



Imunodeficiência comum variável: dificuldades no diagnóstico

Common variable immunodeficiency: diagnostic constraints

Karin Milleni Araujo, MD¹; Licio Augusto Velloso, MD, PhD¹; Eli Mansour, MD, PhD¹

RESUMO

A imunodeficiência comum variável (IDCV) é a imunodeficiência primária sintomática mais comum, e representa um conjunto heterogêneo de distúrbios que resultam principalmente da deficiência de anticorpos, levando a infecções recorrentes. A variabilidade na expressão clínica e o desconhecimento da doença contribuem para o retardo no diagnóstico, aumentando a morbidade e a mortalidade. Neste artigo apresentamos o caso clínico de um jovem diagnosticado com IDCV, ressaltando as dificuldades para se estabelecer o diagnóstico frente aos múltiplos achados clínicos e laboratoriais durante o processo de investigação. Tal fato levou a hospitalização prolongada, com grande número de complicações graves e elevado custo.

Descritores: Imunodeficiência comum variável, manifestações clínicas, critérios diagnósticos, diagnóstico tardio.

¹ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.

Correspondência para:

Karin Milleni Araujo
E-mail: karin_milleni@hotmail.com

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic primary immunodeficiency. It accounts for a heterogeneous group of disorders resulting mostly in antibody deficiency and thus leading to recurrent infections. Great variability of clinical expression and poor knowledge of the disease contribute to delayed diagnosis, increasing morbidity and mortality. In this paper, we describe the clinical case of a young adult male diagnosed with CVID, highlighting the difficulties faced while establishing the diagnosis in view of the multiple clinical and laboratory findings observed during the investigation process, which resulted in prolonged hospitalization, with severe complications and elevated costs.

Keywords: Common variable immunodeficiency, clinical manifestations, diagnostic criteria, delayed diagnosis.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em: 03/10/2015,
aceito em: 05/07/2016.

INTRODUÇÃO

A imunodeficiência comum variável (IDCV) é uma imunodeficiência primária caracterizada pela diminuição de imunoglobulinas e pode apresentar ou não diminuição de linfócitos B e T¹⁻³. Tem sido considerada uma afecção rara^{1,2}, entretanto, acredita-se que sua incidência seja subestimada principalmente devido à falta de diagnóstico correto^{1,3}.

Nesse contexto, por representar um conjunto heterogêneo de manifestações clínicas, a IDCV tem sido

identificada tardiamente mesmo por profissionais experientes¹⁻³. Tais dificuldades diagnósticas acarretam atraso no início do tratamento adequado e, portanto, aumento nas taxas de hospitalização, morbidade e mortalidade¹⁻³. Logo, é importante que a IDCV seja conhecida pela classe médica, para que então faça parte do raciocínio diagnóstico e abordagem diagnóstica específica seja prontamente estabelecida, evitando-se o desenvolvimento de complicações graves, muitas vezes, irreversíveis^{1,2}.

O objetivo deste artigo é relatar um paciente diagnosticado com IDCV ressaltando as dificuldades para se estabelecer o diagnóstico frente aos múltiplos achados clínicos e laboratoriais durante o processo de investigação, o que levou a hospitalização prolongada e elevado custo.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 26 anos, procurou atendimento em nosso Serviço de Urgência/Emergência devido a quadro febril intermitente associado a sintomas predominantemente respiratórios que iniciaram há um mês. Durante esse período recebeu atendimento médico em outros serviços e permaneceu internado por 11 dias sob ventilação mecânica por insuficiência respiratória aguda, sem o estabelecimento de diagnóstico. Referia piora dos sintomas há uma semana, com febre diária predominantemente noturna, tosse com expectoração, e otalгия com otorreia à direita.

Ao exame físico, apresentava-se febril e taquicárdico. Otoscopia direita revelou secreção serosa em grande quantidade associada a edema de conduto auditivo com membrana timpânica íntegra; sem sinais clínicos sugestivos de mastoidite. Ritmo cardíaco regular em dois tempos, com bulhas normofonéticas e sopro sistólico em foco aórtico. Fígado palpável a três centímetros do rebordo costal direito e baço percutível. Foi identificado um linfonodo axilar à esquerda de dois centímetros, indolor, fibroelástico e móvel. O restante do exame físico não apresentava alterações. Negou antecedentes familiares significativos.

Nesse momento, foram aventadas hipóteses de possíveis focos infecciosos tais como abscesso, endocardite, tuberculose ou meningite. O paciente foi então internado para investigação adicional. A investigação laboratorial revelou: hemoglobina 9,8 g/dL, hematócrito 31%, volume corpuscular médio 86,4 fl e reticulócitos 14,3%; leucócitos 7.340/mm³, segmentados 83%, bastonetes 6%, linfócitos 1,2%, monócitos 0%, eosinófilos 1,2% e basófilos 0%; esfregaço sanguíneo com discreta policromatofilia; e proteína C-reativa 13,9 mg/dL e velocidade de hemossedimentação 49 mm na primeira hora. Culturas de líquidos biológicos (sangue, urina, escarro e liquor) sem crescimento de micro-organismos. Sorologias para os vírus das hepatites A, B e C, e para o vírus da imunodeficiência humana foram negativas, além de anti-HBs e sorologias (IgM e IgG) para citomegalovírus, vírus Epstein Barr e toxoplasmose, evidenciando uma resposta pobre ou ausente às imunizações. Ecocardiografias cardíacas transtorácica e transesofágica foram normais. Tomografias computadorizadas de crânio-face, tórax e abdome revelaram sinusite maxilar bilateral, algumas áreas de bronquiectasia discretas e hepatoesplenomegalia moderada.

Durante a internação, o paciente evoluiu com febre alta diária associada a episódios de bacteremia. Dez dias após a admissão, apresentou-se com síndrome da angústia respiratória aguda e choque séptico com disfunção de múltiplos órgãos. Foi então transferido para unidade de terapia intensiva, ainda sem diagnóstico definido. Iniciou-se antibioticoterapia empírica de largo espectro, evoluindo com melhora da curva térmica e dos parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios.

Nesse ponto da investigação foram levantadas novas hipóteses diagnósticas, tais como neoplasia hematológica, doenças reumatológicas e doenças autoimunes. As equipes de hematologia e reumatologia avaliaram o paciente. Biópsia de medula óssea descartou afecção hematológica. Biópsia de mucosa nasal evidenciou colonização por *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* sem outras alterações. Autoanticorpos negativos (fator antinuclear, fator reumatoide, anticorpo antiantígeno nuclear extraível e anticorpos anticitoplasma de neutrófilo) afastaram doenças reumatológicas.

O paciente manteve disfunções orgânicas em progressão, apesar de cobertura antibiótica. Após extensa busca diagnóstica sem solução do caso, foi então aventada hipótese de imunodeficiência primária. Foram solicitadas dosagem de imunoglobulinas por nefelometria: imunoglobulina G 401 mg/dL, imunoglobulina A < 6,59 mg/dL e imunoglobulina M 56,8 mg/dL (Referências para a idade [Laboratório HC UNICAMP]: IgG 830-2040 mg/dL; IgA 80-476 mg/dL; IgM 57-212 mg/dL). Nesse momento, a equipe de imunologia, baseada na combinação da hipogamaglobulinemia e os demais achados clínicos, realizou o diagnóstico de imunodeficiência humoral primária, em especial a IDCV. Imunofenotipagem linfocitária realizada por meio de citometria de fluxo apresentou: linfócitos 5390/mm³, CD³ 76,6% (513 cels/mm³), CD19 2,2% (14 cels/mm³), CD3/CD4 26,1% (174 cels/mm³), CD3/CD8 45,1% (302 cels/mm³), CD16+CD56 13,4% (89 cels/mm³), CD3/CD16+CD56 1,7% (11 cels/mm³) e relação CD4/CD8 invertida (0,57). Assim, outras imunodeficiências primárias foram excluídas e, portanto, confirmando-se a hipótese de IDCV. Iniciou-se então reposição de imunoglobulina humana intravenosa (500 mg/kg) com rápida recuperação das disfunções secundárias ao quadro séptico, sendo possível alta 30 dias após admissão hospitalar. Última dosagem de imunoglobulinas realizada com dois anos de acompanhamento apresenta IgG 647 mg/dL, IgA < 6,0 mg/dL, IgM < 16,8 mg/dL e IgE < 4,45 UI/mL. O paciente continua em seguimento ambulatorial com a equipe de imunologia e encontra-se em tratamento com reposição periódica de imunoglobulina humana (500 mg/kg) desde o diagnóstico, mantendo estabilidade clínica e sem novas infecções graves.

DISCUSSÃO

AIDCV é a imunodeficiência primária mais prevalente e sintomática em crianças e adultos, sem diferenças entre os sexos^{1,2}. A incidência estimada é de 1 em cada 10.000-100.000 sujeitos¹. A idade do início dos sintomas é variável, apresentando dois picos principais de incidência – na infância e entre a segunda e a terceira década de vida (mais comum)^{4,5}. Porém o diagnóstico geralmente tem sido corretamente efetuado, em média, 6-7 anos após o início dos sintomas, principalmente devido à variabilidade de apresentação clínica^{2,6}. Ademais, a falta de suspeita por desconhecimento da classe médica também tem sido reportada como um fator adicional importante no atraso diagnóstico^{1,2}.

Clinicamente, a IDCV é caracterizada por um amplo espectro de manifestações¹⁻³. A apresentação clínica típica da IDCV é de infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório, como reportado em nosso paciente, mas outras infecções podem também ocorrer¹⁻³. As infecções sinopulmonares (por exemplo, pneumonias, bronquites, sinusites, otites e conjuntivites) e gastrointestinais (principalmente diarreia por *Giardia lamblia*) secundárias, em sua maioria, a agentes bacterianos, são as infecções mais comumente identificadas e vivenciadas por esses pacientes^{1,2}. Tem sido relatado que 90% dos pacientes com IDCV sofre um ou mais episódios de infecções do trato respiratório inferior antes do diagnóstico. Os organismos mais comumente isolados são *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*¹. As doenças pulmonares crônicas são a maior causa de hospitalizações recorrentes, contribuindo com o elevado índice de morbidade e mortalidade^{1,7}. Aproximadamente um terço dos pacientes já apresenta algum grau de doença pulmonar crônica ao diagnóstico de IDCV^{1,7}.

Ademais, a IDCV também apresenta aspectos da alteração no sistema imunológico com complicações não infecciosas, incluindo na autoimunidade (mais tipicamente citopenias autoimunes – trombocitopenia autoimune e anemia hemolítica autoimune, e mais raramente a neutropenia autoimune), doença gastrointestinal não infecciosa, doenças granulomatosas e proliferações linfoides, que estão associadas a um pior prognóstico^{1,2}.

Nossa hipótese diagnóstica inicial para esse caso foi de um processo neoplásico, descartada após investigação específica; uma alta susceptibilidade ao câncer também tem sido reportada em pacientes com ICVD^{1,2}. As doenças malignas apresentam incidência global elevada na IDCV, e certos tipos de câncer são significativamente mais comuns, particularmente carcinoma gástrico e linfomas não-Hodgkin, que têm uma incidência 7-16 e 12-18 vezes maior, respectivamente, dependendo do estudo^{1,7}. As razões para o elevado risco de malignidade na IDCV são multifatoriais, e podem

estar potencialmente ligadas a interações complexas entre a estimulação antigênica crônica pelas infecções, a aquisição de anormalidades genéticas e as alterações no sistema imunológico¹.

O exame físico dos pacientes com IDCV pode ser normal ou apresentar apenas achados de doenças crônicas, tais como retardo no crescimento ou perda de peso^{1,2,8}. Outros achados comuns incluem descarga nasal ou congestão significativa secundária a sinusite crônica, além de linfadenopatia, esplenomegalia, artrite, e alterações dermatológicas associadas a doenças autoimunes⁸. Nosso paciente apresentava inúmeros desses sinais e sintomas, caracterizados tanto pela história e exame clínico, como por exames complementares.

Pacientes com IDCV geralmente não apresentam anormalidades nos exames de rotina. De fato, inúmeros exames como, por exemplo, marcadores sorológicos para triagem de infecções virais e marcadores reumatológicos, não auxiliaram efetivamente na elucidação diagnóstica, como descrito previamente^{1,2,6}. Ocasionalmente pode ser observada redução das globulinas séricas e/ou no nível total de proteínas e linfopenia discreta^{9,10}.

A IDCV é caracterizada por uma deficiência primária de anticorpos (hipogamaglobulinemia) de pelo menos dois isotipos de imunoglobulinas. Imunoglobulinas séricas são marcadamente anormais em pacientes com IDCV. IgG sérica apresenta-se abaixo do limite normal^{1,3}; particularmente em adultos um limite inferior a 450 mg/dL foi recentemente proposto¹. Adicionalmente, IgA e/ou IgM também devem apresentar valores abaixo da normalidade^{1,3}. Metade dos pacientes pode não apresentar níveis detectáveis de imunoglobulinas^{1,3}. Os níveis de IgG devem estar reduzidos, no mínimo, em 2 ocasiões com mais de 3 semanas de intervalo¹. Além de IgG abaixo da normalidade, o paciente reportado aqui também apresentava IgA, IgM e IgE com valores abaixo da normalidade ou com níveis indetectáveis. A maioria dos pacientes tem números normais de linfócitos T e B; entretanto, podem apresentar alguma redução nas células B de memória^{1,2}. A dosagem de anticorpos específicos não foi realizada no presente caso por indisponibilidade no serviço. Na literatura, tais análises não têm sido consideradas obrigatórias para o estabelecimento diagnóstico^{1,11,12}.

Como descrito previamente^{1,3}, o caso clínico apresentado acima ilustra a constelação de sintomas comuns encontrados em pacientes com IDCV, assim como de inúmeros encaminhamentos para especialidades diversas, contribuindo para o atraso no diagnóstico comumente visto nesta doença. Como a apresentação da IDCV é extremamente heterogênea, os pacientes geralmente procuram o primeiro atendimento em diferentes especialistas, por exemplo, otorrinolarin-

gologistas, pneumologistas, gastroenterologistas e reumatologistas^{2,6}. Entretanto, como os defeitos imunes primários têm sido mais comumente relacionados às doenças pediátricas, a maioria dos médicos (principalmente não pediatras) parece não ser familiarizada com a IDCV e, portanto, existem atrasos diagnósticos², como o reportado no presente caso.

Nesse contexto, inúmeras campanhas informativas como, por exemplo, “J-Project”, “Is it PID?”, “FIND ID” e “The 10 warning signs” vêm sendo lançadas em diferentes locais (Europa Central, Reino Unido, Alemanha e Estados Unidos, respectivamente) com o intuito de aprimorar o conhecimento, reduzir o diagnóstico tardio, melhorar o tratamento e prevenir as complicações secundárias à IDCV^{1,6}. No Brasil, o Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID) tem sido o responsável por iniciativas semelhantes, em parceria com a Fundação Jeffrey Modell e a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia¹³.

Para suspeita clínica de novos casos de imunodeficiências primárias no adulto, são utilizados os seguintes critérios com base nos sinais de alerta da *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) - *Primary Immunodeficiency Diseases* (Tabelas 1 e 2)¹², adaptados para o Brasil¹³: 1) duas ou mais novas otites no período de um ano; 2) duas ou mais novas sinusites no período de um ano, na ausência de alergia; 3) uma pneumonia por ano por mais que um ano; 4) diarreia crônica com perda de peso; 5) infecções virais de repetição (resfriados, herpes, verrugas, condiloma); 6) uso de antibiótico intravenoso de repetição para o tratamento de infecções; 7) abscessos profundos de repetição na pele ou em órgãos internos; 8) monilíase persistente ou infecção fúngica na pele ou qualquer outro lugar; 9) infecção por *Mycobacterium tuberculosis* ou atípica; 10) história familiar de imunodeficiência.

Além disso, existe uma série de novos critérios diagnósticos propostos para auxiliar na melhor identificação e classificação dos pacientes (Tabelas 1, 2, 3 e 4)^{1,12,14}. Não se pode deixar de ressaltar a importância de não se limitar aos sinais de alerta para imunodeficiências primárias, e muito menos ao número de infecções, pois neste caso a sensibilidade é de 56%, logo, é importante suspeitar de imunodeficiência primária em qualquer infecção cujo comportamento foge do usual^{1,14}.

Semelhante ao que foi descrito em nosso caso, o diagnóstico da IDVC é estabelecido na presença de redução significativa na concentração sérica de IgG combinada com baixos níveis de IgA e/ou IgM e resposta pobre ou ausente às imunizações, tendo sido excluídas outras causas de hipogamaglobulinemia^{1,14}, sendo por isso vista como um diagnóstico de exclusão¹. Portanto, em todos os pacientes com história e exame físico sugestivos de um possível diagnóstico de IDCV, deve se realizar uma dosagem de imunoglobulinas séricas e realizar o

Tabela 1 - Critérios originais da *European Society for Immunodeficiencies* ESID / *Pan American Group for Immune Deficiency* PAGID (1999) para provável e possível IDCV¹²

IDCV provável

Paciente do sexo masculino ou feminino que possui uma acentuada diminuição de IgG (pelo menos 2 DP abaixo da média para a idade), redução de pelo menos um dos isotipos IgM ou IgA, e cumpre todos os seguintes critérios:

1. Início da imunodeficiência quando > 2 anos de idade
2. Isohemaglutininas ausentes e/ou má resposta às vacinas
3. Causas definidas de hipogamaglobulinemia foram excluídas

IDCV possível

Paciente do sexo masculino ou feminino que tem uma acentuada diminuição (pelo menos 2 DP abaixo da média para a idade), de pelo menos um dos principais isotipos (IgM, IgG e IgA) e cumpre todos os seguintes critérios:

1. Início da imunodeficiência quando > 2 anos de idade
2. Isohemaglutininas ausentes e/ou má resposta às vacinas
3. Causas definidas de hipogamaglobulinemia foram excluídas

DP = desvio padrão.

Tabela 2 - Critérios da *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) para diagnóstico de IDCV (2014)¹²

Pelo menos um dos seguintes:

- Susceptibilidade aumentada à infecção
- Manifestações autoimunes
- Doenças granulomatosas
- Linfoproliferação policlonal inexplicada
- Membro da família afetado com deficiência de anticorpos

E marcado decréscimo de IgG e IgA com ou sem baixos níveis de IgM (medidos pelo menos duas vezes; < 2 DP dos níveis normais para a idade)

E pelo menos um dos seguintes:

- Resposta de anticorpos deficiente às vacinas (e/ou isohemaglutininas ausentes), isto é, ausência de níveis de proteção, apesar de vacinação
- Número reduzido de células B de memória (< 70% do valor normal para a idade)

E causas secundárias de hipogamaglobulinemia tenham sido excluídas

E o diagnóstico é estabelecido após o quarto ano de vida (mas sintomas podem estar presentes antes)

E nenhuma evidência de deficiência profunda de células T, definida como dois dos seguintes (a = ano de vida):

- CD4 números/microlitro: 2-6 a < 300, 6-12 a < 250, > 12 a < 200
- % CD4 Naive: 2-6 a < 25%, 6-16 a < 20%, > 16 a < 10%
- Proliferação de células T ausente

DP = desvio padrão.

referenciamento do paciente ao imunologista o quanto antes, para que sejam realizados testes adicionais, excluam-se outras causas de hipogamaglobulinemia e a terapia mais apropriada possa ser instituída^{2,11}.

É fundamental o diagnóstico precoce para que tratamento adequado seja iniciado o quanto antes,

Tabela 3 - Novos critérios diagnósticos para IDCV por Ameratunga et al.¹²

<p>A. Deve cumprir todos os critérios maiores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipogamaglobulinemia IgG < 500 mg/dL • Nenhuma outra causa identificada de defeito imunológico • Idade > 4 anos
<p>B. Sequelas diretamente atribuíveis à falha no sistema imunológico (uma ou mais):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecções recorrentes, graves ou incomuns • Má resposta aos antibióticos • Surgimento de infecções, apesar de antibióticos profiláticos • Infecções apesar da vacinação adequada, por exemplo, o HPV • Bronquiectasias e/ou doenças crônicas dos seios da face • Doenças inflamatórias ou autoimunes
<p>C. Evidências laboratoriais (três ou mais critérios):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução concomitante ou deficiência de IgA (< 80 mg/dL) e/ou IgM (40 mg/dL) • Presença de células B, mas com redução de células B de memória e/ou aumento de CD21 na citometria de fluxo • Deficiência de IgG3 (< 20 mg/dL) • Resposta prejudicada às vacinas em relação aos controles para a idade • Resposta transitória às vacinas em comparação com controles para a idade • Isohemaglutininas ausentes (com exceção do grupo sanguíneo AB) • Evidência sorológica de autoimunidade significativa, por exemplo, teste de Coombs • Variações na sequência de genes que predisõem à IDCV, por exemplo, TACI, BAFFR, MSH5, etc.
<p>D. Presença de marcadores histológicos relativamente específicos da IDCV (não necessários para o diagnóstico, mas a presença aumenta a certeza do diagnóstico, no contexto das categorias A e B):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonite linfóide intersticial • Desordens granulomatosas • Hiperplasia nodular regenerativa do fígado • Hiperplasia nodular linfóide do intestino • Ausência de células plasmáticas na biópsia do intestino

Nota 1. A combinação dos critérios reunidos nas categorias ABC ou ABD indica provável IDCV. Esses pacientes devem ser tratados com IGIV/IGSC.

Nota 2. Os pacientes que preenchem os critérios A, AB, AC ou AD, mas não B, são denominados casos possíveis de IDCV. Alguns destes pacientes podem precisar de tratamento com IVIG/IGSC. Pacientes com níveis de IgG > 500 mg/dL, sem encontrar quaisquer outros critérios são caracterizados como pacientes com hipogamaglobulinemia de significado incerto (HGSI).

Nota 3. Esses critérios de diagnóstico devem ser aplicados sequencialmente, e nunca individualmente.

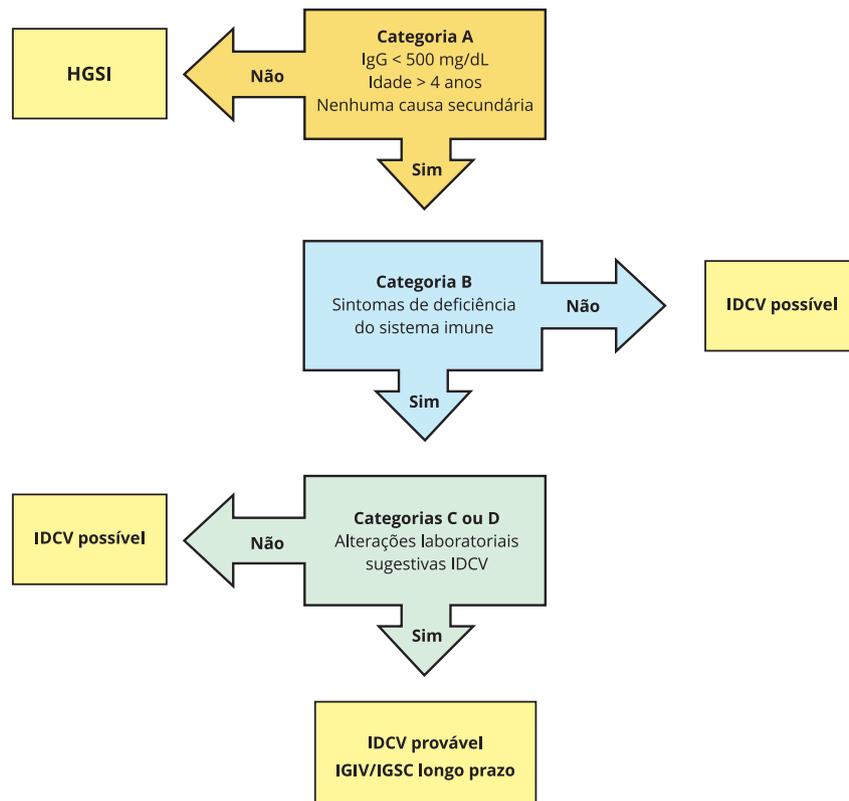
reduzindo o número de infecções secundárias e hospitalizações e, conseqüentemente, a morbimortalidade global^{1,8,10,15}. O tratamento da IDCV é baseado na reposição periódica de imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou imunoglobulina subcutânea (IGSC)^{1,12,15}. De acordo com classificação proposta por Ameratunga et al.^{12,14} (Tabela 3), os pacientes suspeitos para IDCV deveriam ser divididos em casos “possíveis” ou “prováveis”. Os pacientes precisam apresentar todos os critérios maiores na categoria “A” para que seja considerada a hipótese de IDCV^{12,14}; a categoria “B” confirma a presença de sintomas indicando falência do sistema imune. Para diagnosticar IDCV “provável”, os pacientes também devem apresentar evidências laboratoriais que comprovem a disfunção do sistema imune (categoria “C”) ou lesões histológicas características (categoria “D”). Pacientes com hipogamaglobulinemia leve (IgG > 500 mg/dL) são denominados com hipogamaglobulinemia de significado incerto (HGSI). Pacientes que preenchem os critérios da categoria “A”, mas não os outros são denominados de IDCV “possível”. A maioria dos pacientes com IDCV “provável” deve ser tratada com IGIV/IGSC. Alguns pacientes com IDCV “possível” que apresentam hipogamaglobulinemia poderão ser tratados com IGIV/IGSC, contudo a maioria dos pacientes com HGSI não precisará de reposição (Figura 1)¹².

Nesse contexto, o Consenso Internacional para IDCV (*International Consensus Document*, ICON) recentemente elaborado por Bonilla et al.¹ não classifica o diagnóstico de IDCV em “possível” ou “provável” (Tabela 4). Porém, é importante destacar que alguns pacientes com hipogamaglobulinemia e resposta pobre ou ausente a imunizações possam não preencher todos os critérios para o diagnóstico de IDCV, apresentando níveis séricos normais de IgA ou IgM, principalmente inicialmente¹. Ademais, Bonilla et al.¹ reportaram que na vigência de níveis muito baixos de IgG e clínica exuberante (muito sugestiva de IDCV), a reposição de imunoglobulina está indicada sem a necessidade de dosar anticorpos específicos.

A terapia de substituição com imunoglobulina representa a base do tratamento na IDCV^{1,12,15}. É a intervenção médica mais efetiva na redução de infecções bacterianas, hospitalizações e lesões crônicas de órgãos^{1,4,15}. A reposição de imunoglobulina também pode melhorar substancialmente a qualidade de vida e longevidade dos pacientes com IDCV^{12,14}. Não há nenhum consenso quanto à antibioticoprofilaxia, mas a vacina anual contra influenza (inativada) tem sido recomendada⁶. Embora os pacientes com IDCV apresentem risco elevado para o desenvolvimento de câncer, não existe nenhum protocolo específico para triagem^{1,14}. Nosso paciente recebeu imunoglobulina com melhora progressiva do quadro séptico. Continua em seguimento em nosso serviço, e há 36 meses não

Tabela 4 - Diferenças nas definições de IDCV: *International Consensus Document, ICON¹ versus Ameratunga et al.¹²*

ICON	Ameratunga et al.
O diagnóstico é “definitivo”, se todos os critérios forem preenchidos	O diagnóstico é “provável” se todos os critérios forem preenchidos
IDCV “provável” ou “possível” não é definida	A IDCV é definida como “provável” ou “possível”; não há IDCV “definitiva”
Os níveis séricos de IgG devem ser inferiores aos parâmetros de normalidade de laboratoriais loco-regionais	Os níveis séricos de IgG devem ser < 500 mg/dL para todos
IgA ou IgM devem estar reduzidas (IgA baixa preferencialmente)	IgA ou IgM podem estar reduzidas, mas não necessariamente
Resposta deficiente ou ausente a imunizações é necessária para o diagnóstico	Resposta deficiente ou ausente a imunizações pode operar a favor do diagnóstico, mas não é necessária
O diagnóstico pode ser estabelecido apenas com base nos critérios laboratoriais	Alguns sinais/sintomas clínicos devem estar presentes para o diagnóstico de IDCV “provável”
O diagnóstico não é influenciado por critérios laboratoriais adicionais	O diagnóstico de IDCV “provável” pode ser estabelecido com o apoio de outros critérios laboratoriais (IgG3, células B e células B de memória reduzidas, aumento de CD21 e presença de autoanticorpos específicos) e alterações genéticas (TAC1, BAFFR, MSH5, dentre outras)
O diagnóstico não depende de critérios histológicos	O diagnóstico de IDCV “provável” pode ser estabelecido com o apoio de critérios histológicos (granulomas, doença pulmonar ou gastrointestinal)



HGSÍ: hipogamaglobulinemia de significado incerto, IDCV: imunodeficiência comum variável, IGIV: imunoglobulina intravenosa, IGSC: imunoglobulina subcutânea.

Figura 1 - Algoritmo terapêutico recentemente publicado por Ameratunga et al.^{12,14}

apresentou nenhuma complicação ou recidiva clinicamente detectável.

CONCLUSÃO

Reportamos o diagnóstico de IDCV em um adulto jovem. O diagnóstico precoce da IDCV é extremamente importante, pois o tratamento retardado ou inadequado pode levar ao aumento de complicações irreversíveis, piora na qualidade de vida e, por fim, à mortalidade precoce. Logo, é importante que os médicos estejam cientes das manifestações clínicas para que o tempo entre o estabelecimento do diagnóstico e o início da terapia seja reduzido. Reforçamos a necessidade de continuar o trabalho de divulgar as imunodeficiências primárias para os profissionais da saúde (especialmente médicos), assim como alertá-los de que várias imunodeficiências primárias podem ter início em adultos.

REFERÊNCIAS

- 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. The many faces of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:38-59.
- Cunningham-Rundles C, Maglione PJ. Common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1425-6.
- Resnick ES, Cunningham-Rundles C. The many faces of the clinical picture of common variable immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:595-601.
- Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23:323-9.
- Lourdes LS, Daily KC. Common variable immunodeficiency syndrome in an adult. *Lancet.* 2014;383:926.
- Yesillik S, Musabak U, Sener O, Baysan A, Ucar E, Demirel F, et al. The diagnosis of common variable immunodeficiency in adults should not be missed: a delayed diagnosis can be devastating. *Allergol Immunopathol.* 2014;42:620-2.
- Maarschalk-Ellebroek LJ, Hoepelman AI, Van Montfrans JM, Ellebroek PM. The spectrum of disease manifestations in patients with common variable immunodeficiency disorders and partial antibody deficiency in a university hospital. *J Clin Immunol.* 2012;32:907-21.
- Ramírez-Vargas N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, de la Luz García-Cruz M, Terán-Juárez LM et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol.* 2014;42:235-40.
- Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih GL, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:116-26.
- Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:260-5.
- Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2013;174:203-11.
- Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol.* 2014;5:415.
- Grupo Brasileiro de Imunodeficiências. BRAGID. Os dez sinais de alerta para imunodeficiências primárias. Available from: <http://www.imunopediatria.org.br/> [accessed 22.05.11].
- Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice. *J Clin Immunol.* 2014;34:10-22.
- Costa-Carvalho BT, Solé D, Condino-Neto A, Rosário Filho N. I Consenso Brasileiro sobre o uso de Imunoglobulina Humana em pacientes com Imunodeficiência Primárias. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. *Rev Bras Alerg Immunol.* 2010;33:104-16.