

# ICV – Imunodeficiência Comum Variável

## *Relato de Caso de paciente acompanhado por 3 anos.*

Bruna Jordão Neiva; Thalita Rodrigues Dias

*“É a doença que torna a saúde agradável e boa, o mesmo faz a fome com a saciedade, e o cansaço com o repouso.”*

Heráclito

**Resumo:** A Imunodeficiência Comum Variável (ICV), pertencente ao grupo das imunodeficiências primárias (IDP), é caracterizada por hipogamaglobulinemia. A ICV geralmente apresenta-se por meio de infecções de repetição, com significativa variabilidade de quadro clínico, condição que pode fazer com que ela seja confundida com outras doenças, nem sempre sendo cogitada como possível diagnóstico. Por essa razão, torna-se difícil seu diagnóstico precoce. Neste estudo são discutidas referências a respeito dessa doença e apresentado caso de paciente com ICV, acompanhado e tratado há 3 anos. Relata-se formas de identificação de quadros clínicos relacionados à ICV, e sua aplicação ao caso concreto, por meio da verificação de sintomas e critérios diagnósticos, e a realização de tratamento com Imunoglobulina Humana endovenosa. Demonstra-se que com o tratamento adequado é possível ter bom controle clínico do paciente com ICV, assim como também melhorar significativamente sua qualidade de vida e potencial laboral.

*Palavras-chave:* Imunodeficiência Comum Variável, ICV, Imunodeficiência Primária, IDP, Hipogamaglobulinemia, infecções de repetição, Imunoglobulina Humana endovenosa, Relato de Caso.

---

## Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP) são um grupo heterogêneo de doenças – atualmente composto por mais de trezentas – causadas por defeitos genéticos, que levam ao desenvolvimento e funções do sistema imunológico anormais. As IDP são caracterizadas por infecções recorrentes (graves ou causadas por agentes não usuais ou de baixa patogenicidade), manifestações autoimunes ou inflamatórias, e maior predisposição a neoplasias. (GOUDOURIS e colab., 2017)

As IDP são classificadas em oito categorias principais, incluindo (1) imunodeficiências de células T e B combinadas; (2) predominantemente deficiências de anticorpos; (3) outras síndromes de imunodeficiência bem definidas; (4) doenças de desregulação imunológica; (5) defeitos congênitos do número de fagócitos, função ou ambos; (6) defeitos inatos da imunidade; (7) desordens autoinflamatórias; e (8) deficiências complementares. (AGHAMOHAMMADI e colab., 2011)

Entre as IDP, a Imunodeficiência Comum Variável (ICV) – também denominada hipogamaglobulinemia adquirida, hipogamaglobulinemia de início no adulto ou disgamaglobulinemia – é a condição sintomática de deficiência de anticorpos primários mais comum. A ICV é uma doença heterogênea, em que a manifestação mais predominante é a hipogamaglobulinemia. (RENZO e AUTERI, 2004)

A doença se manifesta como um defeito de diferenciação das células B, resultando em um número reduzido de linfócitos B circulantes e em níveis baixos de todos os isotipos de imunoglobulina, causando séria suscetibilidade a infecções bacterianas graves. (HESTER e HALSEY, 2009)

De acordo com os critérios da European Society for Immunodeficiencies (ESID), para a caracterização da ICV é

necessária a verificação, ao mesmo tempo, de quatro condições diagnósticas no paciente, quais sejam:

**1. Critérios clínicos** (pelo menos um): (a) aumento da suscetibilidade à infecção; (b) manifestações autoimunes; (c) doença granulomatosa; (d) inexplicável linfoproliferação policlonal; e (e) membro da família afetado com deficiência de anticorpo.

**2. Critérios laboratoriais** (pelo menos um): (a) diminuição acentuada de IgG e acentuada diminuição da IgA com ou sem baixa dos níveis de IgM (medido pelo menos duas vezes; e (b) <2 DP dos níveis normais para a idade);

**3. Critério imunológico:** Fraca resposta de anticorpos a vacinas (e/ou isohemaglutininas ausentes); ou seja, ausência de níveis de proteção apesar da vacinação;

**4. Exclusão de causas secundárias:** descarte das hipóteses de hipogamaglobulinemia causada por infecção, perda de proteínas, medicação ou malignidade.

Caso as quatro condições diagnósticas listadas não sejam atendidas simultaneamente, as seguintes alternativas diagnósticas devem ser consideradas: (1) **Deficiência de Anticorpo Não Classificada** (essa condição pode se aplicar a pacientes com menos de quatro anos de idade, mesmo que preenchidos os quatro requisitos); e (2) **Imunodeficiência Combinada**, para pacientes com evidência de profunda deficiência de células T. (ESID REGISTRY WORKING PARTY, 2019)

Na ICV, a falta de anticorpos leva a infecções bacterianas recorrentes. Embora a ICV seja considerada um defeito imunológico congênito, a maioria dos pacientes com esse defeito é diagnosticado quando adulto. A incidência deste distúrbio parece situar-se entre 1 / 25.000 e 1 / 66.000. Embora a ICV tenha sido reconhecida pela primeira vez em 1953, a causa fundamental

desse distúrbio permanece desconhecida. A principal característica imunológica na ICV é uma falha na diferenciação de células B, mas a natureza desse defeito (ou defeitos) é desconhecida. (LEWANDOWICZ-USZYŃSKA e colab., 2007)

Conforme Renzo e Auteri (2004), a ICV é caracterizada por infecções bacterianas recorrentes, especialmente das vias respiratórias superiores e inferiores, e também é associada a um aumento da incidência de doenças autoimunes e distúrbios neoplásicos.

Os sintomas da ICV podem se manifestar a qualquer momento, desde a infância até a idade adulta tardia, mas há um pico na terceira década de vida, com um período médio de quatro a seis anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de ICV. Esse atraso no reconhecimento da doença pode afetar o prognóstico por causa do tratamento subótimo. O surgimento dos sintomas somente após os 2 anos de idade sugere o diagnóstico de ICV e reduz a probabilidade de uma variedade de imunodeficiências primárias, em particular a agammaglobulinemia ligada ao X (ALX). (RENZO e AUTERI, 2004)

Nas infecções bacterianas das vias respiratórias em pacientes com ICV, infecções comuns recorrentes como sinusite, otite, bronquite e pneumonia são geralmente causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Por esse motivo, alguns pacientes desenvolvem doença pulmonar crônica e bronquectasia. A doença pulmonar crônica modifica o espectro de bactérias patogênicas, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, agravando os sintomas clínicos. Alguns pacientes evoluem com necessidade de transplante de coração e pulmão ou apenas de pulmão. Infecções oportunistas devido a micobactérias ou fungos ou *Pneumocystis carinii* são raros. (LEWANDOWICZ-USZYŃSKA e colab., 2007)

Manifestações do trato gastrointestinal são comuns nesse grupo de

pacientes. Cerca de 60% dos pacientes com ICV têm diarreia antes de iniciar tratamento com imunoglobulina intravenosa (IGIV). A diarreia pode ser causada por diferentes organismos infecciosos, como *Giardia lamblia* ou *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*, que geralmente são difíceis de detectar usando culturas de fezes e microscopia. Doença inflamatória intestinal também é comum, com envolvimento do cólon. Pode não ser fácil discriminar uma diarreia de etiologia infecciosa ou de etiologia inflamatória. Alguns pacientes desenvolvem má absorção com perda de peso e os sinais laboratoriais típicos de má absorção. Biópsia do intestino delgado geralmente revela infiltração da mucosa linfocítica e hiperplasia linfóide nodular (hipertrofia das placas de Peyer), além de perda das vilosidades coriônicas, mas, diferentemente da doença celíaca, as células plasmáticas geralmente estão em falta. (ZULLO e colab., 1999)

Paradoxalmente, pacientes com ICV que são suscetíveis a infecções recorrentes devido a um defeito na resposta imune, também são propensos a distúrbios autoimunes, porque produzem autoanticorpos direcionados contra autoantígenos. Doenças autoimunes são diagnosticadas em aproximadamente 22% dos pacientes. As formas mais comuns envolvem o sistema hematológico, afetando plaquetas (doença idiopática, púrpura trombocitopênica), glóbulos vermelhos (autoimune, anemia hemolítica) e, às vezes, neutrófilos. Anemia perniciosa também foi relatada. A autoimunidade pode afetar todos os órgãos. A ICV também é associada à artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e vasculite. Nesses casos, o tratamento não é fácil, porque os agentes imunossupressores comumente usados suprimem ainda mais o sistema imunológico, aumentando o risco de infecções. (CUNNINGHAM-RUNDLES, C., 2002)

Os pacientes com ICV apresentam aumento de incidência de doenças linfoproliferativas, semelhante a outras

imunodeficiências primárias. Em pacientes com ICV, distúrbios linfoproliferativos benignos são mais comuns que linfomas; 30% dos pacientes mostram esplenomegalia e linfadenopatia em que a histologia revela hiperplasia linfóide, o que pode não ser fácil de distinguir de linfoma maligno. A hiperplasia linfóide nodular do intestino delgado é muito comum, e sua incidência é provavelmente maior que a relatada, porque também pode ser assintomática. (RENZO e AUTERI, 2004)

Manifestações granulomatosas que simulam sarcoidose foram descritas em cerca de 8% a 22% dos pacientes com ICV. Os granulomas não são caseosos e podem ser a primeira indicação do defeito imunológico. Eles afetam pulmões, pele, fígado, medula óssea e linfonodos. Estão intimamente correlacionados com a presença de esplenomegalia e com o desenvolvimento de doenças autoimunes. Eles tendem a aparecer e desaparecer sem nenhuma correlação com o tratamento e deve ser distinguidos dos granulomas micobacterianos e fúngicos. (MECHANIC e colab., 2017)

O atraso no diagnóstico e tratamento dos pacientes com ICV pode resultar em doenças respiratórias crônicas, bronquectasia, fibrose pulmonar e falência respiratória. Substituição precoce do tratamento por terapia com IGIV é eficaz na prevenção de infecções bacterianas graves e na falência pulmonar. (HESTER e HALSEY, 2009)

O aspecto mais importante do diagnóstico da ICV é a investigação da doença em pacientes com infecções recorrentes das vias aéreas, aliada à medição das imunoglobulinas séricas. Os dados indicam que um número substancial de pacientes permanece sem diagnóstico e muitos pacientes se apresentam aos especialistas tardiamente, quando o dano pulmonar já foi estabelecido. (RENZO e AUTERI, 2004)

Ainda conforme Renzo e Auteri (2004), o diagnóstico de ICV é baseado na exclusão de outras doenças associadas à

hipogamaglobulinemia. A ALX é caracterizada pela ausência ou níveis muito baixos de imunoglobulinas no soro e linfócitos B ausentes no sangue periférico. No entanto, alguns pacientes com ALX podem ter células B, em pequeno número, e pacientes com ICV geralmente têm baixo número de células B. Por isso, pode ser difícil, nesses casos, distinguir entre ICV e ALX por esse critério. A hipogamaglobulinemia associada à timoma e à síndrome hiper-IgM deve ser excluída. É importante também excluir outras causas de hipogamaglobulinemia, incluindo drogas (especialmente anticonvulsivantes), enteropatia perdedora de proteínas primária, síndrome nefrótica e doença linfoproliferativa.

Na ICV, pode ser útil avaliar a função de anticorpos. Essa avaliação é realizada por meio da dosagem de anticorpos específicos como teste da função humoral. Anticorpos de linha de base para antígenos pneumocócicos, *Haemophilus influenzae*, toxina do tétano e antígenos virais comuns, como sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite e EBV devem ser avaliados e correlacionados com infecção e história de imunização. Além desses, a capacidade de produção de anticorpos diante de antígenos polissacarídeos pode ser testada com o estímulo da vacina antipneumocócica 23. A incapacidade de produção desses anticorpos específicos caracterizam também defeito humoral que pode indicar a ICV. (RENZO e AUTERI, 2004)

Na ICV, pode ser útil analisar subpopulações de linfócitos no sangue periférico, incluindo subconjuntos de células T. Uma redução nas células T CD4+ e principalmente na população CD45RA+ é frequentemente encontrada na ICV, e esses pacientes podem se beneficiar de profilaxia antibacteriana. (CUNNINGHAM-RUNDLES, Charlotte e BODIAN, 1999)

É importante ressaltar que testes sorológicos para doenças infecciosas não são confiáveis na identificação de deficiência de anticorpos. A identificação direta de cultura

ou ácido nucleico é necessária para o diagnóstico dessas doenças. (RENZO e AUTERI, 2004)

### Relato do Caso

Paciente W.S.P., do sexo masculino, 37 anos, 55 Kg, foi encaminhado por pneumologia para hematologia em 28/09/17, devido a hipogamaglobulinemia associada a infecções de repetição (pneumonias/sinusites). À anamnese, negava outras doenças e uso de medicações de uso contínuo. Afirmava trabalhar em fazenda, como trabalhador rural polivalente, porém sem condições de trabalho nos últimos anos por alta frequência de infecções. Ao exame físico não apresentava alterações significativas.

Paciente trazia seguintes exames complementares: 17/08/2017: Leucócitos (Leuco): 8200; Segmentados (Seg): 5200; Hemoglobina (Hb): 13,1; Hematócrito (Ht): 41,5%; Volume Corpuscular Médio (VCM): 82,2; Plaquetas (Plaq): 202.000; Colesterol Total (CT): 127; *High Density Lipoproteins* (HDL): 27; Triglicerídeos (TG): 198; Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH): 2,14; Tiroxina Livre circulante no sangue (T4L): 1,47; Chagas: Não Reagente (NR); *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL): NR; Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR): negativo; Antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HbsAg): NR; *Human Immunodeficiency Virus* (HIV): NR; Bilirrubina Total (BT): 0,29; Bilirrubina Direta (BD): 0,06; Bilirrubina Indireta (BI): 0,23; Creatinina (Cr): 0,66; Fosfatase Alcalina (FA): 271; gama glutamil transferase (GGT): 21; transaminase glutâmico-oxalacética (TGO): 12; transaminase glutâmico-pirúvica (TGP): 16; Uréia (Ur): 24; Ferro (Fe): 13; Glicose (glic): 96; Proteínas Totais (PT): 5,5; Albumina (Alb): 3,67; IgE: <2,0; IgG: 137; IgM: 17,4

Também foram apresentados os exames de imagem a seguir: Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, realizada em agosto de 2017, revelando consolidação

envolta por opacidades em vidro fosco em lobo pulmonar inferior esquerdo e opacidades de natureza infecciosa, broncopatia inflamatória com sinais de espessamento difuso de paredes brônquicas (broquiectasias). TC de seios da face (agosto de 2017) evidenciando sinusopatia crônica agudizada maxilar e esfenoidal bilateral, além de sinusopatia aguda etmoidal bilateral.

Foram solicitados, ainda, os seguintes exames complementares, realizados em 02/10/2017: Fator Antinúcleo (FAN): NR; Anti-DNA: NR; anti-Sm: 0,6; Eletroforese de imunoglobulinas: IgG: 137; IgM: 17,4; IgA: 25; Kappa: 26,8; Lambda: 14,8; Ausência de componente monoclonal; Imunofixação de urina: ausência de proteína monoclonal.

Paciente foi encaminhado ao ambulatório de Imunologia do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF), com a Hipótese Diagnóstica de Hipogamaglobulinemia a esclarecer.

Em consulta com a Imunologia do IHBDF, no dia 30/10/2017, na anamnese foram levantadas as seguintes informações complementares ao caso: história de cerca de 3 Pneumonias (PNM) por ano, sempre com tratamento oral, sem complicações há 10 anos e sinusites de repetição. Diarreia crônica em igual período. Negava infecções anteriores aos 10 anos. Negava infecções, de pele, óssea, Sistema Nervoso Central (SNC) ou quaisquer outros sítios. Negava história de infecções de repetição na família. Negava perdas precoces familiares. Negava consanguinidade. Possui 2 irmãos com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), e 1 com DM. Mãe possui doença cardíaca, pai vivo e saudável. Filho de 5 anos saudável, esposa grávida de 5 meses. Negava intercorrências ao uso de vacinas habituais.

O paciente preencheu, então, critérios clínicos, laboratoriais e imunológicos que permitiram caracterizar a Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

Optou-se por iniciar reposição de Imunoglobulina Humana endovenosa a cada 4 semanas (0,5g/Kg), dose essa que foi ajustada ao longo do seguimento de acordo com nível sérico de Imunoglobulina G (alvo sérico >700mg/dl) para 35g a cada 21 dias.

O paciente evoluiu com melhora clínica global, sobretudo ao quadro infeccioso. Desde início da reposição de Imunoglobulina Humana, o paciente não apresentou pneumonias, sinusites e tampouco necessidade de uso de antibióticos terapêuticos. Iniciado, ainda, tratamento com Azitromicina (3 vezes por semana) com finalidade anti-inflamatória pulmonar. Paciente apresentou melhora parcial de quadro de diarreia crônica que está sendo investigada quanto à possibilidade de acometimento inflamatório intestinal. Paciente não apresentou internações hospitalares e retornou ao seu trabalho em fazenda.

## Discussão

Foi relatado, anteriormente, caso de paciente com infecções de repetição, iniciadas 10 anos antes do diagnóstico.

Conforme Lewandowicz-uszyńska (2007), pessoas com ICV geralmente são pacientes que relatam infância saudável, sem infecções recorrentes, até dado momento em que começam a sofrer com manifestações clínicas mais chamativas da doença – as infecções de repetição, sendo, em geral, diagnosticados quando adultos.

Ao ser avaliado pela hematologia, já existiam exames que evidenciavam hipogamaglobulinemia, porém, não se sabia a causa. À anamnese e conforme análise dos exames solicitados, foram identificadas condições que se enquadravam nos quatro critérios diagnósticos da ICV apontados pelo ESID (2019). As infecções de repetição atendem ao critério clínico de aumento da suscetibilidade a infecções. Os exames laboratoriais e de imagem permitiram reduzir a possibilidade de causas

secundárias, atendendo a esse critério de exclusão de alternativas diagnósticas. Quanto ao critério laboratorial, a dosagem de Imunoglobulina foi dado relevante no diagnóstico, pois a IgG encontrada foi de 137 (Percentil 3: 739 em adultos) e a IgM foi de 17,4 (Percentil 3: 81 em adultos), demonstrando valores muito abaixo do normal. Dessa forma, foi atendido o critério imunológico, visto que a dosagem de imunoglobulina mostrou-se tão baixa que não haveria resposta de anticorpos específicos.

Ao exame de imagem, a TC de tórax foi relevante, pois evidenciou sequelas pulmonares brônquicas (bronquiectasias) devido às infecções de repetição. Provavelmente essas lesões são associadas à demora no diagnóstico e tratamento, demonstrado por Hester e Halsey (2009).

Após o diagnóstico de ICV, foi iniciado o tratamento com Imunoglobulina Humana endovenosa, o que demonstrou boa resposta clínica, já que o paciente não apresentou mais infecções desde o início do tratamento e houve significativa melhora na qualidade de vida e potencial laboral, padrão de melhora preconizado por Hester e Halsey (2009).

O monitoramento do nível sérico de Imunoglobulina G (alvo sérico >700mg/dl) foi feito de acordo com estudo de Goudouris e colab. (2017), segundo o qual o monitoramento clínico dos pacientes demonstrou que valores mais altos de IgG, aproximadamente 700 a 1.000mg / dL, são mais eficientes para controlar infecções, particularmente pneumonia. A melhora da função pulmonar obtida no paciente se alinha aos estudos de Goudouris e colab. (2017), segundo os quais alvos mais altos nas concentrações de IgG são especialmente importantes em pacientes com doença pulmonar crônica e bronquiectasia.

É importante a evolução do tratamento com a investigação da possível doença inflamatória intestinal, já que foi demonstrado que esse tipo de doença

frequentemente acomete pacientes com ICV, conforme relatado por Zullo (1999).

Dessa forma, entende-se que foi alcançado o “bom controle clínico”, definido como diminuição no número e gravidade das condições infecciosas e inflamatórias e diminuição de hospitalizações e uso de antibióticos, prevenção de complicações e melhoria geral da saúde e da qualidade de vida do paciente. (GOUDOURIS e colab., 2017)

### Conclusão

O tratamento com reposição de Imunoglobulina Humana endovenosa foi eficiente para o paciente com ICV. O doente retornou ao seu trabalho, além de não manifestar mais pneumonias e sinusites frequentes, as quais o debilitavam e deixaram sequelas.

Conforme pudemos ver, o diagnóstico precoce é de suma importância nessa doença a fim de evitar perdas laborais e possíveis sequelas. Porém, além de ser difícil fechar tal diagnóstico, a falta de suspeição devido ao desconhecimento da classe médica também pode ser considerado fator adicional e importante nesse atraso.

Dessa forma, é imprescindível que os médicos tenham conhecimento da ICV e de suas manifestações clínicas, a ponto de que essa se torne uma possível hipótese diagnóstica e não seja uma doença subdiagnosticada e subtratada. Logo, é preciso lembrar que para paciente com mais de dois anos de idade e com IgG baixa ou má resposta às vacinas, deve-se considerar ICV como possível hipótese.

Assim, o presente trabalho conseguiu demonstrar que o diagnóstico precoce e tratamento adequado são de extrema importância para que não ocorram infecções de repetição, uso recorrente de antibióticos, e, principalmente, sequelas. Além disso, o bom controle clínico com o tratamento correto melhoram significativamente a qualidade de vida do

paciente e da família, bem como sua capacidade laboral.

### Referências

AGHAMOHAMMADI, Asghar e BAHRAMI, Ahmad e MAMISHI, Setareh. **Impact of delayed diagnosis in children with primary antibody deficiencies**. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, v. 44, n. 3, p. 229–234, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.026>>.

ESID REGISTRY WORKING PARTY. **ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of IEL**. n. Cid, p. 1–33, 2019. Disponível em: <[https://esid.org/content/download/16792/456144/file/ESIDRegistry\\_ClinicalCriteria.pdf](https://esid.org/content/download/16792/456144/file/ESIDRegistry_ClinicalCriteria.pdf)>.

CUNNINGHAM-RUNDLES, C. **Hematologic complications of primary immune deficiencies**. Blood Reviews, v. 16, n. 1, p. 61–64, 2002.

CUNNINGHAM-RUNDLES, Charlotte e BODIAN, Carol. **Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients**. Clinical Immunology, v. 92, n. 1, p. 34–48, 1999.

GOUDOURIS, Ekaterini Simões e colab. **II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies**. v. 15, n. 55 21, p. 1–16, 2017.

HESTER, Jeffery D e HALSEY, F. **Efficacy of Intravenous Gammaglobulin for Immunoglobulin G Subclass and / or**. p. 267–274, 2009.

LEWANDOWICZ-USZYŃSKA, Aleksandra e colab. **Common variable immunodeficiency**. Central-European Journal of Immunology, v. 32, n. 1, p. 21–26, 2007.

MECHANIC, Laura J e colab.

**Granulomatous Disease in Common Variable Immunodeficiency.** v. 127, n. 8, p. 613–617, 2017.

RENZO, M Di e AUTERI, A L Pasqui  
A. **Common variable immunodeficiency : a review.** p. 211–217, 2004.

ZULLO, A. e colab. **Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency.** Gut, v. 45, n. 1, p. 77–81, 1999.