



## CARTAS AO EDITOR

### Atypical manifestations of Epstein-Barr virus: red alert for primary immunodeficiencies<sup>☆</sup>



### Manifestações atípicas do vírus de Epstein-Barr: alerta vermelho para imunodeficiências primárias

Caro Editor,

O Jornal de Pediatria publicou um artigo de revisão moderno intitulado “Manifestações atípicas do vírus de Epstein-Barr em crianças: um desafio diagnóstico”.<sup>1</sup> Os autores fizeram uma revisão da literatura que incluiu as publicações dos últimos 30 anos a respeito de manifestações atípicas associadas à infecção por vírus de Epstein-Barr (VEB). Contudo, gostaria de acrescentar a essa revisão um ponto de vista particularmente importante relacionado a infecções por VEB atípicas.

O VEB é um herpesvírus gama-1 restrito a hospedeiros primatas, caracterizado por sua persistência no sistema linfóide B e sua capacidade de fazer com que as células B cresçam e coordenem a expressão de genes de ciclo latente.<sup>2</sup> A maior quantidade de pessoas infectadas por VEB é assintomática ou apresenta síndrome de mononucleose infecciosa com curso benigno, principalmente adolescentes e adultos jovens.<sup>2,3</sup> Em uma condição regular, o VEB infecta as células B e o sistema imunológico controla o vírus com o uso de um mecanismo complexo que envolve as células NK, iNKT, CD4 e CD8. As alterações genéticas que levam ao comprometimento funcional das células NK ou T podem gerar uma falha nos mecanismos de controle do VEB.<sup>3</sup>

As imunodeficiências primárias (IDPs) são um grupo de diferentes doenças que causam alteração no desenvolvimento e/ou na função do sistema imunológico e levam a uma maior susceptibilidade a infecções e, em alguns casos, a maior incidência de autoimunidade e neoplasias. A maior parte dos casos de IDPs trata-se de doenças genéticas que seguem simples padrões de herança mendeliana, ao passo

que alguns outros são considerados doenças complexas.<sup>4,5</sup> O avanço nas abordagens genéticas nos últimos anos aumentou o ritmo em que os genes causadores são descobertos para IDPs.<sup>5</sup>

Recentemente, Palendira e Rickson prepararam, em um método simples e didático, grupos para explicar a susceptibilidade a infecções por VEB em pacientes com IDPs: 1) IDPs seletivamente suscetíveis ao VEB, 2) IDPs com susceptibilidade mais ampla ao vírus, porém doença por VEB frequente, 3) IDPs geralmente suscetíveis a infecções virais e não virais e 4) IDPs com susceptibilidade inerente a linfoma.<sup>2</sup>

O Grupo 1 inclui doenças linfoproliferativas tipo 1 ligadas ao cromossomo X causadas por mutações genéticas SH2D1A e tipo 2, associadas a mutações genéticas XIAP. Em ambas as doenças os pacientes podem apresentar mononucleose infecciosa grave e a doença aguda pode resultar em uma tempestade de citocinas que levam a ativação macrófágica e linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH).<sup>2,4</sup> Em outra revisão, os autores acrescentaram três outras IDPs a esse grupo, incluindo mutações nos genes PRF1 (deficiência de perforina, herança autossômica recessiva [AR]), STXBP2 (deficiência no Munc18-2, AR) e UNC13D (deficiência no Munc13-4, AR) também associada a HLH e ao desenvolvimento de doença por VEB grave e crônica.<sup>6</sup>

O Grupo 2 contém IDP causada por mutações nos genes CD27 (deficiência no CD27, AR), MAGT1 (síndrome de XMEN, ligada ao cromossomo X), ITK (deficiência no ITK, AR), CORO1A (deficiência no Coronin-1A, AR), FCGR3 (deficiência no CD16, AR) e MCM4 (deficiência no MCM4, AR).<sup>2</sup> As doenças nesse grupo mostraram um aumento na susceptibilidade não apenas para VEB, mas também para outra família de herpesvírus, em alguns casos para HPV.<sup>4</sup>

O Grupo 3 tem certa IDP complexa com diferente tipo de predisposições a vários microrganismos, inclusive infecções por VEB. As IDPs incluídas nesse grupo são resultado de mutações nos genes PIK3CD (Síndrome Delta Ativada pela Proteína Quinase PI3, autossômica dominante [AD]), STK4 (deficiência no MST1, AR), ZAP70 (deficiência no Zap-70, AR), CTPS1 (deficiência no CTPS1, AR), CARD11 (deficiência no CTPS1, AR), LRBA (deficiência no LRBA, AR), GATA2 (síndrome de MonoMAC ou deficiência no GATA2, AD), LYST (síndrome de Chediak-Higashi, AR) e mutações hipomórficas na proteína ARTEMIS ou na ligase IV do DNA, ambas associadas à síndrome de Omenn.<sup>2,4,6</sup>

O Grupo 4 de IDPs apresenta diferentes níveis de deficiência no sistema imunológico, que também estão associados a aumento da incidência de câncer e envolvimento

DOIs se referem aos artigos:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmedp.2016.01.007>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.05.002>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Segundo GR. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus: red alert for primary immunodeficiencies. J Pediatr (Rio J). 2016;92:539–40.

de VEB em alguns desses tumores, principalmente linfomas. Esse grupo inclui IDPs com mutações em genes WAS (síndrome de Wiskott-Aldrich, ligada ao cromossomo X), ATM (síndrome de Ataxia Telangiectasia, AR) e TNFRSF6 (ALPS-FAS, AD e AR).<sup>2,4,6</sup>

A mensagem para todos os pediatras é considerar o VEB como um agente causador em quadros clínicos semelhantes descritos por Bolis et al. Além do comprometimento do sistema imunológico associado ao tratamento de várias doenças, também temos de considerar essas situações um alerta vermelho para imunodeficiências primárias em pacientes pediátricos. Reconhecer as IDPs pode ser essencial para atingir um melhor manejo em pacientes com infecções atípicas por VEB.

## Financiamento

CHILDREN Iniciativa para Pesquisa em Imunodeficiências Primárias da Fundação Jeffrey Modell, bolsista de pós-doutorado no exterior da Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

## Conflitos de interesses

O autor declara não haver conflitos de interesses.

## Referências

1. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsabouri S. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:113–21.
2. Palendira U, Rickinson AB. Primary immunodeficiencies and the control of Epstein-Barr virus infection. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1356:22–44.
3. Moss DJ, Lutzky VP. EBV-specific immune response: early research and personal reminiscences. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390:23–42.
4. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35:696–726.
5. Fodil N, Langlais D, Gros P. Primary immunodeficiencies and inflammatory disease: a growing genetic intersection. *Trends Immunol*. 2016;37:126–40.
6. Cohen JL. Primary immunodeficiencies associated with EBV disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390:241–65.

Gesmar R.S. Segundo

*Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Departamento de Pediatria, Uberlândia, MG, Brasil*

*E-mail: gesmar@famed.ufu.br*

## Authors' reply: Atypical manifestations of Epstein-Barr virus: red alert for primary immunodeficiencies<sup>☆</sup>



## Resposta dos autores: manifestações atípicas do vírus de Epstein-Barr: alerta vermelho para imunodeficiências primárias

*Caro Editor,*

A imunodeficiência primária (IDP) em humanos é conhecida como uma doença em que as mutações em genes de um único sistema imunológico predispõem as pessoas a certos agentes infecciosos. O herpesvírus humano é um desafio de competência imune, pois grande parte desses agentes é disseminada na população, são comumente adquiridos de forma silenciosa ou com sintomas leves na infância e, então, carregados durante a vida como infecções latentes assintomáticas. Os pacientes com IDP são, portanto, propensos à exposição a esses vírus de forma relativamente precoce na vida e terão de lidar com a infecção primária e com um desafio persistente.<sup>1</sup> Para pessoas que são imunocompro-

tidas, devido a uma imunodeficiência genética ou à terapia medicamentosa com imunossupressor, as infecções virais poderão resultar em complicações graves e até uma doença fatal.<sup>2</sup>

A IDP é considerada uma doença rara com uma incidência geral de 4,6 casos de IDPs por 100.000 pessoas/ano nos últimos 35 anos.<sup>3</sup> Contudo, nem a incidência real nem a prevalência real da IDP são conhecidas. Considerando que há estimativas desses parâmetros de estudos geograficamente limitados, essas estimativas tiveram como base apenas casos diagnosticados. Portanto, a IDP pode ser muito mais comum do que o estimado anteriormente. As pesquisas sugerem taxas de prevalência para IDP diagnosticada em de 1 em 2.000 crianças, 1 em 1.200 em todas as pessoas e 1 em 600 famílias.<sup>4</sup>

As mutações genéticas específicas em pacientes com IDP são responsáveis pela susceptibilidade às infecções por vírus de Epstein-Barr (VEB), conforme destacado na carta ao editor do *Jornal de Pediatria* intitulada "Manifestações atípicas do vírus de Epstein-Barr: alerta vermelho para imunodeficiências primárias". Apesar de as IDPs e as complicações atípicas da infecção por VEB não serem muito comuns, os pediatras devem de fato correlacionar essas duas condições conforme mencionado na carta anterior, pois o VEB infecta mais de 95% da população adulta em todo o mundo.<sup>5</sup> A incidência de IDPs tem aumentado nas últimas décadas<sup>3</sup> e os pacientes com imunodeficiência são os mais expostos a complicações atípicas de VEB entre a população saudável.

A variável preditora mais forte de uma pessoa ter imunodeficiência primária é o histórico familiar. Ademais, quando há suspeita de imunodeficiência, o exame laboratorial inicial deve incluir um hemograma completo com diferencial

DOIs of original articles:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.05.002>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmedp.2016.06.002>.

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsabouri S. Authors' reply: Atypical manifestations of Epstein-Barr Virus: red alert for primary immunodeficiencies. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:540–1.