



---

**RELATO DE CASO**

---

***Artrite crônica em criança  
portadora de agamaglobulinemia primária***  
*Chronic arthritis in a child with primary agammaglobulinemia*

**Breno A. de F. Pereira<sup>1</sup>, Raquel R. Silva<sup>2</sup>**

**Resumo**

**Objetivo:** Relatar o caso de uma criança portadora de doença de Bruton que apresentava a incomum associação com artrite asséptica crônica, clinicamente indistinta da artrite reumatóide juvenil.

**Métodos:** O paciente, um lactente de um ano e quatro meses de idade, foi atendido no ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do HC-UFG e no Hospital da Criança, (Goiânia - GO). Foram avaliadas as características clínicas e laboratoriais, inclusive a evolução do caso e a resposta à terapêutica. Esses dados foram então comparados com relatos anteriormente publicados na literatura mundial, analisados a partir de levantamento utilizando o sistema MEDLINE como base de dados.

**Resultados:** O paciente apresentava, desde os seis meses de idade, quadros infecciosos de repetição, que respondiam mal à antibioticoterapia. Há 40 dias da internação, havia se instalado artrite em joelho esquerdo. O diagnóstico de Bruton foi ratificado com base na dosagem sérica de imunoglobulinas, resposta à reposição endovenosa com gamaglobulina e outros exames laboratoriais indiretos.

**Conclusão:** Apresentamos um caso da incomum associação de doença de Bruton e monoartrite crônica asséptica, semelhante à artrite reumatóide juvenil. O reconhecimento precoce do caráter asséptico incomum de envolvimento articular possibilita um tratamento eficaz, baseado na reposição adequada de imunoglobulinas, e evita internações e antibioticoterapia inadequadas.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(6): 467-469: artrite reumatóide juvenil, artrite crônica juvenil, hipogamaglobulinemia, doença de Bruton.*

**Introdução**

A doença de Bruton, ou agamaglobulinemia primária ligada ao sexo, é uma imunodeficiência congênita rara, em que não ocorre a produção natural de imunoglobulinas pelo portador. As manifestações infecciosas secundárias a esta depleção humoral se iniciam por volta do quinto mês

**Abstract**

**Objectives:** To report a case of a child with Bruton's disease and the unusual association with chronic aseptic arthritis resembling juvenile rheumatoid arthritis.

**Methods:** A 16 month-old boy was seen at the Pediatric Rheumatology unit of HC-UFG and Hospital da Criança (Goiânia-GO). The authors evaluated relevant clinical and laboratorial features, including follow-up and response to therapy. The data were then compared to previous reports published in the world literature based on a Medline search of the subject.

**Results:** Since the age of 6 months, the patient had recurrent episodes of infection that responded poorly to antibiotics. Forty days before admission, he had onset of arthritis in his left knee. The diagnosis of Bruton's disease was based on the seric levels of immunoglobulins and the response to intravenous gammaglobulin infusions. Besides improvement with this therapy, clinical characteristics and other indirect laboratorial tests highly suggested the diagnosis of chronic, aseptic arthritis.

**Conclusion:** We present a case of a rare association between Bruton's disease and chronic, aseptic arthritis, very similar to juvenile rheumatoid arthritis. Early recognition of this rare aseptic articular involvement is important for early and efficient therapy with intravenous gammaglobulin infusions, avoiding unnecessary hospital admissions and inappropriate use of antibiotics.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(6): 467-469: juvenile rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, hypogammaglobulinemia, Bruton's disease.*

de vida, quando acontece a queda fisiológica dos níveis de imunoglobulina G (IgG) materna transmitida por via placentária. A reposição de gamaglobulinas é o eixo principal do manejo desses pacientes, havendo boa resposta quando feita de forma adequada<sup>1,2</sup>.

Ocasionalmente, entretanto, encontramos relatos de portadores da doença que evoluem com acometimento articular de caráter inflamatório e, interessantemente, asséptico, semelhante às artrites crônicas da infância<sup>3</sup>. O diagnóstico diferencial com as artrites infecciosas, mais frequentes e causadas por agentes muitas vezes atípicos, é

---

1. Reumatologista pediátrico, *staff* docente do Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

2. Residente do Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

primordial. Relatamos aqui um caso raro de um lactente portador de doença de Bruton, que evoluiu com artrite crônica semelhante à artrite reumatóide juvenil. Por fim, faz-se uma revisão da literatura mundial pertinente, e são abordados aspectos etiopatogênicos e terapêuticos de interesse.

### Relato de Caso

Lactente de um ano e quatro meses, filho único, sexo masculino, apresenta, desde os seis meses de idade, episódios de febre (alta/moderada), geralmente associados a infecções otorrinolaringológicas, com recorrências frequentes. Há aproximadamente 40 dias da admissão, acompanhando pneumonia lobar, ocorreu comprometimento do joelho esquerdo, com flogose, limitação da extensão e atitude em flexão. Foi iniciado tratamento com Ampicilina (intramuscular) associada ao Cefaclor (oral), com melhora do quadro pulmonar, porém com persistência de atividade inflamatória articular. Não havia antecedentes familiares relevantes.

Ao exame físico, a criança apresentava-se irritada, com discreta palidez cutâneo-mucosa. Não havia visceromegalias à palpação abdominal. Os membros mantinham o trofismo, a força muscular e a simetria em comprimento. O joelho esquerdo mostrava hiperemia e calor leves, com acentuado grau de limitação e contratura em flexão de 60°.

Os exames complementares de então tiveram os seguintes resultados: Hb de 10,7g%; leucocitose de 27.700/mm<sup>3</sup> com predomínio de linfócitos; parasitológico de fezes (PAF) negativo; FAN (fator antinuclear - Hep-2) e FR (fator reumatóide - látex) negativos; eletroforese de proteínas: hipogamaglobulinemia acentuada; dosagem de imunoglobulinas: níveis indetectáveis de IgA, IgM e IgG; sorologia para Epstein-Baar virus (EBV): negativa; mãe e filho eram do grupo sanguíneo "O", fator Rh negativo.

Pela recorrência de episódios infecciosos advindos após o sexto mês de idade, associada a níveis indetectáveis de imunoglobulinas séricas, foi feita a hipótese diagnóstica de doença de Bruton, e iniciado tratamento com pulsoterapia mensal de gamaglobulina (EV) na dose de 400 mg/kg/mês. Houve boa resposta terapêutica, com remissão dos episódios infecciosos e redução progressiva do quadro inflamatório articular. Após aproximadamente dois meses de terapia, o exame físico evidenciava contratura em flexão de apenas 5°, sem outros sinais flogísticos locais.

### Discussão

A doença de Bruton (DB), ou agamaglobulinemia primária, constitui uma das formas de apresentação das hipogamaglobulinemias, caracterizando-se clinicamente pela recorrência de infecções piogênicas que se iniciam por volta dos seis meses de idade<sup>1</sup>. É considerada uma

afecção rara, acometendo aproximadamente 6 / 1 milhão de nascidos vivos<sup>2</sup>. Desses, somente 10 a 30% evoluem com artrite asséptica crônica, clínica e anatomo-patologicamente indistinguível da artrite reumatóide juvenil (ARJ)<sup>3</sup>.

A associação de hipogamaglobulinemia e doenças auto-imunes tem sido motivo de frequentes publicações<sup>4-8</sup>. Entretanto, a imensa maioria dos relatos diz respeito à imunodeficiência variável comum, distinta da DB por apresentar níveis abaixo do normal, porém tituláveis, de imunoglobulinas (Igs) e uma idade mais tardia de surgimento das infecções<sup>1</sup>. O início precoce dos episódios infecciosos recorrentes (cinco meses de idade) e de níveis séricos praticamente indetectáveis dos diferentes isotipos de imunoglobulinas corroboram o diagnóstico de DB neste caso. Outras causas comuns de hipogamaglobulinemia secundária, como a infecção pelo EBV e a deficiência de hormônio do crescimento<sup>4,5</sup>, foram afastadas pelas sorologias negativas de mãe e filho e bons percentis de peso e altura ao exame físico, respectivamente. Outro importante diagnóstico diferencial, com implicações terapêuticas relevantes (ver abaixo), diz respeito à deficiência seletiva de IgA, em que o déficit de produção acomete somente este isotipo<sup>2,4</sup>.

Na vigência de DB e monoartrite, é imperioso excluir a possibilidade de artrite séptica, a mais comum das manifestações articulares nesses pacientes. Os organismos encapsulados, como o *S pneumoniae* e o *H influenza*, são os mais esperados, mas são também comuns as infecções por micoplasmas, em particular *Ureaplasma urealyticum*<sup>4,9,10</sup>. Como são bactérias raramente pesquisadas na clínica diária, é possível que algumas das artrites assumidas como ARJ em pacientes com hipogamaglobulinemia, especialmente aquelas mais erosivas, fossem na verdade infecções articulares por micoplasmas ou outras bactérias atípicas<sup>4,11</sup>. A diferenciação entre artrite asséptica (ARJ-símile) e artrite infecciosa é ainda mais difícil quando não há derrame sinovial de volume que permita punção e análise biocitológica do líquido, como em nosso paciente. Porém, a duração superior a seis semanas do acometimento articular (sem erosão ou lise radiologicamente detectável) e a melhora com antiinflamatórios não-hormonais e reposição mensal de Igs - sem o uso concomitante de antibioticoterapia endovenosa, indicada nas artrites sépticas, - foram fortes indicadores de que se tratava de um processo asséptico, inespecífico.

Apesar de relatos de envolvimento poliarticular classicamente semelhante à artrite reumatóide do adulto, a maior parte dos pacientes com DB desenvolvem uma oligoartrite não-erosiva de etiologia indefinida. As articulações mais afetadas são joelhos, tornozelos e punhos<sup>3,13</sup>. O líquido sinovial é usualmente inflamatório<sup>4</sup>. Via de regra, a artrite responde bem e rapidamente à terapia com gamaglobulina endovenosa<sup>14,15</sup>. Estudos populacionais mostraram que parentes de 1° grau com níveis globulinêmicos normais tinham o mesmo risco relativo que controles para desenvolver artrite crônica<sup>16</sup>, indicando uma

associação direta entre artrite e hipogamaglobulinemia, e não com distúrbios genético-familiares.

O tratamento mais adequado para DB é o esquema de pulsoterapia com gamaglobulina exógena, na dose de 400 - 700 mg/kg a cada 3 - 4 semanas, por via parenteral. Os pacientes portadores de deficiência seletiva de IgA não devem receber os preparados comercialmente disponíveis de Igs (compostas majoritariamente de IgG), posto que podem reconhecer as pequenas quantidades de IgA presentes nessas soluções e precipitarem um episódio anafilático<sup>4</sup>. Essa posologia garante níveis séricos de IgG suficientes para a prevenção de infecções e outras manifestações sistêmicas<sup>12,14,15,17</sup>. Entretanto, as doses acima tornam necessárias freqüentes internações para administração endovenosa, que, aliadas ao alto preço da medicação e à inerente cronicidade da doença, acabam onerando social e financeiramente a vítima de DB. Apesar disso, as tentativas de tratamento utilizando doses menores por via intramuscular resultam, a longo prazo, em persistência das recidivas infecciosas e, muitas vezes, em amiloidose secundária<sup>18,19</sup>.

### Conclusão

A doença de Bruton é uma das formas de hipogamaglobulinemia de início precoce, que pode apresentar envolvimento articular ao longo de sua evolução. Apesar de artrite séptica ser a etiologia mais comum dessas artropatias, uma minoria de pacientes é acometida por um processo inflamatório, asséptico e crônico, indistinto da ARJ. O reconhecimento precoce desses casos possibilita um tratamento eficaz, baseado na reposição adequada de Igs, e evita internações e uso inapropriado de antibioticoterapia.

### Referências bibliográficas

- Buckley RH. Humoral immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40:13-24.
- Spickett GP, Misbah AS, Chapel HM. Primary antibody deficiency in adults. *Lancet* 1991; 337:281-4.
- Hansel TT, Haeney MR, Thompson RA. Primary hypogammaglobulinemia and arthritis. *Br Med J* 1987; 295:174-5.
- Lee AH, Levinson AI, Shumacher HR Jr. Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22:252-64.
- Fleisher TA, White RM, Broder S, Nissley SP, Blaese RM, Mulvihill JJ, et al. X-linked hypogammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1980; 302:1429-34.
- Thyss A, El Baze P, Lefebvre J-C, Schneider M, Ortonne JP. Dermatomyositis-like syndrome in X-linked hypogammaglobulinemia: case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1990; 70:309-13.
- Stein A, Winkelstein A, Agarwal A. Concurrent systemic lupus erythematosus and common variable hypogammaglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1985; 28:462-5.
- Sussman GL, Rivera VJ, Kohler PF. Transition from systemic lupus erythematosus to common variable hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med* 1983; 99:32-5.
- Vogler LB, Waites KB, Wright PF, Perrin JM, Cassell GH. *Ureaplasma urealyticum* polyarthritis in agammaglobulinemia. *Pediatr Infect* 1985; 4:687-91.
- Kraus VB, Baraniuk JN, Hill GB, Allen NB. *Ureaplasma urealyticum* septic arthritis in hypogammaglobulinemia. *J Rheumatol* 1988; 15:369-71.
- Simon CH, Markusse HM. *Campylobacter jejuni* arthritis in secondary amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14:214-6.
- Eisenstein EM, Sneller MC. Common variable immunodeficiency: diagnosis and management. *Ann Allergy* 1994; 73:285-94.
- Hermaszewski R, Ratnavel R, Webster AD, Denman AM. Rheumatoid arthritis in a patient with primary hypogammaglobulinemia. *British Journal of Rheumatology* 1993; 32:636-9.
- Webster ADB, Loewi G, Dourmashkin RD, Golding DN, Ward DJ, Asherson GL. Polyarthritis in adults with hypogammaglobulinemia and its rapid response to immunoglobulin treatment. *Br Med J* 1976; 1:1314-16.
- Prasad RVSK, Kesarwala HH, Papageorgiou PS. Control of arthritis associated with congenital agammaglobulinemia by high doses of exogenous gamma globulin. *J Pediatr* 1980; 66:327-8.
- Lawrence JS, Bremner JM. Arthritis and hypogammaglobulinemia. *Scand J Rheum* 1976; 5:17-28.
- Robertson DM, Hosking CS. The long term treatment of childhood hypogammaglobulinaemia in Melbourne with intravenous gammaglobulin. *Dev Biol Stand* 1987; 67:273-80.
- Kotilainen P, Vuori K, Kainulainen L, Aho H, Saario R, Asola M, et al. Systemic amyloidosis in a patient with hypogammaglobulinaemia. *J Intern Med* 1996; 240:103-6.
- Meysman M, Debeuckelaer S, Reynaert H, Schoors DF, Dehou MF, van Camp B. Systemic amyloidosis-induced diarrhea in sex-linked agammaglobulinemia. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1275-7.

Endereço para correspondência:

Dr. Breno A. de F. Pereira  
Av. 5ª radial, 115 / 1903 - S. Pedro Ludovico  
Goiânia - GO - CEP 74823-030