

Imunodeficiência Comum Variável: Relato de Caso

Fernanda Boechat Machado Costa Pires¹, *Shaytner Campos Duarte²,
João Tadeu Damian Souto Filho³.

¹ Aluna do 8º Período do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Campos.

² *Professor Doutor da Faculdade de Medicina de Campos

³ Médico Especialista em Hematologia e Hemoterapia, Mestrado em Clínica Médica/Hematologia, Professor da Faculdade de Medicina de Campos.

RESUMO

A imunodeficiência comum variável é uma imunodeficiência primária de apresentação heterogênea, caracterizada pela diminuição de imunoglobulinas e pode apresentar ou não diminuição de linfócitos B e T. Cursa comumente com infecções bacterianas de repetição, além de doenças auto-imunes e neoplásicas e falta de resposta a imunizações, sendo essas afecções relevantes para a investigação e diagnóstico desta enfermidade. Ainda encontram-se limitações no diagnóstico da doença, provavelmente pela falta de conhecimento pela classe médica, sendo muitas vezes relatados diagnósticos tardios, onde já estão instaladas complicações graves. O tratamento preconizado é realizado com imunoglobulina endovenosa, objetivando a melhora do quadro de infecções e prognóstico dos pacientes. Este relato de caso tem como objetivo alertar os aspectos clínicos desta imunodeficiência, a fim de permitir que seja diagnosticada precocemente, evitando-se piores prognósticos.

Palavras chave: imunodeficiência comum variável, imunodeficiência, hipogamaglobulinemia, imunoglobulina.

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency is a primary immunodeficiency with a heterogeneous presentation, characterized by decreased immunoglobulin and may or may not display decreased B and T lymphocytes. Commonly presents with recurrent bacterial infections, autoimmune or neoplastic diseases, and lack of response to immunizations. These conditions are relevant to the investigation and diagnosis of this disease. There are still limitations in the diagnosis of the disease, probably due to lack of knowledge by physicians. Late diagnoses are often reported when severe complications are already installed. The recommended treatment is performed with intravenous immunoglobulin, aiming at the improvement of the infections and prognosis. This case report aims to alert the clinical aspects of this immunodeficiency, in order to allow it to be diagnosed early, avoiding the worst prognoses.

Keywords: common variable immunodeficiency, immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, immunoglobulin.

Autor para correspondência: Faculdade de Medicina de Campos, Avenida Doutor Alberto Torres 217, Centro, Campos dos Goytacazes, RJ, CEP 28035-580, Brasil. Email: shaytner@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é caracterizada por uma deficiência na produção de imunoglobulinas séricas e proporcionando características clínicas heterogênicas. Pode afetar ambos os sexos e os sintomas podem aparecer na infância ou a partir da segunda década de vida. O diagnóstico pode ser descrito mais tardiamente, quando normalmente o paciente já apresenta doença pulmonar crônica significativa, por falta de conhecimento dos médicos sobre a enfermidade. É a segunda imunodeficiência primária mais comum com incidência estimada de 1:10.000 a 1:50.000^{1,2}.

A maioria dos pacientes têm níveis normais de linfócitos T e B no sangue periférico, porém a células B desses pacientes tornam-se incapazes de se diferenciar em células plasmáticas in vivo, resultando em hipogamaglobulinemia. Esta deficiência nas células B leva a elevada incidência de infecções bacterianas como sinusites e otites, infecções intestinais e afecções auto-imunes e neoplásicas^{1,3}.

O diagnóstico ICV é definido como um defeito genético imune caracterizado por níveis significativamente reduzidos de imunoglobulina G (IgG), a imunoglobulina A (IgA), e/ou imunoglobulina M (IgM), com pobre ou ausente produção de anticorpos, excluindo causas genéticas ou outras de hipogamaglobulinemia^{2,4,5}.

O tratamento é feito utilizando-se imunoglobulina endovenosa (IVIG), com objetivo de prevenir infecções e evitar sequelas em órgãos como os pulmões⁶.

A importância para o estudo da ICV é sua raridade e as complicações a médio e longo prazo que ela acomete. Sendo valorizado seu diagnóstico precoce na diminuição de exacerbações de doenças agudas e suas complicações. Há uma grande dificuldade em seu diagnóstico por meio dos médicos, muitas vezes por não tomarem conhecimento da doença e de suas características, e também por ter características comuns a outras enfermidades, sendo o seu diagnóstico feito muitas vezes tardiamente quando já estão instaladas doenças crônicas ou de grande magnitude.

OBJETIVOS

Objetiva-se, então, descrever um caso de imunodeficiência comum variável em um paciente adulto, apresentando suas manifestações clínicas, características laboratoriais e tratamento; revisar os textos da literatura já publicados sobre imunodeficiência comum variável.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em um relato de caso em uma paciente adulta jovem com imunodeficiência comum variável. Os dados clínicos foram descritos de acordo com informações dos prontuários médicos, não revelando diretamente a identidade do paciente ou médicos envolvidos.

Dados clínicos e laboratoriais, assim como o tratamento e a evolução clínica foram relatados de forma detalhada através de prontuário. Realizou-se, uma revisão

de literatura, através da busca em bases de dados de casos de imunodeficiência comum variável. No banco de dados do Lilacs, utilizou-se o termo "imunodeficiência comum variável". A procura por artigos foi complementada por uma pesquisa manual nas referências de outros artigos.

RELATO DE CASO

Paciente de 20 anos, sexo feminino, estudante, solteira, branca, natural de Bom Jesus do Itabapoana, residente em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro. Admitida em unidade hospitalar com quadro de sepse por sinusite complicada com oto-mastoidite e posteriormente meningite, evoluindo com redução do nível de consciência, crise convulsiva, edema cerebral e diabetes insipidus. Há cerca de 10 dias antes da internação encontrava fazendo uso de amoxicilina para a otite média. Os exames laboratoriais permitiram identificar a presença de leucopenia e

Tabela 1 – Exames laboratoriais

Exames laboratoriais	Admissão	Evolução
Hemoglobina (g/dL)	7,7	12,4
Hematócrito (%)	23,3%	37,4
Leucócitos (/mm ³)	2.800	21.400
Plaquetas (/mm ³)	161.000	171.000
Reticulócitos (%)	2,5	-
TAP (segundos)	12,5	-
PTT (segundos)	33	-
Uréia (mg/dL)	30	28
Creatinina (6mg/dL)	0,6	0,7
Glicose (6mg/dL)	164	78
Sódio (mEq/L)	136	140
Potássio (mEq/L)	4,1	3,9
Cálcio iônico (mmol/L)	0,95	-
Magnésio (mg/dL)	1,4	-
AST / TGO (U/L)	36	47
ALT / TGP (U/L)	54	177
Fosfatase alcalina (U/L)	-	131
GGT (U/L)	-	150
Bilirrubina total (mg/dL)	-	0,40
Bilirrubina direta (mg/dL)	-	0,10
Bilirrubina indireta (mg/dL)	-	0,30
Lactato (mg/dL)	12,0	-
Proteína C reativa (mg/L)	84,5	-
Ferro sérico (mcg/dL)	-	124
Saturação da transferrina (%)	-	36,2
Ferritina (nanog/mL)	-	565,1
Cap. de lig. do ferro (mcg/dL)	-	304
LDH (U/L)	-	567
Proteínas totais (g/dL)	4,4	-
Albumina (g/dL)	2,9	-
Globulina (g/dL)	1,5	-
Eletróforese de proteínas	-	-
Proteínas totais (g/dL)	-	5,7
Albumina (g/dL)	-	3,50
Alfa 1 globulina (g/dL)	-	0,47
Alfa 2 globulina (g/dL)	-	0,85
Beta globulina (g/dL)	-	0,79
Gama globulina (g/dL)	-	0,09
Imunoglobulina G (mg/dL)	-	131
Imunoglobulina A (mg/dL)	-	5,05
Imunoglobulina M (mg/dL)	-	16
Imunoglobulina E (mg/dL)	-	0,64

anemia (tabela 1). A análise do líquido (bacterioscopia / métodos de Gram e Látex) foi compatível com o diagnóstico de meningite pneumocócica. Apresentava na história patológica pregressa: doenças próprias da infância, incluindo catapora grave, eczema atópico, infecções de vias aéreas superiores de repetição, furunculose de repetição aos 8 anos, dois episódios de herpes zoster, doença do refluxo

gastroesofágico, abscesso extenso em cotovelo direito aos 19 anos. Negava hipertensão e diabetes. Negava cirurgias prévias. Na história fisiológica apresentava menarca aos 13 anos, ciclos regulares. Na história familiar, referia ser a segunda filha de duas, pai hipertenso, mãe e irmã saudáveis. Ao exame clínico inicial a paciente apresentava-se sedada, em ventilação mecânica, afebril, acianótica. Aparelho cardiovascular: pressão arterial 101x69 mmHg, frequência cardíaca 104bpm, ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas. Aparelho respiratório: murmúrio vesicular diminuído em bases. Abdome: flácido, indolor, peristalse presente, depressível. Membros inferiores sem edema, panturrilhas livres.

Foi realizado exame ecocardiográfico que não demonstrou alterações, ultrassom abdominal evidenciando discreta hepatoesplenomegalia com ecotexturas homogêneas e vesícula biliar com paredes algo espessadas contendo pequena quantidade de lama biliar com sugestivas microlitíases de permeio, tomografia de crânio e seios da face apresentando edema cerebral, pansinusite e mastoidite.

Paciente foi internado em unidade de terapia intensiva com necessidade de sedação, suporte ventilatório, uso de aminas vasoativas, monitorização invasiva de pressão, acesso venoso profundo, uso de vasopressina e fator estimulador de colônias de granulócitos, concentrado de plaquetas, suporte nutricional e fisioterápico, tratamento antibiótico com vancomicina 500mg 6/6h e ceftriaxona 1g 12/12h. Permaneceu em suporte ventilatório por três dias e na unidade de terapia intensiva por sete dias, onde teve melhora do quadro clínico e foi transferida para o quarto, sendo realizados exames laboratoriais (tabela 1), permanecendo em tratamento por mais sete dias recebendo alta para acompanhamento ambulatorial.

Paciente foi encaminhada para hematologista, a fim de investigar suspeita diagnóstica de imunodeficiência, relacionado com os frequentes casos de infecções. Foram realizados exames laboratoriais, os quais confirmaram a hipótese de imunodeficiência comum variável, sendo descartadas outras causas de imunodeficiência. Exames laboratoriais: Fator anti-nuclear: não reagente; Fator reumatoide: negativo; Anticorpos anti-HBc total: não reagente; Anticorpos Anti-HBs: 0,7mUI/mL; HBsAg: não reagente; Anticorpos anti-HCV: não reagente; Sorologia para HIV I e II: não reagente; Anticorpos anti-herpes vírus simples I e II IgG: 0,50; Anticorpos herpes vírus simples I e II IgM: 0,51; Anticorpos anti-rubéola IgG: 19,4UI/mL; Anti toxina clotridium tetânico IgG: negativo; Anticorpo anti toxoide diftérico IgG: 0,8 UI/mL; Anticorpos anti-citomegalovírus IgG: inferior a 0,2 UI/mL; Anticorpos anti-citomegalovírus IgM: inferior a 0,8AU/mL; Anticorpos anti-Epstein Barr IgG: 12,70U/mL; Anticorpos Anti-Epstein Barr IgM: inferior a 10U/mL; Anti-Caxumba IgG: negativo; Anti-Caxumba IgM: negativo; Anti-Bordetella Pertussis IgG: negativo; Anti-Bordetella Pertussis IgM: negativo; Anticorpos anti-rubéola IgM: inferior a 10AU/mL; Anti-sarampo IgG: negativo; Anti-sarampo IgM: negativo; Anticorpos anti-toxoplasmose IgG: inferior a 3,0UI/mL; Anticorpos anti-toxoplasmose IgM:

inferior a 3,0AU/mL; Anti-varicella zoster IgG: negativo; Anti-varicella zoster IgM: negativo; Eritropoetina: 12,6mU/mL; Complemento sérico C3: 1,63g/L; Complemento sérico C4: 0,29g/L; T3 total: 136 nanog/dL; T4 total: 11,2 microg/dL; TSH: 1,680mcUI/mL; Anticorpos Anti-TPO: inferior a 5,0UI/mL; Perfil fenotípico para imunodeficiência: Linfócitos T auxiliares CD3+CD4+: 57,3%, total: 799mm³, Linfócitos T citotóxicos CD3+CD8+: 15,6%, total: 218mm³, Linfócitos T totais CD3+: 75,6%, total: 1055mm³, PPD negativo. Foi iniciado tratamento com imunoglobulina endovenosa com intervalo de 28 dias de 500mg/kg e feito acompanhamento multidisciplinar.

A primeira infusão de imunoglobulina foi realizada sem intercorrências e foram realizados exames laboratoriais para acompanhamento (Tabela 2). Pelos exames realizados após

Tabela 2 - Exames laboratoriais após tratamento com imunoglobulina endovenosa (IVIG)

Exames laboratoriais	Inicial	IVIG (1ª)	IVIG (2ª)	IVIG (3ª)
Eletroforese de proteínas				
Proteínas totais (g/dL)	5,7	6,6	6,4	6,6
Albumina (g/dL)	3,50	4,31	3,82	3,97
Alfa 1 globulina (g/dL)	0,47	0,37	0,30	0,41
Alfa 2 globulina (g/dL)	0,85	0,77	0,81	0,84
Beta globulina (g/dL)	0,79	0,65	0,74	0,73
Gama globulina (g/dL)	0,09	0,50	0,62	0,76
Dosagens				
Imunoglobulina G (mg/dL)	131	454	675	795
Imunoglobulina A (mg/dL)	5,05	<15	<15	<15
Imunoglobulina M (mg/dL)	16	9,5	10,5	9,8
Imunoglobulina E (mg/dL)	0,64	-	-	-

início do tratamento verifica-se aumento da imunoglobulina G, que é o esperado quando instituído esse recurso terapêutico, nota-se que as imunoglobulinas M e A não tem significativas alterações, uma vez que a maior titulação de imunoglobulina presente na infusão de imunoglobulina humana endovenosa é de imunoglobulina G. Houve significativa melhora nos quadros de infecções bacterianas recorrentes que a paciente apresentava, afirmando a eficácia do tratamento.

DISCUSSÃO

A imunodeficiência comum variável foi relatada primeiramente por Janeway et al. em 1953 e constitui-se de desordens heterogêneas com uma baixa na produção de anticorpos⁷. Tem como definição uma diminuição de pelo menos dois tipos de imunoglobulinas.

A hipogamaglobulinemia está relacionada à deficiência dos linfócitos em se diferenciarem, resultando em infecções bacterianas de repetição bem como doenças neoplásicas, auto-imunes e distúrbios intestinais. Pneumococo sp. e Haemophilus influenza são os microorganismos mais comuns envolvidos em infecções bacterianas de via respiratórias de acordo com grupo de pacientes relatados¹.

Pacientes com ICV podem apresentar artrite por vários patógenos, causando poliartropatia grave acompanhada de artrite com envolvimento de tecidos moles

ao redor das articulações. Pode ser a primeira manifestação ou aparecer no curso da doença na forma de artralgia, artrite séptica ou asséptica⁴.

Pacientes com ICV podem desenvolver doença proliferativa, como esplenomegalia ou linfadenopatia, a incidência de linfoma é 300 vezes maior do que em pacientes sem a doença. O risco de desenvolvimento de câncer gástrico é 50 vezes superior que a média da população, e há alta frequência de acloridria. Mais de 60% dos pacientes relatam problemas gastrointestinais como diminuição da secreção cloridropéptica e do fator intrínseco, com evidência histológica de gastrite atrófica, acloridria gástrica, desequilíbrio da flora intestinal, parasitoses, deficiência de lactose, enzimas da borda em escova do epitélio jejunal e má absorção de vitamina B12. A manifestação gástrica mais comum é a diarreia recorrente na forma de esteatorreia⁴.

Pacientes com imunodeficiência primária demonstram alta frequência de inadequação do estado nutricional, destacando o comprometimento estatural e a inadequação do peso, tanto falta quanto excesso. A desnutrição e baixa estatura parecem estar relacionadas com o comprometimento pulmonar. É importante a intervenção nutricional, por meio de orientação, educação alimentar e suporte nutricional, nesta população, almejando a prevenção e/ou tratamento de doenças infecciosas e crônicas associadas⁸.

Qualquer anormalidade no desenvolvimento, ativação ou diferenciação dos linfócitos B pode resultar em hipogamaglobulinemia clínica. Cada linfócito B suporta um único receptor de antígenos na sua superfície. Pacientes com ICV tem uma redução proliferação e ativação de células T, e uma diminuição da produção de citocinas, incluindo a interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL-6, e IL-10. Alguns autores têm relatado uma diminuição na produção de interferon-gama (IFN- γ), enquanto outros encontraram um aumento da produção em ambos os CD4+ e linfócitos CD8+^{9,10}.

Uma das características principais para o diagnóstico é o nível reduzido de imunoglobulina G (IgG), que normalmente vem acompanhado de diminuição de imunoglobulina M (IgM) e/ou imunoglobulina A (IgA), com baixa produção de anticorpos. É necessário excluir possíveis fatores ambientais indutores de hipogamaglobulinemia e outras síndromes com semelhantes características como agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (XLA), síndrome da hiper-IgM, síndrome de Duncan, síndrome de Good, linfoma e leucemia, principalmente em adultos. Os critérios são níveis de IgG sérica abaixo de dois desvios-padrão da média para a idade, IgA ou IgM séricas abaixo de dois desvios-padrão da média para a idade, início da imunodeficiência acima de dois anos de idade, ausência de isohemaglutininas e má resposta a vacinas. Em cerca de 50% dos pacientes a IgM encontra-se normal. As concentrações séricas de IgG normalmente estão abaixo de 200mg/dL, a reposição de imunoglobulina é indicada quando há

infecções recorrentes acompanhadas de níveis de IgG entre 200 a 500mg/dL^{2,4,5,7,11}.

Em pacientes com infecções recorrentes ou crônicas de vias aéreas superiores e inferiores, infecções graves tais como sepse, meningite, osteomielite, diarreia crônica com ou sem má absorção, ou doença auto-imune, uma avaliação do sistema imune deve ser realizada rapidamente. Em que pacientes que tenham tido duas ou mais pneumonias no último ano ou uma ocorrência de pneumonia grave, a Fundação Jeffrey Modell orienta que sejam investigados para imunodeficiência primária^{9,12}.

Utiliza-se imunoglobulina endovenosa para o tratamento, e eu uso tem como objetivo diminuir o número de infecções, e assim, evitar sequelas em órgãos como os pulmões. A infusão de imunoglobulina endovenosa é recomendada de três a quatro semanas, de forma contínua, com dose inicial de 400-600 mg/kg, para que o nível sérico de IgG permaneça acima de 500mg/dL. Pacientes com acometimento pulmonar e outros necessitam de doses maiores que 700mg/kg/mês. Doses mais elevadas, de 800mg/kg, têm potencial de melhorar problemas pulmonares, sendo recomendadas para pacientes com doença pulmonar crônica, bronquiólite obliterante, pneumonite intersticial linfóide, sinusite crônica e doença granulomatosa. A imunoglobulina endovenosa normalmente é bem tolerada, há relatos de febre, mal-estar, vômitos, fadiga e calafrios, principalmente em pacientes tratados pela primeira vez ou com infecção concomitante. Essas reações adversas podem ser controladas diminuindo a velocidade da infusão e outros sintomas são tratados com anti-inflamatórios não-esteróides e antialérgicos, a pressão arterial deve ser monitorada por risco de hipotensão^{6,10,13}.

A análise de pacientes em tratamento com imunoglobulina endovenosa tem apresentado benefício na redução tanto infecções crônicas como agudas, especialmente pneumonia. Também tem notado evitar a progressão da doença pulmonar crônica nos pacientes com ICV¹².

CONCLUSÃO

A imunodeficiência comum variável, por manifestar com infecções recorrentes é um grande desafio para médicos que atuam em serviços de atenção primária. As dificuldades e o atraso no diagnóstico podem proporcionar um tratamento tardio e, conseqüente, pior prognóstico. O caso apresentado é um alerta para que os diagnósticos sejam realizados precocemente, possibilitando intervenção terapêutica adequada, e assim minimizar as complicações relacionadas à doença, melhorar as condições clínicas e aumentar a expectativa de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1 Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clinical Immunology*. 1999; 9234-48.

2 Agondi RC, Toledo-Barros M, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Pneumopatias em pacientes com imunodeficiência comum variável. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2009; 32:84-88.

3 Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, Rizzo LV. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2004; 76:707-726.

4 Errante PR, Condino Neto A. Imunodeficiência comum variável: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2008; 31:10-18.

5 Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010; 116:7-15.

6 I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana Pacientes com Imunodeficiências Primárias. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2010; 33:104-116.

7 Pedreschi M. Classificação de pacientes com imunodeficiência comum variável através da identificação de subtipos de linfócitos. 2011. 118f. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

8 Caetano MC, Silva R, Ostiz TT, Valente ECS, Sarni ROS, Carvalho BTC. Frequência de inadequação do estado nutricional em pacientes com deficiência de anticorpo. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2010; 33:32-36.

9 Weiler CR, Bankers-Fulbright JL. Common Variable Immunodeficiency: Test Indications and Interpretations. *Genetics in Clinical Practice*. 2005; 80:1187-1200.

10 Renzo MD, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med*. 2004; 3:211-217.

11 Yong PFK, Tarzi M, Chua I, Grimbacher B, Chee R. Common Variable Immunodeficiency An Update on Etiology and Management. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2008; 28:367-386.

12 Nobre FA, Gonzalez IGS, Melo KM, Dantas EO, Lawrence TC, Nudeiman V, Costa-Carvalho BT. Impacto do tratamento com imunoglobulina humana intravenosa no número de pneumonias em pacientes com deficiência de anticorpo. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2012; 35:25-29.

13 Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet*. 2008; 372:489-502.