

IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA

Agamaglobulinemia Congênita

ALYCE GARCIA MENESES

R4 PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA HIJPII

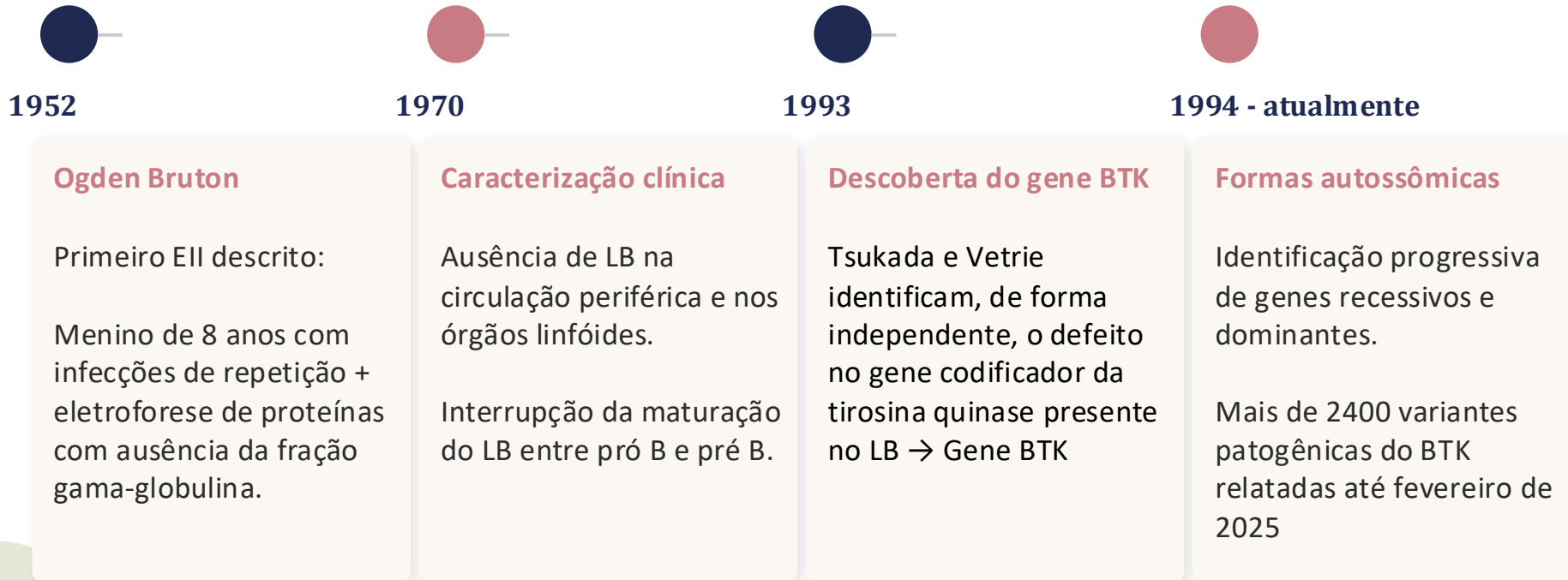
Definição

Erro inato da imunidade causado por bloqueio na maturação do linfócito B, levando à ausência de plasmócitos que resulta na deficiência de **TODAS** as classes de imunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgE).

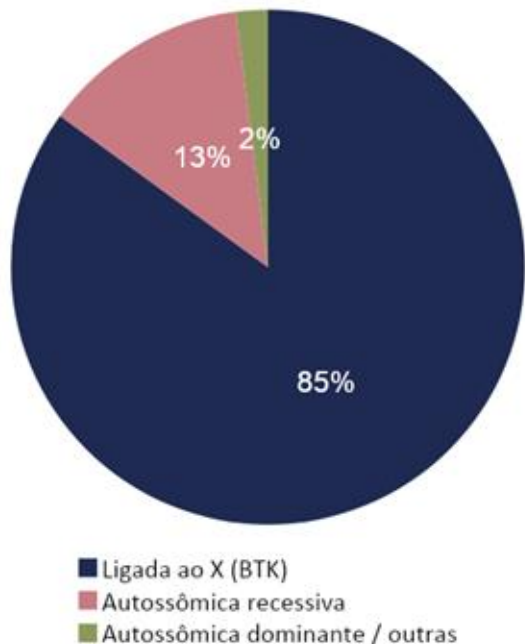
CRITÉRIO ESID

- LNF B (CD19+/CD20+) < 2%
- IgG < 200mg/dL (<12m) ou <500mg/dL (>12m)
- IgA e IgM < 2 desvios-padrão
- Infecções recorrentes iniciadas antes dos 5 anos

Contexto Histórico



Classificação



Ligada ao X (gene BTK): causa mais comum de agamaglobulinemia congênita, cerca de 85% dos casos.

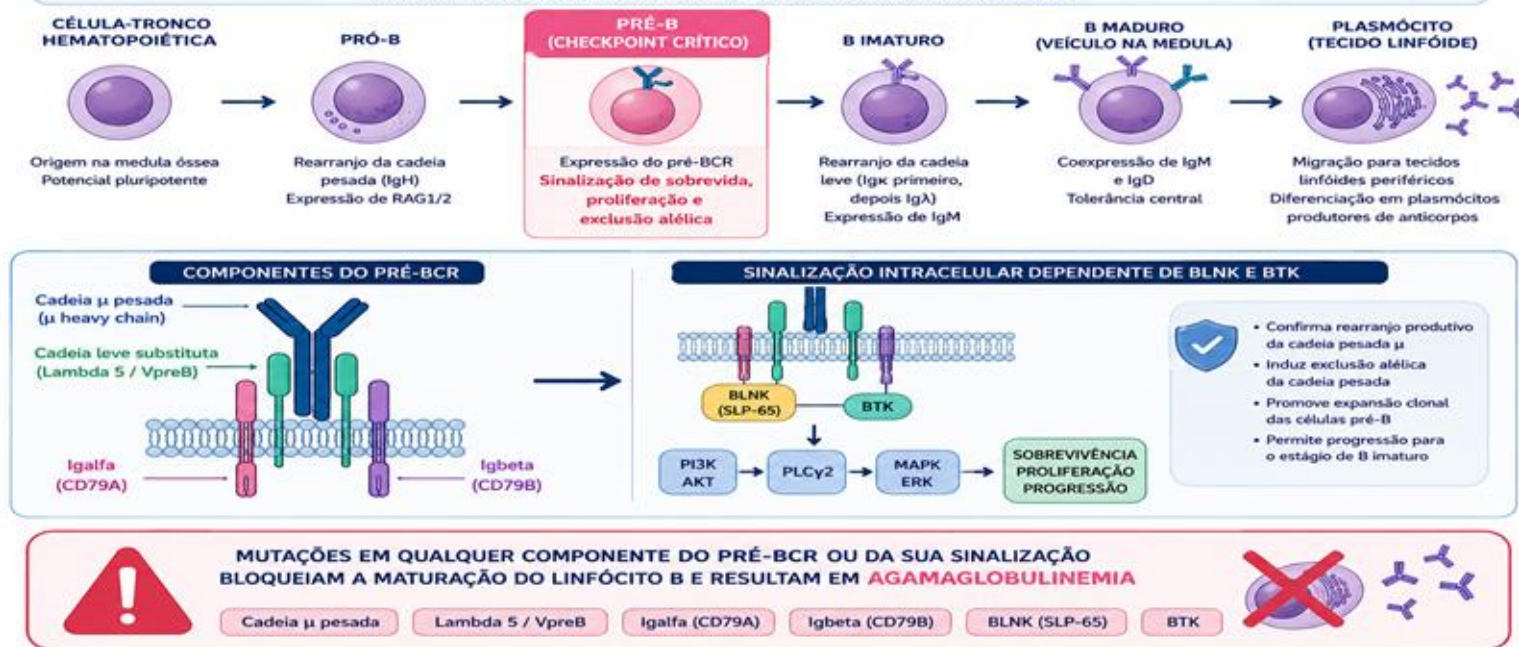
Autossômica recessiva: genes do pré-BCR (cadeia mu, IGLL1, CD79A/B, BLNK, PIK3R1/CD, SLC39A7) e TCF3.

Autossômica dominante: TCF3, LRRC8A e TOP2B (Síndrome de Hoffman); extremamente raras.

Fisiopatologia Geral

DESENVOLVIMENTO DO LINFÓCITO B E CHECKPOINT CRÍTICO

O desenvolvimento do linfócito B ocorre na medula óssea em estágios sequenciais. O pré-BCR é o checkpoint crítico que permite a sobrevivência, proliferação e progressão da célula.



Forma Autossômica Recessiva

Cadeia Mu
(IGHM)

Lambda 5
(IGLL1)

Igalfa
(CD79A)

Igbeta
(CD79B)

BLNK

PIK3R1 /
PIK3CD

TCF3
(E2A)

SLC39A7
(ZIP7)

- **Formas geralmente mais raras e mais precoces/graves que a forma ligada ao X.**
- Idade média de diagnóstico na deficiência de cadeia mu é de cerca de 11 meses (vs. 35 meses em BTK).
- Mutações em cadeia mu bloqueiam completamente a diferenciação pró-B.
- Mutações em PIK3R1/PIK3CD afetam a via PI3K, essencial na sobrevivência e proliferação do LNF B.

Forma Autossômica Dominante

TCF3 (E2A)

Bloqueio da maturação B antes mesmo do estágio pró-B (um passo anterior ao bloqueio visto na XLA).

LRRC8A

Translocação balanceada que trunca o gene, com efeito dominante-negativo. Descrito em paciente com agamaglobulinemia e dismorfismo facial.

TOP2B (Síndrome de Hoffman)

Associado a agamaglobulinemia, infecções por bactérias encapsuladas, dismorfismo facial e anomalias de membros.

Todas extremamente raras: descritas em pequeno número de famílias/casos na literatura mundial.

Agamaglobulinemia Ligada ao X

Doença de Bruton (XLA) • gene BTK • Braço longo cromossomo X (Xq21.3-Xq22)

Definição e Epidemiologia

85%

das agamaglobulinemias congêntas

**1:100 mil a
1:200 mil**

nascidos vivos do sexo masculino

34%

dos pacientes com atraso diagnóstico
> 24 meses (global)

Herança recessiva ligada ao X:

- praticamente restrita ao sexo masculino, transmitida por mães portadoras assintomáticas.
- Causa mais comum de agamaglobulinemia congênita, e uma das imunodeficiências primárias mais bem caracterizadas desde 1952.
- Apesar da terapia moderna, o diagnóstico ainda costuma ser tardio em boa parte dos centros ao redor do mundo.

Genética

GENE BTK

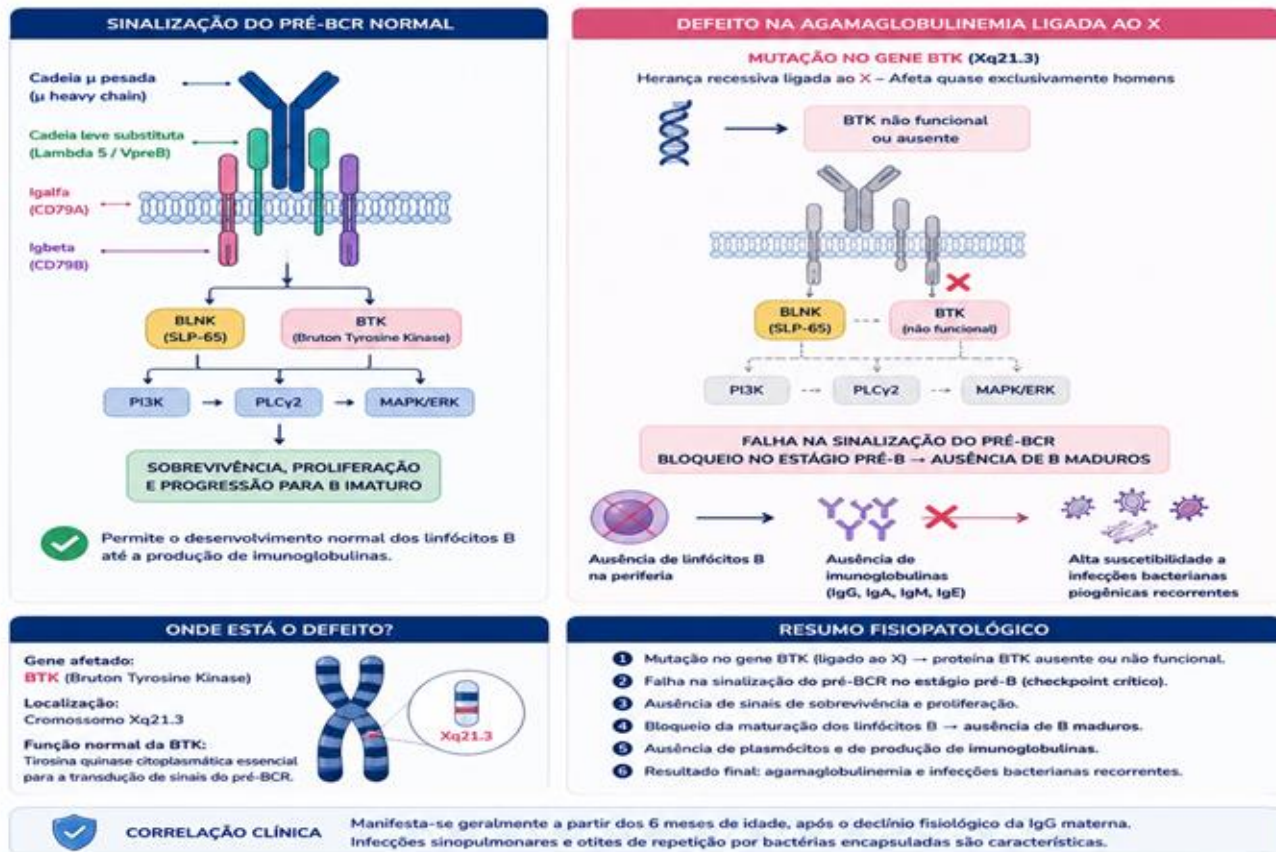
Localização: Xq21.3-Xq22

Proteína: Bruton Tyrosine Kinase, quinase citoplasmática da família Tec, expressa em quase todos os estágios do LNF B (exceto plasmócito)

Variantes descritas: mais de 2.400 no banco LOVD (2025)

Tipos mais frequentes: missense, deleções, variantes sem sentido, splice site e inserções (majoritariamente após o éxon 1)

Fisiopatologia



Fisiopatologia

Consequências funcionais

1

Imunidade humoral

- Ausência de anticorpos compromete a opsonização de bactérias encapsuladas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*).
- Falha na ativação do complemento.
- Prejuízo na neutralização de toxinas e na citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC).

2

Funções acessórias do LNF B

- Apresentação de antígenos via MHC II ao LNF T CD4.
- Produção de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF-alfa) e regulatórias (TGF-beta, IL-10).
- Ausência favorece desequilíbrio imunológico e inflamatório.

3

Imunidade inata

- BTK atua a jusante de receptores Toll-like em monocitos e mastócitos.
- Participa do inflamassoma em macrófagos e neutrófilos.
- Explica por que a reposição de Ig não corrige totalmente o fenótipo imunológico.

Manifestações Clínicas

Trato respiratório

Sintomas surgem tipicamente apos os 6 meses de vida, quando caem os anticorpos maternos.

Infecções bacterianas recorrentes

- Otite media, sinusite e pneumonias de repetição.
- Principais agentes: *S. pneumoniae* e *H. influenzae* (bacterias encapsuladas).

Mecanismo

- Ausencia de anticorpos específicos compromete a opsonização de bacterias encapsuladas
- Risco de evolução para bronquiectasia e doença pulmonar crônica.

Manifestações Clínicas

Trato gastrointestinal

Diarreia crônica e má absorção

- Diarreia crônica, frequentemente causada por *Giardia lamblia*.
- Má absorção de vitamina B12.

Mecanismo

A proteção contra *Giardia* depende de IgA secretora (impede a adesão do parasita à mucosa intestinal) e de IgG (neutralização e opsonização) — ambas ausentes na agamaglobulinemia.

Manifestações Clínicas

Sistema nervoso central

Meningoencefalite por enterovirus

- Complicação grave e potencialmente fatal.
- Vacinas de virus vivo atenuado sao contraindicadas nesses pacientes.

Mecanismo

Sem memória imunológica humoral, o paciente não controla a replicação viral: IgA impediria a invasão da mucosa e a IgG impediria a disseminação do virus — inclusive do virus vacinal atenuado.

Manifestações Clínicas

Exame físico

Hipoplasia linfoide

- Hipoplasia ou ausência de tonsilas palatinas e linfonodos periféricos.

Mecanismo

O tecido linfoide desse órgão depende da presença de linfócitos B; sua ausência reduz o volume dessas estruturas — achado que ajuda a levantar a suspeita clínica precocemente.

Manifestações Clínicas — Resumo

Sintomas surgem tipicamente após os 6 meses de vida, quando caem os anticorpos maternos transferidos por via placentária.



Trato respiratório

Otite média, sinusite e pneumonias de repetição, principalmente por *S. pneumoniae* e *H. influenzae*



Trato gastrointestinal

Diarreia crônica, frequentemente por *Giardia lamblia*; má absorção de vitamina B12



Sistema nervoso central

Meningoencefalite por enterovírus: complicação grave e potencialmente fatal



Exame físico

Hipoplasia ou ausência de tonsilas palatinas e linfonodos periféricos

Complicações a Longo Prazo

40%

desenvolvem bronquiectasia (risco de 75% aos 43 anos)

Doença pulmonar crônica

Não associada a nível de IgG ou frequência de infecções; sugere hit respiratório precoce, mesmo antes do diagnóstico

Gastrointestinal

Diarreia crônica; doença inflamatória intestinal em cerca de 3 a 10% dos pacientes

Neurodegeneração não infecciosa

Rara, mas geralmente fatal; mecanismo ainda não totalmente esclarecido (possível papel da microglia, BTK+)

Neoplasias

Risco aumentado de adenocarcinoma gastrointestinal e leucemias/linfomas, sobretudo em adultos

Nefrite

Rara; classificada em glomerulonefrite crônica ou nefrite tubulointersticial, esta associada a altas doses de IVIG

Diagnóstico

Suspeita clínica

Historia clínica sugestiva

- Infecções recorrentes por bactérias encapsuladas após 6 meses de vida (otites, pneumonias, sinusites).
- Diarreia por Giardia; infeccoes por enterovirus.
- História familiar de agamaglobulinemia ligada ao X.
- Ausencia de tonsilas e linfonodos palpaveis ao exame físico.

Atenção

Atraso diagnóstico ainda comum globalmente: idade média ao diagnóstico de cerca de 35 meses na forma ligada ao X (vs. 11 meses nas formas autossomicas recessivas, geralmente mais graves).

Diagnóstico

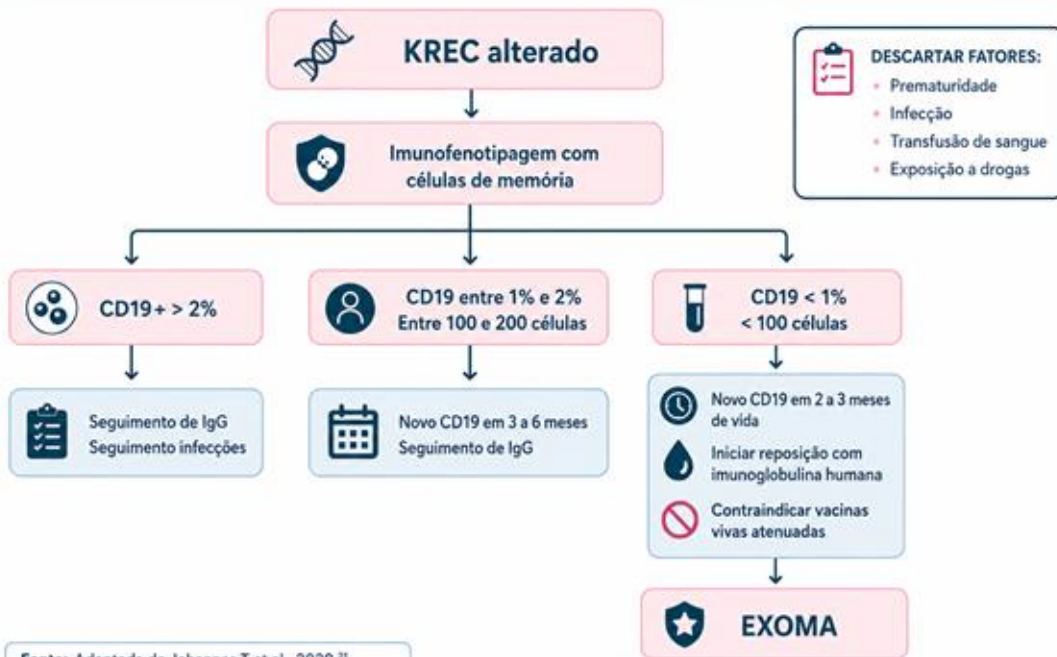
Avaliação laboratorial

Exames gerais

- **Hemograma:** geralmente normal, sem linfopenia (LNF B correspondem a apenas 5-20% dos linfocitos totais). Linfopenia sugere outra imunodeficiência.
- **Dosagem de imunoglobulinas:** agamaglobulinemia, sem deficiência seletiva (IgG, IgA, IgM e IgE reduzidas).
- **Imunofenotipagem (LNF T, B, NK):** CD3+ geralmente normal; CD19+ (LNF B) < 2%; NK geralmente normal.
- **Resposta vacinal:** ausência de resposta vacinal (IgM/IgG não reagentes).

Diagnóstico

TRIAGEM NEONATAL COM KREC ALTERADO – FLUXOGRAMA DE AÇÕES



Fonte: Adaptada de Johannes T et al., 2020.²¹

Diagnóstico

Confirmação genética

Sequenciamento do gene BTK

- Não é obrigatório para iniciar o tratamento, mas:
- Confirma o diagnóstico definitivamente.
- Permite rastrear familiares, especialmente maes portadoras.
- Diferencia a forma ligada ao X das formas autossomicas (recessivas e dominantes).

Tratamento

Reposição de imunoglobulina

Pilar central do tratamento

- **IGI VI:** 400-600 mg/kg a cada 3-4 semanas.
- **IG SC:** aplicação semanal, intervalo individualizado.
- **Meta:** IgG sérica > 800 mg/dL, ajustada pela resposta clínica, não apenas pelo número.

Tratamento

Antibioticoprofilaxia

Quando considerar

- Bronquiectasia já estabelecida.
- Infecções recorrentes ou graves, mesmo com IgG sérica adequada.
- **Exemplo:** azitromicina em esquema profilático contínuo.

Tratamento

Vacinação

Vacinas de virus vivo: contraindicadas

- Sem formação de memória imunológica humoral, há risco de infecção disseminada pelo próprio vírus vacinal.
- Vacinas inativadas podem ser aplicadas normalmente.
- A resposta a vacinas inativadas costuma ser limitada; a proteção real depende da reposição de imunoglobulina.

Tratamento

Monitoramento

Acompanhamento de rotina

- Espirometria anual (função pulmonar).
- TC de torax se indicado, na suspeita de bronquiectasia.
- Rastreio de autoimunidade.
- Aconselhamento genetico para a familia.

Tratamento

Transplante de medula ossea

Terapia de exceção

- A maioria dos pacientes responde bem a reposição de imunoglobulina.
- **Considerado em:** infeccoes refratarias, complicações autoimunes ou inflamatórias importantes, preferencia da familia, ou acesso limitado a imunoglobulina vitalícia.

Desfecho

Sobrevida geral de aproximadamente 86% em séries internacionais.