

Imunodeficiência de Imuglobina IgG subclasse 3: relato de caso

Immunodeficiency of IgG Immunoglobulins subclasse 3: case report

Flávia Dufloth Chiaradia¹

Lara Richter²

Letícia Tavares³

Daiane Cobianchi da Costa⁴

Edneia Casagrande Bueno⁵

Alexandre Geraldo⁶

RESUMO

As imunodeficiências primárias ou congênitas (IDPs) são um grupo de patologias com etiopatogenia muito diversa, em que há déficit quantitativo e/ou qualitativo do sistema imunitário, afetando a qualidade de vida dos portadores. Este estudo tem por objetivo relatar um caso de imunodeficiência de IgG subclasse 3. Durante a infância, a paciente apresentava alergias respiratórias graves com internações frequentes por quadros de pneumonias. Na adolescência manifestava infecções que evoluíam com rapidez para quadros mais graves, principalmente no

¹Biomédica pela Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, Santa Catarina, Brasil. Telefone: 55 47 9 9266-1623.

E-mail: flavia.chiaradia@outlook.com

² Graduanda em Medicina Veterinária pelo Instituto Federal Catarinense, Araquari, Santa Catarina. E-mail:

richter.lara@gmail.com

³ Graduada em Biomedicina pela Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, Santa Catarina, Brasil. E-mail:

leticiaa_tavaress@hotmail.com

⁴ Biomédica pela Universidade de Marília, Mestre em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas, Doutora em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina e Coordenadora do Curso de Biomedicina da Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, Santa Catarina, Brasil. E-mail: daiane_co@univali.br

⁵ Farmacêutico Bioquímico pela Universidade Federal de Santa Catarina, Mestre em Farmácia (Análises Clínicas) pela Universidade de São Paulo, Doutora em Farmácia Análises Clínicas pela Universidade de São Paulo e Pós-doutorado pelo Centers for Diseases Control and Prevention. E-mail: ecbueno@univali.br

⁶ Farmacêutico Bioquímico, Especialista em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial e Mestre em Farmácia Análises Clínicas pela Universidade Federal de Santa Catarina. Consultor e Avaliador do Programa Nacional de Qualificação da Hemorrede (PNQH), Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados / Ministério da Saúde. Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, Santa Catarina, Brasil. E-mail: alexandregeraldo01@gmail.com

trato respiratório e sistema urinário. Na vida adulta apresentou pneumonia bacteriana após sintomas gripais. A suspeita de que as infecções recorrentes poderiam ser indícios de outra patologia iniciou quando a paciente percebeu que, além de suas infecções se desenvolverem de forma grave, também não apresentava resposta imunológica aparente a elas. A paciente relatou ter vida social e pessoal prejudicada até receber o diagnóstico correto e o tratamento adequado. O tratamento inicial consistiu em corticoterapia associada ao uso contínuo de sulfametoxazol com trimetoprima, sem resolutividade, somado à administração de vacinas, para as quais houve pouca soroconversão. Devido a esta ineficiência, foi iniciado o tratamento por infusão de imunoglobulinas, o qual apresentou resultados positivos na paciente, cujo tratamento continua atualmente. Este relato de caso evidencia o impacto social causado pelas complicações clínicas anteriores ao diagnóstico, a significativa melhora na qualidade de vida da paciente após o tratamento adequado, assim como a dificuldade diagnóstica da doença e a falta de profissionais qualificados para isso.

PALAVRAS-CHAVE: Imunodeficiência, Infecções, Imunidade, Deficiência de IgG3.

ABSTRACT

Immunodeficiencies, primary or congenital, are a group of pathologies with very diverse etiopathogenesis, in which there is a quantitative and/or qualitative deficit in the immune system, affecting the quality of life of the patient. This study aims to carry out a case report of IgG subclass 3 Immunodeficiency. During childhood, the patient had severe respiratory allergies and was frequently hospitalized for pneumonia. Throughout adolescence, she manifested infections that evolved quickly to more severe conditions, mainly in the respiratory tract and urinary system. In adulthood, she developed bacterial pneumonia after flu symptoms. The suspicions that recurrent infections could be indications of another pathology started when the patient noticed that, in addition to her infections developing severely, she had no apparent immune response to them. The patient reported having an impaired social and personal life until she received the correct diagnosis and appropriate treatment. The initial treatment consisted of corticosteroid therapy in association with continuous use of sulfamethoxazole and trimethoprim, with no resolution, added to vaccines administration, which had little seroconversion. Due to the inefficiency, the treatment with immunoglobulin infusion was started, which showed positive results for the patient, and continues until the present moment. This case report highlights the social impact caused by the clinical complications prior to the diagnosis, the significant improvement in the patient's quality of life after adequate treatment, as well as the difficulty in diagnosing the disease, and the lack of qualified professionals for it.

KEYWORDS: Immunodeficiency, Infections, Immunity, IgG3 Deficiency.

INTRODUÇÃO

As imunodeficiências primárias (IDPs) representam um grupo de doenças resultantes de defeitos genéticos no desenvolvimento, na maturação e/ou na função normal das células do sistema imunológico (GUPTA; LOUIS, 2013). Esses defeitos podem ser na resposta mediada por anticorpos (humoral), na resposta mediada por células (celular), deficiências envolvendo células fagocitárias, nos componentes do sistema

complemento ou ainda mistas (GEHA *et al.*, 2007).

As deficiências da imunidade celular (células T) predisõem a infecções graves e precoces causadas por patógenos de replicação intracelular, como vírus, protozoários, fungos, micobactérias (típicas e atípicas) e salmonelas (WINKELSTEIN *et al.*, 2003). Por outro lado, os defeitos associados a anticorpos geralmente se apresentam com infecções respiratórias recorrentes causadas por bactérias encapsuladas extracelulares (especialmente *S. pneumoniae*), embora infecções gastrintestinais (geralmente causadas por *Giardia lamblia*) acometam mais de 25% destes pacientes (CONLEY *et al.*, 2009). Autoimunidade, neoplasias, bronquiectasias e doença inflamatória crônica intestinal são complicações frequentes nas formas graves deste tipo de imunodeficiência (WORONIECKA; BALLOU, 2000).

As deficiências dos componentes terminais do sistema complemento predisõem a infecções graves causadas por neissérias (especialmente meningococos), como meningites, artrites e quadros sépticos. Por fim, as deficiências do componente central do complemento (C3) predisõem a infecções bacterianas piogênicas (BONILLA *et al.*, 2015).

As IDPs, apesar de raras, são uma realidade médica. As manifestações clínicas costumam aparecer na infância, mas não se restringem a ela. Pacientes com imunodeficiências primárias costumam apresentar infecções bacterianas recorrentes, mas alguns também podem ser afetados por autoimunidade sistêmica ou órgão específico, inflamação crônica e maior susceptibilidade a determinados tipos de câncer (CONDINO-NETO *et al.*, 2012). A expectativa e a qualidade de vida dos pacientes portadores de algumas IDPs já melhoraram consideravelmente, favorecidas pelo diagnóstico clínico precoce e tratamento adequado das infecções com antibióticos com elevada potência e alternativas terapêuticas específicas (CHINEN *et al.*, 2007). Entretanto, as IDPs são doenças raras e, por conta disso, muitas vezes de difícil diagnóstico.

Uma doença rara é, muitas vezes, crônica, progressiva e degenerativa, para a qual não existe cura, sendo 80% de origem genética e outras 20% por causas ambientais, infecciosas e imunológicas (EURORDIS, 2005). O diagnóstico desta condição rara é dificultado devido a alguns sintomas semelhantes à de doenças comuns, que variam não só de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa acometida pela mesma

condição (BRASIL, 2020).

O difícil e demorado processo para obtenção de um diagnóstico causa elevado sofrimento clínico e psicossocial aos afetados, bem como para suas famílias (BRASIL, 2020). O processo marcado por muitos exames, consultas especializadas, admissão em várias enfermarias e instituições hospitalares, assim como os sintomas da doença que podem ser graves, pode resultar em ansiedade, sensação de isolamento e desorientação (KOLE; FAURISSON, 2010). Pessoas portadoras de doenças raras também relatam sentimentos como medo, raiva, culpa e perda (PALARETI *et al.*, 2015).

Viver com uma doença rara tem implicações em todas as áreas da vida, seja na escola, na vida profissional, no lazer com amigos ou na vida afetiva. Pode levar à estigmatização, isolamento, exclusão da comunidade social, discriminação por assinatura de seguro (seguro de saúde, seguro de viagem, hipoteca) e inclusive oportunidades profissionais reduzidas (EURORDIS, 2019). As dificuldades sociais do paciente, devido as ações dos microrganismos patogênicos sobre o sistema imune deficitário, podem comprometer seu dia a dia. Somado a isso, a queda da atividade imunológica nas imunodeficiências torna o diagnóstico clínico-laboratorial difícil. Desta forma, o presente estudo visa apontar as dificuldades clínicas e sociais de um paciente com diagnóstico de Imunodeficiência de Imunoglobulinas IgG Subclasse 3.

METODOLOGIA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa sob o parecer de número 3.576.572 e trata-se de relato de caso de uma paciente com diagnóstico de Imunodeficiência de Imunoglobulinas IgG Subclasse 3. As informações foram coletadas por meio de entrevista e aplicação de questionário estruturado composto de questões abertas, em que a paciente descreveu informações referentes a: infecções pregressas ao diagnóstico de imunodeficiência; período em que as infecções recorrentes poderiam estar associadas a outras patologias; condição de vida social pregressa ao diagnóstico de imunodeficiência e após o mesmo; *turnover* de consultas médicas; diagnóstico clínico diferencial até o diagnóstico da IDP; tratamentos propostos pelos médicos; sintomas clínicos apresentados após o diagnóstico de imunodeficiência.

Também foram obtidas informações em forma de texto descritivo sobre a condição de vida social da paciente. Posteriormente, foi elaborado um relato de caso clínico e um relato de caso social, ambos de forma descritiva e apontando as condições de vida da paciente antes e após o diagnóstico.

Relato de Caso Clínico

Paciente de 23 anos, sexo feminino, estudante, solteira, caucasiana, de classe média, natural de Curitiba (Paraná), residente em Joinville (Santa Catarina). Na infância apresentava alergias respiratórias graves e era internada com frequência por quadros de pneumonias. Na vida adulta, manifestou infecções que evoluíam com rapidez para quadros mais graves, principalmente no trato respiratório e sistema urinário. Complicações como amigdalites evoluíram para pneumonias e infecções urinárias evoluíram para pielonefrite e glomerulonefrite. Além disso, paciente mencionou uma complicação em pós-operatório de uma cirurgia de reconstrução de ligamento de joelho esquerdo, que evoluiu para uma celulite bacteriana na perna.

A paciente também destacou que infecções por bactérias, como por exemplo a *Escherichia coli*, lhe causavam mais danos do que em uma pessoa com sistema imunológico normal. Além das infecções recorrentes, a paciente relatou que apresentava sintomas como apatia e fraqueza. A Tabela 1 descreve o resumo das patologias relatadas pela paciente durante a entrevista, de acordo com o período de vida.

TABELA 1 – Descrição de diagnóstico de patologias em cada período da vida relatados pela paciente

Período da vida	Sintomas e sinais clínicos
Infância	Pneumonia
Adolescência	Pneumonia Pielonefrite Glomerulonefrite Celulite bacteriana Apendicite

Vida adulta

Pneumonia

Pielonefrite

Candidíase

Fonte: Elaboração própria dos autores.

As suspeitas de que as infecções recorrentes poderiam ser indícios de outra patologia iniciaram quando a paciente percebeu que, além de suas infecções se desenvolverem de forma grave, não apresentavam resposta imunológica aparente (como febre e sintomas de inflamação). Outro fator que chamou a atenção foi um episódio de apendicite sem sinais clínicos comuns nesses casos. A paciente necessitou de atendimento hospitalar após uma intensa dor na região interna da perna direita e nas costas, que dificultou sua locomoção. Após consulta com clínico geral, foi encaminhada para especialista na área de ortopedia pois suspeitaram se tratar de um trauma muscular ou ósseo, porém nada foi identificado na avaliação clínica, assim como nos exames solicitados pelo especialista. O diagnóstico foi realizado por meio de uma tomografia abdominal, onde se pôde ver a inflamação no apêndice, e o tratamento se deu com a retirada do órgão (Tabela 1).

A paciente relatou durante a entrevista que era hospitalizada com frequência, principalmente na infância. Segundo o relato, o médico assistente que se encontrava de plantão no dia das internações hospitalares orientava a paciente a tratar as infecções de forma isolada, conforme cada uma se estabelecia. Nos episódios de infecções e internações a paciente foi submetida a diversas hipóteses de diagnósticos clínico-laboratorial. As doenças investigadas antes do diagnóstico de IDP incluíram Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), algumas doenças autoimunes como Lúpus Eritematoso, Imunodeficiência Comum Variável, e neoplasias como tumores no timo e leucemias.

Durante consulta no pronto atendimento devido a um angioedema severo, uma médica clínica geral encaminhou a paciente, que na época estava com 16 anos, para um médico imunologista devido ao histórico que mesma apresentava. Após realização de exames para avaliação da resposta imune humoral e celular, a paciente foi encaminhada para o médico hematologista que realizou o diagnóstico de Imunodeficiência Humoral de

IgG Subclasse 3, aos 17 anos de idade.

O tratamento inicial consistiu em corticoterapia, uso contínuo de associação de sulfametoxazol com trimetoprima – o qual não teve eficácia, somado a isso foram administradas vacinas e para as quais houve pouca soroconversão. Devido a esta ineficiência, foi iniciado o tratamento por infusão de imunoglobulinas, o qual apresentou resultados positivos na paciente. No início desse tratamento a paciente apresentou sudorese noturna e enxaquecas, porém deixou de apresentar infecções recorrentes e apatia. O tratamento com imunoglobulinas permanece até o presente momento, com periodicidade de 28 em 28 dias e dose de 35g de imunoglobulinas.

Após o início do tratamento, a paciente relatou duas infecções que evoluíram de forma grave. No ano de 2016 houve atraso de uma semana na infusão de imunoglobulinas devido a uma viagem internacional, o que resultou em uma infecção que se iniciou com sintomas semelhantes a uma gripe e evoluiu para uma pneumonia bacteriana. Já em 2019, após trocar a marca do fornecedor da imunoglobulina – pois a produção foi descontinuada pela antiga indústria farmacêutica – a paciente desenvolveu uma infecção urinária que evoluiu para uma pielonefrite, assim como algumas candidíases mais graves ao longo dos anos, porém que não necessitaram hospitalização, mesmo tendo sido mantida a mesma dosagem de imunoglobulina.

A paciente destacou que não havia apresentado reação adversa ao tratamento até a troca de marca da imunoglobulina e, que desde a troca, começou a apresentar muitas dores de cabeça após as infusões, sintoma que já perdurou por 3 dias ininterruptos. Atualmente a paciente realiza acompanhamento médico com neurologista e, para evitar as crises de cefaleia ou mesmo diminuí-las, faz uso de dipirona ou trometamol cetorolaco antes da infusão iniciar, mantendo a dipirona, se necessário, pelos dias que seguem a infusão.

Relato de Caso Social

A paciente relatou ter tido vida social e pessoal prejudicadas, principalmente no ano anterior ao diagnóstico (2013) de imunodeficiência de IgG3, quando estava se recuperando de uma cirurgia no joelho. Em 2013 a paciente tinha 16 anos, estava cursando o ensino

médio e faltava às aulas constantemente devido às complicações da imunodeficiência e frequentes internações hospitalares. Quando não estava com alguma infecção, apresentava sintomas como fraqueza e queda de cabelo devido às medicações recorrentes e estresse, assim como não possuía uma boa qualidade de vida.

Em dezembro desse mesmo ano a paciente mudou de cidade, o que foi essencial pois a fez consultar com outros médicos. A partir desse olhar diferenciado dos novos médicos, finalmente ela teve o diagnóstico da Imunodeficiência de Imunoglobulinas IgG Subclasse 3, em janeiro de 2014, aos 17 anos.

Apesar das dificuldades relatadas, a paciente revelou que sempre recebeu muito apoio das pessoas com às quais tem relação próxima, como familiares e amigos. Também relatou que não fez uso de substâncias recreativas. Um fato relevante descrito pela paciente é que sua vida educacional foi prejudicada por alguns professores que não compreendiam sua doença e não aceitavam suas faltas, mesmo sendo justificadas por atestado médico.

A paciente relatou não ter dificuldades na vida profissional, pois não tem trabalho fixo desde então. No entanto presume que ao entrar no mercado de trabalho terá um obstáculo no desempenho profissional. Isto porque será necessário um ambiente de trabalho flexível, com horários ou turnos que permitam a realização das infusões de imunoglobulina, incluindo as possíveis faltas justificadas por atestados médicos quando estiver doente. Durante a entrevista a paciente relatou acreditar isto que será um pouco mais difícil do que para uma pessoa sadia. A paciente acredita que terá obrigação de ir trabalhar mesmo quando estiver doente, visto que há maior dificuldade para as pessoas compreenderem a doença rara que ela possui – tendo como histórico para essa concepção o posicionamento dos professores mencionado anteriormente.

DISCUSSÃO

Imunodeficiência Primária

As IDPs são mais comuns em crianças, embora adultos também sejam afetados, com incidência variável entre diferentes populações (AZIZI *et al.*, 2016). A maior incidência

de IDPs é encontrada nos Estados Unidos, estimada em 1 a cada 1200 pessoas (BOYLE; BUCKLEY, 2007). Durante a infância, aproximadamente metade dos pacientes com infecções respiratórias recorrentes são saudáveis, 30% tem alergia, 10% possuem patologias crônicas e 10% podem ser imunodeficientes (CONLEY; STIEHM, 1996).

Pacientes com imunodeficiências primárias costumam apresentar infecções bacterianas recorrentes (CONDINO-NETO *et al.*, 2012) e, na maioria das vezes, de evolução grave e prolongada, resposta inadequada a antibioticoterapia normalmente utilizada e elevado risco de complicações e hospitalizações (ROXO JÚNIOR *et al.*, 2009). Esses sinais clínicos são evidentes no caso aqui apresentado, como nas amigdalites que evoluíam com facilidade para pneumonias e infecções do sistema urinário que evoluíam para pielonefrite e glomerulonefrite. Outra situação clínica relatada e que evidenciou esta condição foi a cirurgia de reconstrução de ligamento do joelho com evolução para uma celulite bacteriana na perna, associada à ineficiência de antibioticoterapia utilizada.

Deficiência de subclasses isoladas de IgG

A IgG humana compreende cerca de 75% das imunoglobulinas séricas e é constituída de quatro subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), identificadas por suas propriedades físico-químicas, biológicas e antigênicas (CONLEY; NOTARANGELO; ETZIONI, 1999).

A deficiência de subclasses de IgG pode ser definida como um nível sérico de subclasse de IgG menor que dois desvios padrão da média normal para a idade, na presença de níveis de IgG totais normais ou próximos à normalidade (JEFFERIS; KUMARARATNE, 2008). Esta imunodeficiência pode estar relacionada às infecções recorrentes das vias respiratórias superiores e inferiores, bem como associadas a outras imunodeficiências, congênitas ou adquiridas, assim como manifestações auto-imunes (STIEHM, 2004).

O significado clínico da deficiência de subclasses de IgG está vinculado à dosagem da resposta antígeno-anticorpo específica, como na resposta vacinal escassa ou ausente à antígenos polissacarídeos do pneumococo (CONLEY; NOTARANGELO; ETZIONI, 1999). Mais de 20% da população que apresenta esta imunodeficiência em uma ou mais subclasses de

IgG é assintomática. Desta forma, a deficiência de subclasses de IgG na ausência de infecções recorrentes (tanto bacterianas como virais) e/ou de defeito na resposta antígeno-anticorpo específica não caracteriza doença (JEFFERIS; KUMARARATNE, 2008).

A deficiência da subclasse IgG3 é a mais comum em indivíduos adultos, enquanto a deficiência de IgG2 associada a deficiência de IgA é a mais prevalente em crianças (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Tratamento

Os pilares fundamentais do tratamento de imunodeficiência de subclasse de IgG são infusões intravenosas de imunoglobulina e terapias com antibióticos (AZIZI *et al.*, 2017), tratamento este observado no presente relato de caso. Essas intervenções têm se mostrado altamente eficazes para a diminuição de infecções bacterianas ou virais, bem como a diminuição de complicações e sequelas decorrentes destas (BRASIL, 2020).

A imunoglobulina endovenosa (IgIV) normalmente é bem tolerada pelos pacientes, porém há alguns relatos de efeitos adversos, tais como febre, mal-estar, vômitos, fadiga e calafrios, principalmente naqueles tratados pela primeira vez ou com alguma infecção concomitante (CARVALHO *et al.*, 2010). Essas reações se devem à presença de agregados de imunoglobulina nos produtos liofilizados diluídos antes do uso e podem ser reduzidas se o paciente estiver afebril ou recebendo tratamento anti-infeccioso. Por isso, a carga antigênica deve ser diminuída por meio de tratamento adequado com antibiótico durante 2 a 7 dias antes da infusão da IgEV (BICHUETTI-SILVA, 2013). A diluição nos produtos liofilizados requer alguns cuidados, tais como a temperatura e a observação atenta do produto durante a diluição antes de se iniciar a infusão. Além disso, um fator de risco bastante comum para eventos adversos é a troca de produtos comerciais de IgIV (BERGER; PINCIARO, 2004).

Há evidências clínicas de que IgIV de diferentes indústrias não são equivalentes, apresentando características variáveis (Tabela 2), isso explica o motivo de alguns pacientes, como no caso aqui relatado, apresentarem mais reações adversas com determinados produtos e, mesmo que não sejam graves, essas manifestações devem ser ponderadas.

Sendo assim, a manifestação de efeitos colaterais graves de um determinado produto justifica a mudança para um produto de outro laboratório, ou ainda, na mudança da via de administração (SHEHATA *et al.*, 2010).

Dados indicam que 44% dos pacientes apresentam alguma reação durante o tratamento com IgIV. Aproximadamente 30% dos pacientes manifestam esses sintomas durante a primeira infusão e se tornam menos relevantes após a segunda ou terceira infusão se o produto for do mesmo fabricante, o que aumenta a chance de reação caso haja uma troca de fabricante do produto (IMMUNE DEFICIENCY FOUNDATION, 2018).

TABELA 2 - Características variáveis das imunoglobulinas para uso intravenoso

IgG monomérica	76%-99%
Dímeros de IgG	< 1%-17%
Polímeros de IgG	0%-2%
Fragmentos	0%-2%
IgA	1-6100 µg/mL
IgM	1-2500 µg/mL
Estabilizadores	Açúcares (glicose, maltose, sacarose, sorbitol, manitol) e aminoácido (glicina)
Osmolalidade	192-1074 mOsm/L
pH	4,25 - 7

Fonte: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, 2010.

Doenças Raras no Brasil e no Mundo

No Brasil, as doenças raras incluem enfermidades com prevalência de até 65 pessoas a cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2014). A maioria das doenças raras não possuem opção de tratamento adequado, por isso o diagnóstico precoce é essencial para a gestão da doença de forma adequada. Neste contexto, um dos principais desafios é a incapacidade médica para diagnosticar corretamente estas doenças, levando a um atraso na terapia e

piora do quadro clínico e social do paciente (RAJASIMHA *et al.*, 2014). Vale salientar que a maioria das doenças raras não está inclusa nos sistemas de triagem neonatal, o que também dificulta o acesso aos serviços especializados e, conseqüentemente, o diagnóstico precoce e tratamento (MOURA, 2013).

Nos Estados Unidos da América e no Reino Unido são necessários, em média, 7,6 e 5,6 anos, respectivamente, para um paciente com uma doença rara receber o diagnóstico correto. Sendo assim, o paciente visita em média quatro médicos da atenção básica e quatro especialistas, recebendo cerca de dois a três diagnósticos equivocados antes do diagnóstico correto (REINO UNIDO, 2013). Uma pesquisa realizada na Europa sobre o atraso no diagnóstico de oito doenças raras, mostrou que 25% dos pacientes tiveram que esperar entre 5 e 30 anos desde os primeiros sintomas até o diagnóstico confirmatório da doença (EURORDIS, 2007). No presente relato de caso, a paciente apresentava sintomas desde a infância e foi corretamente diagnosticada apenas aos 17 anos de idade.

Pacientes com doenças raras que tem opções de tratamento limitadas, no geral se preocupam mais, se sentem mais deprimidos, interagem menos e se sentem mais isolados da família e dos amigos em comparação aos pacientes com doenças raras para os quais existem tratamentos disponíveis. Este padrão é agravado pela incerteza, falta de informações e recursos disponíveis, tensão econômica e responsabilidades adicionais para muitos dos pacientes com doenças raras e seus cuidadores (REINO UNIDO, 2013). Além das dificuldades diagnósticas, muitos destes pacientes e seus familiares também sofrem preconceito e exclusão social (LUXEMBURGO, 2020).

Um estudo realizado através de entrevistas com aproximadamente 160 indivíduos portadores de IDPs demonstrou que viver com uma doença crônica afeta as condições de vida de um indivíduo de várias formas, destacando dificuldades sociais e emocionais. Alguns entrevistados relataram sentir estarem vivendo no limite e se sentindo mal compreendidos, assim como terem sua vida diária limitada devido ao cansaço excessivo e aos riscos de contrair infecções. Fica nítido a falta de conhecimento e entendimento, tanto da sociedade como do sistema de saúde, e por isso pacientes relatam dificuldade em explicar e dar informações às pessoas próximas, assim como se ver forçado a justificar seu cansaço e indolência (BJÖRKANDER; BERTERÖ, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As imunodeficiências de imunoglobulinas são pouco conhecidas pelos médicos, já que seus sintomas e sinais clínicos são muito semelhantes aos de outras doenças e, por isso, uma das maiores dificuldades é justamente o correto diagnóstico. A intervenção terapêutica iniciada precocemente melhora as condições clínicas e aumenta a expectativa de vida de quem convive com a doença.

O relato de caso clínico e social da paciente diagnosticada com Imunodeficiência de Imunoglobulina IgG Subclasse 3 aqui apresentado evidencia o impacto social causado pelas complicações clínicas anteriores ao diagnóstico e a significativa melhora na qualidade de vida após o início do tratamento adequado. O relato corrobora com a informação de que os pacientes que convivem com uma doença rara possuem dificuldades não só na procura e espera por um diagnóstico, como na falta de informações relevantes sobre as mesmas e de profissionais qualificados que possam lhes orientar.

Recebido em abril de 2021 – Aprovado em maio de 2022

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Imunidade na defesa e doença. In: ABBAS, Abul K. et al. **Imunologia Celular e Molecular**. 6. ed. Brasil: Elsevier, 2008. Cap. 5. p. 471-472.
- AZIZI, G.; ABOLHASSANI, H.; ASGARDOON, Mohammad H.; ALINIA, T.; YAZDANI, R.; MOHAMMADI, J.; REZAEI, N.; OCHS, Hans D.; AGHAMOHAMMADI A. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. **Expert Review Of Clinical Immunology**, [s.l.], v. 13, n. 2, p.101-115, 16 set. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/1744666x.2016.1224664>.
- AZIZI, G.; ZIAEE, V.; TAVAKOL, M.; ALINIA, T.; YAZDAI, R.; MOHAMMADI, H.; ABOLHASSANI, H.; AGHAMOHAMMADI, A. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency. **Scandinavian Journal Of Immunology**, [s.l.], v. 85, n. 1, p.13-29, jan. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/sji.12506>.

BERGER, Melvin; PINCIARO, Paul J. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Flebogamma® 5% [Immune Globulin Intravenous (Human)] for Replacement Therapy in Primary Immunodeficiency Diseases. **Journal Of Clinical Immunology**, [S.L.], v. 24, n. 4, p. 389-396, jul. 2004. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1023/b:joci.0000029108.18995.61>

BICHUETTI-SILVA, Danielli C.; *et al.* Reações adversas à imunoglobulina humana endovenosa no tratamento de pacientes com imunodeficiência primária. **Brazilian Journal Of Allergy And Immunology (Bjai)**, [S.L.], v. 1, n. 6, p. 328-334, 2013. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2318-5015.20130048>.

BJÖRKANDER, Janne; BERTERÖ, Carina M. Advoy.com™ ajuda a melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores de transtornos de imunodeficiência primária? **Revista Eletrônica de Comunicação Informação Inovação & Saúde**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 3-8, 30 jun. 2010. Fundação Oswaldo Cruz. <http://dx.doi.org/10.3395/reciis.v4i2.251pt>.

BONILLA, Francisco A.; *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 136, n. 5, p.1186-1205, nov. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>.

BOYLE, John M.; BUCKLEY, Rebecca H. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. **Journal Of Clinical Immunology**, [s.l.], v. 27, n. 5, p.497-502, 19 jun. 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-007-9103-1>.

BRASIL. Ministério da saúde. **Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>>. Acesso em: 3 fev. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral à Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2014.

CARVALHO, Beatriz Tavares Costa *et al.* I Consenso brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 104-116, 2010.

CHINEN, Javier *et al.* Long-term follow-up of patients with primary immunodeficiencies. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 120, n. 4, p.795-797, out. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.044>.

CONDINO-NETO, Antonio *et al.* Advancing the management of primary immunodeficiency diseases in Latin America: Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Initiatives. **Allergologia Et Immunopathologia**, [s.l.], v. 40, n. 3, p.187-193, maio 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.01.003>.

CONLEY, Mary Ellen *et al.* Primary B Cell Immunodeficiencies: Comparisons and Contrasts. **Annual Review Of Immunology**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.199-227, abr. 2009. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132649>

CONLEY, Mary Ellen; STIEHM, Ewa Richard. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm Ewa Richard, editor. Immunologic disorders in infants and children. **Philadelphia: W B Saunders**, v. 4, n. 1, p. 201-249, 1996

CONLEY, Mary Ellen; NOTARANGELO, Luigi D.; ETZIONI, Amos. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. **Clinical Immunology**, [s.l.], v. 93, n. 3, p.190-197, dez. 1999. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1006/clim.1999.4799>.

EURORDIS. **Undiagnosed rare diseases**. 2019. Disponível em: <https://www.eurordis.org/content/undiagnosed-rare-diseases>. Acesso em: 2 fev. 2020.

EURORDIS. **Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority**. 2005. Disponível em: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf. Acesso em: 3 fev. 2020.

EURORDIS. **Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe**. 2007. Disponível em: https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf. Acesso em: 11 dez. 2020

GEHA, Raif S. *et al.* Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 120, n. 4, p.776-794, out. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.053>.

GUPTA, Sudhir; LOUIS, Ankmalika Gupta. Tolerance and Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disease: a Comprehensive Review. **Clinical Reviews In Allergy &**

Immunology, [s.l.], v. 45, n. 2, p.162-169, 9 jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-012-8345-8>.

IMMUNE DEFICIENCY FOUNDATION. **Guide to Immunoglobulin Replacement Therapy for People Living with Primary Immunodeficiency Diseases**. USA. 2018. Disponível em: <https://primaryimmune.org/sites/default/files/publications/IDF%20Guide%20to%20Ig%20Therapy.pdf>. Acesso em: 29 de março de 2021.

JEFFERIS, Roy; KUMARARATNE, Dinakantha S. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. **Clinical & Experimental Immunology**, [s.l.], v. 81, n. 3, p.357-367, 28 jun. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb05339.x>.

KOLE, Anna; FAURISSON, François. Rare Diseases Social Epidemiology: Analysis of Inequalities. **Rare Diseases Epidemiology**, [s.l.], p.223-250, 2010. Springer Netherlands. http://dx.doi.org/10.1007/978-90-481-9485-8_14.

LUXEMBURGO. Comissão Europeia. **Doenças raras: Os desafios da Europa**. Direção Geral da Saúde e da Defesa do Consumidor. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_pt.pdf. Acesso em: 14 mar. 2020.

MOURA, Renata de Macedo. **Itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias e dos pacientes com doenças órfãs**. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Promoção da Saúde e Prevenção da Violência, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2013.

PALARETI, Laura *et al.* Shared topics on the experience of people with haemophilia living in the UK and the USA and the influence of individual and contextual variables: Results from the HERO qualitative study. **International Journal Of Qualitative Studies On Health And Well-being**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.28915-28915, jan. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3402/qhw.v10.28915>.

RAJASIMHA, Harsha Karur *et al.* Organization for rare diseases India (ORDI) – addressing the challenges and opportunities for the Indian rare diseases' community. **Genetics Research**, [s.l.], v. 96, p.1-10, 2014. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0016672314000111>.

REINO UNIDO. SOCIAL VALUE UK. **Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community**. 2013. Disponível em:

Serv. Soc. & Saúde	Campinas, SP	v. 21	e022005	2022	e-ISSN 2446-5992
--------------------	--------------	-------	---------	------	------------------

Versão eletrônica disponível em
<https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/sss/about/submissions>

<http://www.socialvalueuk.org/app/uploads/2017/03/ShireReport-1.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2020.

ROXO JÚNIOR, Pécisio *et al.* Infecções de repetição: o que é importante para o pediatra. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 430-435, dez. 2009.

FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-05822009000400013>.

SHEHATA, Nadine *et al.* The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients With Primary Immune Deficiency: an evidence-based practice guideline. **Transfusion Medicine Reviews**, [S.L.], v. 24, p. 28-50, jan. 2010. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2009.09.011>.

STIEHM, Ewa Richard. IgG subclass deficiencies. **Immunologic Disorders in infants and children**, v. 5, n.1, p 393-398, 2004. Elsevier BV.

WINKELSTEIN, Jerry A. *et al.* The X-Linked Hyper-IgM Syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. **Medicine**, [s.l.], v. 82, n. 6, p.373-384, nov. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

<http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000100046.06009.b0>.

WORONIECKA, Monika; BALLOW, Mark. Office evaluation of children with recurrent infection. **Pediatric Clinics Of North America**, [s.l.], v. 47, n. 6, p.1211-1224, dez. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70268-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70268-6).