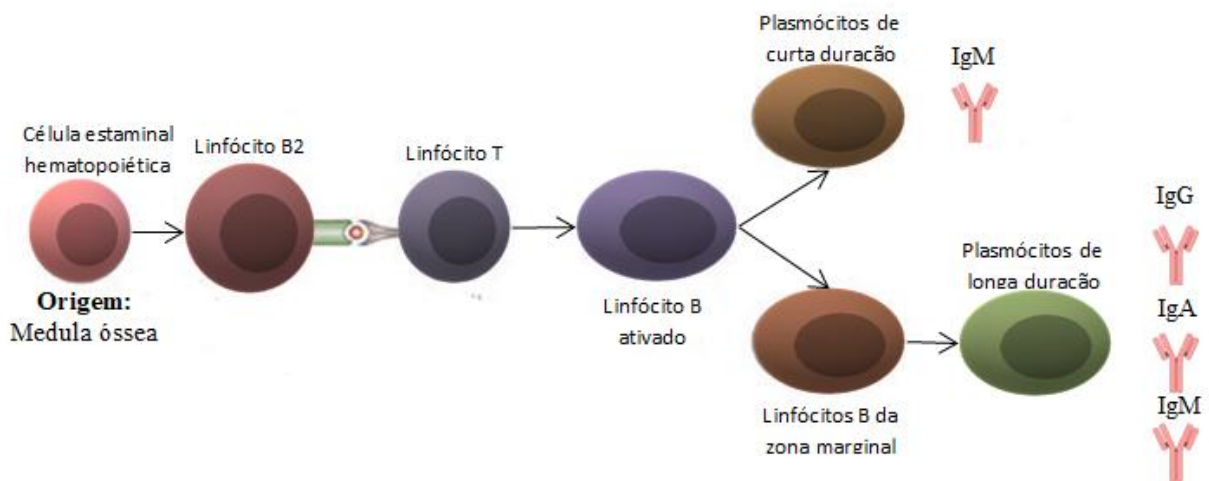


Figura 4 - Diferenciação do Linfócito B2

Função da IgM

A maioria dos agentes patogénicos induz uma resposta do sistema imune humoral caracterizada por uma elevação de IgM específica do antígeno precoce seguida por uma alteração da classe de anticorpos e elevação de IgG e IgA. Como tal, a IgM é classicamente percebida como um percussor das outras classes de anticorpos, sendo estas as principais defensoras do organismo à agressão por agentes patogénicos.

Na sua forma monomérica a IgM pertence ao complexo BCR, sendo a sua função dependente da fase de desenvolvimento das células B. Nas células B imaturas o reconhecimento de autoantígenos pelo BCR induz a apoptose das mesmas, num processo intitulado de seleção negativa. Após a migração para os órgãos linfoides periféricos o BCR tem a função de manter os linfócitos B vivos, mesmo na ausência de estimulação antigénica, e atua na resposta específica aos antígenos induzindo a proliferação dos linfócitos B (3).

De uma forma geral a IgM tem uma afinidade baixa para os antígenos, particularmente a IgM natural, devido à ausência dos mecanismos de hipermutação na sua produção. Esta é parcialmente compensada pela sua organização em pentâmeros, que lhe confere 10 regiões de reconhecimento antigénico e uma maior capacidade de ativação do sistema complemento. A grande dimensão dos pentâmeros de IgM promove ainda a agregação e aglutinação de partículas com uma baixa densidade de determinantes antigénicos e a ligação a antígenos com epitopos repetidos. A capacidade da aglutinação é uma componente importante das defesas mediadas pelas IgM, excedendo a das IgG por 100-100000 vezes, assim como a neutralização de vírus, toxinas e outras moléculas biologicamente ativas, impossibilitando a sua ação através da ligação aos agentes patogénicos (2,5,7).

A via clássica do complemento é ativada pela ligação do complexo anticorpo-antígeno à proteína C1q. As regiões globulares desta ligam-se à região do fragmento cristalizável da

Défice Selectivo de IgM

IgM. Na sua forma inativa a proteína C1q pertence ao complexo C1, que consiste em 6 moléculas C1q, duas C1r e duas C1s.

Esta ativação leva a uma mudança na conformação e na ativação da serina protease C1r, que cliva e ativa as serinas proteases C1s. Esta, por sua vez, cliva a proteína C4 em C4a e C4b e a C2 em C2a e C2b. Os fragmentos C4b e C2a formam a C3 convertase, que cliva C3 e origina C3a e C3b. A C3a interage com o recetor homónimo para o recrutamento de leucócitos.

A C3b liga-se à C3 convertase, formando a C5 convertase. Esta irá clivar a proteína C5 em C5a e C5b. A C5a irá interagir com o seu recetor homónimo com a função de quimiotaxia de leucócitos, e a C5b interage com os componentes terminais de C6, C7, C8 e C9, formando um complexo de ataque à membrana, ou o complexo C5b-9 que forma poros nas membranas celulares levando à lise e citólise de bactérias (8).

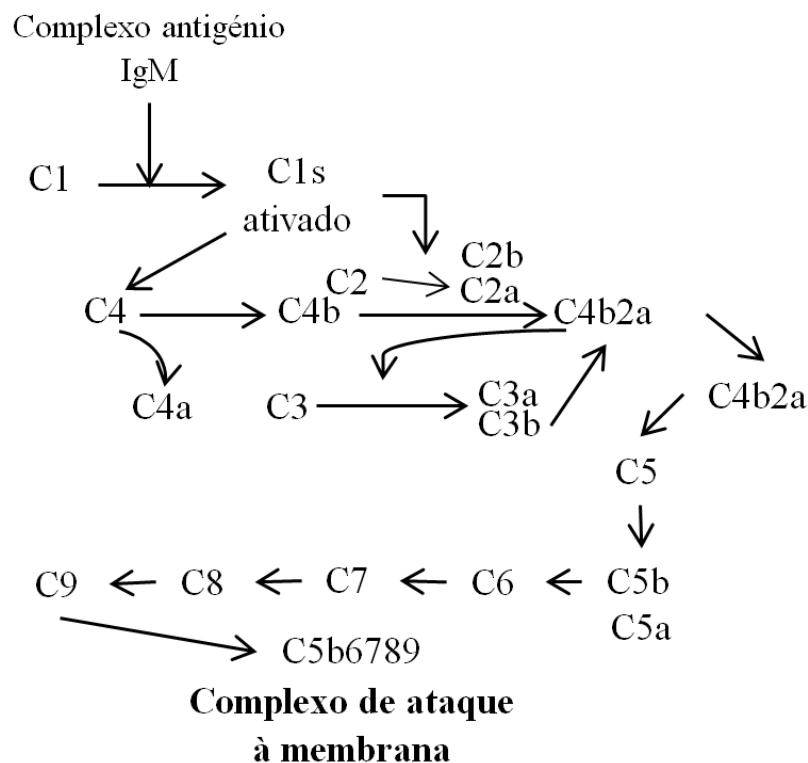


Figura 5 - Via clássica do complemento. Adaptado de Noris *et al.* (8)

Défice Selectivo de IgM

A IgM natural apresenta uma menor diversidade das regiões de ligação aos antígenos, pois está limitada pelos genes do segmento variável da linha germinal, possuindo uma menor afinidade para os antígenos. No entanto, a maioria das IgM circulantes são polirreativas a estruturas filogeneticamente conservadas, como os ácidos nucleicos, fosfolípidos e proteínas do choque térmico. A sua produção é independente de estimulação antigénica, o que possibilita uma resposta rápida, sendo os primeiros anticorpos a ligar-se a agentes patogénicos invasores (9). Estudos realizados em ratos mutados incapazes de secretar IgM natural observam uma resposta mais acentuada a antígenos independentes do timo e um atraso da indução da IgG contra antígenos timo-dependentes. Estes ratos são mais suscetíveis a infeções virais e sépsis, recuperando a sua imunidade quando feitas transfusões com soro rico em IgM de ratos normais (9,10).

As IgM naturais apresentam ainda afinidade por antígenos que ficam expostos em células apoptóticas, tendo uma participação ativa na eliminação de eritrócitos senescentes, células em apoptose e formas alteradas de proteínas. Durante a apoptose a fosfatidilserina é translocada para a membrana externa, e são ativadas fosfolipases, levando à formação da liso-fosforilcolina, um ligando dos anticorpos naturais. A liso-fosfatidilcolina em forma solúvel passa por difusão para o meio externo e serve como agente quimiotático de fagócitos. A opsonização das células apoptóticas pela IgM e complemento promove a sua rápida absorção pelos fagócitos (11). É possível que a IgM natural tenha ainda uma função protetora no desenvolvimento de autoimunidade através da exposição de autoantígenos a linfócitos B imaturos (12).

Imunodeficiências de anticorpos

As imunodeficiências de anticorpos são um grupo heterogéneo de doenças, de causas distintas, que têm em comum uma diminuição ou ausência de imunoglobulinas, ou o seu défice funcional (13). Os défices de anticorpos podem apresentar-se de forma isolada, sendo apenas uma classe de anticorpos afetada, ou em combinação.

Este grupo de distúrbios pode ser dividido, de acordo com a sua etiologia, em imunodeficiências primárias ou secundárias. Diz-se que a imunodeficiência é primária quando a causa é, presumivelmente, genética, podendo ser hereditária(14). Já uma imunodeficiência secundária surge secundariamente a uma outra patologia, neoplasia, doença autoimune, enteropatia perdedora de proteínas, uso de fármacos imunossupressores, entre outras.(15)

A prevalência de Imunodeficiências Primárias (IDP), baseado no registo clínico da ESID, relata uma incidência mínima de imunodeficiências primárias de 6-100.000 habitantes na Europa, sendo em Portugal de 0,5-100000 habitantes. O valor mais baixo em Portugal deve-se em parte à falta de registo destes doentes na base de dados europeia (16).

A principal manifestação deste grupo de doenças é uma maior suscetibilidade a infeções, principalmente por agentes bacterianos típicos, o que se traduz em infeções recorrentes ou infeções mais prolongadas e graves do que o espectável. A maioria destas são *sinopulmonares*, sendo frequentes otites médias, episódios de sinusite aguda, pneumonias e bronquites agudas. Infeções noutros órgãos e sistemas também ocorrem com maior frequência, nomeadamente infeções do trato gastrointestinal, pele, olhos, sistema músculo-esquelético e sistema nervoso central (17).

As manifestações clínicas não infecciosas mais frequentes, são a má evolução estaturponderal, síndrome febril, artrite, adenopatia generalizada ou hepatoesplenomegalias. Doenças crónicas estão comumente associadas a estes doentes, principalmente a nível

Défice Selectivo de IgM

pulmonar, mas todos os órgãos podem ser afetados. Este tipo de manifestações são, muitas vezes, consequência do período de tempo entre as primeiras manifestações sintomáticas e o correto diagnóstico da doença e o subsequente tratamento inadequado dos doentes (17).

As IDP's estão ainda associadas a um maior risco de desenvolvimento de neoplasias, principalmente linfomas, destacando-se o linfoma de células B, e outras patologias oncológicas, destacando-se o carcinoma gástrico, associado à colonização gástrica pelo *H. pylory* (17,18).

Para um correto diagnóstico de uma imunodeficiência primária, é necessário que o clínico possa enquadrar uma suspeição diagnóstica, o que implica um conhecimento sobre as manifestações clínicas mais comuns. Os sinais que devem alertar o médico para uma possível IDP estão descritos na Tabela 1 (19), a presença de dois ou mais destes deve implicar um estudo e uma planificação de procedimentos.

O diagnóstico das imunodeficiências primárias é muitas vezes tardio, o que tem como consequência uma maior morbidade nestes doentes, com diminuição da qualidade de vida. À data do diagnóstico muitos doentes encontram-se já com danos estruturais irreversíveis, especialmente a nível pulmonar, resultado de infeções de repetição (18). É por isso importante a recolha de uma história clínica detalhada para identificar precocemente uma possível imunodeficiência, e detetar possíveis causas secundárias que possam estar a provocar o quadro sintomático.

Os exames laboratoriais são cruciais para a classificação da imunodeficiência, devendo estes ser adaptados, com base na história clínica e epidemiologia, ao tipo de imunodeficiência mais provável.

Sinais de Alarme de Imunodeficiência Primária

1. Quatro ou mais otites num ano
2. Duas ou mais sinusites infecciosas graves num ano
3. Dois ou mais meses de antibioterapia sem efeito
4. Duas ou mais pneumonias num ano
5. Ganho de peso ou crescimento anormal na infância
6. Abscessos profundos ou em órgãos recorrentes
7. Candidíase oral ou infeção fúngica da pele persistentes
8. Necessidade de antibioterapia intravenosa no tratamento de infeções
9. Duas ou mais infeções graves, incluindo septicemia
10. História familiar de IDP

Tabela 1 - Adaptado de Jeffrey Modell Foundation (19)

Imunodeficiência seletiva de IgM

O DsIgM é definida pela Sociedade Europeia para Imunodeficiências (*European Society for Immunodeficiencies – ESID*) quando é detetado um valor de IgM sérico inferior a dois desvios padrão da normalidade, com valores normais das restantes classes de imunoglobulinas. Esta não deve ser acompanhada de defeitos no funcionamento dos linfócitos T ou respostas anormais da IgG específica à vacinação (Tabela 2) (20).

Critérios de Diagnóstico do DsIgM

IgM inferior a 2 desvios padrão

IgA, IgG e subclasses de IgG com concentrações normais

Linfócitos T qualitativamente e quantitativamente normais

Resposta normal da IgG específica à vacinação

Tabela 2 - Adaptado de *Working Definitions for Clinical Diagnosis* (20)

Epidemiologia

Até à atualidade os estudos realizados para tentar determinar a prevalência do DsIgM não utilizam amostras representativas da população em geral e abrangem um número reduzido de indivíduos, sendo a verdadeira prevalência do DsIgM não conhecida.

Um estudo de saúde comunitária com 3213 indivíduos, realizado nos anos 70 na cidade de Tecumseh, Michigan EUA, revelou uma prevalência de défice isolado de IgM de 1,68%, e 0,03% com níveis séricos indetetáveis (21). Neste estudo apenas foram doseadas as imunoglobulinas, não tendo sido efetuada a restante avaliação do sistema imunológico.

Um estudo retrospectivo com 3000 indivíduos hospitalizados, no qual doenças linfoproliferativas eram um critério de exclusão, evidenciou um défice isolado de IgM em 0,1% (22).

Défice Selectivo de IgM

Noutro estudo retrospectivo de 13700 pacientes de uma clínica de imunologia e alergologia em Filadélfia, Pensilvânia, EUA, refere que num período de quatro anos, com idades entre 18 e 87 anos, a prevalência de indivíduos com um défice isolado de IgM era de 0,26% (23).

Já numa publicação reportada a um estudo retrospectivo com 421 doentes diagnosticados com Imunodeficiências primárias, na Universidade de Ege (Túrcia), reportou uma prevalência de doentes com DsIgM nesta população de 0,5%. Quando incluídos apenas os doentes com o diagnóstico de imunodeficiência não classificada o diagnóstico de DsIgM estava presente em 10% dos indivíduos (24).

Um estudo retrospectivo de 131 crianças com hipogamaglobulinemia, admitidas no departamento de imunologia e alergologia da universidade de Marmara (Túrcia) num período de 16 anos, refere que a prevalência do DsIgM foi de 2,1% (25).

No Teerã, Irão, foi realizado um estudo transversal, realizado com 3436 pessoas saudáveis entre 17 e 72 anos de idade, dadores de sangue, onde foi observado um défice isolado de IgM em 0,37% dos indivíduos (26).

No Hospital Jeroen Bosch na Holanda, durante um período de 11 anos, de 38149 indivíduos admitidos em que foram determinados os níveis séricos de imunoglobulinas, foi reportada uma prevalência de DsIgM de 0,003% em idade pediátrica (6-18 anos) e 0,06% em idade adulta (18-86 anos) (27).

Uma maior prevalência do DsIgM no sexo masculino, num rácio de 1.4/1, já foi reportada. No entanto, o valores de *cut-off* para o défice de IgM não teve em conta o sexo e, em indivíduos saudáveis, a concentração de IgM é mais elevada no sexo feminino (24,25). A maioria dos estudos não sustenta a hipótese que ocorram diferenças significativas entre a prevalência da doença entre os dois sexos.

Etiologia

O DsIgM pode ser classificado quanto à sua etiologia em DsIgM primário, quando o fator desencadeante da doença é, presumivelmente, genético, e DsIgM secundário, quando a diminuição dos valores de IgM são consequência de uma outra patologia de base.

As alterações genéticas ou moleculares responsáveis pelo desenvolvimento do DsIgM primário não são conhecidas em concreto, no entanto foram propostos alguns mecanismos.

Em 1978 Concha *et al.* descreve uma produção normal de IgM quando os linfócitos B de dois doentes com DsIgM estão em meios de cultura com linfócitos T reguladores de indivíduos saudáveis, sugerindo que é uma diminuição da atividade dos linfócitos T reguladores que está na gênese desta imunodeficiência (28). Estudos *in vitro* relatam um aumento da atividade dos linfócitos T supressores sobre todas as células secretoras de imunoglobulinas em indivíduos com DsIgM, sendo a supressão mais pronunciada sobre as células secretoras de IgM (29,30).

Um aumento da atividade dos linfócitos T reguladores CD8⁺ e linfócitos B reguladores *in vitro* foi observado em doentes com DsIgM, sendo que os autores sugerem que o défice de IgM se deve a uma inibição por parte destes sobre as células secretoras de IgM (31). No contexto de Síndrome de Bloom foram observados erros na transcrição do RNAm da IgM em dois irmãos com DsIgM (32). Foi descrita uma diminuição dos níveis dos linfócitos da zona marginal e dos linfócitos B produtores de IgM, com os valores dos linfócitos B *naive* normais, sugerindo uma alteração na diferenciação dos linfócitos como causa do DsIgM (33,34).

Várias publicações relatam que o número de linfócitos B com IgM membranares é igual ao de indivíduos saudáveis (28,29,31,33) mas, apesar de apresentarem valores semelhantes está descrita nestas uma diminuição na concentração de IgM membranares (34).

Há casos clínicos em que o DsIgM ocorre num contexto familiar (1,35) não foi porém proposto qualquer padrão de transmissão. A proporção de casos hereditários é presumida como rara (23) e a prevalência destes em relação a todos os casos de DsIgM não é conhecida.

Défi ce Selectivo de IgM

As causas secundárias são comuns às de outras hipogamaglobulinémias, no entanto, a distinção entre as duas não é clara, pois as causas atribuídas a um DsIgM secundário são por alguns autores consideradas consequência de uma imunodeficiência primária (36–38). Estas podem dever-se a patologias que cursam com perda de proteínas, como no síndrome nefrótico, nas enteropatias perdedoras de proteínas (23,37) ou patologias que cursam com uma diminuição da produção de IgM consequente de disfunções do sistema imunitário, como nas neoplasias hematológicas.

Muitas outras patologias estão descritas como potenciais responsáveis por níveis reduzidos de IgM, sendo assim possíveis causas de DsIgM secundário. Estas são a hipoplasia tímica, agentes imunossupressores, hepatomas, neoplasia do ovário, mielomas (23). Apesar da iatrogenia ser uma causa comum de hipogamaglobulinemia e existirem fármacos associados a diminuição da concentração sérica de IgM, até à data não há casos publicados de DsIgM induzido por fármacos. Estima-se que estas causas secundárias sejam 2,5 a 20 vezes mais prevalente que o DsIgM primário (1,27).

Fisiopatologia

A imunidade inata não parece estar alterada. O número de neutrófilos é semelhante ao de indivíduos saudáveis (30,39,40) assim como o resultado do teste de nitrozaul de tetrazólio. Os processos de quimiotaxia, fagocitose e mobilidade quando avaliadas *in vitro* são também normais (28,41). O DsIgM é acompanhado de níveis normais de C3, C4, C5, CH50 sugerindo que o funcionamento do sistema complemento não está alterado (28).

O número de linfócitos B e T periféricos e a sua função parece ser normal na maioria dos doentes (34) há, no entanto, doentes que apresentam alterações.

A resposta dos anticorpos a antígenos timodependentes, nomeadamente à difteria e tétano, foi estudada num grupo reduzido de doentes e considerada normal (42). Já a resposta dos

Défi ce Selectivo de IgM

anticorpos a antigénios timo-independentes está alterada em 50% dos indivíduos com DsIgM sintomático (38,43), podendo explicar a presença de infeções por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza*.

Relativamente à autoimunidade, o mecanismo que explica o seu desenvolvimento não é conhecido. Uma possível explicação é a relação entre a ausência de IgM e uma tendência aumentada para a produção de autoanticorpos IgG. Pode ainda dever-se à proteína CXCR3, cuja diminuição nos linfócitos T está relacionada com fenómenos de autoimunidade (44) e, nos casos de DsIgM há uma diminuição dos linfócitos B *naive* CXCR3⁺, podendo estar na base do desenvolvimento das doenças autoimunes. Um aumento da proporção dos linfócitos B CD21^{low} foi observado em doentes com DsIgM (31), o que também se verifica em doentes com CVID e doenças autoimunes concomitantemente (45).

In vitro foram observadas alterações na proliferação de células B memória e uma diminuição da sua semi-vida, ao mesmo tempo os níveis de linfócitos secretores eram normais (34). *In vitro* foi também observado que o número total de linfócitos B de indivíduos com DsIgM está dentro dos padrões da normalidade, e que a diferenciação dos linfócitos B *naive* em linfócitos B secretores de IgM, através da ação dos linfócitos T, é semelhante a indivíduos saudáveis. A produção de IgM por parte destas células era inferior à de indivíduos saudáveis, no entanto produziam quantidades normais das restantes imunoglobulinas. Este achado sugere que não há defeitos intrínsecos dos linfócitos B responsáveis pela imunodeficiência.

Clínica

A clínica da imunodeficiência primária de IgM é semelhante à das restantes imunodeficiências primárias, sendo comum a presença de infeções recorrentes, e uma frequência aumentada de doenças alérgicas e autoimunes. No entanto, alguns estudos questionam a relevância clínica desta entidade com base na elevada prevalência de indivíduos

Défice Selectivo de IgM

que apresentam as alterações analíticas do DsIgM mas não apresentam uma clínica de imunodeficiência (26,27).

A manifestação clínica mais frequente nesta patologia é a presença de infecções recorrentes (36), sendo mais frequentes as infecções por agentes bacterianos implicados frequentemente nas infecções do trato respiratório superior (23,36). Os agentes patogénicos mais comumente identificados são o *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Pseudomonas aeruginosa* (38). Na população adulta as infecções do trato respiratório superior podem manifestar até 56% dos casos. São frequentes as rinosinusites agudas recorrentes, sinusite crónica e otite média recorrente. Infecções broncopulmonares também são manifestações importantes nesta faixa etária, com pneumonias em 6-13% e bronquites aguda em 3% (21,35).

As doenças alérgicas coexistem frequentemente com o DsIgM. Nos doentes sintomáticos a percentagem de asma e a rinite alérgica é de 25-33% e é a manifestação mais frequente em indivíduos sem manifestações infecciosas (21,24,35).

Os doentes com DsIgM podem também apresentar diversas manifestações cutâneas, estando descritas associações da imunodeficiência com abscessos profundos da pele, impetigo recorrente, *Molluscum contagiosum* disseminado e epidermodisplasia verruciforme (23,40,41,46).

A coexistência de DsIgM e angioedema idiopático 0,0365% e de DsIgM e anafilaxia idiopática de 0,029%, têm incidências maiores que o espectável se se tratassem de doenças independentes (23).

Vários estudos mostraram uma associação entre o DsIgM e uma maior incidência de doenças autoimunes em 3–14% dos casos (23), mas não há consenso sobre se imunodeficiência é a entidade primária que predispõe ao desenvolvimento de autoimunidade ou se surge como consequência desta (27,37). O mesmo acontece com a doença celíaca, associada a 17% dos

Défice Selectivo de IgM

casos de DsIgM (23), em que o restabelecimento dos níveis de IgM nem sempre ocorre após a evicção do glúten da dieta em alguns doentes (21,44). Também situações do foro oncológico, associadas a 3% dos casos no adulto (23), são considerados por alguns autores como a causa primária que determinou o desenvolvimento da imunodeficiência (27).

Em idade pediátrica as infeções do trato respiratório superior são também a manifestação clínica mais frequente, ocorrendo em cerca de 50% dos casos, mas são as infeções do trato respiratório inferior as de maior prevalência, com pneumonias em 19,6% dos casos e bronquites em 9,8% (47). Também foram observadas doenças gastrointestinais em 13,7%, asma em 7,8%, meningite em 7,8%, e atraso do crescimento em 7,8%(47).

Um estudo em indivíduos saudáveis revelou uma prevalência de 0,37% de DsIgM. Estes indivíduos eram assintomáticos sem história de doenças autoimunes, ou sintomas relacionados, sem infeções recorrentes ou graves, sem história de malignidade ou doenças gastrointestinais (26). Outro estudo em indivíduos com as alterações analíticas compatíveis com DsIgM revelou que 76% destes não apresentavam sintomas relacionados com deficiência de anticorpos (27). No entanto, não houve uma avaliação e acompanhamento a longo prazo dos indivíduos assintomáticos, assim não foi possível determinar se as alterações analíticas não resultaram eventualmente no desenvolvimento de um quadro clínico de imunodeficiência (24,25).

Défice seletivo de IgM e autoimunidade

Existe uma relação conhecida entre as imunodeficiências primárias e a autoimunidade, sendo mais prevalente em deficiências do sistema imunitário humoral (48). Parece também haver uma relação entre a IgM natural e o desenvolvimento de doenças autoimunes (12). Estudos realizados em ratos mutados, que não produziam IgM, revelaram uma maior propensão para o

Défice Selectivo de IgM

desenvolvimento de autoanticorpos IgG (20,46) e uma progressão mais rápida de lúpus eritematoso sistémico e glomerulonefrites (22).

No caso do DsIgM, a escassez de estudos longitudinais não permite que haja um consenso sobre se a doença autoimune é a causa ou uma consequência do défice de IgM (25,47). No entanto, foi publicado em 2007 um caso clínico que descreve um doente, diagnosticado com DsIgM, que posteriormente desenvolve glomerulonefrite autoimune (37).

Um estudo transversal com 36 indivíduos com DsIgM sintomática descreve a presença de autoanticorpos tiroideus em 19 dos doentes, havendo manifestação de doença tiroideia em 2 destes. Os anticorpos anti-nucleares são positivos em 12,5% destes doentes, sendo a sua relevância na clínica incerta, e um indivíduo com espondilite anquilosante (23). A incidência de patologias autoimunes em idade pediátrica é menor. Em idade pediátrica parece ser menos prevalente a concomitância de patologias autoimunes e DsIgM. Em idade pediátrica a presença de doenças autoimunes é inferior de apenas 3,9% (47).

Revisões da literatura revelam uma prevalência de autoimunidade em 14% dos indivíduos sintomáticos. As doenças autoimunes descritas em associação com o DsIgM são o Lúpus Eritematoso Sistémico, a artrite reumatoide, a tiroidite de Hashimoto, a anemia hemolítica autoimune, vitiligo, a poliomiosite, a glomerulonefrite autoimune e a trombocitopenia imune primária.

Défice seletivo de IgM e atopia

As manifestações atópicas são muito prevalentes nos indivíduos com DsIgM, sendo a manifestação mais comum numa população iraniana de indivíduos saudáveis (26) e a segunda mais comum nos indivíduos sintomáticos (23,36,47). Dada a elevada prevalência da atopia na população, podendo comprometer 12-38,6% de dos indivíduos, a associação entre estas patologias é incerta (26).

Défice Selectivo de IgM

As bases moleculares que explicariam a relação entre o DsIgM e a atopia não são conhecida (26,36). No DsIgM estão relatados vários casos em que o défice de IgM está associado a um aumento da IgE sérica, um achado comum em indivíduos que sofrem de doenças alérgicas, mas não foi observada nenhuma correlação com estes níveis elevados e a presença de sintomas da doença alérgica ou atopia (23,26,36,47).

A asma e a rinite alérgica estão presentes em 25-33% dos indivíduos sintomáticos sendo a segunda manifestação mais comum nestes doentes (23,36), sendo a patologia mais comum em indivíduos saudáveis (26)

Défice Seletivo de IgM e doença oncológica

As doenças linfoproliferativas são uma causa secundária de imunodeficiência, no entanto, as IDP's são também um fator de risco no desenvolvimento de neoplasias, particularmente de linfomas, quando comparados com controlos saudáveis.

No DsIgM esta relação ainda não está comprovada, havendo alguns casos clínicos que descrevem a coexistência da imunodeficiência e neoplasias. Estas incluem o sarcoma de células claras (50), doenças linfoproliferativas (51,52) e carcinoma hepatocelular(53). Estudos com amostras maiores não sugerem que o DsIgM primário esteja associado a uma maior incidência de neoplasias.

Enquadramento Diagnóstico

O DsIgM é um diagnóstico de exclusão e não existem critérios consensuais para o seu diagnóstico. Segundo a ESID, os critérios clínicos para um diagnóstico provável são infeções recorrentes ou invasivas, maioritariamente bacterianas, níveis baixos de IgM com IgG total, subclasses de IgG e IgA normais, uma resposta dos IgG específicos normal à vacinação e a exclusão de defeitos das células T. Quando estes não são cumpridos na sua totalidade, e

Défice Selectivo de IgM

excluídas outras imunodeficiências primárias, teremos o diagnóstico de *unclassified antibody deficiency*. Deste modo, podemos considerar como um défice objetivo para valores inferiores a 10-15 mg/dl nas crianças (5) e inferiores a 20-30mg/dl no adulto (4).

Como a principal causa de défices de anticorpos é secundária, é importante excluir a presença de patologias que cursam com défices de IgM. Será importante a realização de uma história clínica e um exame objetivo minucioso e direcionado para estas, procurando por sinais ou sintomas relacionados com doenças linfoproliferativas, antecedentes medicamentosos de agentes imunossupressores ou quimioterápicos, a presença de edema ou diarreia e realizar exames complementares de diagnóstico de acordo com o quadro clínico em particular (54).

O hemograma com leucograma e contagem de plaquetas, permitem detetar alterações quantitativas das diferentes linhas hematopoiéticas, que estão presentes em várias IDP's.

Na suspeita de imunodeficiência do sistema imunitário humoral é necessário proceder ao doseamento dos níveis séricos das diferentes classes de imunoglobulinas, IgA, IgM e IgG e determinar as subclasses de IgG. Pode ainda ser útil o doseamento das isohemaglutininas anti-A e anti-B, se o indivíduo não tiver o grupo sanguíneo AB. Como a resposta contra os antígenos A e B é predominantemente mediada pela IgM, uma resposta baixa ou ausente é sugestiva de uma IgM sérica baixa.

Após a deteção do défice de IgM e da exclusão de causas secundárias de imunodeficiência, é necessário excluir outras imunodeficiências primárias que cursem com uma redução de IgM. Através de técnicas de citometria de fluxo é possível quantificar as diferentes subpopulações de linfócitos B, T e NK, de modo a detetar alterações não observadas no hemograma. Será ainda muito útil a avaliação da resposta do doente à vacina do tétano ou à vacinação pneumocócica não conjugada, que deve ser normal, tal como sustentado pela ESID.

Tratamento

Foram descritas diferentes abordagens para o tratamento das infeções decorrentes desta imunodeficiência.

Em casos de menor gravidade a utilização de antibioterapia convencional, sem necessidade de uso de antibioterapia profilática, é suficiente para o tratamento e controlo das infeções (23,47).

O uso de antibioterapia profilática é a base do tratamento do outros défi ces imunes de anticorpos, deverá ser considerada quando, mesmo com a antibioterapia adequada nas infeções bacterianas agudas, há mais de 3 infeções por ano ou uma infeção muito grave (55). Em caso de persistência de infeções graves apesar da profilaxia com antibióticos, poder-se-á considerar o seu uso em conjunto com imunoglobulina intravenosa (13).

Não há trabalhos publicados sobre a eficácia de regimes específicos de antibioterapia profilática a utilizar nos doentes com IDA's, a maioria dos protocolos existentes utiliza informação relativa a publicações sobre o tratamento de indivíduos imunocompetentes que sofrem de otite média recorrente. A profilaxia deverá ser instituída quando o doente sofre mais de 3 infeções por ano ou após uma infeção muito grave (55). Os antibióticos utilizados normalmente são a amoxicilina, o cotrimoxazol ou a azitromicina (Tabela 3)

Esquemas terapêuticos para a profilaxia das infeções respiratórias nas IDP's

Antibiótico	Regime para Crianças	Regime para adultos
Amoxicilina (+ ácido Clavulânico se necessário)	10-20mg/kg/dia	500-1000mg/dia
Trimetoprim/Sulfametoxazole	5mg/Kg/dia	160mg/dia
Azitromicina	10mg/Kg/semana	500mg/semana

Tabela 3 - Adaptado de Kuruvilla et al. (55)

Défice Selectivo de IgM

A educação sobre a doença é um aspeto importante no tratamento, alertando para a necessidade de recorrer aos serviços médicos quando surge febre ou quadros infecciosos arrastados.

A terapêutica com imunoglobulina intravenosa, parte integral no tratamento de outras imunodeficiências seletivas de anticorpos, é uma opção a considerar quando as restantes opções terapêuticas não são eficazes no controlo das infeções. Apesar das baixas concentrações de IgM nos preparados disponíveis atualmente, a sua eficácia foi demonstrada em quadros infecciosos agudos e graves (36,47,56). O sucesso desta terapêutica poderá estar relacionado com o atraso da indução de IgG que se verifica no défice de IgM, que será compensado pela administração de IgG (10).

Vacinação

Um aspeto importante na prevenção das doenças infecciosas nos indivíduos com IDP's é a vacinação. No entanto, as vacinas que usam micro-organismos vivos atenuados estão contraindicadas nas IDP's mais graves, particularmente quando estão implicadas alterações da função da célula T.

Relativamente às imunodeficiências de linfócitos B e às imunodeficiências de anticorpos, está contraindicada a administração da vacina contra a febre amarela e a vacina oral da poliomielite. Em Portugal nenhuma destas está incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV), devendo este ser cumprido da mesma forma que em indivíduos saudáveis.

As vacinas extra PNV recomendadas são a vacina pneumocócica conjugada, devido à existência de casos de resposta ineficaz à pneumocócica polisacarídica, tendo a sua eficácia na redução das infeções no DsIgM sido demonstrada (35, 44). A vacina contra o *influenza* consta também nas recomendações da *International Patient Organizations for Primary Immunodeficiencies*, a ser iniciada após os 6 meses de idade e readministrada anualmente.

Prognóstico e Qualidade de Vida

Os estudos que existem sobre a doença não permitem traçar generalizações sobre o significado prognóstico da doença. Quando sintomáticas as infecções parecem ser facilmente controladas recorrendo à antibioterapia convencional (23), não constituindo um perigo para a vida dos doentes. Quando as infecções são recorrentes, a profilaxia antibiótica é opção eficaz na maioria dos casos, reduzindo o impacto que têm no dia a dia do doente. Na literatura disponível raramente os doentes com DsIgM são acometidos de infecções graves que cursão com sequelas ou morte.

As infecções crónicas ou recorrentes nas imunodeficiências de anticorpos estão associadas ao desenvolvimento de complicações crónicas, descritas na Tabela 4, sendo estas mais frequentes quando há atrasos do diagnóstico. Como tal, o prognóstico dos doentes com imunodeficiências de anticorpos parece estar intimamente relacionada com o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, que resulta em menos complicações e melhor qualidade de vida. Apresentações clínicas mais graves estão associadas a menor qualidade de vida, sendo que esta diferença mantém-se a longo prazo, apesar do tratamento adequado (57).

Complicações crônicas não infecciosas associadas a défi ce de anticorpos.

Respiratórias	Bronquiectasias
	Espessamento da parede brônquica
Gastrointestinais	Diarreia crônica
	Atrofia gástrica
	Doença inflamatória intestinal
Hepáticas	Hepatomegalia
	Cirrose biliar primária
	Colangite esclerosante
Hematológicas	Neutropenia
	Trombocitopenia imune primária
	Anemia hemolítica autoimune
Neoplasias	Linfomas
	Neoplasias epiteliais
Reumatológicas	Artrite não-específica
	Doenças do tecido conjuntivo
Cutâneas	Granulomatose

Tabela 4 - Adaptado de Herriot, R et al. (11)

Caso Clínico

Em junho de 2001 M. A. F. A. S., um doente do sexo masculino de 29 anos, apresenta-se em consulta com um quadro de rinite e asma de longa evolução, apenas sintomático durante o período da primavera. Nos testes cutâneos por *prick* a aeroalergénios observou-se positividade a pó l ens de gramíneas e foi prescrita terapêutica inalada brônquica com salmeterol/fluticasona 50/250mg 2id, montelucaste oral 10mg 1id, mometasona nasal 50mg 2id e cetirizina oral 10mg em SOS.

O doente recorreu a uma segunda consulta em julho de 2014 por agravamento da sintomatologia respiratória em cada época polínica, tendo o doente informado que apenas cumpria a medicação nos períodos de maior exarcebação sintomatológica. Ao exame objetivo apresentava broncoespasmo arrastado e roncos e sibilos bilaterais, sendo por isso prescrita corticoterapia sistémica e reforçada a indicação de manter o plano terapêutico de 2001. Nesta data o doente descreve antecedente de psoríase com evolução de 2 anos, com queixas cutâneas localizadas nos joelhos e cotovelos, para o qual se encontrava medicado com beclometasona em pomada 2id nos períodos de exarcebação e um emoliente cutâneo diário.

Numa terceira consulta que ocorreu a 30 de novembro de 2016 apresentava-se com quadro de foliculite na face e pescoço associado a lesões impetiginadas. Descreveu episódios agudos recorrentes com início em 2016 que controlava com ácido fusídico em creme 3id. Nos intervalos das crises mantinha lesões *minor* de eczema, com pequenas áreas de descamação e micro lesões pustulares perifoliculares. Não apresentava lesões compatíveis com psoríase da face e/ou craneo-cervicais e as lesões nos joelhos e cotovelos estavam em período de estabilização. Negou queixas respiratórias ou articulares, clínica de infeções recorrentes noutros órgãos ou sistemas para além das descritas, outras co-morbilidades ou medicação regular.

Défice Selectivo de IgM

No hemograma com leucograma não foram observadas alterações em nenhuma das linhas hematopoiéticas. Através de técnicas de nefelometria foram doseados os valores das diferentes classes e subclasses de imunoglobulinas, das suas cadeias leves e pesadas e dos componentes C3 e C4 do complemento. Os resultados demonstraram uma diminuição da concentração de IgM, estando os restantes parâmetros dentro dos valores de referência (Tabela 5 e 6).

Imunoglobulinas	Resultados	Valores de Referência
IgG	13,30g/L	7,0 – 16,0
IgG1	7,80g/L	4,05 – 10,11
IgG2	3,44g/L	1,69 – 10,11
IgG3	0,59g/L	0,11 – 0,85
IgG4	1,07g/L	0,03 – 2,01
IgA	1,69g/L	0,70 – 4,00
IgM	<0,17g/L	0,40 – 2,30
IgM baixa concentração	0,11g/L	
Cadeias leves κ	9,79g/L	6,66 – 14,65
Cadeias leves λ	5,23g/L	2,99 – 6,99
Relação κ/λ	1,87	1,35 – 2,65
IgA1	1,550g/L	0,50 – 3,14
IgA2	0,259	0,097 – 1,56

Tabela 5 – Doseamento das imunoglobulinas do doente M. A. F. A. S.

Complemento	Resultados	Valores de Referência
Complemento C3	1,51g/L	0,90 – 1,80
Complemento C4	0,22g/L	0,10 – 0,40

Tabela 6 – Doseamento dos componentes do complemento de M. A. F. A. S.

Défice Selectivo de IgM

Através de técnicas de imunofixação não se observaram componentes monoclonais das cadeias pesadas γ , α e μ ou das cadeias leves κ e λ .

Foi ainda realizada uma citometria de fluxo do sangue periférico que revelou um aumento da proporção dos plasmoblastos que expressam IgA e uma diminuição dos plasmablastos que expressam IgM. As células B memória tinham uma distribuição normal por IgA, IgG e IgM e as células T apresentavam uma distribuição normal pelos seus diferentes compartimentos funcionais.

Posteriormente foi instituída terapêutica com mupirocina 20mg/g em pomada 3id durante 6 dias e cloro-hexidina + hexamidina + clorocresol, 1 mg/ml + 1 mg/ml + 3 mg/ml em líquido para lavagem preventiva do rosto.

A clínica de infeções recorrentes em conjunto com o défice isolado de IgM é extremamente sugestivo de que este se trate de um caso de DsIgM. Tendo em conta a maior prevalência de doenças alérgicas e doenças autoimunes em indivíduos com DsIgM, podemos considerar que os antecedentes de asma, rinite e psoríase e ainda a positividade a gramíneas no teste de *prick* como fatores que contribuem para esta hipótese de diagnóstico. A ausência de alterações quantitativas ou funcionais das células T ou das restantes classes de imunoglobulinas sugere que o défice de IgM seja a única alteração do sistema imunitário e este caso se trate de um verdadeiro DsIgM e não de uma outra IDP que curse com uma redução da concentração de IgM.

Neste caso é importante informar o doente em relação à maior suscetibilidade que tem em vir a desenvolver infeções, de modo a tratar adequadamente eventuais manifestações infecciosas.

Em relação ao caso atual, dada a recorrência das infeções apesar do tratamento com ácido fusídico em períodos de agudização, é apropriada a introdução de medidas profiláticas. Como se tratam de infeções de menor gravidade, para reduzir o risco de futuras infeções, o tratamento com uma solução de lavagem é uma opção adequada no tratamento do doente e,

Défice Selectivo de IgM

para o tratamento dos episódios infecciosos um ciclo de mupirocina. Sendo o *Staphylococcus aureus* o agente etiológico mais comum na foliculite recorrente, a mupirocina representa uma primeira opção terapêutica para reduzir riscos de resistência a antibióticos com maior eletividade, tanto mais porque será previsível múltiplos outros processos infecciosos ao longo da vida deste doente

O caso apresentado apresenta uma clínica infecciosa de pouca gravidade que responde ao tratamento antibiótico, como se verifica na maioria dos casos publicados até à data. Se as medidas preventivas e o tratamento antibiótico nas eventuais recorrências da foliculite forem seguidas, é de esperar uma boa evolução deste doente, com diminuição da frequência das infeções e sem grande compromisso da sua qualidade de vida.

Discussão

A SIgMD foi descrita pela primeira vez em 1967 contudo, a sua existência como imunodeficiência primária não tem sido alvo de grande interesse pela comunidade médica, parecendo uma IDP órfã. Este é um grupo de doenças em que decorre um grande período de tempo entre as primeiras manifestações clínicas e o diagnóstico, é então importante a sensibilização dos clínicos sobre esta entidade clínica de maneira a permitir diagnósticos mais precoces com melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Apesar de existirem critérios de diagnóstico estabelecidos pela ESID, há casos clínicos publicados que não os cumprem. Considera-se de enorme relevância que sejam uniformizados os critérios de diagnóstico do DsIgM, sendo também necessária a distinção clara entre o DsIgM primário e secundário.

A prevalência do DsIgM tem sido alvo de vários estudos, no entanto, devido ao número reduzido e ao tipo de amostras estudadas, decorrentes da raridade da doença, os resultados destes são pouco consistentes. Levanta-se a necessidade de realizar estudos populacionais mais alargados, de modo a determinar a verdadeira prevalência desta imunodeficiência.

As manifestações clínicas que predominam nesta doença são semelhantes às restantes imunodeficiências seletivas de anticorpos, dominadas por infeções recorrentes principalmente sino-pulmonares. Para além destas foi reportada uma grande variedade de associações entre níveis reduzidos de IgM e várias patologias, mas são necessárias casuísticas mais alargadas para distinguir quais estão verdadeiramente associadas a estas alterações.

Indivíduos assintomáticos com DsIgM parecem constituir uma percentagem significativa desta população. É importante realizar estudos com o intuito de determinar a sua prevalência para perceber qual a verdadeira relevância que a diminuição da IgM tem para a clínica dos doentes.

Défice Selectivo de IgM

As estratégias de tratamento empregues parecem ser eficazes no tratamento e prevenção de complicações, no entanto a abordagem a ser utilizada baseia-se no tratamento de outras imunodeficiências primárias de anticorpos. Poderá ser relevante a realização de estudos sobre o tratamento da doença, tendo em conta a fisiopatologia da mesma.

Em geral a doença parece ter um bom prognóstico, sendo raras as infeções e sequelas graves, no entanto isto não pode ser afirmado com certeza, pela limitação das amostras publicadas.

Saliento a necessidade de sensibilizar a comunidade médica para a existência desta doença, facilitando diagnósticos precoces, com o intuito de minimizar as possíveis complicações decorrentes da clínica infecciosa recorrente e aumentar a qualidade de vida dos indivíduos com DsIgM.

Considero ainda pertinente a realização de estudos, com um maior número de casos analisados, que utilizem definições padronizadas da doença. A obtenção dos dados que, até à data, são incertos e inconsistentes, irão permitir sistematizar a abordagem destes doentes.

Referências Bibliográficas

1. Hobbs JR, Milner RDG, Watt PJ. Gamma-M Deficiency Predisposing to Meningococcal Septicaemia. *Br Med J.* 1967;4:583–6.
2. Klimovich VB. IgM and its receptors: Structural and functional aspects. *Biochem.* 2011;76(5):534–49.
3. Brezski RJ, Monroe JG. Multichain Immune Recognition Receptor Signaling - B-Cell Receptor [e-book]. 1st ed. Springer; 2008 [cited 2018 Mar]. Available from: SpringerLink eBook collection
4. Gonzalez-Quintela A, Alende R, Gude F, et al. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin Exp Immunol.* 2008;151(1):42–50.
5. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr.* 2005;48(1):19–24.
6. Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. B-1 B Cell Development in the Fetus and Adult. *Immunity* 2015;25(8):713–24.
7. Klasse PJ. Neutralization of Virus Infectivity by Antibodies: Old Problems in New Perspectives. *Adv Biol.* 2014;2014:1–24.
8. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):479–92.
9. Boes M, Prodeus a P, Schmidt T, Carroll MC, Chen J. A critical role of natural immunoglobulin M in immediate defense against systemic bacterial infection. *J Exp Med.* 1998;188(12):2381–6.
10. Baumgarth N, Herman OC, Jager GC, et al. B-1 and B-2 cell-derived immunoglobulin

- M antibodies are nonredundant components of the protective response to influenza virus infection. *J Exp Med.* 2000;192(2):271–80.
11. Shaw PX, Hörkkö S, Chang MK, et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest.* 2000;105(12):1731–40.
 12. Boes M. Role of natural and immune IgM antibodies in immune responses. *Mol Immunol.* 2001;37(18):1141–9.
 13. Herriot R, Sewell WAC. Antibody deficiency. *J Clin Pathol.* 2008;61(9):994–1000.
 14. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, et al. Primary vs. secondary antibody deficiency: Clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. *PLoS One.* 2014;9(6).
 15. Duraisingham SS, Buckland MS, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Secondary antibody deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(5):583–91.
 16. Mahlaoui N, Gathmann B, Kindle G, Ehl S. Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *Rare Dis orphan drugs An Int J Public Heal.* 2014;1(4):25–7.
 17. Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: A systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(3):410–23.
 18. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol.* 2005;58(5):546–7.
 19. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency [Internet]. Foundation Jeffrey Modell Medical Advisory Board. 2016. Available from: <http://downloads.info4pi.org/pdfs/10-Warning-Signs.pdf>
 20. Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID [Internet]. ESID Registry. 2017. p.

23. Available from: https://esid.org/content/.../ESIDRegistry_ClinicalCriteria2014.pdf
21. Cassidy JT, Nordby GL. Human serum immunoglobulin concentrations: Prevalence of immunoglobulin deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55(1):35–48.
22. Boes M, Schmidt T, Linkemann K, et al. Accelerated development of IgG autoantibodies and autoimmune disease in the absence of secreted IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(3):1184–9.
23. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, et al. Selective IgM immunodeficiency: Retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2006;97(6):717–30.
24. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):693–8.
25. Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, et al. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: Immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol.* 2010;137(3):374–83.
26. Entezari N, Adab Z, Zeydi M, et al. The prevalence of Selective Immunoglobulin M Deficiency (SIgMD) in Iranian volunteer blood donors. *Hum Immunol.* 2016 Jan;77(1):7–11.
27. Janssen LMA, Macken T, Creemers MCW, et al. Truly selective primary IgM deficiency is probably very rare. *Clin Exp Immunol.* 2018;191(2):203–11.
28. Concha EGD La, Garcia-rodriguez MC, Zabay JM, et al. Functional assessment of T and B lymphocytes in patients with selective IgM deficiency Selective IgM deficiency. *Clin exp immunol.* 1982; 49:670–6.
29. Ohno T, Inaba M, Kuribayashi K, et al. Selective IgM deficiency in adults: phenotypically and functionally altered profiles of peripheral blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol.* 1987;68(3):630–7.

30. Inoue T, Okumura Y, Shirahama M, et al. Selective partial IgM deficiency: Functional assessment of T and B lymphocytes in vitro. *J Clin Immunol.* 1986;6(2):130–5.
31. Louis AG, Agrawal S, Gupta S. Analysis of subsets of B cells, Breg, CD4Treg and CD8Treg cells in adult patients with primary selective IgM deficiency. *Am J Clin Exp Immunol.* 2016;5(1):21–32.
32. Kondo N, Ozawa T, Kato Y, et al. Reduced secreted p mRNA synthesis in selective IgM deficiency of Bloom's syndrome. *Clin exp immunol.* 1992;88:35–40.
33. Yamasaki T. Selective IgM Deficiency: Functional Assessment of Peripheral Blood Lymphocytes in Vitro. *Intern Med.* 1992;31(7):886-70.
34. Mensen A, Krause T, Hanitsch LG, et al. Altered B-cell subsets and functional B-cell defects in selective IgM deficiency. *Clin Immunol.* 2015;161(2):96–102.
35. Jones DM, Tobin BM, Butterworth A. Three cases of meningococcal infection in a family, associated with a deficient immune response. *Arch Dis Child.* 1973;48(9) :742–3.
36. Louis AG, Gupta S. Primary selective IgM deficiency: an ignored immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014 Apr 12;46(2):104–11.
37. Antar M, Lamarche J, Peguero A, Reiss A, Cole S. A case of selective immunoglobulin M deficiency and autoimmune glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2008;12(4):300–4.
38. Gupta S, Gupta A. Selective IgM deficiency - An underestimated primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2017;8(SEP):1–7.
39. Ideura G, Agematsu K, Komatsu Y, et al. Selective IgM deficiency accompanied with IgG4 deficiency, dermal complications and a bronchial polyp. *Allergol Int.* 2008;57(1):99–105.
40. Belgemen T, Suskan E, Dogu F, Ikinciogullari A. Selective immunoglobulin M

- deficiency presenting with recurrent impetigo: A case report and review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(3):283–8.
41. Mayumi M, Yamaoka K, Tsutsu T, et al. Selective immunoglobulin M deficiency associated with disseminated molluscum contagiosum. *Eur J Pediatr.* 1986; 1-2(145):99–103.
 42. Al-Herz W, McGeady SJ, Gripp KW. 22q11.2 deletion syndrome and selective igm deficiency: An association of a common chromosomal abnormality with a rare immunodeficiency. *Am J Med Genet.* 2004;127A(1):99–100.
 43. Agarwal A, Sharma S, Airun M. Symptomatic Primary Selective IgM Immunodeficiency - B Lymphoid Cell Defect in Adult Man with Secondary HLH Syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2016;64(7):91–3.
 44. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2014;13(3):272–80.
 45. Arumugakani G, Wood PMD, Carter CRD. Frequency of Treg Cells Is Reduced in CVID Patients with Autoimmunity and Splenomegaly and Is Associated with Expanded CD21 lo B Lymphocytes. *J Clin Immunol.* 2010;30(2):292–300.
 46. Iraj F, Faghihi G. Epidermodysplasia verruciformis: Association with isolated IgM deficiency and response to treatment with acitretin. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(1):41–3.
 47. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, et al. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:1–10.
 48. Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2003;2(March):364–9.
 49. Ehrenstein MR, Cook HT, Neuberger MS. Deficiency in Serum Immunoglobulin (Ig) M Predisposes to Development of IgG Autoantibodies. *J Exp Med.* 2000;191(7):1253–

- 7.
50. Vogelzang N, Corwin H, Finlay J, et al. Clear cell sarcoma and selective IgM deficiency: a case report. *Cancer*. 1982;49(2):234-8
51. Saini S, Dettore A, Bhambhani K, Buck S, Poulik J, Savaşan S. Selective IgM Deficiency in CD30+ Cutaneous Lymphoproliferative Disorder. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(4):156–9.
52. Takenaka JT, Nakamine H, Nishihara T, et al. Prolymphocytic leukemia with IgM hypogammaglobulinemia. *Am J Clin Pathol*. 1983. 80 237–42.
53. Arahata M, Tajiri K, Nomoto K, et al. A Novel Type of Selective Immunoglobulin M Deficiency in a Patient with Autoimmune Liver Cirrhosis with Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Int Arch Allergy* 2012;161(1)91-96
54. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin Med (Northfield Il)*. 2016;16(6):571–6.
55. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):573–82.
56. Patel SS, Fergeson JE, Glaum MC, Lockey RF. Symptomatic Primary Selective Immunoglobulin M Deficiency with Nonprotective Pneumococcal Titers Responsive to Subcutaneous Immunoglobulin Treatment. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(2):138–40.
57. Aghamohammadi a, Montazeri a, Abolhassani H, et al. Health-related quality of life in primary antibody deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2011;10(1):47–51.