

BMJ Best Practice

Hipogamaglobulinemia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	9
Rastreamento	9
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	22
Critérios de diagnóstico	23
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	28
Novidades	36
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	38
Prognóstico	41
Diretrizes	42
Diretrizes de diagnóstico	42
Diretrizes de tratamento	42
Recursos online	44
Referências	45
Aviso legal	50

Resumo

- ◇ Pode ser primária (congenita) ou secundária. Manifesta-se tanto na infância quanto na vida adulta e pode afetar ambos os sexos.
- ◇ A doença primária (cuja causa mais comum é imunodeficiência comum variável) pode apresentar um atraso de vários anos entre o quadro clínico e o diagnóstico.
- ◇ As causas da doença secundária incluem má absorção, síndrome nefrótica, neoplasia hematológica e quimioterapia.
- ◇ Os pacientes ficam predispostos a infecções recorrentes do trato respiratório superior e inferior.
- ◇ O tratamento é adaptado de acordo com as causas específicas e as necessidades individuais de cada paciente, e inclui reposição com imunoglobulinas por via intravenosa ou subcutânea.
- ◇ A imunodeficiência combinada grave (IDCG) é uma emergência médica e, em caso de suspeita, é necessário encaminhamento imediato a um centro especializado para realização do diagnóstico e tratamento.

Definição

A hipogamaglobulinemia ocorre quando os níveis séricos de imunoglobulinas estão reduzidos. Isso ocorre por diversos defeitos subjacentes primários/congênitos intrínsecos ao sistema imunológico (por exemplo, imunodeficiência comum variável) e estados imunodeficientes secundários (por exemplo, relacionados a medicação, neoplasia hematológica, doenças com perda de proteína). A característica clínica mais comum é a manifestação de infecções recorrentes.

Epidemiologia

Os níveis de incidência e prevalência de hipogamaglobulinemia não são claramente definidos, pois a doença resulta de uma grande variedade de defeitos primários e secundários. A hipogamaglobulinemia primária é menos comum que a hipogamaglobulinemia secundária.[2]

Evidências sugerem que a prevalência de imunodeficiência primária (IDP) na população dos EUA seja de 1 a cada 1200 indivíduos.[3] No entanto, nem todas as doenças definidas como IDP (>150) resultam em hipogamaglobulinemia. Deficiências primárias de anticorpos são as formas mais comuns de IDP, representando 77% de uma pesquisa de registro de casos de IDP.[4] A deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) é a deficiência mais prevalente (entre 1/300 e 1/700), embora a doença seja muitas vezes assintomática.

A imunodeficiência comum variável afeta cerca de 1/30,000, sendo a deficiência de anticorpos mais clinicamente relevante que necessita de imunoglobulina intravenosa.[5] [6] Evidências sugerem que a maioria das crianças com hipogamaglobulinemia e IDP apresenta hipogamaglobulinemia transitória na primeira infância ou imunodeficiência comum variável, enquanto 7% apresentam imunodeficiência combinada grave (IDCG).[2] Outros resultados sugerem que a incidência anual de IDCG na Austrália é de 1.8/100,000 bebês nascidos vivos.[7]

A hipogamaglobulinemia pode se manifestar em qualquer idade dependendo da causa subjacente. IDCG se manifesta cedo na primeira infância, enquanto a hipogamaglobulinemia transitória da primeira infância e a agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (XLA) podem se manifestar no início da primeira infância, quando os níveis de imunoglobulina G (IgG) materno caem, ou mais tarde na primeira infância. A imunodeficiência comum variável pode apresentar início precoce ou tardio.[8] A maioria das doenças que causam hipogamaglobulinemia afeta ambos os sexos igualmente, embora haja algumas afecções raras ligadas ao cromossomo X (por exemplo, a XLA). Estima-se que a prevalência de XLA nos países europeus centrais e orientais (população total de 145,530,870) seja 1 a cada 1,399,000.[9] A hipogamaglobulinemia secundária relacionada a mieloma e leucemia linfocítica crônica (LLC) tende a se manifestar em adultos mais velhos, >50 anos de idade.

Etiologia

A hipogamaglobulinemia primária pode ser explicada, em alguns casos, por defeitos genéticos conhecidos (por exemplo, a mutação do gene BTK [tirosina quinase de Bruton] na XLA [agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X]). Em outros casos, pode haver defeitos de genes únicos que ainda não são reconhecidos e, em outros casos, pode haver defeitos poligênicos. A XLA, a imunodeficiência combinada grave (IDCG) e a imunodeficiência comum variável fazem parte das imunodeficiências primárias. Muitos defeitos genéticos já foram identificados na IDCG (por exemplo, defeitos no gene ativador da recombinase 1 ou 2, ou defeitos

na cadeia alfa do receptor de interleucina 7). Não há defeito de gene único na imunodeficiência comum variável, mas alterações na taquicinina 1 (Tac 1), no receptor do fator de ativação das células B (receptor BAFF) e na proteína homóloga 5 da MutS, a MSH5, podem atuar como polimorfismos contribuintes em alguns casos originalmente diagnosticados como imunodeficiência comum variável.

A hipogamaglobulinemia secundária tem várias causas relacionadas ao comprometimento da produção ou aumento da perda de imunoglobulinas.[2] A produção comprometida pode estar associada a neoplasia hematológica (por exemplo, mieloma, leucemia, linfoma), medicação (por exemplo, rituximabe, carbamazepina, terapia imunossupressora ou citotóxica), radiação ou desnutrição. O aumento da perda de imunoglobulinas pode estar associado a enteropatia perdedora de proteínas (por exemplo, doença inflamatória intestinal, enteropatia autoimune, linfangiectasia intestinal) ou síndrome nefrótica grave (embora a maioria dos pacientes com síndrome nefrótica tenha seus níveis de imunoglobulinas preservados).

A European Society for Immunodeficiencies publicou uma lista de diagnóstico diferencial para hipogamaglobulinemia. [\[European Society for Immunodeficiencies: diagnostic criteria for PID\]](#)

Fisiopatologia

As imunoglobulinas são produzidas por plasmócitos que se diferenciam a partir de linfócitos B e formam a resposta imune humoral. Existem 5 isotipos (imunoglobulina M [IgM], imunoglobulina A [IgA], imunoglobulina G [IgG], imunoglobulina E [IgE] e imunoglobulina D [IgD]) e 4 subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). As respostas de anticorpos de alta afinidade no sangue geralmente são do isotipo IgG e dependem do auxílio de células T.

As síndromes de deficiência primária de anticorpos e muitas das causas secundárias de hipogamaglobulinemia resultam em um defeito na imunidade humoral, necessária para combater a invasão de patógenos. Isso pode causar infecção séria e/ou recorrente, particularmente do trato respiratório superior e inferior, mas também do trato gastrointestinal, da pele e do cérebro. Infecções crônicas e recorrentes com tratamento abaixo do ideal podem causar danos permanentes, como bronquiectasias e rinossinusite crônica. Bactérias encapsuladas (por exemplo, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) são os patógenos mais comuns em pacientes com hipogamaglobulinemia, mas micoplasmas e vírus também podem estar envolvidos.

As síndromes de deficiência primária de anticorpos que resultam em redução acentuada dos níveis de IgG incluem imunodeficiência comum variável, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (XLA), agamaglobulinemias autossômicas recessivas e defeitos de recombinação na troca de classes (switching) de imunoglobulinas (por exemplo, imunodeficiência ligada ao cromossomo X com hiper-IgM).

A desregulação imunológica e o consequente desenvolvimento de autoimunidade na imunodeficiência comum variável causam distúrbios autoimunes em 25% dos pacientes (geralmente, púrpura trombocitopênica imune e anemia hemolítica autoimune). Pode ocorrer uma doença do tipo sarcoide com granulomas não caseosos que afeta pulmões, fígado, baço, pele, trato gastrointestinal e linfonodos, entre outros locais. Em 20% dos pacientes ocorre hiperplasia linfóide nodular, má absorção, doença inflamatória intestinal e enteropatias celíacas.[10] A desregulação imunológica ocorre na imunodeficiência comum variável e, como consequência, a vigilância imune pode diminuir. Isso está associado ao aumento do risco de linfoma não Hodgkin e de câncer gástrico. No entanto, nem todos os estados hipogamaglobulinêmicos estão associados ao aumento do risco de neoplasia.

Nas imunodeficiências combinadas, há ambos os defeitos, celular e de anticorpos. O defeito subjacente pode afetar algumas ou todas as linhagens de linfócitos (linfócitos B, linfócitos T e linfócitos natural killer). Alguns defeitos ocorrem apenas nas células T e, como as células B precisam do auxílio de células T, isso pode resultar em hipogamaglobulinemia. A imunodeficiência tende a ser grave (por exemplo, imunodeficiência combinada grave [IDCG]) e as infecções geralmente se iniciam logo após o nascimento.

Doenças de imunodeficiência primária com total de IgG normal, mas com redução de componentes específicos (por exemplo, deficiência de IgA, deficiência de subclasses de IgG, produção de anticorpos específicos comprometida), muitas vezes são menos graves que aquelas associadas à redução da IgG total. Outros anticorpos presentes podem compensar.

Classificação

Comitê de especialistas de imunodeficiências primárias da International Union of Immunological Societies (IDP da IUIS; 2015)[1]

Foram identificados cerca de 300 genes diferentes, o que supõe o desencadeamento de muitas formas diferentes de imunodeficiência primária (IDP). Os distúrbios de IDP podem afetar diferentes partes do sistema imunológico, incluindo a produção de imunoglobulinas (Ig). Novos defeitos genéticos continuam a ser relatados, e a base genética de algumas IDPs ainda não foi estabelecida.

Atualmente, existem 9 subseções na classificação de IDP da IUIS. Elas são imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral; imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômicas; deficiências predominantemente de anticorpos; doenças de desregulação imunológica; defeitos congênitos do número ou da função dos fagócitos, ou ambos; defeitos na imunidade inata e intrínseca; distúrbios autoinflamatórios; deficiências do complemento; e fenocópias de IDP.

Deficiências predominantemente de anticorpos são agrupadas conforme os quatro tópicos a seguir.

- Redução grave de todos os isotipos de imunoglobulinas séricas com células B ausentes ou profundamente diminuídas
 - Deficiência da tirosina quinase de Bruton (BTK; a mutação no gene BTK causa um impedimento da maturação da células B e da produção de imunoglobulinas; causa a agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X/doença de Bruton)
 - Deficiência das cadeias pesadas Mu
 - Deficiência de lambda-5
 - Deficiência de imunoglobulina alfa (Ig-alfa)
 - Deficiência de imunoglobulina beta (Ig-beta)
 - Deficiência de proteína conectora de célula B
 - Deficiência de PI3KR1
 - Deficiência de fator de transcrição E47
 - Timoma com imunodeficiência.
- Redução grave de pelo menos 2 isotipos de imunoglobulinas séricas com números de células B normais ou baixos
 - Distúrbios de imunodeficiência comum variável

- Deficiência de CD19
- Deficiência de CD81
- Deficiência de CD20
- Deficiência de CD21
- Deficiência do ativador de transmembrana e interador de CAML (ATIC)
- Deficiência do receptor de fator de ativação (receptor BAFF) de célula B
- Deficiência de TWEAK
- Deficiência de NFkB2
- Deficiência de MOGS
- Deficiência de TRNT1
- Deficiência de TTC37.
- Redução grave na IgG e IgA séricas com IgM normal/elevada e valores normais de células B
 - Deficiência de citidina desaminase induzida por ativação
 - Deficiência de uracila-ácido desoxirribonucleico (DNA) glicosilase
 - INO80
 - MSH6.
- Deficiências de isotipos ou de cadeias leves com valores geralmente normais de células B
 - Fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K)-delta ativada
 - Perda da função de PI3KR1
 - Mutações e deleções da cadeia pesada de Ig
 - Deficiência de IGKC
 - Deficiência isolada de subclasse de IgG
 - Deficiência de IgA com subclasse de IgG
 - Deficiência seletiva de IgA
 - Deficiência de anticorpos específicos com concentrações de imunoglobulinas normais e valores de células B normais
 - Hipogamaglobulinemia transitória da primeira infância com valores de células B normais
 - Ganho de função de CARD 11.

Imunodeficiências secundárias

A produção de imunoglobulinas pode ser comprometida em decorrência dos seguintes fatores:

- Neoplasia hematológica (por exemplo, mieloma, leucemia, linfoma, leucemia linfocítica crônica de células B)
- Medicação (por exemplo, rituximabe, carbamazepina, medicamentos citotóxicos ou imunossupressores) ou radiação
- Desnutrição.

A perda de imunoglobulinas (nem sempre associada ao aumento da infecção bacteriana) pode aumentar pelos seguintes fatores:

- Enteropatia perdedora de proteínas (por exemplo, doença inflamatória intestinal, enteropatia autoimune, linfangiectasia intestinal)

- Síndrome nefrótica grave (embora a maioria dos pacientes com síndrome nefrótica tenha níveis de imunoglobulinas preservados).

Rastreamento

O rastreamento da população assintomática não é indicado. Em algumas condições, membros da família de pacientes afetados podem ser examinados quanto a defeitos específicos.

Prevenção secundária

Parentes de pacientes com mutações genéticas conhecidas que causam hipogamaglobulinemia devem ser aconselhados e submetidos a testes genéticos, se estiverem de acordo. Diagnóstico genético pré-implantacional tem sido oferecido em diversos casos onde os pais são portadores conhecidos. O rastreamento dos níveis de imunoglobulina em parentes de pacientes com imunodeficiência comum variável demonstra hereditariedade familiar em 10% a 20% dos casos de imunodeficiência comum variável e de deficiência de IgA.^[50]

A prevenção secundária também envolve o monitoramento cuidadoso dos pacientes propensos a desenvolver hipogamaglobulinemia: por exemplo, medição de imunoglobulinas em pacientes com neoplasia hematológica, ou naqueles que estão recebendo quimioterapia ou terapia imunossupressora (por exemplo, rituximabe). O rituximabe é um agente depletor de células B usado nas neoplasias hematológicas e doenças autoimunes. Há um reconhecimento cada vez maior da hipogamaglobulinemia induzida por rituximabe, geralmente após várias doses de rituximabe. Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorados regularmente (por exemplo, a cada 6 meses) em pacientes recebendo rituximabe.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 34 anos apresenta uma história de 10 a 15 anos de infecções recorrentes de tórax e trato sinusal. Durante esse período, foi hospitalizado com pneumonia e precisou de antibiótico intravenoso 3 vezes, e já passou por diversas operações do trato sinusal. Ele frequentemente precisa de >1 ciclo de antibióticos para limpar a infecção, e agora apresenta tosse produtiva diariamente. No exame físico, ele se apresenta magro e pálido e demonstra sinais de bronquiectasia.

Caso clínico #2

Um menino de 9 meses apresenta meningite meningocócica. Ele tem uma história de infecções bacterianas torácicas e otológicas recorrentes, bem como retardo do crescimento pândero-estatural. A história familiar revela um primo do sexo masculino (lado materno) que faleceu de infecção na primeira infância.

Outras apresentações

As manifestações de sinais e sintomas podem variar bastante dependendo do diagnóstico subjacente. Bebês com imunodeficiência combinada grave (IDCG) tendem a apresentar infecções graves nos primeiros meses de vida. A deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) pode ser assintomática e detectada simplesmente como um achado incidental. A imunodeficiência comum variável pode se manifestar raramente com fenômenos autoimunes como citopenias autoimunes e doenças autoimunes de órgãos específicos.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Uma história clínica de infecções recorrentes, crônicas ou atípicas (e de retardo do crescimento pândero-estatural em crianças) é motivo para a medição imediata de imunoglobulinas séricas e outros testes para imunodeficiência. A presença de hipogamaglobulinemia deve ser confirmada pela repetição de testes. Quaisquer causas secundárias subjacentes devem ser descartadas antes do encaminhamento ao imunologista para a investigação da imunodeficiência primária (IDP). O centro de encaminhamento estabelecerá se há, ou não, causa genética conhecida. A extensão do comprometimento do órgão e os danos crônicos também devem ser avaliados.

Em alguns casos, a presença de hipogamaglobulinemia pode ser um achado incidental em um exame de sangue de rastreamento. Sob tais circunstâncias, uma abordagem similar (para confirmar o resultado, avaliar a história de infecção e descartar causas secundárias) deve ser utilizada, com encaminhamento subsequente ao imunologista.

Imunodeficiência combinada grave (IDCG) é uma emergência médica, e os pacientes devem ser encaminhados com urgência a centros especializados para confirmação do diagnóstico e tratamento, logo que a suspeita for levantada (isto é, se os pacientes apresentarem valores absolutos baixos nas contagens de linfócitos e níveis baixos de imunoglobulinas).

Fatores históricos

Uma história clínica de infecções recorrentes, crônicas ou atípicas costuma ser a característica presente. Outros sintomas manifestos importantes podem incluir retardo do crescimento pândero-estatural em crianças, diarreia crônica e complicações após receber vacinas com vírus vivos. Também é importante estabelecer se há dano crônico relacionado a infecções recorrentes: dispneia, tosse crônica e produção de escarro podem indicar a presença de bronquiectasia; dor nos seios nasais, secreção nasal e gotejamento pós-nasal podem indicar a presença de sinusite crônica; diarreia e esteatorreia podem indicar a presença de má absorção.

Não há definições rigorosas de infecção recorrente, mas os seguintes fatores sugerem a consideração de imunodeficiência subjacente: ≥ 8 novas infecções otológicas em 1 ano; ≥ 2 infecções sérias dos seios nasais em 1 ano; ≥ 2 infecções profundamente assentadas; candidíase persistente após 1 ano de idade; abscessos recorrentes na pele profunda ou órgãos; ou ≥ 2 pneumonias em 1 ano. A história médica pregressa também pode revelar causas secundárias de hipogamaglobulinemia, como síndrome nefrótica, má absorção/gastroenteropatia (por exemplo, linfangiectasia intestinal), mieloma, leucemia, linfoma ou desnutrição.

- Doença granulomatosa, enteropatia (tipo celíaca/inflamatória) e citopenia autoimune podem sugerir imunodeficiência comum variável.
- Infecções graves ou recorrentes na primeira infância (especialmente por *Pneumocystis jirovecii*, vírus sincicial respiratório, *Candida* e bactérias), erupções cutâneas, retardo do crescimento pândero-estatural, diarreia e infecções por vacinas com vírus vivos (por exemplo, bacilo Calmette-Guérin [BCG]) sugerem IDCG.
- Diarreia, retardo do crescimento pândero-estatural e infecções recorrentes quando os níveis maternos de imunoglobulinas caem (isto é, em bebês ou no início da infância) sugerem agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (doença de Bruton). As imunoglobulinas maternas (IgG) são transferidas para o feto no terceiro trimestre e gradualmente diminuem durante os primeiros 6 meses de vida.
- A hipogamaglobulinemia transitória na primeira infância pode se manifestar com infecções a partir dos 6 meses de idade, quando os níveis maternos de imunoglobulinas caem. No entanto, costuma ser um achado incidental em uma criança que não apresenta aumento do risco de infecção. A predisposição à infecção (se presente) geralmente se resolve dos 18 aos 24 meses de idade (embora anormalidades nas imunoglobulinas possam persistir até os 3 anos de idade).^[12]
- Caso outros defeitos imunológicos estejam presentes, pacientes com deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) podem ser assintomáticos ou apresentar infecções recorrentes. O defeito está associado ao aumento do risco de doença celíaca e ao risco de reações transfusionais por anticorpos anti-IgA.
- Pacientes com síndrome de hiper-IgM apresentam infecções bacterianas recorrentes e são propensos a desenvolver doenças autoimunes. Pode ser ligada ao cromossomo X ou autossômica recessiva.
- Timoma e hipogamaglobulinemia podem se manifestar com efeitos locais de timoma; infecção recorrente (infecções bacterianas, virais, fúngicas e por *Pneumocystis* descritas); e/ou autoimunidade (por exemplo, miastenia gravis).
- Pacientes com deficiência de subclasses de imunoglobulina G (IgG) podem ser assintomáticos ou apresentar infecções recorrentes.
- Pacientes com deficiência de anticorpo específico apresentam baixa resposta a imunizações específicas e frequentemente apresentam infecções bacterianas recorrentes.

A história de medicação pode revelar uso de medicamentos associados a baixos níveis de imunoglobulinas (por exemplo, rituximabe, carbamazepina, fenitoína, medicamentos antirreumáticos modificadores de doença, medicamentos citotóxicos ou imunossupressores). Pode haver também história de radioterapia.

Pode haver também história familiar positiva de IDP ou autoimunidade (por exemplo, púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune). A história de consanguinidade deve ser investigada.

A história social pode revelar indicadores de gravidade e frequência das infecções recorrentes: por exemplo, doenças que exigem ausência na escola ou no trabalho. [INFO4PI.org: 10 warning signs of primary immunodeficiency]

Exame físico

É importante medir a altura e o peso do paciente para identificar se a criança está crescendo adequadamente ou se há retardo do crescimento pôndero-estatural.

Os pacientes devem ser examinados quanto a palidez (anemia é comum); tecido tonsilar (as amígdalas são pequenas/ausentes no caso de doença de Bruton); alterações fúngicas nas unhas; eczema (pode ser observado em síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgE e algumas formas de IDCG); linfadenopatia; hepatoesplenomegalia; distensão abdominal (pode ser observada em pacientes com desnutrição); bócio (pode ser observado com autoimunidade); vitiligo (pode ser observado com autoimunidade); alopecia (pode ser observada com autoimunidade); características dismórficas (podem ser observadas em algumas síndromes raras como síndrome de DiGeorge); e comprometimento neurológico (pode ocorrer na ataxia-telangiectasia). A ausculta pulmonar pode revelar evidências de bronquiectasia (estertores, chiado agudo na inspiração, roncos); a otoscopia pode revelar evidências de doença na orelha média e/ou perfuração timpânica.

Investigações laboratoriais iniciais

Imunoglobulinas séricas (IgG, IgM, IgA) devem ser medidas e repetidas para a confirmação de anormalidades. Hemograma completo é importante para identificar linfopenia, anemia e trombocitopenia (todas podem ocorrer com hipogamaglobulinemia) e para descartar neutropenia. Linfopenia em bebês com infecções, diarreia e/ou retardo do crescimento pôndero-estatural são achados importantes, pois sugerem IDCG. Linfocitose pode ser observada na leucemia linfóide crônica [LLC] ou em linfomas. Também devem ser verificados a função renal, a função hepática (incluindo albumina sérica) e marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação [VHS] e proteína C-reativa). A exclusão de hipogamaglobulinemia secundária também envolve medir imunoglobulinas séricas (IgG, IgM, IgA). Esses testes são repetidos para confirmar as anormalidades. Em adultos, a eletroforese de proteínas séricas deve ser realizada para verificar a presença de paraproteínas, e a eletroforese de proteínas da urina para verificar a presença de proteínas de Bence Jones. É importante analisar a urina quanto a excreção de proteínas. Microscopia, cultura e sensibilidade também devem ser realizadas em todas as amostras (por exemplo, escarro, urina, swabs nasais) conforme apropriado.

Se houver sugestão de hipogamaglobulinemia e nenhuma causa secundária for identificada, o paciente deverá ser encaminhado a um centro especializado em IDP para investigações adicionais e controle por um imunologista.

Realização de um diagnóstico definitivo de hipogamaglobulinemia primária

Investigações subseqüentes são realizadas pelo centro especializado. Pacientes com hipogamaglobulinemia necessitam de outros testes, inclusive testes de função pulmonar (TFPs) e exames radiológicos (radiografia torácica, tomografia computadorizada [TC] dos seios nasais, TC do tórax). Testes genéticos também devem ser realizados para identificar o defeito molecular em diversos casos de hipogamaglobulinemia primária. Alguns defeitos genéticos estão associados a fenótipos clínicos particulares, os quais precisam de tratamento específico. Pistas para a escolha do teste podem estar evidentes na história clínica, no padrão dos níveis de imunoglobulinas ou nos resultados de outras investigações. Se as imunoglobulinas estiverem normais e se houver um alto índice de suspeita de imunodeficiência humoral, anticorpos antimicrobianos específicos (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, tétano) poderão ser medidos (se necessário, após imunização de reforço). Exames adicionais podem incluir subpopulações de linfócitos, subclasses de IgG, função do sistema complemento, verificação da presença do baço por ultrassonografia e biópsia de linfonodos.

O soro é armazenado antes do tratamento para que, caso o paciente desenvolva alguma infecção (por exemplo, vírus da imunodeficiência humana [HIV], hepatite), os médicos possam analisar se os pacientes já apresentavam a infecção ou se a adquiriram após o início do tratamento. A reação em cadeia da polimerase é feita para a presença de hepatite B e C, pois o teste normal de anticorpos para essas infecções seria negativo, uma vez que esses pacientes não produzem anticorpos.

Imunodeficiência comum variável

- Não há teste diagnóstico único; a imunodeficiência comum variável é diagnosticada por exclusão.
- Exames laboratoriais mostram hipogamaglobulinemia (IgG baixa associado a IgA baixa ou IgM baixa, ou ambas) e baixas respostas de anticorpos antimicrobianos específicos apesar da imunização.

IDCG

- Exames laboratoriais mostram níveis baixos nas contagens absolutas de linfócitos (células T poucas/ausentes; células B e células natural killer podem estar baixas ou normais dependendo da forma subjacente da IDCG) e níveis baixos de imunoglobulinas.

Testes genéticos (por exemplo, para cadeia gama comum, gene ativador da recombinase 1/2, ZAP70) são positivos.

- Podem ser feitos testes para averiguar os níveis de adenosina desaminase, uma enzima na via do salvamento de purinas que, se deficiente, causa acúmulo de deoxiadenosina, que é tóxica para linfócitos imaturos e causa IDCG.

XLA (agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X ou doença de Bruton)

- Exames laboratoriais mostram níveis de células B extremamente baixos/ausentes e teores de imunoglobulinas baixos/ausentes.
- A citometria de fluxo mostra ausência da expressão da proteína tirosina quinase de Bruton (BTK).
- Testes moleculares mostram mutação do gene codificador da BTK.

Hipogamaglobulinemia transitória da primeira infância

- Exames laboratoriais mostram IgG baixa (IgA também costuma estar reduzida) e números normais de células B.
- Anormalidades de imunoglobulinas podem persistir até os 3 anos de idade (embora, se presente, a predisposição à infecção geralmente se resolva aos 18 a 24 meses de idade).^[12]

Deficiência seletiva de IgA

- Exames laboratoriais mostram IgA não detectável, e IgG e IgM normais.
- Os achados são, frequentemente, incidentais, pois a afecção costuma ser assintomática.

Síndrome de hiper-IgM

- Exames laboratoriais mostram níveis elevados ou normais de IgM, e níveis reduzidos de IgA e IgG.
- Teste genético está disponível.

Timoma e hipogamaglobulinemia

- Exames laboratoriais mostram células B reduzidas ou ausentes.
- Pode ser um achado radiológico incidental.

Deficiência de subclasse de IgG

- Os exames laboratoriais mostram ≥ 1 dos seguintes fatores: IgG1 reduzida, IgG2 reduzida, IgG3 reduzida ou IgG4 reduzida (algG total pode estar normal). IgA normal ou baixa; IgM normal; números de células B e T, frequentemente, normais.
- A medição de anticorpos antimicrobianos específicos oferece informações mais dinâmicas sobre a resposta imunológica.

Deficiência de anticorpo específico

- Exames laboratoriais mostram anticorpos específicos baixos (por exemplo, para *Haemophilus* ou *S pneumoniae*) com níveis totais de imunoglobulinas normais.

Fatores de risco

Fortes

crianças mais novas e início da vida adulta (doença primária)

- A hipogamaglobulinemia primária geralmente se manifesta em crianças ou adultos jovens; raramente se manifesta em idosos.
- Muitos distúrbios de genes únicos são diagnosticados durante a primeira infância ou infância. O distúrbio de imunodeficiência comum variável (a deficiência primária de anticorpos mais frequente) geralmente se manifesta em adolescentes ou no início da vida adulta, embora possa não ser evidente até os pacientes alcançarem a meia idade ou mais.^[11]

idade avançada (doença secundária)

- A hipogamaglobulinemia secundária à neoplasia hematológica (por exemplo, mieloma, leucemia linfóide crônica [LLC]) é mais comum em idosos.

sexo masculino

- Algumas imunodeficiências primárias estão ligadas ao cromossomo X (por exemplo, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X/doença de Bruton, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgM [imunoglobulina M] ligada ao cromossomo X).

história familiar positiva de imunodeficiência primária

- Muitas imunodeficiências primárias apresentam defeitos genéticos conhecidos, os quais podem estar nas famílias ou surgir de novo. Doenças ligadas ao cromossomo X podem ser passadas para meninos pela mãe portadora. A deficiência de imunoglobulina A (IgA) e de subclasses de imunoglobulina G (IgG) pode ocorrer em parentes de pacientes com imunodeficiência comum variável, mas o padrão de hereditariedade não está definido claramente. A imunodeficiência combinada grave pode ocorrer por diferentes defeitos genéticos e pode ter herança autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X. Distúrbios na troca de classes de imunoglobulinas podem ser autossômicos ou ligados ao cromossomo X. A agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X muitas vezes ocorre em crianças do sexo masculino com história familiar positiva. A consanguinidade predispõe a distúrbios autossômicos recessivos.

estado com perda grave de proteínas

- Doença inflamatória intestinal, enteropatia autoimune e linfangiectasia intestinal podem causar hipogamaglobulinemia devido à perda de proteínas. A perda de proteínas pelos rins na síndrome nefrótica pode estar associada a hipogamaglobulinemia e susceptibilidade a infecções pneumocócicas e estreptocócicas. A IgG costuma ser a primeira a ser perdida (por apresentar menor peso molecular), e a IgM é perdida por último (e somente em doença extremamente grave).

neoplasia hematológica

- O mieloma causa proliferação clonal de plasmócitos e formação de paraproteínas, o que acarreta diminuição da produção de imunoglobulinas (imunoparesia) com supressão da produção normal de imunoglobulinas. A leucemia, especialmente a LLC, está associada ao comprometimento da produção e da função das imunoglobulinas. O linfoma pode estar associado a hipo ou hipergamaglobulinemia; respostas de anticorpos específicos podem ser comprometidas.

medicamentos anticonvulsivantes e imunossupressores

- Medicamentos associados a níveis baixos de imunoglobulinas incluem rituximabe, fenitoína, carbamazepina, corticosteroides sistêmicos e medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (por exemplo, sulfassalazina, penicilamina, azatioprina, ciclofosfamida). Em geral, a hipogamaglobulinemia é uma consequência rara desses medicamentos, mas tem sido reconhecida cada vez mais como consequência de rituximabe, geralmente após múltiplas doses.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- A doença primária geralmente ocorre em pessoas jovens e a doença secundária costuma ocorrer em idosos. Imunodeficiências primárias ligadas ao cromossomo X afetam indivíduos do sexo masculino. Muitas imunodeficiências primárias apresentam defeitos genéticos conhecidos, os quais podem estar nas famílias ou surgir de novo. História de estado grave de perda de proteínas, neoplasia

hematológica ou uso de medicamentos anticonvulsivantes/imunossupressores pode resultar em hipogamaglobulinemia.

infecção recorrente (comum)

- Duas ou mais das seguintes características clínicas: ≥ 8 novas infecções otológicas em 1 ano; ≥ 2 infecções sérias dos seios nasais em 1 ano; ≥ 2 infecções profundamente assentadas; candidíase persistente após 1 ano de idade; abscessos recorrentes na pele profunda ou órgãos; ≥ 2 pneumonias em 1 ano.
- Infecções na primeira infância (especialmente por *Pneumocystis jirovecii*, vírus sincicial respiratório, *Candida* e bactérias) sugerem imunodeficiência combinada grave.
- Pacientes com hipogamaglobulinemia associada a timoma relataram infecções bacterianas, virais, fúngicas e por *Pneumocystis* recorrentes.

infecção com espécies *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus* (comum)

- Os patógenos bacterianos comuns incluem bactérias encapsuladas (por exemplo, *S pneumoniae*, *H influenzae*) e *Haemophilus* não encapsulado.

infecção com patógenos atípicos (comum)

- Patógenos comumente atípicos incluem micoplasma.

uso repetitivo de antibiótico (comum)

- Indicador de gravidade e frequência de infecções.

estertores respiratórios, chiado agudo ao inspirar, roncos (comum)

- A ausculta pulmonar pode revelar evidências de bronquiectasia (dano crônico que resulta de infecção pulmonar recorrente).

Outros fatores de diagnóstico

ausência na escola/no trabalho (comum)

- Indicador de gravidade e frequência de infecções.

retardo do crescimento pôndero-estatural (comum)

- Indicador inespecífico de possível doença séria na infância.

diarreia (comum)

- Manifesta-se em várias imunodeficiências primárias, mas também pode ocorrer em outras doenças intestinais que causam perda de proteínas intestinais.

sinusite (comum)

- Dano crônico pode resultar de infecção recorrente.

palidez (comum)

- A anemia é comum.

perfuração da membrana timpânica (comum)

- A otoscopia pode revelar dano crônico, resultado de infecções otológicas recorrentes.

doença após vacinas com vírus vivos (incomum)

- Indicador de possível imunodeficiência.

perda de peso, sudorese noturna, febres (incomum)

- Pode indicar neoplasia hematológica.

edema (incomum)

- Indica perda de proteínas (por exemplo, por causa de síndrome nefrótica).

alopecia, bócio, vitiligo (incomum)

- Podem indicar a presença de doença autoimune (comum em algumas imunodeficiências primárias como a imunodeficiência comum variável e deficiência de imunoglobulina A [IgA]).

eczema (incomum)

- Pode ser observada na síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgE (imunoglobulina E) e algumas formas de imunodeficiência combinada grave.

amígdalas pequenas/ausentes (incomum)

- Observadas na doença de Bruton (agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X).

linfadenopatia e hepatoesplenomegalia (incomum)

- Podem estar relacionadas à hipogamaglobulinemia ou a doenças hematológicas.

história de doença celíaca ou reações transfusionais (incomum)

- Deficiência de IgA está associada a aumento do risco de doença celíaca e risco de reações transfusionais por anticorpos anti-IgA.

susceptibilidade à fadiga muscular, ptose, diplopia (se houver timoma) (incomum)

- Hipogamaglobulinemia associada a timoma pode se manifestar com características de miastenia gravis.

características dismórficas (incomum)

- Podem ser observadas em algumas síndromes raras.

comprometimento neurológico (incomum)

- Pode ocorrer na ataxia-telangiectasia.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Anemia ferropriva, anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica idiopática podem ser observadas na imunodeficiência comum variável. A linfopenia é observada na imunodeficiência comum variável, imunodeficiência combinada grave, linfangiectasia intestinal e neoplasia hematológica. A linfocitose é observada na neoplasia hematológica. É importante notar que as faixas de referência para o número total de linfócitos diferem em adultos e lactentes. 	hemoglobina (Hb) normal ou reduzida; linfócitos normais, reduzidos ou aumentados; plaquetas normais ou reduzidas
imunoglobulina G (IgG) sérica <ul style="list-style-type: none"> Pode estar reduzida na imunodeficiência comum variável, na imunodeficiência combinada grave, na hipogamaglobulinemia transitória da primeira infância e na síndrome de hiper-IgM. Normal na deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA). Na deficiência de subclasses de imunoglobulina G (IgG), os exames laboratoriais mostram ≥ 1 dos seguintes: IgG1 reduzida, IgG2 reduzida, IgG3 reduzida ou IgG4 reduzida (a IgG total pode estar normal). Teste de primeira linha para suspeita de imunodeficiência. O teste é repetido para confirmar o resultado. Usam-se faixas de referência de acordo com a idade. Imunoglobulinas em lactentes <1 ano de idade podem ser de origem materna e, portanto, os resultados não refletirão a capacidade de síntese de imunoglobulinas. 	normal ou reduzida
imunoglobulina A (IgA) sérica <ul style="list-style-type: none"> Pode estar reduzida na imunodeficiência comum variável, imunodeficiência combinada grave, hipogamaglobulinemia transitória na primeira infância, síndrome de hiper-IgM e deficiência de subclasses de IgG. Pode estar normal em deficiências de subclasses de IgG. Ausente na deficiência seletiva de IgA. Teste de primeira linha para suspeita de imunodeficiência. O teste é repetido para confirmar o resultado. Usam-se faixas de referência de acordo com a idade. Imunoglobulinas em lactentes <1 ano de idade podem ser de origem materna e, portanto, os resultados não refletirão a capacidade de síntese de imunoglobulinas. 	normal, reduzida ou ausente
imunoglobulina M (IgM) sérica <ul style="list-style-type: none"> Pode estar reduzida na imunodeficiência comum variável e imunodeficiência combinada grave. Pode estar normal em deficiência de subclasses de IgG e deficiência seletiva de IgA. Elevada na síndrome de hiper-IgM. Teste de primeira linha para suspeita de imunodeficiência. O teste é repetido para confirmar o resultado. 	normal, reduzida ou elevada
eletroforese de proteínas séricas e urinárias <ul style="list-style-type: none"> Realizadas em pacientes mais velhos. A presença de paraproteína pode indicar neoplasia hematológica e hipogamaglobulinemia secundária. 	normal ou presença de paraproteína

Exame	Resultado
tira reagente para exame de urina <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser positiva na síndrome nefrótica e infecção. 	normal ou presença de proteínas, leucócitos, nitritos
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> • Elevada em algumas afecções renais que resultam em síndrome nefrótica. 	creatinina normal ou elevada
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> • Pode estar reduzida na enteropatia perdedora de proteínas, má absorção, síndrome nefrótica e sepse. 	normal ou reduzida
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatase alcalina/gama-glutamilttransferase podem estar elevadas na forma granulomatosa de imunodeficiência comum variável. 	fosfatase alcalina/gama-glutamilttransferase (gama-glutamilttransferase) normal ou elevada
cultura de escarro <ul style="list-style-type: none"> • Se positiva, costuma ser para bactéria encapsulada (por exemplo, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>), mas também pode ser positiva para <i>Haemophilus</i> não encapsulado. O <i>Cryptosporidium</i> pode ser detectado na síndrome de hiper-IgM. 	normal ou positiva para bactérias encapsuladas/não encapsuladas
coprocultura <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cryptosporidium</i> pode ser detectado na síndrome de hiper-IgM. 	normal ou positiva para <i>Campylobacter</i>/<i>Giardia</i>
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Útil para infecção aguda, bronquiectasia, linfadenopatia e doença granulomatosa. Timo ausente/pequeno ou anormalidades tímicas estruturais podem ser observadas na imunodeficiência combinada grave e no timoma na síndrome de Good. Pneumatoceles podem ocorrer na síndrome de hiper-IgE. • É menos sensível que a tomografia computadorizada (TC) ao captar graus leves de bronquiectasia, mas proporciona menor exposição à radiação.[13] 	normal; ou evidência de infecção, linfadenopatia, massa tímica ou dano crônico

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
citometria de fluxo: subgrupos de linfócitos <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizado por centros de encaminhamento. Oferece informações sobre a natureza da hipogamaglobulinemia.^[14] Contagens absolutas são as medições importantes. Devem-se usar as faixas de referência relacionadas à idade, pois as faixas normais podem ser extremamente diferentes (por exemplo, entre adultos e bebês). • Agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X: células B significativamente reduzidas ou ausentes (marcadores de superfície celular CD19, CD20). • Imunodeficiência combinada grave: células T significativamente reduzidas ou ausentes; as células B e natural killer (NK) podem estar normais ou reduzidas. • Síndrome linfoproliferativa autoimune: população elevada de células CD4 e CD8 negativas. • Leucemia linfóide crônica (LLC), linfoma: população monoclonal. 	variável
anticorpos antimicrobianos específicos <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizado por centros especializados. Procura anticorpos antimicrobianos específicos para antígenos bacterianos e/ou virais comuns (por exemplo, anticorpos para <i>Streptococcus pneumoniae</i>, tétano, <i>Haemophilus influenzae</i>). 	deficiência de anticorpos específicos/doença primária: reduzidos ou ausentes
teste da resposta à imunização <ul style="list-style-type: none"> • Testes de imunização são realizados, geralmente, por centros de encaminhamento quando os níveis de anticorpos específicos estão reduzidos. A repetição do teste é feita depois de 3 a 4 semanas. • É essencial lembrar que vacinas com vírus vivos (por exemplo, BCG [bacilo de Calmette e Guérin], tríplice viral, febre amarela) nunca são administradas para pacientes com suspeita ou certeza de imunodeficiência. 	normal ou reduzida
subclasses de IgG <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizado por centros de encaminhamento. Uma avaliação menos dinâmica da resposta dos anticorpos que os testes de anticorpos específicos. As desvantagens incluem a presença de diversos problemas técnicos; faixas normais maldefinidas para crianças mais novas; e falta de dados suficientes sobre o desenvolvimento na primeira infância. 	normal ou reduzida
citometria de fluxo: expressão de proteína <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizada por centros de encaminhamento ao testar proteínas da síndrome de Wiskott-Aldrich, expressão da proteína BTK na agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X e na expressão do ligante CD40 em imunodeficiência ligada ao X com hiper-IgM. 	normal, reduzida ou ausente
teste genético <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizado por centros de especializados para confirmar a mutação genética subjacente. Importante para diagnóstico, rastreamento familiar e aconselhamento/diagnóstico pré-natal (por exemplo, para síndrome de hiper-IgM, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X). O teste genético provavelmente se tornará clinicamente importante com a identificação cada vez mais rápida e crescente de doenças de imunodeficiência primária genética. 	normal ou com mutação

Exame	Resultado
ensaios enzimáticos <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizados por centros de encaminhamento em casos de suspeita de imunodeficiência combinada grave (IDCG). • O nível de adenosina desaminase (ADA) pode estar baixo ou ausente na IDCG. 	variável
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> • Realizada para verificar a presença de baço e descartar o diagnóstico diferencial de hipoesplenismo. • Procure por hepatoesplenomegalia: ela pode ocorrer na neoplasia hematológica que causa hipogamaglobulinemia, e também na imunodeficiência comum variável (reativa, granulomatosa, infecção, linfoma). 	normal, esplenomegalia/ hepatomegalia ou hipoesplenismo
tomografia computadorizada (TC) de tórax/seios nasais <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizado por centros de encaminhamento. Útil para detectar bronquiectasia, linfadenopatia e doença granulomatosa.^[13] As desvantagens incluem uma dose muito maior de radiação que a radiografia torácica; alguns pacientes com hipogamaglobulinemia podem ser radiosensíveis (por exemplo, ataxia-telangiectasia, imunodeficiência comum variável). 	normal; ou evidência de infecção, linfadenopatia ou dano crônico
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizado por centros de encaminhamento. 	normal; hepatoesplenomegalia; linfadenopatia
testes de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizado por centros de encaminhamento. Defeito obstrutivo tipicamente observado na bronquiectasia. Fator de transferência baixo costuma ser observado na doença pulmonar granulomatosa (parte da imunodeficiência comum variável). 	normais; defeito obstrutivo; ou fator de transferência reduzido
biópsia de linfonodos <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizado por centros de encaminhamento. A infecção pode ocorrer em qualquer hipogamaglobulinemia. Hiperplasia linfóide, doença granulomatosa e linfoma associado a imunodeficiência comum variável. 	normal, doença granulomatosa, hiperplasia linfóide, infecção ou linfoma
biópsia do intestino delgado e grosso <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizado por centros de encaminhamento. 	normal, enteropatia semelhante a doença celíaca ou lesões de doença inflamatória intestinal; imunodeficiência comum variável: hiperplasia linfóide nodular
reação em cadeia da polimerase para infecção viral <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizada por centros de encaminhamento, pois a sorologia oferece evidências não confiáveis de infecção viral para hipogamaglobulinemia. A reação em cadeia da polimerase oferece demonstração direta do agente infeccioso (por exemplo, hepatite C). 	normal ou positivo

Exame	Resultado
reação em cadeia da polimerase para antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), hepatite B e C <ul style="list-style-type: none"> Geralmente realizada por centros de encaminhamento antes do início da terapia de reposição com imunoglobulinas, pois há um risco teórico de infecção. Também é realizada como parte do monitoramento da reposição com imunoglobulinas. A sorologia viral padrão baseada na detecção de anticorpos não é útil no caso de hipogamaglobulinemias. 	negativo

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência de anticorpo específico	<ul style="list-style-type: none"> Características clínicas de menor gravidade. 	<ul style="list-style-type: none"> Imunoglobulinas: normais. Anticorpos antimicrobianos específicos após imunização: baixo.
Hipoesplenismo	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver história de esplenectomia, doença falciforme, doença celíaca (também é comum na deficiência de imunoglobulina A [IgA]). 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo: trombocitose, corpos de Howell-Jolly. Ultrassonografia abdominal: baço pequeno ou ausente.
Deficiência do complemento	<ul style="list-style-type: none"> Deficiência do componente C3 do sistema complemento predispõe à infecção piogênica; deficiências de C5b-9 predispõem a infecção meningocócica e gonocócica. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste de função do complemento: reduzido. Componente do complemento: reduzido.
Deficiência de lectina ligante de manose	<ul style="list-style-type: none"> Muitos pacientes são assintomáticos. Costuma ser mais comum na primeira infância e na presença de outro fator imunossupressor (por exemplo, após transplante). 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis de lectina ligante de manose (MBL): reduzidos. Teste genético: genótipo da deficiência de MBL.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Fibrose cística	<ul style="list-style-type: none"> História familiar positiva de fibrose cística. Bebês e crianças com insuficiência pancreática não tratada podem apresentar apetite voraz e nunca ficam saciados. Aproximadamente 10% a 20% dos neonatos podem apresentar eliminação tardia de mecônio ou até obstrução intestinal com mecônio. Nos homens, o exame do escroto pode revelar a ausência bilateral do canal deferente. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste do suor: positivo (cloreto no suor ≥ 60 mmol/L [≥ 60 mEq/L]). Teste do tripsinogênio imunorreativo: positivo. Teste genético: presença de 2 mutações causadoras da doença.
Anomalias anatômicas dos seios nasais/pulmões	<ul style="list-style-type: none"> Outros defeitos congênitos conhecidos. 	<ul style="list-style-type: none"> Tomografia computadorizada (TC) do tórax e dos seios nasais: anormalidades visíveis como lesões brônquicas obstrutivas (por exemplo, neoplasias em pacientes mais idosos).

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico para imunodeficiências primárias[6]

Representando o Pan-American Group for Immunodeficiency and European Society for Immunodeficiencies, esse resumo abrangente dos critérios de diagnóstico para imunodeficiências primárias visa a estabelecer diretrizes de diagnóstico simples, objetivas e claras para uso clínico e pesquisas. [\[European Society for Immunodeficiencies: diagnostic criteria for PID\]](#)

Critérios de diagnóstico para imunodeficiência comum variável[15]

Esses critérios de diagnóstico para imunodeficiência comum variável podem auxiliar nas decisões de tratamento com imunoglobulinas por via intravenosa ou subcutânea.

Abordagem passo a passo do tratamento

De modo geral, se houver suspeita de imunodeficiência primária (IDP), será necessário o encaminhamento para um centro especializado apropriado para investigações adicionais e tratamento; protocolos para as diferentes formas de IDP variam significativamente. A terapia para hipogamaglobulinemia secundária costuma envolver o tratamento da causa subjacente, com encaminhamento para especialistas em alguns casos específicos.

O objetivo dos tratamentos implementados pelos centros especializados é reduzir o risco de complicações da hipogamaglobulinemia. Costuma envolver terapia de reposição com imunoglobulinas (terapias intravenosa e subcutânea são igualmente eficazes e bem toleradas) e antibióticos (uso imediato ou como profilaxia). No entanto, resultados comparativos entre a reposição com imunoglobulinas com ausência de tratamento são limitados, e as diretrizes são derivadas principalmente de estudos observacionais. Há diversos produtos de imunoglobulinas (todos contendo essencialmente imunoglobulina G [IgG]), com disponibilidade variando de acordo com o país. Os produtos variam em conteúdo de imunoglobulina A (IgA), estabilizador e açúcares, e nas etapas de purificação viral. Evidências limitadas sugerem que pacientes com ausência completa de IgA e presença de anticorpos anti-IgA (alguns pacientes com imunodeficiência comum variável) precisam de produtos com baixo conteúdo em IgA a fim de reduzir a probabilidade de reação adversa relacionada à imunoglobulina.^[16] A reposição com imunoglobulinas durante toda a vida (com ciclos agudos de antibióticos conforme necessário) é importante para pacientes com IDP. Há evidências que sugerem que pacientes que recebem imunoglobulina subcutânea em casa podem apresentar uma melhora na qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com pacientes em terapia de reposição com imunoglobulina intravenosa no ambiente hospitalar.^{[17] [18]} Pacientes com hipogamaglobulinemia secundária talvez precisem desse tratamento apenas até as causas subjacentes serem resolvidas. O tratamento nos centros especializados podem também envolver a reposição de adenosina desaminase modificada por polietilenoglicol (PEG-ADA), profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis* e terapias novas como transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e terapia gênica.

Imunoglobulina G (IgG) total significativamente reduzida

Se houver suspeita de síndromes de deficiência primária de anticorpos que causam redução acentuada dos níveis de IgG (<2 desvios-padrão abaixo da média), os pacientes deverão ser encaminhados para centros especializados. Centros especializados tratam esses quadros clínicos (incluindo imunodeficiência comum variável, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, agamaglobulinemias autossômicas recessivas e defeitos de recombinação ao trocar as classes de imunoglobulina) com terapia de reposição com imunoglobulina. Na maioria dos casos de deficiência primária de anticorpos, o tratamento com reposição com imunoglobulinas é vitalício.

IgA ou subclasse de IgG reduzida, ou comprometimento da produção de anticorpos específicos

IDPs com IgG total normal, mas com redução de componentes específicos costumam ser menos graves que aquelas com redução de IgG total. Por exemplo, a deficiência de IgA ou de subclasses de IgG talvez não precise de nenhum tipo de tratamento. Em casos sintomáticos, elas geralmente podem ser controladas apenas com antibióticos.

A reposição com imunoglobulinas poderá ser considerada em casos de comprometimento da produção de anticorpos específicos quando houver doença ou complicações graves. No entanto, o tratamento

inicial deve ser feito apenas com antibióticos profiláticos e/ou terapêuticos. Se a reposição com imunoglobulinas for iniciada, é válido parar (de preferência durante a primavera nos países temperados) após um período para reavaliar o estado imunológico.

Suspeita de imunodeficiência combinada grave (IDCG)

IDCG é uma emergência médica, e os pacientes devem ser encaminhados para centros especializados para confirmação de diagnóstico e início do tratamento o mais rápido possível. Deve ser descartada com urgência em pacientes com contagem absoluta de linfócitos baixa e imunoglobulinas baixas.

O tratamento especializado deve ser realizado o mais rápido possível; os desfechos são melhores quando há diagnóstico e intervenção em estado inicial.[19] O tratamento definitivo é o TCTH. A terapia gênica também tem sido usada em casos de IDCG ligada ao cromossomo X e IDCG devida à deficiência de ADA. Terapia de suporte, incluindo reposição com imunoglobulina, proteção contra a exposição a agentes infecciosos e profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis*, é administrada enquanto se aguarda o tratamento definitivo. A reposição da PEG-ADA também pode ser considerada em caso de IDCG com deficiência de ADA.

Deficiência anticórpica e celular não relacionada a imunodeficiência combinada grave (IDCG)

Em outras imunodeficiências combinadas (com defeitos na imunidade celular e de anticorpos), o encaminhamento para centros especializados é importante para investigação e tratamento definitivos. Protocolos de tratamento específicos são adaptados para as diversas doenças individuais. Terapia especializada na forma de TCTH ou terapia gênica talvez seja necessária. Nesses casos, reposição com imunoglobulinas e antibióticos são utilizados para cuidados de suporte enquanto se espera o tratamento e após transplante enquanto há reconstituição das células B.

Hipogamaglobulinemia secundária

O tratamento de hipogamaglobulinemia secundária envolve principalmente o tratamento da causa subjacente ou a descontinuação de medicamentos que podem resultar em hipogamaglobulinemia. Tratamento de suporte na forma de reposição com imunoglobulinas e antibióticos pode ser considerado para hipogamaglobulinemia secundária a neoplasia hematológica (leucemia linfóide [LLC] das células B, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo e outros tumores da célula B) e após TCTH.[20] [21] [22] Evidências que apoiam o uso de reposição com imunoglobulinas em outras causas de hipogamaglobulinemia secundária são extremamente limitadas, embora as diretrizes australianas permitam seu uso por períodos fixos antes da reavaliação.[20]

Terapias de suporte

Infecção bacteriana recorrente/aguda

- Se os pacientes se apresentarem com infecção aguda ou com infecções recorrentes frequentes, antibióticos terapêuticos/profiláticos poderão ser iniciados. Normalmente, a hipogamaglobulinemia predispõe a bactérias encapsuladas (por exemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), mas o escarro também pode ser positivo para *Haemophilus* não encapsulado. A coprocultura pode ser positiva para *Campylobacter* ou *Giardia*. *Cryptosporidium* pode ser detectado na síndrome de hiper-IgM.
- Antibióticos terapêuticos apropriados podem ser iniciados imediatamente em pacientes com infecção bacteriana aguda. Esses são, de preferência, bactericidas em vez de bacteriostáticos. A

maioria dos médicos defende ciclos prolongados (pelo menos 10-14 dias), embora os resultados que confirmam isso sejam limitados. Antibióticos profiláticos de agente único (um antibiótico usado continuamente) ou antibióticos profiláticos de rotação (diferentes antibióticos trocados em intervalos fixos) também poderão ser considerados se as infecções forem frequentes apesar da terapia com imunoglobulinas. No geral, a profilaxia será considerada se houver >2 a 3 infecções leves por ano ou pelo menos uma infecção grave por ano, mas isso não foi definido claramente.

- Não há estudos sobre o uso de antibióticos para infecção aguda na hipogamaglobulinemia, pois é amplamente aceito que seu uso é benéfico. Esquemas exatos de antibioticoterapia são desenvolvidos com base na política local de antibióticos, susceptibilidade microbiológica individual e características dos pacientes.

Bronquiectasia estabelecida

- A fisioterapia torácica é um potencial adjuvante em todos os pacientes com bronquiectasia estabelecida. Para áreas localizadas de bronquiectasias pode ser necessária intervenção cirúrgica. Cirurgia seria oferecida apenas em alguns casos de bronquiectasia, geralmente localizados. Isso só deve ser realizado em centros especializados em acompanhamento com médicos de tórax e cirurgias cardiotorácicas.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)	
hipogamaglobulinemia primária			
■ imunoglobulina G (IgG) total significativamente reduzida	1a	encaminhamento para centro especializado para terapia de reposição com imunoglobulinas	
	adjunto	antibioticoterapia terapêutica/profilática	
	adjunto	tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia	
■ imunoglobulina A (IgA)/subclasse de imunoglobulina G (IgG)/ produção de anticorpos específicos reduzidas	1a	antibioticoterapia terapêutica/profilática	
	adjunto	encaminhamento para centro especializado para terapia de reposição com imunoglobulinas	
	adjunto	tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia	
■ imunodeficiência combinada grave (IDCG)	1a	encaminhamento urgente para um centro especializado	

Agudo		(resumo)
<div> <div></div> <div>deficiência anticórpica e celular não relacionada a imunodeficiência combinada grave (IDCG)</div> </div>	mais	transplante de células-tronco hematopoéticas ou terapia gênica
	mais	terapia de reposição com imunoglobulinas ± reposição com adenosina desaminase estabilizada a polietilenoglicol (PEG-ADA)
	adjunto	antibioticoterapia terapêutica/profilática
	adjunto	tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia
	1a	encaminhamento para um centro especializado
	mais	transplante de células-tronco hematopoéticas ou terapia gênica
	mais	terapia de reposição com imunoglobulinas
	adjunto	antibioticoterapia terapêutica/profilática
	adjunto	tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia
hipogamaglobulinemia secundária		
	1a	tratamento específico de causa subjacente
	adjunto	terapia de reposição com imunoglobulinas
	adjunto	antibioticoterapia terapêutica/profilática
	adjunto	tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia

Opções de tratamento

Agudo

hipogamaglobulinemia primária

- imunoglobulina G (IgG) total significativamente reduzida

1a

encaminhamento para centro especializado para terapia de reposição com imunoglobulinas

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 400-600 mg/kg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

» Se houver suspeita de síndromes de deficiência primária de anticorpos que causam redução acentuada (<2 desvios-padrão abaixo da média) dos níveis de IgG, os pacientes deverão ser encaminhados para centros especializados para investigações adicionais e tratamento definitivo.

» Se houver suspeita de síndromes de deficiência primária de anticorpos (incluindo imunodeficiência combinada variável, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, agamaglobulinemias autossômicas recessivas e defeitos na recombinação da troca de classes de imunoglobulinas), deverá ser iniciado o tratamento com reposição com imunoglobulinas.

» Há resultados sugerindo que atingir níveis de IgG >5 g/L (>500 mg/dL) reduz a frequência de infecções, e níveis >8 a 9 g/L (>800-900 mg/dL) podem melhorar ainda mais os desfechos respiratórios.[23] [24] [25] Na maioria dos casos de deficiência primária de anticorpos, o tratamento com reposição com imunoglobulinas é vitalício.

» Imunoglobulina subcutânea é equivalente terapeuticamente à imunoglobulina intravenosa (geralmente administrada semanalmente, com a mesma dose total de quando administrada por via intravenosa) e pode ser considerada uma alternativa perfeitamente aceitável.[26] [27] Além disso, há evidências que sugerem que pacientes que recebem imunoglobulina subcutânea em casa podem apresentar uma melhora na qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com pacientes em terapia de reposição com imunoglobulina no ambiente hospitalar.[17] [18]

Agudo

» A dose deve ser ajustada de acordo com o nível mínimo de IgG (colhido imediatamente antes da próxima infusão).

» Um escore foi proposto para ajudar a guiar as decisões sobre a reposição com imunoglobulinas, o qual pode ajudar com casos limítrofes em adultos.[28]

adjunto **antibioticoterapia terapêutica/profilática**

» Não há estudos sobre o uso de antibióticos para infecção aguda na hipogamaglobulinemia, pois é amplamente aceito que seu uso é benéfico. Esquemas exatos de antibioticoterapia são desenvolvidos com base na política local de antibióticos, susceptibilidade microbiológica individual e características dos pacientes.

» Antibióticos terapêuticos apropriados devem ser iniciados imediatamente em pacientes com infecção bacteriana aguda. Esses são, de preferência, bactericidas em vez de bacteriostáticos. A maioria dos médicos defende ciclos prolongados (pelo menos 10-14 dias), embora os resultados que confirmam isso sejam limitados.

» Antibióticos profiláticos também poderão ser considerados se as infecções forem frequentes mesmo com a terapia com imunoglobulinas. No geral, a profilaxia será considerada se houver >2 ou 3 infecções leves por ano ou pelo menos uma infecção grave por ano, mas isso não foi definido claramente.

adjunto **tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia**

» A fisioterapia torácica é indicada em pacientes com bronquiectasias estabelecidas.

» Para áreas localizadas de bronquiectasias pode ser necessária intervenção cirúrgica.

■ **imunoglobulina A (IgA)/subclasse de imunoglobulina G (IgG)/produção de anticorpos específicos reduzidas**

1a **antibioticoterapia terapêutica/profilática**

» Doença de imunodeficiência primária com IgG total normal, mas componentes específicos reduzidos, costuma ser menos grave que aquelas com redução de IgG total. Por exemplo, a deficiência de IgA ou de subclasses de IgG talvez não precise de nenhum tipo de tratamento. Em casos sintomáticos, elas geralmente podem ser controladas apenas com antibióticos.

» Não há estudos sobre o uso de antibióticos para infecção aguda na hipogamaglobulinemia, pois é amplamente aceito que seu uso é

Agudo

benéfico. Esquemas exatos de antibioticoterapia são desenvolvidos com base na política local de antibióticos, susceptibilidade microbiológica individual e características dos pacientes.

» Antibióticos terapêuticos apropriados devem ser iniciados imediatamente em pacientes com infecção bacteriana aguda. Esses são, de preferência, bactericidas em vez de bacteriostáticos. A maioria dos médicos defende ciclos prolongados (pelo menos 10-14 dias), embora os resultados que confirmam isso sejam limitados.

» Antibióticos profiláticos também poderão ser considerados se as infecções forem frequentes mesmo com a terapia com imunoglobulinas. No geral, a profilaxia será considerada se houver >2 ou 3 infecções leves por ano ou pelo menos uma infecção grave por ano, mas isso não foi definido claramente.

adjunto

encaminhamento para centro especializado para terapia de reposição com imunoglobulinas

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 400-600 mg/kg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

» Encaminhamento para centros especializados apropriados pode ser necessário para investigações adicionais e tratamento definitivo.

» A reposição com imunoglobulinas poderá ser considerada em casos de comprometimento da produção de anticorpos específicos quando houver doença ou complicações graves.

» Se a reposição com imunoglobulina for iniciada, é válido parar a antibioticoterapia (de preferência durante a primavera nos países temperados) após um período para reavaliar o estado imunológico.

» Há resultados sugerindo que atingir níveis de IgG >5 g/L (>500 mg/dL) reduz a frequência de infecções, e níveis >8 a 9 g/L (>800-900 mg/dL) podem melhorar ainda mais os desfechos respiratórios.[23] [24] [25] Na maioria dos casos de deficiência primária de anticorpos, o tratamento com reposição com imunoglobulinas é vitalício. Além disso, há evidências que sugerem que pacientes que recebem imunoglobulina subcutânea em casa

Agudo

■ imunodeficiência combinada grave (IDCG)

- podem apresentar uma melhora na qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com pacientes em terapia de reposição com imunoglobulina no ambiente hospitalar.[17] [18]
- » Imunoglobulina subcutânea é equivalente terapeuticamente à imunoglobulina intravenosa (geralmente administrada semanalmente, com a mesma dose total de quando administrada por via intravenosa) e pode ser considerada uma alternativa perfeitamente aceitável.[26] [27]
- » A dose deve ser ajustada de acordo com o nível mínimo de IgG (colhido imediatamente antes da próxima infusão).
- adjunto** **tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia**
- » A fisioterapia torácica é indicada em pacientes com bronquiectasias estabelecidas.
- » Para áreas localizadas de bronquiectasias pode ser necessária intervenção cirúrgica.
- 1a** **encaminhamento urgente para um centro especializado**
- » IDCG é uma emergência médica.
- » Pacientes devem ser encaminhados para centros especializados para confirmação de diagnóstico e tratamento o mais rápido possível. Talvez seja suspeitada com contagem absoluta de linfócitos baixa e imunoglobulinas baixas.
- mais** **transplante de células-tronco hematopoéticas ou terapia gênica**
- » Tratamento especializado deve ser iniciado o mais rápido possível. Os desfechos são melhores quando há diagnóstico e intervenção precoces. O tratamento definitivo inclui transplante de células-tronco hematopoéticas. A terapia gênica também tem sido usada em casos de IDCG ligada ao cromossomo X e IDCG devido à deficiência de adenosina desaminase.
- mais** **terapia de reposição com imunoglobulinas ± reposição com adenosina desaminase estabilizada a polietilenoglicol (PEG-ADA)**
- Opções primárias**
- » **imunoglobulina humana normal:** crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 400-600 mg/kg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

Agudo

» A terapia de reposição com imunoglobulinas é administrada enquanto se espera o tratamento definitivo. A dose deve ser ajustada de acordo com o nível mínimo de IgG (colhido imediatamente antes da próxima infusão).

» Reposição de adenosina desaminase modificada por polietilenoglicol (PEG-ADA) também pode ser considerada na IDCG com deficiência de ADA.

adjunto **antibioticoterapia terapêutica/profilática**

» Não há estudos sobre o uso de antibióticos para infecção aguda na hipogamaglobulinemia, pois é amplamente aceito que seu uso é benéfico. Esquemas exatos de antibioticoterapia são desenvolvidos com base na política local de antibióticos, susceptibilidade microbiológica individual e características dos pacientes.

» Antibióticos terapêuticos apropriados devem ser iniciados imediatamente em pacientes com infecção bacteriana aguda. Esses são, de preferência, bactericidas em vez de bacteriostáticos. A maioria dos médicos defende ciclos prolongados (pelo menos 10-14 dias), embora os resultados que confirmam isso sejam limitados.

» Antibióticos profiláticos também poderão ser considerados se as infecções forem frequentes mesmo com a terapia com imunoglobulinas. No geral, a profilaxia será considerada se houver >2 ou 3 infecções leves por ano ou pelo menos uma infecção grave por ano, mas isso não foi definido claramente.

adjunto **tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia**

» A fisioterapia torácica é indicada em pacientes com bronquiectasias estabelecidas.

» Para áreas localizadas de bronquiectasias pode ser necessária intervenção cirúrgica.

■ **deficiência anticórpica e celular não relacionada a imunodeficiência combinada grave (IDCG)**

1a **encaminhamento para um centro especializado**

» No caso de imunodeficiências combinadas não graves com defeitos de imunidade celular e de anticorpos (incluindo imunodeficiência comum variável), o encaminhamento para centros especializados é importante para investigação e tratamento definitivo.

mais **transplante de células-tronco hematopoéticas ou terapia gênica**

Agudo

» Protocolos de tratamento específicos são adaptados para as diversas doenças individuais. Terapia especializada na forma de transplante de células-tronco hematopoéticas ou terapia gênica pode ser necessária.

mais **terapia de reposição com imunoglobulinas**

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 400-600 mg/kg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

» Administrada enquanto se espera o tratamento definitivo ou após transplante ao esperar a reconstituição das células B.

» A dose deve ser ajustada de acordo com o nível mínimo de IgG (colhido imediatamente antes da próxima infusão).

adjunto **antibioticoterapia terapêutica/profilática**

» Não há estudos sobre o uso de antibióticos para infecção aguda na hipogamaglobulinemia, pois é amplamente aceito que seu uso é benéfico. Esquemas exatos de antibioticoterapia são desenvolvidos com base na política local de antibióticos, susceptibilidade microbiológica individual e características dos pacientes.

» Antibióticos terapêuticos apropriados devem ser iniciados imediatamente em pacientes com infecção bacteriana aguda. Esses são, de preferência, bactericidas em vez de bacteriostáticos. A maioria dos médicos defende ciclos prolongados (pelo menos 10-14 dias), embora os resultados que confirmam isso sejam limitados.

» Antibióticos profiláticos também poderão ser considerados se as infecções forem frequentes mesmo com a terapia com imunoglobulinas. No geral, a profilaxia será considerada se houver >2 ou 3 infecções leves por ano ou pelo menos uma infecção grave por ano, mas isso não foi definido claramente.

adjunto **tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia**

» A fisioterapia torácica é indicada em pacientes com bronquiectasias estabelecidas.

» Para áreas localizadas de bronquiectasias pode ser necessária intervenção cirúrgica.

Agudo

hipogamaglobulinemia secundária

1a tratamento específico de causa subjacente

» A hipogamaglobulinemia secundária tem várias causas relacionadas ao comprometimento da produção ou aumento da perda de imunoglobulinas.[2]

» A produção comprometida pode estar associada a neoplasia hematológica (por exemplo, mieloma, leucemia, linfoma), medicação (por exemplo, rituximabe, carbamazepina, terapia imunossupressora ou citotóxica), radiação ou desnutrição.

» O aumento da perda de imunoglobulinas pode estar associado a enteropatia perdedora de proteínas (por exemplo, doença inflamatória intestinal, enteropatia autoimune, linfangiectasia intestinal), síndrome nefrótica grave (embora a maioria dos pacientes com síndrome nefrótica tenha seus níveis de imunoglobulina preservados) ou linfangiectasia intestinal.

» A causa subjacente deve ser tratada e os medicamentos que podem resultar em hipogamaglobulinemia descontinuados.

adjunto terapia de reposição com imunoglobulinas

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 400-600 mg/kg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

» Pode ser considerada para a hipogamaglobulinemia secundária a neoplasia hematológica (leucemia linfóide crônica [LLC] das células B, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo e outros tumores da célula B) e após transplante de células-tronco hematopoéticas.[20] [21] [22]

» Evidências que apoiam o uso de reposição com imunoglobulinas em outras causas de hipogamaglobulinemia secundária são extremamente limitadas, embora as diretrizes australianas permitam seu uso por períodos fixos antes da reavaliação.[20]

» A dose deve ser ajustada de acordo com o nível mínimo de IgG (colhido imediatamente antes da próxima infusão).

adjunto antibioticoterapia terapêutica/profilática

Agudo

» Não há estudos sobre o uso de antibióticos para infecção aguda na hipogamaglobulinemia, pois é amplamente aceito que seu uso é benéfico. Esquemas exatos de antibioticoterapia são desenvolvidos com base na política local de antibióticos, susceptibilidade microbiológica individual e características dos pacientes.

» Antibióticos terapêuticos apropriados devem ser iniciados imediatamente em pacientes com infecção bacteriana aguda. Esses são, de preferência, bactericidas em vez de bacteriostáticos. A maioria dos médicos defende ciclos prolongados (pelo menos 10-14 dias), embora os resultados que confirmam isso sejam limitados.

» Antibióticos profiláticos também poderão ser considerados se as infecções forem frequentes mesmo com a terapia com imunoglobulinas. No geral, a profilaxia será considerada se houver >2 ou 3 infecções leves por ano ou pelo menos uma infecção grave por ano, mas isso não foi definido claramente.

adjunto**tratamento da bronquiectasia: fisioterapia torácica ± cirurgia**

» A fisioterapia torácica é indicada em pacientes com bronquiectasias estabelecidas.

» Para áreas localizadas de bronquiectasias pode ser necessária intervenção cirúrgica.

Novidades

Transplante de células-tronco hematopoéticas

Este é o tratamento padrão para muitas imunodeficiências combinadas (particularmente para a imunodeficiência combinada grave [IDCG]); também é frequentemente oferecido para outras imunodeficiências combinadas (por exemplo, deficiência de CD40, deficiência do ligante de CD40, síndrome de Wiskott-Aldrich). Também existem relatos de caso de seu uso na deficiência de anticorpos (particularmente imunodeficiência combinada variável com complicações significativas).^[29] Atua na reposição de sistemas imunológicos defeituosos. No entanto, devido a potenciais índices elevados de morbidade e mortalidade, é utilizado apenas em alguns casos de deficiência de anticorpos primária refratária a todos os outros tratamentos, e apenas quando os benefícios do tratamento superam os riscos.

Terapia gênica

A terapia gênica tem sido utilizada com sucesso para tratar IDCG ligada ao cromossomo X, IDCG devido à deficiência de adenosina desaminase e doença granulomatosa crônica. Teoricamente, pode ser utilizada para tratar síndromes de deficiência de anticorpos com defeitos genéticos conhecidos (por exemplo, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X).

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com hipogamaglobulinemia que precisam de reposição com imunoglobulina devem ser monitorados clinicamente quanto a taxas de infecção, complicações infecciosas, neoplasias e outras complicações. Não há consenso entre as publicações quanto à frequência ideal dos testes de monitoramento, mas os seguintes costumam ser usados:

- Hemograma completo, testes da função hepática e níveis mínimos de imunoglobulina G (IgG) medidos a cada 3 a 6 meses
- Rastreamento viral de hepatite (HBsAg, reação em cadeia da polimerase para hepatite B e C) e contagens de subpopulações de linfócitos realizados anualmente
- Manter o soro armazenado anualmente ou havendo qualquer mudança de produtos de imunoglobulina
- Testes de função pulmonar realizados pelo menos uma vez por ano
- Tomografias computadorizadas (TCs) regulares de tórax (com menos cortes conforme apropriado); frequência de imagens como indicado clinicamente ponderando-se o risco de radiação ao longo da vida, pois algumas IDPs são radiosensíveis (por exemplo, ataxia-telangiectasia, imunodeficiência comum variável)
- Outras investigações realizadas conforme necessário.

Pacientes com formas mais leves de hipogamaglobulinemia (por exemplo, deficiência de imunoglobulina A [IgA], deficiência de anticorpos específicos), que não necessitam de reposição com imunoglobulinas, precisam de monitoramento dos sintomas e dos níveis de imunoglobulinas para garantir que a doença não está evoluindo.

Há um reconhecimento cada vez maior da hipogamaglobulinemia induzida por rituximabe geralmente após várias doses de rituximabe. Os pacientes que recebem rituximabe devem ter seus níveis de imunoglobulina monitorizados (por exemplo, a cada 6 meses).

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico imediato se houver episódios de infecção. Em algumas circunstâncias, pode-se considerar o fornecimento aos pacientes de um estoque de antibióticos, para manutenção domiciliar, e orientá-los a iniciar o tratamento ao primeiro sinal de infecção.

Os pacientes devem evitar vacinas com vírus vivos em geral. Devem ser dados conselhos em relação a viagens para outros países a respeito de imunização, levar antibióticos na viagem, beber só água mineral ou fervida, providenciar atendimento médico apropriado antes da viagem e garantir a continuidade das infusões de imunoglobulina.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
reações de infusão relacionadas a imunoglobulinas	curto prazo	média
As reações relacionadas à infusão incluem tremores, rubores, cefaleia, náuseas e fadiga. Elas diminuíram consideravelmente nos últimos anos com o aprimoramento da fabricação, embora a probabilidade aumente com taxas de infusão maiores e quando administradas no momento em que há infecção ativa concomitante. Acredita-se que a presença de anticorpos anti-IgA esteja relacionada a reação anafilactoide a produtos com alto conteúdo de IgA,[16] embora esse achado não seja universal.[36] Algumas autoridades defendem a medição de anticorpos anti-IgA para guiar a escolha do produto de imunoglobulina, particularmente para pacientes com imunodeficiência comum variável com níveis indetectáveis de IgA sérica, embora essa prática não seja universal.		
infecção relacionada a imunoglobulinas	longo prazo	baixa
A transmissão viral da hepatite C que causa morbidade significativa em pacientes afetados foi relatada pela última vez em 1994.[49] O reconhecimento do vírus da hepatite C, o rastreamento de doadores de sangue e mudanças nos processos de fabricação tornam essa infecção muito improvável nos tempos atuais. A maioria dos médicos defende o monitoramento anual do HBsAg, e reação em cadeia da polimerase para o rastreamento de hepatite B e C. Também permanece uma possibilidade teórica remota de transmissão de príons por produtos contendo imunoglobulinas.		
infecção do trato respiratório	variável	alta
Infecções do trato respiratório (principalmente com bactérias encapsuladas) são a causa mais comum de infecção na hipogamaglobulinemia; afetam >95% dos pacientes em algum estágio da doença.[10] O tratamento imediato da infecção é importante, e antibióticos profiláticos podem ser necessários.		
bronquiectasia	variável	alta
A doença respiratória crônica com bronquiectasia é relatada em 17% a 76% dos pacientes por causa do diagnóstico tardio da hipogamaglobulinemia e tratamento inadequado (pode ocorrer mesmo com terapia adequada com imunoglobulina). O monitoramento das complicações pulmonares inclui testes de função pulmonar seriados e tomografia computadorizada (TC) do tórax. É necessário cuidado com a repetição de TC, pois alguns pacientes com hipogamaglobulinemia são radiosensíveis (por exemplo, com imunodeficiência comum variável, ataxia-telangiectasia e distúrbios relacionados) e mais propensos a neoplasias pela exposição repetida. A progressão da doença é evitada e limitada por detecção precoce e tratamento adequado da hipogamaglobulinemia, assim como tratamento imediato da infecção e fisioterapia torácica conforme apropriado.		
diarreia infecciosa	variável	alta
A diarreia infecciosa ocorre em 5% a 32% dos pacientes, e cerca de 40% dos pacientes com hipogamaglobulinemia apresentam diarreia crônica leve de causa desconhecida.[11] Amostras fecais devem ser examinadas quanto a patógenos.		
tumores de células B	variável	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>A neoplasia linfóide de células B é a neoplasia mais comumente associada, particularmente com imunodeficiência comum variável, mas o risco também é elevado em outras formas de deficiência primária de anticorpos.</p> <p>Pacientes com deficiência primária de anticorpos apresentam aumento do risco de neoplasia (aumento estimado entre 1.8 e 13 vezes).[37] [38] [39] Muitos outros tumores também ocorreram, mas não foi possível calcular a incidência real desses casos. Não há consenso sobre o monitoramento da neoplasia, embora devesse existir um limite mínimo para a investigação de sintomas suspeitos. Algumas hipogamaglobulinemias estão associadas a radiosensibilidade (por exemplo, ataxia-telangiectasia, imunodeficiência comum variável[40] [41]), e a indicação para TCs frequentes deve ser ponderada em relação ao possível risco da radiação nesses quadros clínicos.</p>		
carcinoma gástrico	variável	média
<p>A colonização persistente por <i>Helicobacter pylori</i> pode ser um fator de risco para carcinoma gástrico, o qual tem sido relatado com frequência elevada.</p> <p>Pacientes com deficiência primária de anticorpos apresentam aumento do risco de neoplasia (aumento estimado entre 1.8 e 13 vezes).[37] [38] [39] Muitos outros tumores também ocorreram, mas não foi possível calcular a incidência real desses casos. Não há consenso sobre o monitoramento da neoplasia, embora devesse existir um limite mínimo para a investigação de sintomas suspeitos. Algumas hipogamaglobulinemias estão associadas a radiosensibilidade (por exemplo, ataxia-telangiectasia, imunodeficiência comum variável[40] [41]), e a indicação para TCs frequentes deve ser ponderada em relação ao possível risco da radiação nesses quadros clínicos.</p>		
anemia hemolítica autoimune	variável	média
<p>Citopenias autoimunes são relativamente comuns, particularmente na imunodeficiência comum variável; o resultado mais robusto sugere uma taxa de 11%.[42] Os resultados do mesmo estudo demonstram que 86% desses pacientes sofreram o primeiro episódio de citopenia antes ou simultaneamente com o diagnóstico de imunodeficiência comum variável. Citopenia pode ser detectada por hemograma completo; o tratamento segue os protocolos padrão, inclusive o uso de corticosteroides.</p>		
púrpura trombocitopênica idiopática	variável	média
<p>Citopenias autoimunes são relativamente comuns, particularmente na imunodeficiência comum variável; o resultado mais robusto sugere uma taxa de 11%.[42] Os resultados do mesmo estudo demonstram que 86% desses pacientes sofreram o primeiro episódio de citopenia antes ou simultaneamente com o diagnóstico de imunodeficiência comum variável. Citopenia pode ser detectada por hemograma completo; o tratamento segue os protocolos padrão, inclusive o uso de corticosteroides.</p>		
doença granulomatosa	variável	baixa
<p>Infiltração granulomatosa que afeta os pulmões foi relatada em 8% a 22% dos pacientes com imunodeficiência comum variável e está associada a prognóstico significativamente desfavorável.[10] [43] A presença de esplenomegalia pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de doença pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica em pacientes com imunodeficiência comum variável.[44] [45] Outros órgãos, incluindo fígado, linfonodos, pele, rins, olhos e sistema nervoso, também podem estar afetados. A etiologia não é clara, embora especule-se que desregulação de células T ou infecção por herpes-vírus humano tipo 8/CMV possam ser responsáveis. O tratamento ideal é desconhecido, embora corticosteroides tenham sido usados, assim como outros imunossuppressores e agentes biológicos, incluindo inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
meningoencefalite por enterovírus	variável	baixa
<p>Pacientes com hipogamaglobulinemia (particularmente com agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X) são mais propensos a meningoencefalite por enterovírus.[46] Isso se tornou menos frequente. O tratamento é realizado com altas doses de imunoglobulina intravenosa (para manter os níveis mínimos vale >1000 mg/dL) e é selecionado para conter altos níveis de anticorpos contra o vírus infectante específico.[47] Imunoglobulina intratecal já foi utilizada no passado.</p>		
doença reumática	variável	baixa
<p>A susceptibilidade a artrite por micoplasma é elevada no caso de hipogamaglobulinemia.[48] Isso se resolve com antibióticos apropriados e reposição com imunoglobulinas. Mais raramente, foram também relatados casos de doença articular autoimune e de vasculites.</p>		
atrofia vilosa do intestino delgado	variável	baixa
<p>A enteropatia do tipo celíaca é uma complicação gastrointestinal relatada com menos frequência que a diarreia infecciosa. Sua etiologia é menos conhecida que a etiologia de complicações infecciosas, embora possa estar associada a desregulação imunológica. A avaliação gastrointestinal deve ser considerada para sintomas gastrointestinais sem explicação, mas os testes sorológicos (por exemplo, anticorpos celíacos) não são úteis, pois tendem a ser negativos como consequência da hipogamaglobulinemia.</p>		
Doença de Crohn	variável	baixa
<p>A doença inflamatória intestinal é uma complicação gastrointestinal relatada com menos frequência que a diarreia infecciosa. Sua etiologia é menos conhecida que a etiologia de complicações infecciosas, embora possa estar associada a desregulação imunológica.</p>		
colite ulcerativa	variável	baixa
<p>A doença inflamatória intestinal é uma complicação gastrointestinal relatada com menos frequência que a diarreia infecciosa. Sua etiologia é menos conhecida que a etiologia de complicações infecciosas, embora possa estar associada a desregulação imunológica.</p>		
deficiência de vitamina B12	variável	baixa
<p>Anemia perniciosa é uma complicação gastrointestinal relatada com menos frequência que a diarreia infecciosa. Sua etiologia é menos conhecida que a etiologia de complicações infecciosas, embora possa estar associada a desregulação imunológica. A avaliação gastrointestinal deve ser considerada para sintomas gastrointestinais sem explicação, mas os testes sorológicos (por exemplo, para célula parietal gástrica e anticorpos contra o fator intrínseco) não são úteis, pois tendem a ser negativos como consequência da hipogamaglobulinemia.</p>		
hiperplasia linfóide nodular	variável	baixa
<p>A presença de nódulos na mucosa é uma complicação gastrointestinal relatada com menos frequência que a diarreia infecciosa. Sua etiologia é menos conhecida que a etiologia de complicações infecciosas, embora possa estar associada a desregulação imunológica.</p>		

Prognóstico

É difícil generalizar o prognóstico de hipogamaglobulinemia, pois há uma variedade de possibilidades de doenças subjacentes, e o prognóstico costuma ser ditado pela doença subjacente. Apesar disso, a detecção e o tratamento precoces da hipogamaglobulinemia reduzem as taxas de morbidade e a probabilidade de complicações pulmonares em longo prazo.[11] Evidências sugerem uma associação entre alcançar níveis mais altos de imunoglobulina G (IgG) e a redução de frequência da infecção.[30]

Imunodeficiência primária: deficiência primária de anticorpos com intensa redução de IgG

Os desfechos serão desfavoráveis se a hipogamaglobulinemia persistir oculta e sem tratamento, principalmente se tiver ocorrido dano pulmonar crônico ou bronquiectasia. Infelizmente, esse diagnóstico costuma ser significativamente tardio;[31] acredita-se que esse atraso resulta em mais complicações pulmonares.[32] Em pacientes com imunodeficiência comum variável ou agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, o tratamento com imunoglobulina intravenosa é um fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia.[33]

Provas quanto à mortalidade desses pacientes são extremamente limitadas. Há provas que identificam fenótipos clínicos distintos de imunodeficiência combinada variável, cada um com diferentes taxas de sobrevida.[34] Há estudos sugerindo uma taxa de sobrevida de 10 anos de 78% com tratamento com imunoglobulina.[10] Evidências anteriores sugeriam uma taxa de sobrevida de 10 anos de 37% com doses mais baixas de imunoglobulina, mas uma sobrevida de 10 anos na população geral de 97%.[35] É provável que o tratamento com imunoglobulinas resulte em melhor sobrevida, principalmente se a hipogamaglobulinemia for detectada cedo.

Imunodeficiência primária: deficiência de IgA/deficiência de subclasses de IgG/comprometimento da produção de anticorpos específicos

Deficiência isolada de IgA ou deficiência de subclasses de IgG costumam ser assintomáticas. Se estiverem associadas a sintomas, tendem a ser de evolução relativamente branda. O comprometimento da produção de anticorpos específicos com níveis de imunoglobulinas totais normais também tende a ser relativamente benigno, mas um subgrupo desses pacientes desenvolve complicações respiratórias significativas.

Imunodeficiência primária: imunodeficiência combinada

Imunodeficiências combinadas geralmente tendem a apresentar desfechos piores que apenas a deficiência primária de anticorpos. Há sensibilidade a uma faixa mais ampla de infecções que apenas a hipogamaglobulinemia. A imunodeficiência combinada grave costuma ser fatal na ausência de tratamento definitivo na forma de transplante de células-tronco hematopoéticas e/ou terapia gênica. A deficiência de adenosina desaminase costuma ser fatal na ausência de terapia de reposição enzimática ou terapia gênica.

Hipogamaglobulinemia secundária

O prognóstico depende da evolução da doença subjacente. Às vezes, a hipogamaglobulinemia pode ser resolvida por meio do tratamento da condição subjacente (por exemplo, pela retirada do medicamento causador).

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update

Publicado por: European Society for Immunodeficiencies

Última publicação em:
2011

América do Norte

Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency

Publicado por: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Clinical guidelines for immunoglobulin use (second edition update)

Publicado por: Department of Health (UK)

Última publicação em:
2011

Internacional

Primary immunodeficiency diseases: report of an IUIS Scientific Committee

Publicado por: International Union of Immunological Societies

Última publicação em:
1999

América do Norte

Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency

Publicado por: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology

Última publicação em:
2015

Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

Publicado por: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

Última publicação em:
2006

Oceania

Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia

Publicado por: National Blood Authority (Australia)

Última publicação em:
2012

Recursos online

1. [European Society for Immunodeficiencies: diagnostic criteria for PID](#) (*external link*)
2. [INFO4PI.org: 10 warning signs of primary immunodeficiency](#) (*external link*)

Artigos principais

- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35:696-726. [Texto completo](#)
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-1205. [Texto completo](#)
- Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007;149:410-423. [Texto completo](#)
- Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol.* 2012;32:1180-1192.
- Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs.* 2013;73:1307-1319.
- National Blood Authority, Australia. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. 2007, revised 2012. <http://www.blood.gov.au/> (last accessed 13 May 2016). [Texto completo](#)
- Department of Health (UK). Clinical guidelines for immunoglobulin use: second edition update. August 2011. <http://www.gov.uk> (last accessed 13 May 2016). [Texto completo](#)
- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4 suppl):S525-S553. [Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1483. Dosage error in article text.]

Referências

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35:696-726. [Texto completo](#)
2. Onigbanjo M, Orange J, Perez E, et al. Hypogammaglobulinemia in a pediatric tertiary care setting. *Clin Immunol.* 2007;125:52-59.
3. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *Pharm Policy Law.* 2008;10:99-108.
4. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol.* 2007;27:517-524.

5. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-1205. [Texto completo](#)
6. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies: representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999;93:190-197.
7. Yee A, De Ravin SS, Elliott E, et al. Severe combined immunodeficiency: a national surveillance study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:298-302.
8. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al; Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007;27:308-316.
9. Tóth B, Volokha A, Mihas A, et al. Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe: a cohort study. *Mol Immunol.* 2009;46:2140-2146.
10. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999;92:34-48.
11. Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007;149:410-423. [Texto completo](#)
12. Kilic SS, Tezcan I, Sanal O, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int.* 2000;42:647-650.
13. Touw CM, van de Ven AA, de Jong PA, et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr Allerg Immunol.* 2010;21:793-805.
14. Oliveira JB, Notarangelo LD, Fleisher TA. Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:499-509.
15. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, et al. 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;174:203-211. [Texto completo](#)
16. Horn J, Thon V, Bartonkova D, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol.* 2007;122:156-162.
17. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol.* 2012;32:1180-1192.
18. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs.* 2013;73:1307-1319.

19. Myers LA, Patel DD, Puck JM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood*. 2002;99:872-878. [Texto completo](#)
20. National Blood Authority, Australia. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. 2007, revised 2012. <http://www.blood.gov.au/> (last accessed 13 May 2016). [Texto completo](#)
21. Department of Health (UK). Clinical guidelines for immunoglobulin use: second edition update. August 2011. <http://www.gov.uk> (last accessed 13 May 2016). [Texto completo](#)
22. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:764-772.
23. Quartier P, Debre M, De Blic J, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood gammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr*. 1999;134:589-596.
24. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol*. 2004;4:745-753.
25. Orange JS. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*. 2010;137:21-30.
26. Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995;345:365-369.
27. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*. 2000;20:94-100.
28. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Treatment of hypogammaglobulinemia in adults: a scoring system to guide decisions on immunoglobulin replacement. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1699-1701;e3. [Texto completo](#)
29. Mazzatenta C, Martini P, Luti L, et al. Granulomatous dermatitis in common variable immunodeficiency with functional T-cell defect. *Arch Dermatol*. 2006;142:783-784.
30. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol*. 2003;3:1325-1333.
31. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:306-312. [Texto completo](#)
32. Liu Z, Albon E, Hyde C. The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and economic evaluation. Birmingham, UK: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham; 2005:54. [Texto completo](#)

33. Quinti I, Soresina A, Guerra A, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol*. 2011;31:315-322.
34. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112:277-286. [Texto completo](#)
35. Healy MJ. Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom: XII: statistical analyses: prevalence, mortality and effects of treatment. *Spec Rep Ser Med Res Counc (G B)*. 1971;310:115-123.
36. de Albuquerque Campos R, Sato MN, da Silva Duarte AJ. IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Immunol*. 2000;20:77-82.
37. Mellemkjaer L, Hammarström L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol*. 2002;130:495-500. [Texto completo](#)
38. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet*. 1985;1:263-266.
39. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, et al. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1987;7:294-299.
40. Vorechovsky I, Scott D, Haeney MR, et al. Chromosomal radiosensitivity in common variable immune deficiency. *Mutat Res*. 1993;290:255-264.
41. Aghamohammadi A, Moin M, Kouhi A, et al. Chromosomal radiosensitivity in patients with common variable immunodeficiency. *Immunobiology*. 2008;213:447-454.
42. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun*. 2005;25:57-62.
43. Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5:370-375.
44. Hartono S, Motosue MS, Khan S, et al. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 May;118(5):614-620.
45. Mannina A, Chung JH, Swigris JJ, et al. Clinical Predictors of a Diagnosis of Common Variable Immunodeficiency-related Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jul;13(7):1042-9. [Texto completo](#)
46. Rudge P, Webster AD, Revesz T, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. *Brain*. 1996;119:1-15. [Texto completo](#)
47. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American

- Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4 suppl):S525-S553. [Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1483. Dosage error in article text.]
-
48. Franz A, Webster AD, Furr PM, et al. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. Br J Rheumatol. 1997;36:661-668. [Texto completo](#)
-
49. Razvi S, Schneider L, Jonas MM, et al. Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. Clin Immunol. 2001;101:284-288.
-
50. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol. 2000;120:225-231. [Texto completo](#)
-

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Mohammed Yousuf Karim, MA, MBBChir, MSc, FRCP, FRCPath

Consultant Immunologist

Frimley Park & St Thomas' Hospital, Frimley, Surrey, UK

DIVULGAÇÕES: MYK serves on the advisory board for Allergy Therapeutics, which manufactures allergy immunotherapy products and allergy skin testing products.

// Reconhecimentos:

Dr Mohammed Yousuf Karim would like to gratefully acknowledge Dr Patrick Yong and Dr Zoe Adhya, previous contributors to this monograph. PY and ZA declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

John B. Ziegler, MD

Associate Professor of Pediatrics

University of New South Wales, Department of Immunology and Infectious Diseases, Sydney Children's Hospital, Sydney, NSW, Australia

DIVULGAÇÕES: JBZ declares that he has no competing interests.

Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD

Professor of Medicine and Pediatrics

Immunology Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: CCR is an author of several references cited in the monograph.

David Webster, MD, FRCP, FRCPath

Honorary Clinical Scientist

UCL Centre for Primary Immunodeficiency, University College London Medical School, Department of Immunology, Royal Free Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: DW declares that he has no competing interests.