

## Infecção por *Haemophilus Influenzae* Tipo b em Criança de 2 Anos Vacinada

ANA AMÉLIA VALE, CONCEIÇÃO QUINTAS

Serviço de Pediatria  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

### Resumo

As infecções por *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib) são responsáveis por elevados índices de morbilidade e mortalidade nos primeiros 5 anos de vida <sup>(1)</sup>.

A comprovada imunogenicidade da vacinação para Hib onde a sua prática é rotina <sup>(2)</sup>, contribuiu para a redução substancial da incidência destas infecções <sup>(3, 4)</sup>.

Os autores apresentam um caso clínico de sépsis e meningite por Hib, com evolução favorável, numa criança de 27 meses, previamente saudável e com plano nacional de vacinação cumprido, incluindo as 4 doses de HibTITER®.

O estudo imunológico revelou normalidade no doseamento do complemento, das classes e subclasses de imunoglobulinas, RAST classe III para *Dermatophagoides pteronyssinus*, CD 45RO ligeiramente diminuído no período da infecção e perda precoce da imunidade para o toxóide tetânico.

Os autores questionam quais os mecanismos responsáveis pela falência da vacinação nesta criança, aparentemente saudável.

**Palavras-Chave:** *Haemophilus influenzae* tipo b, sepsis, meningite, vacinação, HibTITER®.

### Summary

#### *Haemophilus Influenzae* Type b Infection in a 2 Years Old Child Vaccinated

Infections caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) have been a major cause of severe morbidity and mortality among children in the first five years of life <sup>(1)</sup>.

The known immunogenicity of Hib vaccines, contributed to the substantial decrease of those infections, particularly where vaccine coverage is high <sup>(2, 3, 4)</sup>.

Correspondência: Ana Amélia do Vale  
C. H. V. N. Gaia – Unidade 2  
Serviço de Pediatria  
Rua Francisco Sá Carneiro  
4400 GAIA

Aceite para publicação em 11/06/2002.

Entregue para publicação em 06/12/2002.

The authors present a case of sepsis and meningitis caused by Hib, in a twenty seven months old child, previously healthy and vaccinated with four doses of HibTITER®.

Immunologic study revealed normal values of Complement and classes and subclasses of immunoglobins, RAST class III for the *Dermatophagoides pteronyssinus*, slight decrease of CD 45RO at the time of the infection and early loss of the tetanus toxoid immunity.

The authors question about the mechanism responsible for the failure of the vaccination in this child, apparently previously healthy.

**Key-Words:** *Haemophilus influenzae* type b, sepsis, meningitis, vaccination, HibTITER®.

### Introdução

O *Haemophilus influenzae* (Hi) é um cocobacilo gram negativo com seis tipos diferentes de antigénios capsulares (a-f), existindo ainda estirpes não capsuladas.

Antes da introdução da vacina anti-*Haemophilus* cerca de 90% das infecções invasivas graves (sepsis, meningite) por Hi eram provocadas pelo serotipo b (Hib) <sup>(1)</sup>.

Nos primeiros meses de vida os anticorpos maternos conferem imunidade passiva. Mas após alguns meses, os níveis desses anticorpos diminuem gradualmente aumentando a incidência destas infecções. Através da exposição natural desenvolvem-se anticorpos anti-Hib, diminuindo, progressivamente, a incidência desta infecção após os 2 anos de idade, atingindo por volta dos 5 anos um nível relativamente baixo <sup>(5)</sup>, pelo que a incidência de meningite por Hib é, portanto, maior entre os 3 meses e os 3 anos <sup>(1)</sup>.

Em países onde é prática comum a vacinação anti-Hib, nomeadamente nos EUA, as infecções provocadas pelo Hib diminuíram cerca de 95% nas crianças com idade inferior a 5 anos <sup>(2)</sup>.

### Caso Clínico

### Discussão

Criança de 27 meses de idade, do sexo masculino, previamente saudável, com programa nacional de vacinações cumprido, incluindo 4 doses de vacina anti-Hib (HibTITER®) efectuadas aos 2, 4, 6 e 18 meses, foi internada por quadro de sépsis com meningite. Na história regista-se uma infecção respiratória alta, medicada com um macrólido, havendo agravamento clínico ao 5.º dia de tratamento, com febre, cefaleias e prostração. Nas hemoculturas e exame bacteriológico do líquido cefalorraquidiano foi isolado, por reacção de aglutinação com anti-soro monovalente, específico para o serótipo b, o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Efectuou terapêutica com dexametasona (0.6mg/kg/dia) e ceftriaxone (100 mg/kg/dia), 4 e 10 dias, respectivamente. Teve boa evolução clínica. Os contactos fizeram quimioprofilaxia com rifampicina.

O doseamento de imunoglobulinas e subclasses de IgG foi normal bem como o estudo do complemento.

Foram efectuados estudos funcionais «in vitro», conforme tabela I.

A imunofenotipagem dos linfócitos revelou diminuição na percentagem de linfócitos CD 45 RO/CD4 [16% (N: 23 a 34%)].

**TABELA I**  
Estudos funcionais «in vitro»

		1.º doseamento	2.º doseamento
Toxóide tetânico	IgG (N>0.79 mg/dl)	1.57 mg/dl	0.25 mg/dl
	IgG <sub>1</sub> (N>0.5 mg/dl)	0.71 mg/dl	0.17 mg/dl
Polissacarídeo capsular do Pneumococo	IgG (N>1.59 mg/dl)	1.19 mg/dl	2.04 mg/dl
	IgG <sub>2</sub> (N>0.54 mg/dl)	0.64 mg/dl	0.63 mg/dl

No seguimento desta criança, efectuado durante 18 meses pós-infecção, constatamos um desenvolvimento adequado à idade, nomeadamente na aquisição de linguagem. Aos 3 anos de idade, foi reavaliada em termos imunológicos, na sequência de clínica de rinite alérgica. O doseamento de IgC, IgM, IgA e complemento foi normal. A IgE revelou um ligeiro aumento da IgE (53.8 KUI/L). O RAST para o *Dermatophagoides pteronyssinus* foi de 12.7 UK/l (Classe III). Nos estudos funcionais «in vitro» detectou-se uma resposta imunológica normal para o polissacarido capsular do pneumococo e uma perda da imunidade para o toxóide tetânico (Tabela I). A imunofenotipagem linfocitária foi normal, nomeadamente na percentagem de linfócitos CD 45/RO.

As primeiras vacinas anti-Hib surgiram em 1985 e tinham como componente imunogénico o polissacarídeo capsular do Hib. Constatada a fraca eficácia deste tipo de vacina <sup>(6, 7)</sup>, em 1987 associou-se àquele componente, um transportador protéico, obtendo-se assim um composto (vacina conjugada) capaz de conferir uma resposta imunológica, com títulos de anticorpos mais elevados e duradouros. É recomendada a administração de 3 doses de vacina conjugada antes dos 12 meses (aos 2, 4 e 4 meses) e uma dose de reforço entre os 12 e 15 meses <sup>(1)</sup>.

O HibTITER® é uma vacina conjugada, constituída por um oligossacarídeo capsular do Hib ligado de forma covalente a uma proteína transportadora, um derivado do toxóide diftérico (CRM 197). Esta vacina é capaz de condicionar uma resposta T-dependente, em tudo semelhante à provocada pela proteína do toxóide tetânico, em que o antigénio apresentado aos linfócitos B os estimula a produzir anticorpos específicos, do tipo IgG<sub>1</sub> que é «auxiliada» pelos T helper. É, portanto, uma resposta capaz de originar um pool de linfócitos B, de memória, capacitados para uma resposta de grande magnitude quando de uma futura exposição ao antigénio. Deve ser salientado que esta resposta é tanto maior quanto mais maturo estiver o sistema imunológico que está a ser estimulado. Uma única dose de vacina após os 15 meses confere protecção de forma eficaz e duradoura <sup>(1)</sup>.

No nosso caso, o esquema vacinal estava correctamente cumprido, pelo que a hipótese de falência da vacina é muito pouco provável, dado a elevada eficácia da vacina conjugada, que chega a atingir valores de 100% na série de imunização primária <sup>(8)</sup>.

Também não nos parece provável a existência de imunodeficiência de base, visto ser uma criança saudável, apresentando aquando da infecção uma diminuição dos CD45/RO, pouco significativa.

No entanto, no seguimento desta criança, foi-lhe detectada uma rinite alérgica, com RAST classe III para o *Dermatophagoides pteronyssinus*. Sabe-se que a atopia predispõe a défices imunológicos transitórios, nomeadamente, défices de IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>3</sub>, com diminuição da resposta a antigénios capsulares (polissacarídeos da membrana) <sup>(9)</sup>. Será que a atopia nesta criança condicionou algum défice imunológico transitório?

Os CD45/RO, são linfócitos de memória, previamente activados e capazes de desencadear uma resposta imunológica amplificada perante uma nova exposição ao antigénio. O seu défice implicará maior susceptibilidade à infecção. A diminuição da percentagem dos CD45/RO, no período da infecção, neste caso, poderia ser devido à atopia, que poderá ter contribuído para uma resposta imunológica

deficiente. Esta alteração foi transitória, e coincidente com a altura da infecção. Como é evidente esta é apenas uma hipótese e nada temos para sua confirmação. De facto não encontramos na literatura outros casos de crianças atópicas, vacinadas, com infecção por Hib.

Por outro lado, foi verificada a perda precoce da imunidade ao toxóide tetânico, que resulta de uma resposta T-dependente, com produção de IgG<sub>1</sub>, em muito semelhante à obtida pela vacina conjugada anti-Hib. Será que ocorreu, também, uma perda precoce dos anticorpos anti-Hib, produzidos pela vacina?

Embora tenha já sido demonstrada em vários estudos a sua elevada eficácia, a falência da vacina, é uma hipótese remota mas possível e deve ter-se em conta numa criança previamente saudável, sem evidência de doença nem de terapêutica que pudesse interferir com a resposta imunológica. Não foi possível obter informação referente a eventual falha no armazenamento da vacina até à sua administração.

Reforçamos a hipótese de défice de resposta imunológica quer por baixo título de anticorpos à vacina anti-Hib, quer por perda precoce dos mesmos, à semelhança do que aconteceu com o toxóide tetânico.

#### Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Red Book 1997 Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas. 24.<sup>a</sup> Edición. 301-13.
2. Advisory Committee on Immunization Practices update: report of PedvaxHIBlots with questionable immunogenicity. *MMWR*, 1992; 41(46): 879.
3. Decker MPH Kathryn M Edwards K M. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: history, choice and comparisons. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(9): S113-S116.
4. Heath, PT MBBS (Hons), FRACP, MRCPC. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a review of efficacy data. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (9); S117-S122.
5. Shapiro ED, Wrad JL. The epidemiology and prevention of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 113-42.
6. Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (9). S126-S132.
7. Gil CR, Montero RG, Caldach E M R, Benavent M R. Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b, tras dos dosis de vacuna conjugada. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 645-6.
8. Black SB, Shinefield HR, Fireman B, et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine in a United States population of 61080 children. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10 (2): 97-104.
9. César Ramos J M, Sousa J M. Sous classes d'IgG dans la pathologie recidivante / chronique chez l'enfant. *Cadernos Imunoalergologia Pediátrica* 1990, 5 (3); 5-11.