

## RELATO DE CASO

## IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL: RELATO DE CASO

## COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY: CASE REPORT

Renan Moreira Lira<sup>1</sup>; Frederico Luiz Quixabeira Camargo<sup>2</sup>; João Batista Pereira da Silva<sup>1</sup>; Evandro Leite Bitencourt<sup>3</sup>; Jesian Cordeiro de Aguiar<sup>4</sup>; Frederico Castro Costa Póvoa<sup>4</sup>; Ludmila Franco<sup>5</sup>

 ACESSO LIVRE

**Citação:** Lira RM, Camargo FLQ, Silva JBP, Bitencourt EL, Aguiar JC, Póvoa FCC, Franco L. (2021) Imunodeficiência comum variável: relato de caso. Revista de Patologia do Tocantins, 8(3).

**Instituição:** <sup>1</sup>Cirurgiã <sup>1</sup>Médico Residente em Clínica Médica, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil. <sup>2</sup>Médico pela Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil. <sup>3</sup> Médico UFT-TO. Graduado em Química; Mestre em Química; Acadêmico Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil; <sup>4</sup>Médico Pneumologista, Hospital Geral Público de Palmas, Palmas, Brasil. <sup>5</sup>Médica Pneumologista, Alergista e Imunologista, Hospital Geral Público de Palmas, Palmas, Brasil.

**Autor correspondente:** Evandro Leite Bitencourt. Universidade Federal do Tocantins. evandroleite7@gmail.com. Palmas, Tocantins, Brasil.

**Editor:** Rosa A. C. G. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 05 de novembro de 2021.

**Direitos Autorais:** © 2021 Bitencourt et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## RESUMO

**Introdução:** A imunodeficiência comum variável (ICV) é uma condição que inibe a função do sistema imunológico, tornando aqueles com a doença mais suscetíveis à infecção de patógenos externos. O objetivo deste trabalho foi de expor caso de paciente masculino diagnosticado para ICV, delineando as intervenções realizadas, visto que se trata de uma manifestação de características singulares em que diagnóstico é complexo. **DESCRIÇÃO:** Metodologia utilizada foi a de relato de caso em que se descreveu todos os passos na abordagem do paciente. O ICV é um distúrbio imunológico, com consciência limitada entre os médicos praticantes, especialmente os de atenção primária; uma vez que a condição mimetiza outras doenças imunológicas, é frequentemente mal diagnosticada ou subdiagnosticada, especialmente devido à sua apresentação variável da doença. Não existem critérios padronizados para o diagnóstico, com o mecanismo de atividade da doença mal compreendido. **CONCLUSÃO:** No caso analisado, o diagnóstico diferencial de exclusão foi fundamental para o início do tratamento com reposição de imunoglobulina, conforme preconiza a normatização vigente. Pacientes com ICV requerem uma abordagem específica para a otimização do quadro clínico dos em curto e longo prazo. Eles precisam de avaliações frequentes de especificamente de especialista em doenças infecciosas e imunologista.

**Palavras-chave:** Imunoglobulina. Imunodeficiência comum variável. Tratamento

## ABSTRACT

**Introduction:** Common variable immunodeficiency (ICV) is a condition that inhibits the function of the immune system, making those with the disease more susceptible to infection by external pathogens. The objective of this study was to expose the case of a male patient diagnosed for ICV, outlining the interventions performed, since it is a manifestation of singular characteristics in which diagnosis is complex. **DESCRIPTION:** The methodology used was that of a case report in which all the steps in the approach to the patient were described. ICV is an immunological disorder, with limited awareness among practicing physicians, especially those in primary care; since the condition mimics other immunological diseases, it is often misdiagnosed or underdiagnosed, especially due to its variable presentation of the disease. There are no standardized criteria for diagnosis, with the disease activity mechanism poorly understood. **CONCLUSION:** In the case analyzed, the differential diagnosis of exclusion was fundamental for the initiation of treatment with immunoglobulin replacement, as recommended by the current regulations. Patients with ICV require a specific approach to optimize the clinical picture of patients in the short and long term. They need frequent evaluations from specifically infectious disease specialist and immunologist.

**Keywords:** Immunoglobulin. Common variable immunodeficiency. Treatment

## INTRODUÇÃO

O transtorno da imunodeficiência comum variável (ICV), não se trata especificamente de uma patologia, mas sim de uma coleção de síndromes de hipogamaglobulinemia resultantes de vários defeitos genéticos (quase todos eles são defeitos moleculares específicos com uma causa ainda desconhecida) 1, denominada “variável” por causa de suas manifestações clínicas heterogêneas 1-4, caracterizado por infecções bacterianas recorrentes e diferenciação de células B prejudicada, levando à produção de imunoglobulina defeituosa, é singular, tanto na apresentação clínica quanto nos tipos de deficiência 1. É um distúrbio de imunodeficiência humoral primária caracterizado por níveis séricos reduzidos de imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina A (IgA) ou imunoglobulina M (IgM), infecções sinopulmonares recorrentes, doenças autoimunes, doenças granulomatosas, risco aumentado de malignidade e resposta de anticorpos prejudicada, apesar do número adequado de células B 1-3.

É o transtorno de imunodeficiência primária sintomático mais frequente em todo o mundo. Afeta aproximadamente 1 de 25.000 indivíduos, com uma prevalência mais alta no norte da Europa 4,5. Geralmente, é mais diagnosticado após a puberdade, sendo a maioria entre 20 e 45 anos de idade 6. Não mostra nenhuma predileção por raça ou gênero 1-5.

A variabilidade clínica da ICV sugere que vários defeitos imunorreguladores podem resultar na via final comum da hipogamaglobulinemia 1, 4. Existem relatos de numerosas anormalidades do sistema imunológico, a mais comum das quais é a formação defeituosa de anticorpos 5. Como consequência, as respostas linfocíticas humorais e mediadas por células são afetadas, e alguns pacientes podem ter um defeito na capacidade das células T de ajudar as células B e / ou a resposta das células B à ajuda das células T 7,8.

A susceptibilidade à infecção é principalmente para bactérias extracelulares encapsuladas no trato respiratório, bactérias encapsuladas (*Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*) são os patógenos mais comumente descobertos; mas também podem ocorrer várias outras manifestações clínicas que afetam muitos sistemas de órgãos; os pacientes com ICV parecem ser particularmente suscetíveis a infecções por bactérias atípicas, como *Mycoplasma* sp. e *Ureaplasma* sp 8,9. O fenótipo é muito amplo, variando de apenas infecções bacterianas, à progressão de uma condição semelhante a ICV para doença grave semelhante a uma imunodeficiência combinada, possivelmente tendo uma etiologia diferente 9. Alguns pacientes também podem ter apresentações iniciais distintas, como doenças autoimunes, doença granulomatosa ou enteropatia sem infecções recorrentes 8-10.

A faixa normal dos níveis séricos de IgG varia em diferentes grupos de idade; portanto, é fundamental que isso seja definido de acordo com o intervalo de referência ajustado por idade para a população. Um valor limite inferior absoluto de IgG de 4,5 g / L para adultos foi proposto, porque quase 95% dos pacientes com ICV em uma coorte europeia preencheram este critério 11; no entanto, é reconhecido que alguns pacientes têm resíduos relativamente elevados. Níveis de IgG (até 6 g/L) no diagnóstico, embora ainda mostrem formação de anticorpos

específicos prejudicados 12. Além disso, a faixa normal dos níveis de IgG também pode variar de acordo com a raça ou etnia. Assim, para fins práticos, a definição de hipogamaglobulinemia depende na faixa de referência local ou regional aplicável ao paciente. Além de um nível baixo de IgG, o nível de IgA ou IgM deve ser baixo para um diagnóstico definitivo de ICV 13.

Assim, os critérios de diagnóstico para ICV incluem: diminuição do nível sérico de IgG e diminuição da IgA ou IgM sérica; assim, avaliação laboratorial inclui imunoglobulinas quantitativas (IgG, IgA e IgM) e teste de anticorpos funcionais. Outrossim, se considera a diminuição da capacidade de produzir anticorpos específicos em resposta às imunizações; exclusão de imunodeficiências primárias levando à diminuição de IgG; exclusão de causas secundárias de redução de IgG sérica, mais de dois anos de idade 13, 14.

É importante destacar que no início da vida, a ICV nem sempre é discernível da hipogamaglobulinemia transitória da infância ou das formas congênitas de agamaglobulinemia. Portanto, o consenso geral é que esse diagnóstico não deve ser feito até que o paciente atinja a idade de 2 anos 14, 15.

O tratamento primário da ICV é a substituição de anticorpos por via intravenosa ou imunoglobulina subcutânea com uma dose inicial de 400–600 mg/kg de gamaglobulina por mês. Essa dose pode ser dividida a cada 3–4 semanas para intravenosa administração ou a cada 1-2 semanas para administração subcutânea. Ambos os métodos têm se mostrado seguros e eficazes para substituição 16.

Assim sendo, considerando esta exposição introdutória, este artigo tem por objetivo descrever relato de caso de diagnóstico para ICV de paciente masculino, delineando as intervenções realizadas, visto que se trata de uma manifestação de características singulares em que diagnóstico específico é inviável, sendo necessário a exclusão.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Trata-se de paciente masculino, HJC, 27 anos que procurou atendimento no Serviço de Pneumologia do Hospital Geral Público de Palmas (HGPP), com histórico de infecções bacterianas e infecções sinopulmonares recorrentes, destacando-se pelos quadros de pneumonias de repetição, com bronquiectasias infectadas extensas com tratamento prolongados desde 2015. O paciente relatou perda ponderal de 15 quilos de peso no último ano, e história de Tuberculose pulmonar há seis meses, com esquema terapêutico RIPE, e de infecção pelo vírus SARS-COV2, mesmo com testes imunológicos indiretos negativos. Ao exame físico apresentava-se emagrecido e com hepatomegalia, monoartrites assimétricas com predomínio em joelho direito. Na internação, o tratamento da pneumonia e da rinosinusite bacteriana foi realizado com os antibióticos piperacilina e tazobactam, para controle da infecção e sintomas.

Foram realizados exames de tomografia computadorizada (TC) de tórax, hemograma e testes sorológicos para hepatites B, C e vírus da imunodeficiência humana (HIV), os quais apresentaram

resultados estáveis para os parâmetros hemodinâmicos e sorologias negativas. As radiografias de tórax sugeriram imagens de bronquiectasias, posteriormente confirmadas por TC.

Visto que não há um diagnóstico definitivo para ICV, o diagnóstico foi realizado pelo método de exclusão. Após uma série de exames e estudo mais aprofundado do caso, foram levantadas as possíveis doenças para o quadro, dentre elas a ICV. Sua posterior confirmação, no entanto, só foi dada após os exames realizados no 10º dia de internação, quando foi realizada a dosagem de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM, que revelaram hipogamaglobulinemia acentuada com níveis alterados das três classes de imunoglobulinas em discussão. Foi realizada a dosagem de anticorpos vacinais e outras sorologias para vírus negativas.

Através do quadro clínico, histórico do paciente, análise dos exames realizados e níveis alterados de imunoglobulinas, foi identificado que o tratamento mais adequado para o paciente H.J.C. seria a reposição intravenosa de imunoglobulina humana, que já é tratamento usual para este tipo de imunodeficiência. As preparações de imunoglobulina humana para uso terapêutico são obtidas a partir do fracionamento industrial do plasma. O tratamento tem como objetivo manter níveis de imunoglobulina estáveis e tem caráter contínuo, uma vez identificada a necessidade do paciente para tal procedimento e definida a dose a ser utilizada.

Após a alta, o tratamento por meio de reposição de imunoglobulina do paciente H.J.C. foi estabelecido com doses de 600 mg/kg a cada 21 dias de imunoglobulina humana normal. São imunoglobulinas poliespecíficas, constituídas a partir de um pool de plasma de imunoglobulina G e suas subclasses, distribuídas respectivamente em 60% de IgG1, 32% IgG2, 7% IgG3 e 1% IgG4, representando assim as frações correspondentes da composição original do plasma humano.

## DISCUSSÃO

A ICV é uma doença heterogênea caracterizada por hipogamaglobulinemia e aumento da suscetibilidade a infecções recorrentes, o que foi constatado no paciente desse relato de caso. Em um estudo, a pneumonia (67,7%) foi a infecção mais prevalente, seguida das infecções do trato respiratório superior (59,0%) e gastrointestinais (36,3%). Além disso, as complicações bacterianas (41,7%) foram maiores em pacientes com ICV em comparação com infecções virais (25,4%), parasitárias (18,8%) ou fúngicas (3,4%) 8.

O diagnóstico para ICV, conforme anteriormente mencionado, é por meio de exclusão em que exames laboratoriais, principalmente os de dosagem de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM. A ICV e a deficiência de IgG são dois dos defeitos imunológicos humorais primários mais prevalentes. O primeiro é definido por consenso com critérios para defeitos quantitativos e qualitativos de anticorpos, enquanto o último é usado para descrever pacientes com IgG reduzida, que comumente têm infecções sinopulmonares recorrentes, mas não preenchem os critérios de ICV.

Apesar da heterogeneidade dos pacientes com ICV é comum níveis de IgG inferiores a 4,5 g/L encontrados na maioria dos pacientes 10. Para ICV, o nível de IgG deve ser repetidamente baixo em pelo menos duas medições com mais de três semanas de intervalo em todos os pacientes. A medição repetida pode ser omitida se o nível for muito baixo (<100-300 mg / dL dependendo da idade), outras características estão presentes e é considerado do melhor interesse do paciente iniciar a terapia com IgG o mais rápido possível 10.

No paciente do caso em tela, para o diagnóstico foi realizada uma variedade de avaliações e exames laboratoriais e clínicos para exclusão de outras patologias, como tomografia de tórax, hemograma e testes sorológicos para hepatites B, C e vírus da imunodeficiência humana (HIV). O exame de dosagem de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM demonstrou hipogamaglobulinemia significativa nas três classes, é recomendado iniciar a terapia com IgG o mais rápido possível 10,17.

Foram identificados pacientes com deficiência seletiva de IgA com nível de IgG normal em avaliação inicial em que os níveis de IgG diminuem lentamente até cumprir os critérios laboratoriais para ICV 18. Finalmente, até 21% dos pacientes com ICV podem ter níveis muito baixos ou ausência de todos os isotipos de imunoglobulina na apresentação 19.

De acordo com a Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (SAS/MS) no 495 de 11/09/2007; a dose recomendada para o início do tratamento é de 300 mg/kg a 400 mg/kg a cada três semanas, ou 400-500 mg/kg a cada quatro semanas. A dose máxima recomendada é de 600 mg/kg a cada quatro semanas, ou 800 mg/kg a cada quatro semanas 20. Em relação ao paciente em tela, foi considerado como tratamento o que dispõem o protocolo em tela.

Os exames de acompanhamento foram definidos conforme diretrizes estabelecidas no I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina em Pacientes com Imunodeficiências

Primárias 21, através de exames de dosagem de imunoglobulinas G (IgG, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) realizados semestralmente, exceto em casos em que sejam observadas alterações no quadro de saúde do paciente que possam indicar a necessidade de revisão do tratamento estabelecido. Para a avaliação e monitoramento da qualidade de vida do paciente, foram seguidos os critérios estabelecidos na Portaria da SAS/MS no 495 de 11/09/200722; além dos relatos e observações do paciente a respeito do seu quadro clínico e qualidade de vida durante o tratamento.

A ICV é uma doença multifocal complexa com uma grande variedade de manifestações clínicas e complicações. Apesar do alto custo, a reposição de imunoglobulina pode diminuir a carga de infecções recorrentes e suas complicações. O monitoramento dos níveis de IgG deve ocorrer a cada seis meses. Portanto, podem ocorrer ajustes de dosagem de acordo com o peso do paciente e a produção de IgG. Estudos contínuos são necessários para iluminar as muitas causas desta doença e, possivelmente, alvos terapêuticos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ICV é um distúrbio imunológico, com consciência limitada entre os médicos praticantes, especialmente os de atenção primária; uma vez que a condição mimetiza outras doenças imunológicas, é frequentemente mal diagnosticada ou subdiagnosticada, especialmente devido à sua apresentação variável da doença. Não existem critérios padronizados para o diagnóstico, com o mecanismo de atividade da doença mal compreendido. No caso analisado, o diagnóstico diferencial de exclusão foi fundamental para o início do tratamento com reposição de imunoglobulina, conforme preconiza a normatização vigente.

Pacientes com ICV requerem uma abordagem específica para a otimização do quadro clínico dos em curto e longo prazo. Eles precisam de avaliações frequentes de especificamente de especialista em doenças infecciosas e imunologista.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jan-Feb;4(1):38-59.
- Saikia B, Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. *Indian J Pediatr.* 2016 Apr;83(4):338-44.
- Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 119:1650–1657, 2012.
- Rezaei N, Wing JB, Aghamohammadi A, Carling J, Lees A, Asgarian-Omran H, et al. B-cell-T-cell activation and interaction in common variable immunodeficiency. *Hum Immunol.* 2010 Apr;71(4):355-62.
- Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy.* 2013 Jul-Aug; 27(4): 260–265.
- Filion CA, Taylor-Black S, Maglione PJ, Radigan L, Cunningham-Rundles C. Differentiation of Common Variable Immunodeficiency From IgG Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Apr;7(4):1277-1284.
- Azizi G, Hafezi N, Mohammadi H, Yazdani R, Alinia T, Tavakol M, et al. Abnormality of regulatory T cells in common variable immunodeficiency. *Cell Immunol.* 2017;315:11-17.
- Zainaldain H, Rizvi FS, Rafiemanesh H, Alizadeh M, Jamee M, Mohammadi S, et al. Infectious Complications Reporting in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oman Med J.* 2020 Jul; 35(4): e157.
- Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1197.e9–1198.e9.
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Carvalho BTC, Rundles CC, Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jan-Feb; 4(1): 38–59
- Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol.* 2009;145:709–727.
- Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood.* 2010;116:7–15.
- Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol.* 2010;137:374–383.
- Notarangelo L, Day N, Fleisher T. 2nd Conference of the Robert A. Good immunology society primary immune deficiencies and immune reconstitution Harvard Medical Boston, November 16th, 17th. *Immunol Res* 44:1–3, 2009.
- Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. A rose is a rose is a rose,” but CVID is not CVID: Common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? In *Advances in Immunology*, Chap. 2. Frederick WA. (Ed). Waltham, MA: Academic Press, 47–107, 2011.
- Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. A rose is a rose is a rose,” but CVID is not CVID: Common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? In *Advances in Immunology*, Chap. 2. Frederick WA. (Ed). Waltham, MA: Academic Press, 47–107, 2011.
- Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:116–126.
- Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:87–92.
- Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008;111:77–85.
- Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 495, de 11 de setembro de 2007. [Acesso em 2021 Jan 05]. Disponível em: <Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2007/prt0495\\_11\\_09\\_2007.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2007/prt0495_11_09_2007.html).
- Carvalho BTC, Solé D, Neto AC, Filho, NR. I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* – Vol. 33. N° 3, 2010.
- Brasil, Portaria da SAS/MS no 495 de 11/09/2007. [Acesso em 2021 Jan 05]. Disponível em: [https://www.normasbrasil.com.br/norma/portaria-4952007\\_202119.html](https://www.normasbrasil.com.br/norma/portaria-4952007_202119.html)