

## Agamaglobulinemia ligada ao X em paciente pediátrico: relato de caso

## X-linked agammaglobulinemia in a pediatric patient: case report

## Agamaglobulinemia ligada al cromosoma X en un paciente pediátrico: informe de caso

Ana Beatriz Medeiros e Paula<sup>1</sup>, Thiago Raffi Nogueira de Melo<sup>2</sup>, André Luiz Pinto Fabricio Ribeiro<sup>3</sup>, Anna Luisa de Melo Lula Lins Pimentel<sup>4</sup>, Luísa de Oliveira Gurgel<sup>5</sup>, Mariana Carvalho de Oliveira<sup>6</sup>, Víctor Agripino de Oliveira<sup>7</sup>, Veriana Márcia da Nóbrega<sup>8</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** relatar caso de paciente com agamaglobulinemia ligada ao X (ALX). **Método:** estudo do tipo observacional, descritivo, de relato de caso único. A coleta de dados foi realizada em prontuário, após o devido consentimento. Posteriormente, as informações foram organizadas segundo o *CARE checklist*. **Resultados:** paciente de 10 anos, masculino, apresenta pneumonias de repetição, osteomielite em membros inferiores e retardo no crescimento. Por meio de investigação laboratorial, foram evidenciados níveis reduzidos de IgA (<0,10), IgM (20 mg/dl), IgG (76 mg/dl) e linfócitos B (2%), permitindo o diagnóstico aos 7 anos de idade. O tratamento consistiu na reposição endovenosa de imunoglobulinas (400mg/kg/dose), a cada 4 semanas, possibilitando a melhora dos sintomas e dos níveis séricos de imunoglobulinas. O teste genético foi realizado 4 anos mais tarde, revelando nova variante nonsense, em hemizigose, no exon 12 do gene BTK, que resulta em um códon de parada e truncamento prematuro da proteína no códon 337 (p.Cys337Ter). **Conclusão:** a realização do teste genético confirma o diagnóstico e configura um campo promissor na descoberta de novas

<sup>1</sup>Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, Paraíba, Brasil. E-mail: [anabmedeiros00@gmail.com](mailto:anabmedeiros00@gmail.com) ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4810-9382> **Autor para Correspondência** - Endereço: Universidade Federal da Paraíba. Campus I, Castelo Branco, João Pessoa-PB. CEP: 58051-900. Centro de Ciências Médicas.

<sup>2</sup>Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, Paraíba, Brasil. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4706-762X>

<sup>3</sup>Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, Paraíba, Brasil. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0135-0283>

<sup>4</sup>Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, Paraíba, Brasil. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5771-5232>

<sup>5</sup>Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, Paraíba, Brasil. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7682-6297>

<sup>6</sup>Acadêmica de Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, Paraíba, Brasil. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5620-6444>

<sup>7</sup>Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, Paraíba, Brasil. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7659-0308>

<sup>8</sup>Médica. Pediatra. Mestranda em Saúde da Família (PROFSAUDE/MPSF). Docente da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, Paraíba, Brasil. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4494-9229>



Este artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja corretamente citada.

terapias. O presente estudo evidenciou a variante possivelmente patogênica p.Cys337Ter, ainda não descrita nos bancos de dados populacionais.

**Descritores:** Agamaglobulinemia; Doenças Genéticas Ligadas ao Cromossomo X; Imunodeficiência Primária; Doenças do Sistema Imunitário; Tirosina Quinase da Agamaglobulinemia.

## ABSTRACT

**Objective:** to report a case of a patient with X-linked agammaglobulinemia (ALX).

**Method:** observational, descriptive, and single-case report study. Data collection was performed in medical records, after obtaining due consent. Subsequently, the information was organized according to the CARE checklist. **Results:** a 10-year-old male patient presents with recurrent pneumonia, osteomyelitis in lower limbs and growth retardation. Through laboratory investigation, reduced levels of IgA (<0.10), IgM (20 mg/dl), IgG (76 mg/dl) and B lymphocytes (2%) were evidenced, allowing the diagnosis at 7 years of age. Treatment consisted of intravenous immunoglobulin replacement (400mg/kg/dose) every 4 weeks, enabling a significant improvement in symptoms and serum immunoglobulin levels. Genetic testing was performed 4 years later, revealing a new nonsense variant, in hemizygoty, in exon 12 of the BTK gene, which results in a stop codon and premature truncation of the protein at codon 337 (p.Cys337Ter). **Conclusion:** performing genetic testing confirms the diagnosis and represents a promising field in the discovery of new therapies. The present study evidenced the possibly pathogenic variant named p.Cys337Ter, which has not yet been described in population databases.

**Descriptors:** Agammaglobulinemia; Genetic Diseases, X-Linked; Primary Immunodeficiency; Immune System Diseases; Agammaglobulinaemia Tyrosine Kinase.

## RESUMEN

**Objetivo:** informar un caso de un paciente con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX). **Método:** estudio observacional, descriptivo, informe de caso único. La recolección de datos se realizó en la historia clínica, previo consentimiento debido. Posteriormente, se organizó la información según el CARE checklist. **Resultados:** Paciente masculino de 10 años de edad que presentó neumonía recurrente, osteomielitis en miembros inferiores y retraso del crecimiento. Mediante investigación de laboratorio, se subrayaron niveles reducidos de IgA (<0,10), IgM (20 mg/dl), IgG (76 mg/dl) y linfocitos B (2%), lo que permitió el diagnóstico a los 7 años de edad. El tratamiento consistió en reposición intravenosa de inmunoglobulinas (400 mg/kg/dosis) cada 4 semanas, lo que permitió mejorar los síntomas y los niveles séricos de inmunoglobulinas. La prueba genética, realizada 4 años después, reveló una nueva variante sin sentido, en hemicigosis, en el exón 12 del gen BTK, que provoca un codón de parada y un truncamiento prematuro de la proteína en el codón 337 (p.Cys337Ter). **Conclusión:** la ejecución de la prueba genética confirma el diagnóstico y representa un campo prometedor para el descubrimiento de nuevas terapias. Este estudio subrayó la variante p.Cys337Ter, posiblemente patogénica, que aún no se ha descrito en bases de datos poblacionales.

**Descriptores:** Agammaglobulinemia; Enfermedades Genéticas Ligadas al Cromosoma X; Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria; Enfermedades del Sistema Inmune; Agammaglobulinemia Tirosina Quinasa.

## INTRODUÇÃO

Os erros inatos da imunidade (EII), antigamente denominados “imunodeficiências primárias”, são provocados por mutações genéticas que podem ser de herança dominante ou recessiva, autossômica ou ligada ao X e com penetrância completa ou incompleta. Podem ser decorrentes de falhas no desenvolvimento embrionário do sistema imunológico, bem como da insuficiência ou inexistência de alguns de seus componentes. Dessa forma, ocorre uma desregulação imunológica, comprometendo o combate a agentes infecciosos e células neoplásicas, além de afecções inflamatórias, autoimunes e alérgicas<sup>1</sup>.

Em geral, as manifestações clínicas dos EII começam na infância, podendo surgir após a segunda ou terceira década de vida, ou até mesmo ter caráter transitório (como a hipogamaglobulinemia transitória da infância). Há uma preponderância de 5:1 no sexo masculino, já que alguns EII são ligados ao cromossomo X. Embora sejam consideradas doenças raras, a incidência geral global dos EII é de cerca de 1:10.000 e a maioria se apresenta na infância. No entanto, a prevalência mundial dos EII é variável segundo o tipo

de imunodeficiência. Nesse contexto, a incidência da deficiência de IgA é de 1:1.000 no Brasil<sup>1-3</sup>.

As manifestações mais associadas aos EII são infecções de repetição, atraso no desenvolvimento pômbero-estatural, bem como doenças autoimunes, neoplásicas, inflamatórias e alérgicas. Alguns dos sinais de alerta para EII em crianças incluem: infecções graves e/ou de repetição, falha em antibioticoterapias prolongadas e/ou necessidade de administração via venosa, dificuldade para ganhar peso ou crescer e história familiar<sup>1</sup>.

Embora o tratamento de reposição de imunoglobulinas reduza a incidência de infecções invasivas, não parece influenciar a progressão das doenças pulmonares. Diante disso, uma das principais complicações para pacientes com ALX é o alto risco de desenvolver bronquiectasia e doença pulmonar crônica (DPC), sendo essa última o principal fator encontrado para aumentar a mortalidade. Assim, a sobrevida dos pacientes afetados é reduzida, com uma taxa de sobrevivência global para pacientes com XLA de 92,7% aos 43 anos de idade<sup>4</sup>.

Nesse espectro, a agamaglobulinemia é um EII decorrente da diminuição do número de linfócitos B

maduros, devido à maturação inadequada e consequente déficit de imunoglobulinas, sendo a forma mais comum a ALX, causada por mutações na enzima tirosina quinase de Bruton (Btk). Clinicamente, já no primeiro ano de vida, com a queda dos níveis de imunoglobulinas maternas, os pacientes se tornam mais suscetíveis a infecções, apresentando quadros respiratórios, gastrointestinais e de forma ocasional as artrites e encefalites. Laboratorialmente, há níveis séricos reduzidos de todos os anticorpos e níveis de linfócitos B circulantes inferiores a 2%<sup>3</sup>.

A partir da suspeita clínica, os principais exames de triagem para EII são: hemograma, dosagem sérica de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE), níveis de anticorpos específicos, testes cutâneos de hipersensibilidade tardia, número de linfócitos (B, T e células NK) por citometria de fluxo, complemento hemolítico total (CH50), dihidrorodamina (DHR) e sorologia para HIV. Além disso, acrescentam-se também os exames de triagem neonatal: os círculos de excisão das cadeias *Kappa* (KRECs, em inglês *kappa-deleting excision circles*) e os círculos de excisão de receptores de células T (TRECs, em inglês *T-cell receptor excision circles*)<sup>5</sup>.

Dessa forma, o primeiro passo na avaliação da imunidade humoral é a dosagem de imunoglobulinas séricas, dos níveis de anticorpos específicos e do número de linfócitos B. Além da triagem neonatal, na disponibilidade dos KRECs. Esses exames iniciais já permitem diagnosticar deficiências quantitativas, como a agamaglobulinemia congênita. A radiografia de cavum também é útil, pois permite a visualização do tecido adenoideano, que pode estar ausente em alguns EII, como na agamaglobulinemia congênita<sup>2,5</sup>.

Algumas lacunas na literatura podem ser apontadas por se tratar de uma doença rara, haja vista que há poucos estudos a longo prazo para avaliar qualidade de vida, morbidade e mortalidade desses pacientes o que impacta diretamente na disponibilidade de dados epidemiológicos para análises mais profundas. Isso pode ser notado ao saber que Lougaris et al<sup>4</sup> produziram o primeiro e mais longo estudo a tentar traçar uma história natural da doença, tendo o seguimento médio de 8,3 anos por paciente, visto que os anteriores tinham uma média de 4,5 anos de acompanhamento<sup>4</sup>.

Assim, no caso relatado, observa-se a queixa principal de pneumonias de repetição, configurando

um achado frequente nas deficiências de anticorpos, além de outro indicativo, o retardo pondero-estatural<sup>6</sup>. A partir disso, o objetivo do estudo foi relatar caso de paciente com agamaglobulinemia ligada ao X (ALX).

## MÉTODO

Trata-se de estudo observacional, descritivo, de relato de caso único, o qual avaliou o histórico clínico do paciente entre 2019 e 2022. O local de estudo foi o Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba, hospital de alta complexidade nesse Estado, situado na cidade de João Pessoa (PB)<sup>7</sup>. O estudo se refere a um paciente pediátrico, selecionado intencionalmente durante uma consulta no ambulatório de Pediatria do HULW em novembro de 2021.

Para a coleta de dados, foram selecionados três integrantes da equipe: uma médica alergologista responsável pelo atendimento e dois estudantes de medicina auxiliares. Para tanto, foi criado um roteiro de coleta de dados, a partir do Protocolo de Investigação da Agamaglobulinemia ligada ao X do *Brazilian Group for Immunodeficiency* (BRAGID)<sup>8</sup>, com o fito de organizar as

informações pertinentes. As informações de interesse foram: idade, história da doença atual, história patológica pregressa, história familiar, exames complementares, diagnósticos e tratamento de escolha. Realizou-se a busca ativa no prontuário do paciente selecionado, nas dependências deste hospital.

Utilizou-se, também, o programa Excel para armazenamento e sistematização de uma tabela contendo os dados coletados, a fim de realizar uma posterior comparação entre eles e a literatura vigente sobre o tema. Além disso, o *guideline CARE checklist* foi utilizado para sistematizar as informações essenciais a serem verificadas e registradas.

O estudo respeitou todos os aspectos éticos, sendo submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley (CEP/HULW), com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 78537824.9.0000.5183 e Parecer de aprovação nº 6.828.977.

## RESULTADOS

Diante dos sintomas comumente apresentados pelos pacientes com Erros Inatos de Imunidade no meio pediátrico,

os dados clínicos do caso apresentado corroboram uma hipótese diagnóstica considerada rara, o que chama atenção mesmo no nível de Atenção Terciária. Por isso, o relato do caso de um paciente diagnosticado com ALX, sobretudo com uma nova variante detectada em Exoma, requer um aprofundamento científico.

Paciente de 10 anos, pardo, masculino, deu entrada no Ambulatório de Alergologia e Imunologia Pediátrica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da capital do Estado, apresentando quadro infeccioso recorrente e histórico de absenteísmo frequente por conta de 10 internações, com tempo máximo de 65 dias, devido a quadros de pneumonia, iniciados a partir dos seis meses de idade.

Durante a avaliação em 2019, foi consultada a caderneta da gestante, sendo evidenciada a realização de pré-natal, com registro de sete consultas e três ultrassonografias, realização do reforço da vacina antitetânica e três doses da vacina contra hepatite B, ausência de infecções congênitas, idade gestacional de 38 semanas, com peso ao nascer de 2.475 gramas, queda do coto umbilical em 7 dias e aleitamento materno até 1 ano e 3 meses de idade. Além disso, apresentou esquema vacinal completo, sem reações vacinais,

alegando não haver outras comorbidades além de asma e rinite, as quais foram diagnosticadas aos 4 anos de idade.

No tocante à vacinação contra a COVID-19, o paciente recebeu apenas duas doses, sendo a primeira administrada em abril de 2022 e a segunda em setembro do mesmo ano. Não houve reações vacinais além de febre.

Na realização do exame físico, o paciente apresentou altura de 118,5 cm (Z-Score entre 0 e -1), peso de 19 kg (Z-Score entre -1 e -2), e IMC 13,64 (Z-Score entre -1 e -2), demonstrando retardo pondero-estatural de acordo com as curvas de crescimento da OMS<sup>9</sup>.

Ainda, evidenciou-se não haver consanguinidade na família, conhecimento de familiar acometido ou com diagnóstico suspeito da doença, bem como não houve incompatibilidade do fator Rh, visto que o grupo sanguíneo materno é A +, enquanto o do paciente é O +. O paciente também não apresentou quadro autoimune, nem enfermidade maligna.

Aos 7 anos de idade, apresentou um quadro de edema, hiperemia e mobilidade dolorosa do segundo quirodáctilo da mão esquerda, após episódio de trauma local. Associado ao quadro inicial em sua mão, evoluiu com

edema, calor e dor em seus tornozelos, além de febre e astenia.

Por isso, foi internado em um hospital pediátrico da capital, onde aventou-se a hipótese de osteomielite e artrite séptica, sendo colhidos o rastreio infeccioso, os marcadores de provas inflamatórias e a ressonância nuclear magnética (RNM) da região afetada, os quais confirmaram o quadro de osteomielite e coleção em região pré-tibial. Diante disso, foi iniciado o esquema com ceftriaxona e oxacilina IV.

Contudo, o paciente evoluiu com febre, vômitos e piora dos sinais flogísticos em seus tornozelos. Foi então realizada uma nova antibioticoterapia com clindamicina e cefepime IV, bem como foi iniciada a investigação para Artrite Idiopática Juvenil com sorologias virais, FAN e FR, porém todos os resultados foram negativos. Realizou uma RNM em seus membros inferiores que evidenciou lesões líticas em ossos dos pés e imagem sugestiva de abscesso em fíbula e maléolo medial esquerdo. Diante disso, foram feitos o desbridamento do abscesso e a biópsia óssea.

Em vista desse quadro, o paciente foi encaminhado para o HULW para prosseguimento da investigação, análise de biópsia óssea e tratamento

com meropenem. Devido ao histórico prévio de pneumonia de repetição, foram colhidos exames laboratoriais para avaliação imunológica, que evidenciaram diminuição dos níveis séricos de IgA, IgG, IgM, linfócitos B e células NK, ausência de resposta aos antígenos vacinais, além de linfócitos T normais (Tabela 2).

Nesse contexto, exames laboratoriais usualmente realizados para início da investigação da ALX devem conter hemograma, dosagem de imunoglobulinas (IgM, IgG, IgA e IgE) e titulação de anticorpos gerados em resposta às vacinas previamente realizadas pelo paciente. A segunda etapa de exames deve conter citometria de fluxo, a fim de fenotipar e contabilizar os linfócitos<sup>10</sup>.

Além dessas etapas, no manejo investigativo do paciente, foi descartada a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

Nos hemogramas realizados pelo paciente, não foram encontradas alterações significativas, exceto por linfopenia e anisocitose (Tabela 1).

Os exames de imagem solicitados para auxiliar na elucidação do caso não revelaram alterações: a ultrassonografia de abdome total e a tomografia computadorizada de tórax.

**Tabela 1 - Hemogramas do paciente. João Pessoa (PB), Brasil.**

Parâmetro laboratorial	11/2019	01/2020	Valores de referência
Hemácias (milhões/mm <sup>3</sup> )	4,5	5,55	4.1-5.1
Hemoglobina (g/dL)	11,9	14,2	11.5-14.5
Hematócrito (%)	35	42,3	35-41
VCM (ug)	78	76,2	74-92
HCM (pg)	26	25,6	27,0-34,0
CHCM (%)	34	33,6	32,0-36,0
RDW (%)	13.8	16,2	11,0-14,5
Leucócitos totais (/mm <sup>3</sup> )	8.700	7.000	4.000-12.000
Segmentados (/mm <sup>3</sup> )	6.699	2.506	1200.0-7200.0
Linfócitos (/mm <sup>3</sup> )	1.392	3.920	1600.0-6840.0
Eosinófilos (/mm <sup>3</sup> )	87	147	4-720.0
Monócitos (/mm <sup>3</sup> )	435	399	80.0-1200.0
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	297.000	372.000	150.000-480.000

A avaliação imunológica do paciente foi iniciada em 2019 durante a suspeita diagnóstica e ao longo do seguimento, a fim de observar a resposta ao tratamento pela reposição de imunoglobulinas (Tabelas 2 e 3). A avaliação inicial evidenciou níveis reduzidos de imunoglobulinas: IgG (76 mg/dl), IgM (20 mg/dl), IgA (<0,10) e IgE

de 10 IU/ml. Depois, foram analisados os valores baixos de linfócitos B CD19 (2%-73/mm<sup>3</sup>) e de células NK (34%-473) e níveis normais de linfócitos T: CD4 (52%-732), CD8 (34%-473), CH50 de 57 U CAE, C4 67 mg/dl e C3 152 mg/dl. A partir dessa avaliação laboratorial, foi realizada a avaliação funcional das imunoglobulinas, a qual evidenciou IgG



negativo para caxumba e sarampo (<5), apesar da vacinação adequada.

A condução do caso partiu da suspeita de um comprometimento do sistema imune, especificamente na imunidade humoral. Por isso, a investigação laboratorial inicial consistiu na mensuração dos níveis séricos de imunoglobulinas. Na ausência de hipogamaglobulinemia ou deficiência de anticorpos específicos, diagnósticos como defeitos no sistema complemento ou fagocitário poderiam ser considerados<sup>11</sup>.

Entretanto, nesse caso, o paciente apresentou marcante hipogamaglobulinemia, sem alterações na imunidade celular, o que excluiu a possibilidade de um defeito combinado. Além disso, foram percebidos baixos níveis de linfócitos B (LB), os quais conduziram às hipóteses diagnósticas de agamaglobulinemia ligada ao X, agamaglobulinemia autossômica

recessiva e imunodeficiência comum variável (IDCV); contudo, ao mesmo tempo, afastaram a suspeita de deficiências de anticorpos específicos. Considerando a epidemiologia e a apresentação clínica, a ALX surgiu como a principal suspeita, uma vez que a IDCV acomete principalmente adultos jovens, onde, entre os tipos de agamaglobulinemia, a ALX é a mais comum<sup>11</sup>.

Pensando em outras doenças que promovem estados de imunodeficiência, foi realizado um teste para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV); contudo, o resultado constou “não reagente”. É válido ressaltar ainda que foram realizadas testagens para hepatite C, hepatite A e citomegalovírus, as quais todos deram não reagentes.

**Tabela 2 - Avaliação imunológica nos primeiros meses de diagnóstico. João Pessoa (PB), Brasil.**

Parâmetro laboratorial	11/2019	02/2020	08/2020	Valores de referência
Linfócitos B/mm <sup>3</sup>	2%/73	0,0	-	471 - 1031
IgM mg/dl	<20	8	8	65 - 134
IgA mg/dl	<0,10	15	6	113 - 248

Continuação (Tabela 2)

IgE UI/ml	10	-	-	2 - 403
IgG mg/dl	76	586	821	739 - 1475
IgG para Rubéola UI/ml	0,1	-	-	<10: Não Reagente ou Negativo Entre 10 e 15: Indeterminado >15: Reagente ou Positivo
IgG para Sarampo UI/ml	<5	-	-	<13,5: Não Reagente ou Negativo Entre 13,5 e 16,5: Indeterminado >16,5: Reagente ou Positivo
IgG para Caxumba UI/ml	<5	-	-	<9: Não Reagente ou Negativo Entre 9 e 11: Indeterminado >11: Reagente ou Positivo
Linfócitos T CD3 /mm <sup>3</sup>	-	2576	-	1280 - 2413
Linfócitos T CD4 /mm <sup>3</sup>	52%/732	1207	-	618 - 1348
Linfócitos T CD8 /mm <sup>3</sup>	34%/473	1198	-	390 - 1024
Células NK /mm <sup>3</sup>	2%/27	-	5,7%/157	217 - 515
CH50 U CAE	57	-	-	60 - 145
C4 mg/dl	67	-	-	19 - 52
C3 mg/dl	152	-	-	87 - 200

**Tabela 3 - Avaliação das imunoglobulinas ao longo do tratamento. João Pessoa (PB), Brasil.**

Data do exame	IgA mg/dl	IgM mg/dl	IgG mg/dl
	113 - 248	65 - 134	739 - 1475
11/2019 (0 FA)	<10	<20	76
02/2020 (2 FA)	6,6	12	586
08/2020 (2 FA)	33	21	849
11/2020 (1 FA)*	29	15	660
01/2021 (1 FA)*	15	8	586
11/2021 (3 FA)	6	8	821
05/2022 (3 FA)	<6,6	7	741
10/2022 (3 FA)	<6	11	642
04/2023 (4 FA)	<10	<20	1109
08/2023 (4 FA)	<6	7	1206
01/2024 (4 FA)	<10	<20	965

FA = Frasco-ampola; IgA - Imunoglobulina A; IgM - Imunoglobulina M; IgG - Imunoglobulina G.

Com isso, o paciente apresentou as primeiras manifestações ainda aos seis meses de vida, totalizando um número de 10 hospitalizações até o diagnóstico apropriado, aos sete anos de idade. Foi somente durante o período de internação de 65 dias, em 2019, por osteomielite de membros inferiores, que se observaram os critérios de diagnóstico

para a agamaglobulinemia (doença de Bruton).

Na Tabela 2, é possível observar os níveis de linfócitos B e as células NK abaixo da normalidade, assim como níveis séricos reduzidos de imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG), enquanto os linfócitos T (CD3, CD4, CD8) estavam dentro dos valores de

referência para a idade. Ademais, os anticorpos para sarampo, caxumba e rubéola foram não reagentes, bem como o CH50 estava baixo, e o C4 acima do valor de referência.

Nesse sentido, a elucidação diagnóstica pode ser dada a partir da confirmação de variantes no gene BTK por meio do teste genético. Caso o teste genético não esteja disponível, basta um histórico familiar confirmado de ALX<sup>12</sup>. No entanto, como supracitado, o paciente não apresentava histórico familiar; então, optou-se pelo teste genético.

Dessa forma, foi solicitado um Exoma Completo, o qual identificou uma variante nonsense, em hemizigose, no exon 12 do gene BTK (chrX:g.101358401A>T; profundidade de 45x), que resulta em um códon de parada e truncamento prematuro da proteína no códon 337 (p.Cys337Ter; ENST00000308731.8), realizado 4 anos após o diagnóstico inicial de ALX, podendo ser visto na Tabela 4.

Para conduzir o paciente, foi iniciada a administração de gamaglobulina por via endovenosa (GGEV), 400 mg/kg/dose, com frequência de 4 semanas, assim como a utilização de antibioticoprofilaxia durante 6 meses.

O paciente apresentou melhora do quadro clínico. Após novo exame laboratorial, observou-se que o valor de IgG subiu de 76 mg/dl para 586 mg/dl e, posteriormente, 821 mg/dl, auxiliando em sua recuperação, como pode ser visto na Tabela 3.

Inicialmente, o paciente fez uso de 2 FA de imunoglobulina humana (400 mg/kg/dose), havendo redução para 1 FA por escassez na instituição fornecedora dos frascos-ampolas. Nesse contexto, foi possível perceber a queda dos níveis séricos das IgGs, correspondente à redução da dose fornecida. Após o retorno para 400mg/kg/dose, observou-se a recuperação nos níveis séricos das IgGs. Com o desenvolvimento ponderal do paciente nos anos seguintes, houve ajuste, até chegar a 4 FA. Desde novembro de 2021, é possível constatar boa resposta ao tratamento, permitindo valores de IgGs dentro da normalidade.

O paciente apresenta evolução satisfatória, fazendo avaliação semestral dos valores das imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM). Ainda, persiste no acompanhamento para controle de asma e de rinite alérgicas.

## DISCUSSÃO

Um estudo realizado pelo Comitê de Imunodeficiências Primárias da Organização Mundial de Alergia incluiu 783 pacientes com EII em 40 centros ao redor do mundo, revelando atrasos no diagnóstico acima de 24 meses em 34% dos pacientes e a falta de estudos genéticos em 39% dos centros<sup>13</sup>. É notória a necessidade de que os profissionais de saúde, principalmente os atores da Atenção Primária, conheçam os sinais de alerta, para que seja dado o diagnóstico precoce, e possibilite o tratamento, a fim de evitar consequências graves e potencialmente fatais, além do surgimento de sequelas, visto que as manifestações têm início na infância<sup>1</sup>.

Isso é ratificado por uma pesquisa realizada em um Hospital Universitário em Alagoas<sup>14</sup>, a qual mostrou um retardo no diagnóstico dos EII, provavelmente devido à falta de conhecimento acerca dessas doenças pela maior parte dos pediatras e clínicos. Aliado a isso, pontua-se a dificuldade de acesso aos exames que auxiliam no diagnóstico dos EII. A média de diagnóstico foi de 9,7 anos, enquanto o paciente do presente relato foi aos sete anos. Contudo, ambos continuam acima da média trazida pela literatura, entre quatro e seis anos de idade.

Nesse sentido, um paciente, sobretudo do gênero masculino, pode ter a hipótese de diagnóstico para ALX considerada quando houver infecções recorrentes durante a primeira infância, histórico familiar positivo para deficiência predominantemente de anticorpos, ocorrência de internação hospitalar antes dos cinco anos de idade e reação à vacina com vírus vivo atenuado<sup>10</sup>.

Entre as afecções mais comuns nesses pacientes, há as infecções de repetição, principalmente por bactérias encapsuladas; infecções graves (sepse, meningite, pneumonias complicadas e de evolução pouco usual); atraso de desenvolvimento pondero-estatural na criança; e abscessos cutâneos profundos e recorrentes ou em órgãos internos. Outras patologias podem também fazer parte das manifestações clínicas dos EII, como as doenças autoimunes, inflamatórias, alérgicas e neoplásicas - em particular as linfoproliferativas<sup>3,15,16</sup>. No Quadro 1, podem ser vistos os sinais de alerta para EII em crianças<sup>17</sup> e quais o paciente em questão apresentou para que pudesse ser considerado o diagnóstico.

**Quadro 1 - Dez sinais de alerta de Erro Inato de Imunidade atualizado e aqueles apresentados pelo paciente do presente estudo. João Pessoa (PB), Brasil.**

Sinal de alarme	Presença
Infecções com frequência aumentada para a faixa etária e/ou de curso prolongado ou não esperado e/ ou por microrganismos não usuais ou oportunistas	X
Diarreia crônica de início precoce	-
Eventos adversos não usuais a vacinas atenuadas (BCG, febre amarela, rotavírus, tetra viral)	-
Características sindrômicas	-
Déficit do crescimento	X
Febre recorrente ou persistente, sem identificação de agente infeccioso ou malignidade	-
Quadros alérgicos graves	-
Manifestações precoces e/ou combinadas de autoimunidade, em especial citopenias ou endocrinopatias	X
Malignidades precoces, incomuns e/ou recorrentes	-
História familiar de erro inato da imunidade ou consanguinidade	-

Fonte: Associação Brasileira de Alergologia e Imunologia; 2023.

O conhecimento acerca dos EII está se ampliando, alcançando, segundo a mais recente classificação, 485 doenças que afetam primariamente o funcionamento do sistema imune e que, em sua maioria, apresentam determinantes genéticos. São definidas e caracterizadas por infecções recorrentes ou crônicas, autoimunidade, alergia, inflamação ou câncer, como consequência de alterações genéticas

que afetam o sistema imunológico. Esse avanço impacta positivamente a população, uma vez que o acesso à informação das comunidades médica e não médica a respeito dessas enfermidades levanta a suspeição dos EII, o que possibilita o diagnóstico precoce<sup>17,18</sup>.

Quando se avaliam outros casos da literatura em torno da ALX, observa-se, por exemplo, outro paciente do

Estado da Paraíba<sup>10</sup>, o qual também apresentou infecções recorrentes durante a primeira infância, ocorrência de internação hospitalar antes dos cinco anos de idade e ausência de reação à vacina com vírus vivo atenuado, bem

como ausência de histórico familiar de deficiência predominantemente de anticorpos. Contudo, notam-se algumas diferenças quanto a um quadro de diarreia crônica de início precoce e internação por meningite.

**Tabela 4 - Exoma Completo Sequenciamento de Nova Geração. João Pessoa (PB), Brasil.**

Gene/ Transcrito	Localização	Variantes	Zigossidade	Doença OMIM	Herança	Classificação da variante
BTK ENST00000308731. 8	Exon 12	c.1011T>A (p.Cys337Ter)	Hemizigose	OMIM#3007 55 OMIM#3072 00	Ligada ao X	Provavelmente patogênica

No estudo de Chen et al<sup>19</sup>, o qual analisou a mutação do gene BTK em 142 crianças chinesas com agamaglobulinemia, apenas três apresentaram mutações no exon 12, das quais 2 eram nonsense e 1 missense. Nesse trabalho, as mutações nonsense e frameshift que resultam em truncamento da proteína eram consideradas severas, havendo apenas 21 pacientes nonsense e 29 frameshift. Ademais, apenas um caso de osteomielite foi reportado; contudo, era de um paciente com splicing, e não nonsense. Além disso, foi constatado que 76,19% daqueles com infecções graves apresentavam o genótipo severo. Por fim, pacientes sem história familiar apresentavam maior percentual de genótipos severos (83,3%).

Ainda, Broides et al<sup>20</sup> buscaram correlacionar o genótipo com o fenótipo das ALX a partir dos percentuais de células B no sangue periférico e na IgM plasmática na idade de diagnóstico em 110 pacientes. Assim, 17 dos 25 pacientes (68%) com mais de 5 mg/dl de IgM tinham mutações leves, o que destoa do paciente relatado, uma vez que sua mutação é considerada severa, que apresentou 20mg/dl de IgM na idade de seu diagnóstico (Tabela 2). O estudo afirma também que pacientes com mutações graves, por exemplo, códons de parada prematuros (como o paciente deste relato) ou defeitos no códon de início, podem ter doença leve, o que não é percebido no paciente relatado. Por fim, o estudo conclui que não é possível

prever o curso clínico ou gravidade da ALX com base na mutação específica no gene Btk.

Outro trabalho mais recente de Lougaris et al<sup>4</sup> buscou também fazer essa correlação genótipo-fenótipo, uma vez que contava com uma população de 168 pessoas com ALX e pretendia fazer um *follow-up* a longo prazo. Diante disso, dividiu as mutações em cinco grupos (missense, nonsense, indels, splicing e deleções), e os sintomas foram avaliados em cada grupo. Ainda assim, os dados não revelaram uma correlação genótipo-fenótipo relevante na ALX, nem no diagnóstico, nem no acompanhamento.

É válido salientar que a variante p.Cys337Ter detectada no exoma do paciente não foi descrita nos bancos de dados populacionais. As predições *in silico* classificaram a variante como “deletéria” pelos algoritmos MutationTaster, DANN e BayesDel. Por isso, a classificação *American College of Medical Genetics and Genomics*<sup>21</sup> foi provavelmente patogênica (PVS1; PM2)<sup>22</sup>.

Em relação ao fenótipo OMIM, a agamaglobulinemia-1 ligada ao X (MIM#300755) e a deficiência isolada de hormônio do crescimento tipo III com agamaglobulinemia (MIM#307200) podem ser causadas por variantes

patogênicas/provavelmente patogênicas em hemizigose no gene BTK (MIM\*300300)<sup>23</sup>. Com base nas evidências acima, essa variante no gene BTK é classificada como provavelmente patogênica e deve ser cuidadosamente correlacionada com os sintomas clínicos.

A partir do resultado do teste genético, foi possível atestar a agamaglobulinemia ligada ao X, quando aliado ao quadro clínico do paciente. Tal exame só foi realizado 4 anos após o início do tratamento com gamaglobulina por via endovenosa (GGEV), uma vez que a família só conseguiu acesso ao exame pelo serviço privado, por meio de judicialização.

No que diz respeito ao tratamento, a reposição periódica de gamaglobulina por via endovenosa (GGEV) reduz o número de infecções e aumenta a sobrevida dos pacientes, permitindo um retorno à vida normal, dentro do possível, e diminui o absenteísmo por internações prolongadas. Além disso, a monitorização dos níveis séricos das imunoglobulinas é indicada em todos os pacientes. Naqueles que apresentam complicações pulmonares, recomenda-se que seus níveis sejam mantidos superiores a 800mg/dl. Ainda, a antibioticoterapia profilática é



recomendada, pois os processos infecciosos podem ser insidiosos ou oligossintomáticos<sup>2</sup>.

Nesse contexto, preconiza-se evitar as imunizações com vírus vivos atenuados. Assim, das vacinas feitas com vírus vivos atenuados disponibilizadas pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) para crianças de 0 a 5 anos, temos: Poliomielite Oral, Rotavírus Monovalente, Rotavírus Pentavalente, Febre Amarela, Tríplice Viral (sarampo, caxumba e rubéola), Varicela e Dengue. Desse modo, essas vacinas devem ser evitadas em pacientes com suspeita ou diagnóstico de ALX<sup>13</sup>.

De fato, o paciente em questão faz reposição de GGEV 400mg/kg/dose, sendo aplicadas doses a cada 4 semanas, porém a antibioticoterapia profilática foi realizada por um período de apenas 6 meses após a melhora da osteomielite. É válido ressaltar que, após o início da GGEV, houve um aumento de quase 11x no valor de IgG, como pode ser atestado na Tabela 3, entrando nos parâmetros de normalidade.

Em relação às vacinas, o paciente do caso tem o calendário vacinal atualizado, sem ter apresentado qualquer reação fora da normalidade. Por fim, ele segue em acompanhamento no Ambulatório de Alergia e Imunologia

Pediátrica do HULW, em terapia contínua.

Ao procurar de algum modo a perspectiva do paciente sobre a sua doença durante a investigação, pôde-se encontrar uma consulta com Terapeuta Ocupacional. Viu-se que, após o período de 44 dias de internação em Hospital Pediátrico de referência no estado, aliado aos diagnósticos de osteomielite, artrite séptica e Ell, o paciente voltou ao ensino regular, realizando todas as atividades de autocuidado sozinho, brincando em casa e na escola, com preferência por brincadeiras de movimento (correr, pular e jogar bola). No entanto, na consulta, ele demonstrou apatia em decorrência de sua condição, o que é natural, considerando que ele perdeu, pelo menos, 65 dias de sua infância enquanto estava internado em ambos os hospitais.

O estudo apresenta como limitação a natureza singular dos relatos de caso. Devido à interpretação individual ao registrar informações no prontuário do paciente, deve-se considerar o viés de informação. Isso acontece também pela impossibilidade de acesso a todos os exames e informações necessárias, uma vez que há o limite dos registros em prontuário ou da memória do responsável pelo

paciente, tendo em vista que se trata de um paciente pediátrico.

Além disso, no acompanhamento, tem-se a tendência de registrar apenas informações que corroborem para a hipótese diagnóstica já elucidada pelo profissional que o acompanha, trazendo assim um viés de confirmação. Ainda, por se tratar de um estudo de caso, não se pode generalizar seus achados, devido à diversidade de situações clínicas, sobretudo em se tratando de uma doença genética que apresenta mais de 500 mutações registradas e ainda não é possível cobrir todas as mutações existentes (incluindo a deste relato de caso). Ademais, por se tratar de um paciente que depende do serviço do Sistema Único de Saúde (SUS), observa-se uma demora maior no seu diagnóstico, uma vez que foi necessária uma judicialização para a realização de teste genético, atrasando sua confirmação.

## CONCLUSÃO

A partir do caso relatado, percebe-se que o diagnóstico dos EII permanece um desafio no âmbito da saúde pública, visto que os sinais de alarme para a suspeita são pouco reconhecidos. Além disso, o difícil

acesso ao teste genético também dificulta a confirmação da variante no gene BTK.

Ainda, é interessante pontuar que a variante p.Cys337Ter não foi descrita nos bancos de dados populacionais, o que revela uma necessidade de maior investigação na relação dessa variante com a patogenia da ALX, uma vez que se correlaciona positivamente com a clínica.

Torna-se essencial, portanto, ampliar o conhecimento sobre a genética em torno da ALX, com novos estudos, bem como propagar os EII no meio médico, visando o diagnóstico correto, assim como o tratamento precoce adequado, com o intuito de prover melhor qualidade de vida aos pacientes e atenuar os gastos públicos em saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Rodrigues LS, Vernizzi CC, Ikuno CM, Menezes CT, Silva CMJ, Carvalho LR, et al. Considerações sobre erros inatos da imunidade - Um desafio diagnóstico na pediatria. *Ed Cient Dig.* 2021; 1(3):55-77.
2. Roxo Júnior P. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. *J bras pneumol.* 2009; 35(10):1008-17.

3. Jacob, CMA, Castro, APBM, Carnide, EMG. Agamaglobulinemia. Rev bras alerg imuno. 2005; 28(6):267-272.
4. Lougaris V, Soresina A, Baronio M, Montin D, Martino S, Signa S, et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146(2):429-37.
5. Goudoris E, Grumach AS, Condino Neto A. Erros Inatos da Imunidade. Rio de Janeiro: Atheneu; 2023.
6. Pazian NO, Cogo LL, Eli D, Riedi CA, Chong-Neto HJ, Rosario-Filho NA. Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais. Arq Asma Alerg Imunol. 2020; 4(1):93-98.
7. Ministério da Educação. HULW celebra 40 anos de fundação com entrega de novos serviços à comunidade [Internet]. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. 2020. Available from: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/hulw-ufpb/comunicacao/noticias/hulw-celebra-40-anos-de-fundacao-com-entrega-de-novos-servicos-a-comunidade>
8. Vilela MM dos S. Protocolo de Investigação de Agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) [Internet]. www.bragid.org.br. [cited 2024 Jun 29]. Available from: [https://www.bragid.org.br/\\_download/protocolos/](https://www.bragid.org.br/_download/protocolos/)
9. Sociedade Brasileira de Pediatria. Gráficos de Crescimento [Internet]. www.sbp.com.br. Available from: <https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>
10. Morais LJ, Silva BBM, Brito LAC, Lemos LAP, Lustosa MS, Carneiro RRD, et al. Predominantly antibody deficiency: case report. Rev Bras Saude Mater Infant. 2023; 23:e20220259.
11. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2005; 94(5):S1-63.
12. Vilela MMS. Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspect it, you can detect it. J Pediatr (Rio J). 2021; 97:67-74.
13. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia

- (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019; 12(3):100018.
14. Machado LC de A, Moreira IF. Imunodeficiência primária: pacientes acompanhados hupaa/ufal no período de 1995 a 2014. *gepnews* [Internet]. 31º de julho de 2017;1(3):54-6. Disponível em: <https://www.seer.ufal.br/index.php/gepnews/article/view/3503>
  15. Ferreira JFS. Imunodeficiências primárias na infância - quando o pediatra deve suspeitar e como deve se conduzir? *Rev Saúde Criança Adolesc.* 2011; 3(1):58-62.
  16. Pinto-Mariz F. Failure of immunological competence: when to suspect?. *J Pediatr (Rio J).* 2021; 97:34-8.
  17. ASBAI [Internet]. Sinais de alerta para EII passam por atualização [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://asbai.org.br/sinais-de-alerta-para-eii-passam-por-atualizacao/#:text=2-%20Infecções%20com%20frequência%20aumentada>
  18. Van Zelm MC, Condino-Neto A, Barbouche MR. Editorial: Primary Immunodeficiencies Worldwide. *Front in Imm.* 2020; 10:3148.
  19. Chen XF, Wang WF, Zhang YD, Zhao W, Wu J, Chen TX. Clinical characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia. *Medicine.* 2016; 95(32):e4544.
  20. Broides A, Yang W, Conley ME. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clinical Immunology.* 2006; 118(2-3):195-200.
  21. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5):405-24.
  22. Franklin by genoox [Internet]. [franklin.genoox.com](http://franklin.genoox.com) [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chrX-101358401-A-T-hg38>
  23. Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nuc Aci Res.* 2014; 43(D1):D789-98.

**Financiamento:** Os autores declaram que não houve financiamento.

**Conflito de interesses:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.

**Participação dos autores:**

- **Concepção:** Medeiros e Paula AB, Melo TRN, Ribeiro ALPF, Pimentel ALMLL, Gurgel LO, Oliveira MC, Oliveira VA, Nóbrega VM.
- **Desenvolvimento:** Medeiros e Paula AB, Melo TRN, Ribeiro ALPF, Pimentel ALMLL, Gurgel LO, Oliveira MC, Oliveira VA, Nóbrega VM.
- **Redação e revisão:** Medeiros e Paula AB, Melo TRN, Ribeiro ALPF, Pimentel ALMLL, Gurgel LO, Oliveira MC, Oliveira VA, Nóbrega VM.

**Como citar este artigo:** Medeiros e Paula AB, Melo TRN, Ribeiro ALPF, Pimentel ALMLL, Gurgel LO, Oliveira MC, et al. Agamaglobulinemia ligada ao X em paciente pediátrico: relato de caso. J Health NPEPS. 2024; 9(1):e12624.

Submissão: 01/04/2024  
Aceito: 10/06/2024