

## EDITORIAL

- S1 **Imunodeficiências primárias: desafio diagnóstico?**  
*Solé D.*

## ARTIGOS DE REVISÃO

- S3 **Caracterização genético-molecular no diagnóstico das imunodeficiências primárias**  
*Segundo G.R.S.*
- S10 **Angioedema hereditário: uma doença pouco diagnosticada pelos pediatras**  
*Campos R.d.A. et al.*
- S17 **Tratamento dos pacientes com deficiência imunológica: medicamentoso, terapia gênica e transplante**  
*Segundo G.R.S. & Condino Neto A.*
- S24 **Imunodeficiências: manifestações não infecciosas**  
*Goudouris E.S.*
- S34 **Falha da competência imunológica: quando suspeitar?**  
*Pinto-Mariz F.*

- S39 **Imunodeficiências combinadas**

*Aranda C.S. et al.*

- S49 **Deficiências imunológicas: mais frequentes do que aparentam**

*Barreto I.C.D.P. et al.*

- S59 **Sistema imunológico: desenvolvimento e aquisição da competência imunológica**

*Moraes-Pinto M.I.d. et al.*

- S67 **Erros inatos da imunidade (EII) humana: deficiências predominantemente de anticorpos (DPAs): se você suspeita, pode detectá-las**

*Vilela M.M.d.S.*

- S75 **Erros inatos da imunidade associados a fenótipos característicos**

*Bardou M.L.D. et al.*

- S84 **Erros inatos da imunidade: Como diagnosticar?**

*Grumach A.S. & Goudouris E.S.*



Volume 96. Suplemento 1. Março/Abril 2021

## SUMÁRIO

### Editorial

Imunodeficiências primárias: desafio diagnóstico?

*D. Solé* ..... S1

### Artigos de revisão

Caracterização genético-molecular no diagnóstico das imunodeficiências primárias

*G.R.S. Segundo* ..... S3

Angioedema hereditário: uma doença pouco diagnosticada pelos pediatras

*R.d.A. Campos, S.O.R. Valle, E.C. Toledo* ..... S10

Tratamento dos pacientes com deficiência imunológica: medicamentoso, terapia gênica e transplante

*G.R.S. Segundo, A. Condino Neto* ..... S17

Imunodeficiências: manifestações não infecciosas

*E.S. Goudouris* ..... S24

Falha da competência imunológica: quando suspeitar?

*F. Pinto-Mariz* ..... S34

Imunodeficiências combinadas

*C.S. Aranda, R.R. Guimarães, M. de Gouveia-Pereira Pimentel* ..... S39

Deficiências imunológicas: mais frequentes do que aparentam

*I.C.D.P. Barreto, B.A.P. Barreto, E.G.d.N. Cavalcante, A. Condino Neto* ..... S49

Sistema imunológico: desenvolvimento e aquisição da competência imunológica

*M.I.d. Moraes-Pinto, F. Suano-Souza, C.S. Aranda* ..... S59

Erros inatos da imunidade (EII) humana: deficiências predominantemente de anticorpos (DPAs): se você suspeita, pode detectá-las

*M.M.d.S. Vilela* ..... S67

Erros inatos da imunidade associados a fenótipos característicos

*M.L.D. Bardou, M.T. Henriques, A.S. Grumach* ..... S75

Erros inatos da imunidade: Como diagnosticar?

*A.S. Grumach, E.S. Goudouris* ..... S84



## EDITORIAL

# Imunodeficiências primárias: desafio diagnóstico?☆

Dirceu Solé 

Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

As imunodeficiências primárias, atualmente denominadas erros inatos da imunidade (EII), constituem um capítulo importante na prática clínica diária. Representam um grupo composto por mais de 400 doenças, monogênicas na sua maioria e associadas a variações patogênicas de mais de 430 genes.<sup>1</sup>

Os EII representam um grupo de doenças que afetam primariamente os componentes da resposta imunológica e têm apresentação variável na dependência do defeito imunológico manifesto.<sup>1,2</sup> Os EII têm como principais manifestações clínicas: suscetibilidade aumentada a infecções, autoimunidade, inflamação, alergias graves e malignidades.<sup>1,2</sup> Em geral, os quadros mais graves, com risco de vida, têm início nos primeiros meses do paciente, o que fez com que os EII fossem erroneamente associados a doenças exclusivas das crianças.

Segundo o mais recente relatório da International Union of Immunological Societies (IUIS), os EII identificados foram classificados em 10 grupos: a) imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral; b) imunodeficiências combinadas com características ou síndromes associadas; c) defeitos predominantemente de anticorpos; d) doenças de desregulação imune; e) defeitos quantitativos ou funcionais de fagócitos; f) de-

feitos da imunidade inata; g) enfermidades autoinflamatórias; h) deficiências do sistema complemento; i) insuficiência ou falha na medula óssea; e j) fenocópias de EII.<sup>1,2</sup>

Nas duas últimas décadas, os avanços na biologia molecular possibilitaram o melhor conhecimento do sistema imunológico, assim como dos mecanismos adaptativos que ocorrem durante o período neonatal, no transporte transplacentário de anticorpos e no aleitamento materno.<sup>3,4</sup> Esses aspectos são abordados no artigo sobre aquisição da competência imunológica assim como o lactente jovem é protegido de agravos e lhe permite um desenvolvimento pós-natal adequado. A imunidade inata é representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células epiteliais, linfócitos T intraepiteliais, pelos, cílios, muco, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *natural killer*, proteínas do sistema complemento, e a adaptativa por linfócitos T e B. Ambas garantem a integridade do organismo, protegendo-o contra agravos.<sup>3</sup>

A ausência ou o mau funcionamento de algum desses componentes pode determinar a apresentação clínica de um EII. Embora os quadros infecciosos, frequentes, graves e às vezes limitados a alguns agentes infecciosos específicos sejam os mais apontados como indicativos de provável EII, alergias graves, processos inflamatórios, linfoproliferação, autoimunidade e malignidades também podem compor o quadro clínico de pacientes com EII.<sup>5</sup> A obtenção de dados clínicos, pessoais e familiares é de grande importância. Muitas vezes, a identificação do agente patogênico envolvido nos quadros

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.12.002>

☆Como citar este artigo: Solé D. Primary immunodeficiencies: diagnostic challenge? J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):1-2.

E-mail: [sole.dirceu@gmail.com](mailto:sole.dirceu@gmail.com)

infecciosos pode nos direcionar ao diagnóstico de comprometimento de determinado compartimento do sistema imunológico. Isso pode facilitar a solicitação de exames complementares, desde um simples hemograma, dosagem sérica de imunoglobulinas, até o sequenciamento completo do exoma do genoma.<sup>6</sup>

A anamnese extensa e a avaliação clínica são as armas que o pediatra dispõe para a suspeita diagnóstica de EII. Desse modo, neste suplemento são caracterizados os sinais de alerta,<sup>7</sup> assim como as manifestações clínicas dos principais grupos de EII visando orientar o pediatra na busca por uma avaliação imunológica complementar inicial com vistas à identificação dos EII mais comuns. Vale ressaltar que as manifestações não infecciosas dos EII também são abordadas.

A aquisição de novas ferramentas diagnósticas associadas à biologia molecular propiciou o aumento do conhecimento da genética médica, o que possibilitou a melhor caracterização de determinados padrões de EII além de estabelecer correlações com variantes genéticas apresentadas por esses pacientes. Inicialmente limitadas a centros universitários ou de pesquisa, essas técnicas ainda são de difícil acesso em nosso meio. Apesar disso, o número de novos EII tem crescido de modo significativo. Se por um lado tornaram possível o diagnóstico definitivo da doença, por outro possibilitaram o aconselhamento genético familiar e a instituição de tratamento mais bem direcionado e preciso, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.<sup>8</sup>

Além da abordagem sobre os defeitos do sistema imunológico envolvidos em cada um dos grupos de EII, as manifestações clínicas características e as provas diagnósticas relacionadas, a abordagem terapêutica é apresentada e dependente do defeito imunológico envolvido. Considerações sobre as diferentes abordagens terapêuticas (medidas gerais, antibióticos, entre outros) são apresentadas. Ganha especial destaque a terapêutica de reposição com imunoglobulinas humanas e a curativa com transplante de células-tronco hematopoiéticas de indivíduos saudáveis ou a terapia gênica.

Neste suplemento, é comentada a triagem para as imunodeficiências combinadas graves e agamaglobulinemias. De maneira simplificada, a possibilidade de mensurar produtos liberados na corrente sanguínea durante o desenvolvimento dos linfócitos B e T correspondem a uma revolução na imunologia clínica, pois inferem defeitos no desenvolvimento desses dois tipos celulares, possibilitando a investigação e o diagnóstico de doenças graves antes de suas manifestações

clínicas. A indicação do TREC (do inglês, *T-cell receptor excision circles*) e do KREC (do inglês *Kappa-deleting recombination excision circles*) no período neonatal é uma quebra de paradigma, pois possibilita o diagnóstico precoce e a instituição de tratamentos efetivos. Uma nova era com diminuição de mortes e melhora da qualidade de vida das crianças e de suas famílias será possível com a triagem implantada em ampla escala.<sup>9</sup>

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2020;40:65.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40:66-81.
3. Park JE, Jardine L, Gottgens B, Teichmann SA, Haniffa M. Prenatal development of human immunity. *Science.* 2020;368:600-3.
4. Ganal-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science.* 2020;368:604-7.
5. Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:582-90.
6. Rosenzweig SD, Kobrynski L, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiency disorders. In: Sullivan KE, Stiehm E.R. (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: inborn errors of immunity.* 2.ed. London: Elsevier Inc.; 2020.
7. Bragid. Imunodeficiência primária: 10 sinais de alerta. [Acesso em 28 Nov. 2020]. Disponível em: <[http://www.bragid.org.br/\\_download/10sinais.pdf](http://www.bragid.org.br/_download/10sinais.pdf)>.
8. Bucciol G, Moens L, Bosch B, Bossuyt X, Casanova JL, Puel A, et al. Lessons learned from the study of human inborn errors of innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:507-27.
9. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, Guilhoto LM, Acquesta AL, et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92:374-80.





## ARTIGO DE REVISÃO

# Caracterização genético-molecular no diagnóstico das imunodeficiências primárias<sup>☆</sup>

Gesmar Rodrigues Silva Segundo<sup>ID</sup>

Universidade Federal de Uberlândia, Departamento de Pediatria, Uberlândia, MG, Brasil

Recebido em 23 de setembro de 2020; aceito em 25 de setembro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Doenças da imunodeficiência primária;  
Testes genéticos;  
Sequenciamento completo do exoma;  
Sequenciamento completo do genoma

### Resumo

**Objetivos:** Resgatar conceitos de genética médica necessários para o entendimento dos avanços na caracterização genético-molecular das imunodeficiências primárias, como suporte na compreensão e na interpretação adequada de seus resultados.

**Fonte de dados:** Revisão não sistemática da literatura, com busca de artigos desde 2000 no PubMed com os termos “genetic evaluation” OR “whole exome sequence” ou “whole genome sequence” OR “next generation sequence” AND “immunologic deficiency syndromes” OR “immune deficiency disease” ou “imune deficiency” NOT “HIV”.

**Síntese dos dados:** O conhecimento da genética médica é essencial para a compreensão dos princípios de hereditariedade e padrões de herança das doenças, tipos de variantes genéticas, formas de sequenciamento genético e a interpretação de seus resultados. A avaliação clínica e imunofenotípica de cada paciente é fundamental para a correlação com as variantes genéticas observadas no estudo genético de pacientes com imunodeficiências primárias. A discussão de benefícios e limitações dos testes genéticos deve sempre pautar a realização dos testes genéticos.

**Conclusões:** Há muitos benefícios evidentes da análise genética, como o diagnóstico definitivo da doença, o aconselhamento genético familiar e a possibilidade de um manejo mais adequado e preciso. Custo, acesso e interpretação dos resultados dos exames genéticos são limitações que demandam contínuas melhorias. A compreensão dos benefícios e limites das diversas metodologias de avaliação genética relacionadas às imunodeficiências primárias é fundamental para a obtenção de resultados mais efetivos do sequenciamento.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.09.007>

\*Como citar este artigo: Segundo GR. Genetic-molecular characterization in the diagnosis of primary immunodeficiencies. J Pediatr 2021;97(S1):3-9.

E-mail: [gesmar@famed.ufu.br](mailto:gesmar@famed.ufu.br)

2255-5536/© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP) são doenças causadas por mutações monogênicas da linha germinativa de genes relacionados ao sistema imunológico que resultam em perda de expressão e perda de função (LOF [*loss of function*] amórfico ou hipomórfico) ou ganho de função (GOF [*gain of function*] hiper-mórfico) da proteína codificada. As IDP, também recentemente classificadas como erros inatos da imunidade (EII), manifestam-se com maior suscetibilidade a doenças infecciosas, autoimunidade, doenças autoinflamatórias, alergias e/ou doenças malignas.<sup>1,2</sup>

As IDP eram consideradas doenças raras, com prevalência estimada entre 1 em 10.000 a 1 em 50.000 nascidos vivos. Todavia, os recentes avanços nas plataformas de estudo genético e sua interface com o conhecimento imunológico tornaram possível um maior entendimento da imunogenética, que culminou com a descoberta de genes causadores de IDP já conhecidos fenotipicamente e de muitas outras IDP novas.<sup>3,4</sup> Nesse sentido, estudos mais recentes têm demonstrado que as IDP são muito mais frequentes que previamente estimadas, e que cerca de 1% da população apresenta alguma forma de IDP quando todos os tipos e variações são considerados.<sup>5,6</sup>

Esse grande avanço do conhecimento das IDP ocorreu em paralelo ao Projeto Genoma Humano, com o desenvolvimento das tecnologias de sequenciamento de DNA de próxima geração (NGS, de *next sequencing generation*), que possibilitaram o estudo de um grande número de genes ao mesmo tempo, inclusive o de todo o exoma ou mesmo de todo o genoma humano. Essas plataformas de sequenciamento genético são responsáveis pela geração de um banco de dados massivo; então, houve a necessidade de desenvolver plataformas de análise computacional para que todos esses dados gerados pudessem ser analisados de maneira adequada e cada vez mais rápida. Isso vem sendo nomeado de bioinformática ou biocomputação, especialidade que une os conhecimentos de biologia e informática em alto padrão. Em outras palavras, essas novas plataformas levaram a um enorme salto na identificação e no diagnóstico de defeitos do sistema imunológico, antes inconclusivos.<sup>3,7</sup>

A União Internacional das Sociedades de Imunologia Clínica (IUIS), com o objetivo de monitorar, acompanhar e catalogar as descobertas recentes publicadas na literatura especializada, montou uma equipe médica altamente qualificada, que tem organizado publicações bianuais para o conhecimento de todos os avanços, novas doenças e genes envolvidos no campo das IDP. A publicação mais recente, do início de 2020, traz um aumento dessas doenças imunológicas para 406, com 430 defeitos genéticos conhecidos identificados como causadores dessas condições.<sup>1</sup>

O objetivo deste artigo de revisão é resgatar conceitos de genética médica necessários para o entendimento dos avanços na caracterização genético-molecular das IDP, como suporte para auxiliar na compreensão das formas de avaliações genéticas disponíveis atualmente e na interpretação de seus resultados, bem como na importância de conhecimento médico para a realização da correlação clínica com os achados encontrados.

## Recordando conceitos básicos de genética médica

Os conceitos básicos de genética são essenciais para o entendimento amplo da hereditariedade relacionada às IDP e ainda à sua fisiopatologia. Inicialmente, vale lembrar que o ser humano tem 23 pares de cromossomos; um par determina o gênero e é chamado de cromossomo sexual, enquanto os outros 22 pares de cromossomos são denominados autossômicos e neles estão contidos os genes, responsáveis por todo nosso arcabouço estrutural e funcional. O material genético é transmitido para cada indivíduo em duas partes, uma materna e outra paterna, conhecidas por alelos materno e alelo paterno dentro de cada gene.<sup>8,9</sup>

Cada gene é formado por regiões conhecidas como exons, responsáveis pela transcrição gênica, e por introns, regiões que apresentam função estrutural e suporte do DNA, que se alternam pelo gene. No processo de transcrição, apenas o conteúdo dos exons é utilizado para a formação do RNA mensageiro por meio de um rearranjo estrutural do DNA. O material genético presente nos exons e introns é formado por bases nitrogenadas, conhecidas por adenina, timina, guanina e citosina, que se repetem milhões de vezes em nosso DNA. Cada conjunto de sequência de três bases nitrogenadas localizadas nos exons é denominado de códon e leva a colocação de um aminoácido na proteína formada ao final pelo gene. Essa sequência de pares de bases é conservada na maioria dos indivíduos; entretanto, algumas regiões podem apresentar alterações sem prejuízo ao produto proteico final, conhecidas por variantes genéticas. Essas alterações são encontradas em proporções diferentes na população e podem ser acessadas em bases de dados genéticos do genoma humano.<sup>8,9</sup>

Entretanto, alguns erros nessa sequência de pares de bases podem levar à mudança em um aminoácido essencial para alguma função da proteína, o que ocasiona a perda de sua função (LoF) ou uma atividade excessiva da mesma (GoF). Outras vezes, essas mudanças podem levar à formação de um códon de parada, responsável por interromper a transcrição antes da formação total da RNAm, o que leva a uma parada precoce da formação da proteína e, conseqüentemente, de sua estabilidade e função, tornando-a muitas vezes indetectável. Outros erros nessa sequência das bases nitrogenadas podem ocorrer, como inserções ou deleções pequenas, que mudam toda a sequência de códons a partir da alteração e, conseqüentemente, toda a estrutura e função da proteína formada. Nessas situações, essas mudanças nas bases nitrogenadas são chamadas de variantes ou mutações patogênicas.<sup>9</sup>

Outro conceito central em genética médica é o de padrão de hereditariedade, parte importante da história familiar dos pacientes com suspeita de IDP e fundamental para a realização de aconselhamento genético. O padrão autossômico recessivo (AR) é aquele em que um determinado fenótipo é expresso quando os dois alelos de um determinado gene se encontram alterados. Esse é o padrão observado na maioria das IDP e quase sempre está relacionado com a perda de função daquele gene. No padrão AR, as variantes genéticas patogênicas podem ser semelhantes nos dois alelos (ditas em homozigose) ou cada alelo pode ter uma variante genética distinta que leve à perda de função do mesmo (apresentação em heterozigose composta).<sup>1,2</sup>



No padrão autossômico dominante (AD), um determinado fe-nótipo clínico é expresso por alteração em apenas um dos alelos que compõem determinado gene. Ele pode ocorrer de maneira familiar, ou seja, um dos genitores apresenta uma alteração semelhante, ou por mutações *de novo*, que ocorrem nos gametas e são transmitidas diretamente aos descendentes, mesmo que os genitores não apresentem a variante genética. Esse padrão ocorre em várias IDP, como na síndrome da hiper-IgE, na haploinsuficiência de CTLA4, na APDS, entre outras. A herança ligada ao sexo ou a herança ligada ao X é relacionada a genes presentes na parte não homóloga dos cromossomos sexuais – ou seja, genes presentes no cromossomo X que não têm correspondentes no cromossomo Y. Como os indivíduos do gênero masculino apresentam apenas um cromossomo X e essa região não homóloga não tem alelos, eles são chamados hemizigóticos. Algumas das imunodeficiências clássicas apresentam esse padrão de herança, como a agamaglobulinemia ligada ao X (XLA), a síndrome de Wiskott Aldrich, o SCID por deficiência da cadeia gama-comum, DGC ligado ao X, o IPEX, entre outros.<sup>1,2</sup>

A compreensão das noções básicas de genética são primordiais para entender a história familiar dos pacientes com IDP e para a interpretação adequada dos laudos genéticos que solicitamos no dia a dia, e de como devem ser realizados os aconselhamentos genéticos em cada caso.

## Variantes genéticas

O sequenciamento genético analisa os pares de bases nitrogenadas presentes no DNA avaliado, que são comparados com as bases de dados montadas a partir do Projeto Genoma Humano, hoje são disponíveis com livre acesso em sua maior parte. A variação genética é a diferença nas sequências de DNA entre os indivíduos de uma população, e ocorre nas células germinativas – ou seja, espermatozoides e óvulos – e também nas células somáticas. Apenas a variação que surge nas células germinativas pode ser herdada de um indivíduo para outro, o que afeta a dinâmica da população e, em última análise, a evolução.<sup>10</sup>

As mutações são a fonte original da variação genética. Uma mutação é uma alteração permanente em uma sequência de DNA. Mutações *de novo* (novas) ocorrem quando há um erro durante a replicação do DNA que não é corrigido pelas enzimas de reparo; assim, esse erro é copiado e fixado no DNA. As mutações podem ser neutras para o organismo; em algumas situações, podem ser benéficas, e outras vezes deletérias, o que pode levar a doenças clinicamente evidenciáveis (patogênicas). A recombinação é outra fonte importante de variação genética. Cada indivíduo apresenta um mistura de material genético de seus pais que ocorre durante a recombinação, quando as fitas homólogas de DNA se alinham e se cruzam e podem criar novas combinações de variantes nas células germinativas filhas.<sup>10</sup>

O termo variante genética é utilizado para definir as regiões específicas do genoma que diferem em relação ao genoma presente nas bases de dados. As variantes podem ser nomeadas de acordo com o tipo de troca e a consequente alteração promovida por essa mudança.

- Variante silenciosa: ocorre a troca pontual de uma base nitrogenada por outra que não altera o códon, mas não o aminoácido codificado – ou seja, a proteína permanece sem nenhuma alteração. Para isso, é importante lembrar que diversos aminoácidos podem ser codificados por diferentes sequências de bases nitrogenadas. Em geral, essas variantes

não acarretam problemas para os pacientes, e são consideradas benignas.

- Variante do tipo *sense*: ocorre a troca pontual de uma base nitrogenada por outra que altera a codificação do aminoácido naquela posição. A proteína sofre uma mudança em sua estrutura linear, que pode impactar ou não em sua estabilidade e função. São necessários estudos funcionais para comprovar a alteração ou não da função daquela proteína.
- Variante do tipo *non sense*: ocorre a troca pontual de uma base nitrogenada que altera o códon do aminoácido para um códon de parada de tradução, conhecido por *stop codon*. A partir do ponto da troca, nenhum aminoácido é acrescentado e, na maioria das vezes, a proteína formada é instável e/ou disfuncional.
- Variante do tipo *frameshift*: nesse grupo de variantes ocorrem inserções ou deleções de bases nitrogenadas que mudam toda a sequência de códons subjacente, ou seja, mudam os aminoácidos que serão acrescentados a partir daquele ponto gerando uma proteína completamente diferente. São também denominadas de INDEL (inserção e/ou deleção). Na sua maioria, são instáveis e/ou disfuncionais.
- Variante do tipo *splicing*: são variantes que promovem alteração no rearranjo gênico entre exons e introns para a formação do RNAm. Em geral, promovem a formação de RNA mensageiros alterados e, conseqüentemente, proteínas alteradas. As variantes nas bases 1 e 2 na região de transição entre os exons e introns são as mais associadas com esse tipo de alteração. Em sua maioria, essas proteínas formadas de maneira alterada são instáveis e/ou disfuncionais

Inicialmente, para um entendimento universal, as variantes detectadas em um sequenciamento genético devem ser reportadas seguindo as regras de nomenclatura internacionais indicadas pelo *Human Genome Variation Society* (HGVS). A nomenclatura também tem importância nos casos em que a variante precisa ser pesquisada nos familiares do paciente – isso assegura que a mesma variante detectada anteriormente esteja sendo avaliada e evita um resultado falso-negativo.<sup>11</sup>

Nos estudos de genética humana, as variantes genéticas são classificadas ainda de acordo com o efeito induzido pela modificação do genoma na função daquele gene e, conseqüentemente, da possibilidade de ser causa ou não de doenças nos indivíduos. Assim, as variantes podem receber as seguintes nomenclaturas: patogênica, provavelmente patogênica, variante de significado incerto (VUS), provavelmente benigna e benigna. As variantes patogênicas são aquelas em que a presença de alteração da função do gene estudado e a doença clínica do paciente já foram estudadas e confirmadas laboratorial e/ou clinicamente. As variantes provavelmente patogênicas são as que se encontram em genes reconhecidamente causadores de determinada doença que esteja em suspeição e o tipo de variante seja altamente indicativo de perda de função do gene, como aquelas do tipo INDEL, *stop codon* e *splicing*. Por outro lado, variantes benignas são aquelas estudadas e confirmadas clínica e/ou laboratorialmente em que não há perda da função do gene em decorrência da variação. São consideradas benignas, ainda, as variantes com frequência elevada na população, em geral mais de 1%, o que não ocorreria se fossem patogênicas. As variantes provavelmente benignas são aquelas que não se espera nenhuma patogenicidade (p.ex., variantes silenciosas e/ou intrônicas), mas que não preenchem todos os critérios para serem classificadas como benignas.

O grupo de variantes de maior dificuldade é de significado incerto – aquelas cujas evidências científicas disponíveis não possibilitam concluir que se trate de variante benigna ou patogênica. Geralmente, são variantes raras, ausentes ou encontradas em baixa frequência nos bancos de dados genéticos populacionais, sem relatos anteriores e cujas avaliações de programas computacionais de modificação da função proteica apresentem resultados conflitantes (*in silico*). São variantes que necessitariam de uma pesquisa laboratorial para verificar o efeito dessa mutação no resultado final e na função da proteína a ser formada, o que não podemos realizar na prática clínica por demandar laboratórios altamente especializados.<sup>11</sup>

## Técnicas de sequenciamento genético

O sequenciamento genético é o estudo da sequência dos pares de base nitrogenadas que formam nosso DNA. No caso da investigação de doenças, procuramos alterações nessa sequência que interfiram na formação do RNA mensageiro e, portanto, no produto final dos genes – as proteínas, que exercem diversas funções em nosso corpo. Ao solicitarmos uma avaliação genética, é importante saber o que procuramos, uma vez que há muitos testes genéticos disponíveis com diferentes metodologias, objetivos e número de genes que podem ser estudados. Assim, optamos por fazer uma pequena revisão direcionada àqueles que trabalham com a parte clínica das opções de exames genéticos disponíveis hoje para a ajuda no diagnóstico dos pacientes, disponíveis para os pacientes com IDP e também para outras doenças.<sup>12</sup>

## Técnica de Sanger

A técnica de Sanger foi a primeira a ser descrita e ainda é amplamente utilizada em diversos estudos genéticos básicos, mas perdeu muito espaço na genética clínica nos últimos anos. O sequenciamento genético por essa técnica é manual, realizado em pequenos pedaços, em sua maioria exon por exon de cada gene. Por essas características, apresenta elevado custo por gene estudado, não pode ser automatizada e é muito trabalhosa. Em investigações das IDP em que vários genes podem levar a sintomas similares, torna-se um procedimento de custo elevado e de maior tempo de execução. Ainda é uma técnica bastante útil e realizada para situações específicas, como no estudo de genes que apresentem pseudogenes ou para uma confirmação em situações conflitantes com o uso das técnicas de NGS. Também pode ser útil quando se suspeita de doenças causadas por apenas um gene.<sup>13</sup>

## Sequenciamento de DNA de próxima geração, ou *next sequencing generation* (NGS)

O NGS foi idealizado a partir da necessidade de automatização do processo do sequenciamento genético, possibilitando que um grande volume de genes pudessem ser analisados ao mesmo tempo. Nessa técnica, são utilizadas muitas estruturas padrões que se ligam a pedaços do DNA, conhecidos como *primers*, amplificando-os e tornando possível sua análise. Nesse processo, os dados das bases nitrogenadas são convertidos em sequências binárias, e o resultado do processo é analisado de modo computacional

com um grande volume de dados. Assim, esse processo demanda de investimento em bioinformática, além do laboratório. O NGS nos possibilita diferentes níveis de estudos, de acordo com o interesse da investigação genética em curso, e tem sido extremamente útil na avaliação das imunodeficiências primárias.<sup>13</sup>

## Sequenciamento alvo ou painéis genéticos

Os sequenciamentos alvo, também conhecidos por painéis genéticos, são hoje amplamente utilizados pela maioria dos laboratórios de genética clínica. Nessa forma de sequenciamento, podemos estudar grupos de genes que estão associados a manifestações clínicas dos pacientes, usados para quase todas as áreas da Medicina. Por ter um número limitado de genes, o estudo em painéis apresenta menor custo, pela redução do material gasto e uma análise de bioinformática menor.<sup>14</sup> Outra vantagem dessa técnica é a possibilidade de realização de uma análise quantitativa de amplificação dos genes, que possibilita a verificação da presença de grandes deleções/inserções comuns como causa genética de vários EI (DOCK8, LRBA, por exemplo), análise essa conhecida como *copy number variation* (CNV).<sup>15,16</sup> Também é importante lembrar que a maioria dos painéis estuda apenas os exons desses genes. Os painéis genéticos para IDP podem perder genes que não estão contidos neles, bem como genes localizados em regiões não codificantes, ou seja, intrônicas.<sup>13</sup> Para os médicos em atividade clínica, é importante saber que o laboratório de genética monta um painel diferente e, algumas vezes, o(s) gene(s) que necessitaria(m) de investigação pode(m) não estar presente(s) naquele painel. Antes de realizar um pedido, é importante conhecer o painel da instituição que realizará o exame e especialmente saber se ele contempla os genes que se deseja analisar.<sup>12,13</sup>

## Whole exoma sequencing (WES)

O WES sequencia os exons de todos os genes do nosso DNA, o que produz uma enorme quantidade de dados para uma análise de bioinformática. De modo simples, uma grande vantagem desse exame seria a possibilidade de avaliar todos os genes ao mesmo tempo. Entretanto, deve-se levar em consideração o alto custo do teste, muito mais elevado do que a realização de um determinado painel, a grande quantidade de variantes que podem ser encontradas relacionadas a outros processos do nosso corpo, que devem ser avaliadas a partir do resultado, e, ainda, uma redução na capacidade de avaliar os CNV, descritos anteriormente.<sup>12</sup>

Atualmente, o WES encontra-se disponível na maioria dos laboratórios de genética clínica, mas do ponto de vista prático e econômico, tem sido utilizado principalmente em pesquisas. Alguns laboratórios clínicos rodam apenas WES; entretanto, fazem a análise de dados de acordo com a solicitação médica, reduzindo custo e tempo para a análise de dados. A crescente melhoria no processo de análise de bioinformática, a presença de um banco de dados internacionais cada vez maior, alimentado pelos sequenciamentos de diferentes populações ao redor do mundo e, ainda, uma queda nos preços dos materiais utilizados podem nos levar, nos próximos anos, a um custo muito próximo dos painéis genéticos, tornando o WES mais acessível do ponto de vista clínico.<sup>13</sup>



## Whole genome sequencing (WGS)

O WGS é o sequenciamento de todo o DNA, incluindo os exons e introns de todos os genes. É uma técnica bastante utilizada para a caracterização de uma espécie e suas variantes. Tem sido muito empregada durante a pandemia de COVID-19 para a caracterização dos vírus em diferentes regiões, colaborando no entendimento de mudanças que vêm ocorrendo com o SARS-CoV-2 durante a pandemia. Para o estudo de EII, tem sido utilizado para a investigação de novas doenças. Esse painel tem como desvantagem o custo elevado, além da necessidade de um amplo aparato de bioinformática para a realização da análise de dados — teremos bilhões de letras para serem analisadas para cada indivíduo, na tentativa de encontrar um erro nessa sequência que não seja apenas uma variação do normal.<sup>13</sup>

## Hibridização e *microarray*

A variação do número de cópias, do inglês *copy number variation* (CNV), considera o número de cópias de um determinado gene que varia de um indivíduo para outro. O Projeto Genoma Humano demonstrou que o genoma experimenta ganhos e perdas de material genético, e pode associar-se a patologias no ser humano. Em termos práticos, essas variações podem compreender grandes deleções que reduziriam o número de cópias normalmente amplificado em um sequenciamento, uma vez que amplificaria somente um alelo.<sup>17</sup> Apesar do desenvolvimento de ferramentas de bioinformática para a detecção desses CNVs nos NGS, o padrão ouro para o diagnóstico genético continua sendo a hibridização genômica por *microarray*. Na hibridização genômica comparativa de matriz (CGH), a hibridização de DNA do paciente com um *microarray* de sondas de oligonucleotídeos de DNA é comparada com a hibridização de DNA de referência competitiva com as sondas no mesmo ensaio, e as sondas geralmente são projetadas especificamente para a detecção de CNVs.<sup>18</sup>

## Genética nos erros inatos da imunidade

Como já dissemos, o avanço no campo das tecnologias do sequenciamento genético foram fundamentais para uma compreensão melhor das IDP. O avanço científico gerado por todos esses estudos vem sendo acompanhado de benefícios significativos na área clínica, uma vez que, ao chegarmos ao diagnóstico molecular, podemos entender melhor a fisiopatologia da doença e a correlação com o quadro clínico dos pacientes. Em muitos casos, esse entendimento nos proporciona opções de tratamento específicas para cada quadro, dentro do conceito de Medicina de precisão. Entretanto, da bancada até a beira do leito, ou melhor, dos consultórios, existem desafios a serem superados.

Atualmente, mais de 430 genes já foram descritos como causas monogênicas de imunodeficiências primárias, e esse número deve crescer ainda mais nos próximos anos. A interface entre a imunologia e a genética se tornou extremamente produtiva em razão da necessidade de conhecimento das me-

todologias de sequenciamento genético por parte dos profissionais médicos que atendem pacientes com IDP, pois só assim haverá o entendimento da grande diferença de exames em genética e, ainda, da grande diferença de custo desses sequenciamentos em diferentes laboratórios. Com base nessa interface, os profissionais frente a um paciente com suspeita de IDP devem realizar um avaliação clínica e laboratorial de acordo com suas suspeitas clínicas e, se de acordo com seus achados iniciais a investigação genética puder proporcionar uma confirmação ou exclusão diagnóstica, ou proporcionar a possibilidade de tratamentos específicos ou mesmo o acesso a esses tratamentos, devemos pensar no sequenciamento para o paciente.<sup>13</sup>

Para ressaltar a importância do sequenciamento genético no campo das IDP, um estudo recente verificou que em 60 (55%) de 110 famílias houve uma mudança no diagnóstico da sua IDP inicial baseado nos dados clínicos de imunofenotipagem após o diagnóstico molecular realizado por WES. O mesmo estudo também verificou que em 25% dos casos, ou seja, em 26 famílias dessas 110, houve uma substancial modificação no manejo dos pacientes com IDP; pelo menos 14 pacientes foram submetidos ao transplante de células hematopoiéticas após os achados da investigação genética com WES.<sup>19</sup> Além da indicação do TMO para um grande número de IDP, o diagnóstico molecular pode direcionar um tratamento mais preciso de acordo com a via imunológica afetada, como por exemplo o uso de abatacepte nas insuficiências de CTLA4 e LRBA,<sup>20,21</sup> o uso de inibidores de *janus associate kinase*/STAT nos quadros de ganho de função de STAT1 e STAT3,<sup>22,23</sup> o uso de inibidores da via AKT-mTOR nos pacientes com alterações da via PI3K com aumento dessa atividade,<sup>24</sup> o uso de antagonistas de IL-1 em pacientes com quadro de algumas doenças autoinflamatórias,<sup>25</sup> interferon alfa para defeitos da via TLR3,<sup>26</sup> entre outros.

Por outro lado, o mesmo estudo citado anteriormente não encontrou alterações genéticas que pudessem confirmar o diagnóstico molecular de IDP em 60% das 278 famílias participantes.<sup>26</sup> A presença de regiões de genes sem uma cobertura adequada, incluindo regiões reguladoras e polyA, mosaicismos em baixo grau, pequenas CNV e INDEL, mutações intrônicas e a presença de pseudogenes podem estar associadas ao não encontro de variantes nesses casos.<sup>26,27</sup> Como exemplo, as plataformas de WES mais utilizadas atualmente apresentam para genes presentes na lista da IUIS uma cobertura menor que 100% em 94 genes, menor que 99% em pelo menos 26 genes e cinco com cobertura menor que 90% (IKBKB, NCF1, TACI, UNC93B1 e TBX1) — em outras palavras, parte dos genes não são sequenciadas e analisadas e, portanto, variantes genéticas nessas regiões não são identificadas.<sup>27</sup>

A **tabela 1** mostra uma série de genes presentes na lista da IUIS que apresentam mutações intrônicas patogênicas ou provavelmente “ADA” em la página 5patogênicas já descritas na base de dados ClinVar. A **tabela 2** traz genes presentes na lista da IUIS com pelo menos um pseudogene, que podem interferir na adequada interpretação da sequência dos mesmos.

Pelo número de citações nesta revisão, é importante mencionar que a IUIS traz uma revisão de todos os novos genes associados às IDP a cada dois anos, bem como a expansão fenotípica para defeitos genéticos já caracterizados anteriormente, e são uma fonte essencial para a consulta no dia a dia junto aos pacientes e na solicitação das avaliações genéticas.<sup>1</sup>

**Tabela 1** Genes relacionados a imunodeficiências primárias presentes na lista da União Internacional das Sociedades de Imunologia Clínica (IUIS) com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas localizadas em regiões não exônicas listadas no ClinVar

ADA	G6PD	NOD2	TA2
ADAR	GATA2	OSTM1	TCN2
ATM	GINS1	PMS2	TERC
BTK	IKBKG	PNP	TERT
CARD14	IL10	POLA1	THBD
RMRP	IL2RG	POLE	TPP1
CD30	IL36RN	PRKDC	TRAC
CFH	KMT2D	PTEN	TRNT1
CFTR	MSH6	RNASEH2B	TT37
CHD7	MVK	SBDS	TTC7A
CTLA4	NBN	SERPING1	UNC13D
CYBB	NCF1	SH2D1A	VPS13B
DNMT3B	NFκb	SPINK5	WAS
ELANE	NLP12	STAT2	ZAP70

Fonte: Adaptada de Henrickson et al.<sup>27</sup>

**Tabela 2** Genes relacionados a imunodeficiências primárias presentes na lista da União Internacional das Sociedades de Imunologia Clínica (IUIS) que apresentam pela menos um pseudogene

Genes da IUIS com 1 pseudogene	C19orf40, CD46, CDCA7, CSF2Rb, DCLRE1C, FPR1, HAX1, IKBKG, ITCH, MAGT1, MSN, MTHFD1, NBAS, NCSTN, NHP2, NOP10, PIK3CD, PNP, PTEN, RANBP2, RLTPR, RLTBP2, RLTBP2, RNASEH2C, RTEL1, TCF3, TMC6, ZBTB24
Genes da IUIS com mais de 1 pseudogene	ACTB, AK2, CFTR, IGLL1, NCF1, PMS2, RAC2, RNF168, RPSA, SBDS, TRNT1, UNG, XIAP

Fonte: Adaptada de Henrickson et al.<sup>27</sup>

## Conclusões

A avaliação genética no campo das imunodeficiências primárias trouxe um avanço sem precedentes no conhecimento e manejo dos pacientes. Na prática clínica, os benefícios são evidentes, como diagnóstico definitivo, aconselhamento genético familiar e a possibilidade de uma abordagem mais adequada e precisa, o que melhora a qualidade de vida e reduz riscos de morte e seqüela para os pacientes com IDP. Por outro lado, temos diversas barreiras que precisam ser superadas, como o custo, o acesso aos exames e a interpretação dos resultados genéticos. É necessário que médicos que acompanham pacientes com IDP possam compreender cada vez mais os benefícios e limites das diversas metodologias de avaliação genética e que possam direcionar a investigação da maneira mais adequada, de acordo com a avaliação clínica e imunofenotípica de cada paciente, aumentando assim a chance de resultados mais efetivos do sequenciamento.

## Financiamento

Programa CHILDREN da Fundação Jeffrey Modell.

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38:96-128.
3. Bucciol G, Moens L, Bosch B, Bossuyt X, Casanova JL, Puel A, et al. Lessons learned from the study of human inborn errors of innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:507-27.
4. Zhang Q, Frange P, Blanche S, Casanova JL. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol.* 2017;48:122-33.
5. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013;33:1-7.
6. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27:497-502.
7. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:957-69.
8. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, eds. Thompson & Thompson *Genética Médica*. 8th ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2016. 525 p.
9. Griffiths AJ, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. Mutant types. In: Griffiths AJ, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. *An Introduction to Genetic Analysis*. 7th ed. New York: W. H. Freeman; 2000.
10. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science.* 2015;349:1483-9.
11. 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;17:405-24.
12. Seleman M, Hoyos-Bachiloglu R, Geha RS, Chou J. Uses of Next-Generation Sequencing Technologies for the Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2017;8:847.
13. Chinn IK, Orange JS. A 2020 update on the use of genetic testing for patients with primary immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020:1-13.
14. Cifaldi C, Brigida I, Barzaghi F, Zoccolillo M, Ferradini V, Petricone D, et al. Targeted NGS Platforms for Genetic Screening and Gene Discovery in Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2019;10:316.
15. Fowler A, Mahamdallie S, Ruark E, Seal S, Ramsay E, Clarke M, et al. Accurate clinical detection of exon copy number variants in a targeted NGS panel using DECoN. *Wellcome Open Res.* 2016;1:20.




16. Cacheiro P, Ordóñez-Ugalde A, Quintáns B, Piñeiro-Hermida S, Amigo J, García-Murias M, et al. Evaluating the Calling Performance of a Rare Disease NGS Panel for Single Nucleotide and Copy Number Variants. *Mol Diagn Ther.* 2017;21:303-13.
17. National Human Genome Research Institute. Copy Number Variation (CNV) [cited 22 September 2020]. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Copy-Number-Variation>
18. Wiszniewska J, Bi W, Shaw C, Stankiewicz P, Kang SH, Pursley AN, et al. Combined array CGH plus SNP genome analyses in a single assay for optimized clinical testing. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:79-87.
19. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, et al. Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:232-45.
20. Lee S, Moon JS, Lee CR, Kim HE, Baek SM, Hwang S, et al. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:327-30.
21. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science.* 2015;349:436-40.
22. Weinacht KG, Charbonnier LM, Alroqi F, Plant A, Qiao Q, Wu H, et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1629-1640.e2.
23. Wegehaupt O, Muckenhaupt T, Johnson MB, Schwab KO, Speckmann C. Ruxolitinib Controls Lymphoproliferation and Diabetes in a STAT3-GOF Patient. *J Clin Immunol.* 2020. doi: 10.1007/s10875-020-00864-w. Epub ahead of print.
24. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Aiuti A, Aleinikova O, Bangs C, et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome Registry. *Front Immunol.* 2018;9:543.
25. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, Cantarini L, Urban ML, Vitale A, et al. Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Auto-inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1898.
26. Maglione PJ, Simchoni N, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1356:1-21.
27. Henrickson SE, Butte M. What We Are Missing with PID Exomes, Including Poorly Covered Exons. *J Clin Immunol.* 2019;39:S84.



## ARTIGO DE REVISÃO

# Angioedema hereditário: uma doença pouco diagnosticada pelos pediatras<sup>☆</sup>

Régis de Albuquerque Campos <sup>a,\*</sup>, Solange Oliveira Rodrigues Valle <sup>b</sup>,  
Eliana Cristina Toledo <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Salvador, BA, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina Interna, Serviço de Imunologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, São José do Rio Preto, SP, Brasil

Recebido em 30 de setembro de 2020; aceito em 1 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Angioedema hereditário;  
Bradicina;  
Inibidor de C1-esterase;  
Complemento C4

### Resumo

**Objetivos:** Descrever o angioedema hereditário para melhorar o conhecimento dessa condição e reduzir o atraso diagnóstico.

**Fontes dos dados:** Artigos relevantes na base de dados MEDLINE por meio do repositório PubMed.

**Síntese dos dados:** O angioedema hereditário é raro e de natureza autossômica dominante. Inicia principalmente na infância, porém existe um atraso importante em seu diagnóstico. No fenótipo mais frequente, ocorre deficiência quantitativa e/ou funcional na proteína inibidor de C1-esterase que regula a ativação dos sistemas complemento, de contato e da fibrinólise com maior geração de bradicina, o principal mediador do angioedema. Há um terceiro tipo, o angioedema hereditário com inibidor de C1 normal, que é raro na população pediátrica. As manifestações clínicas caracterizam-se por crises recorrentes de angioedema, principalmente em extremidades, abdome e vias aéreas superiores, que podem evoluir para asfixia e óbito. Os principais desencadeantes são trauma mecânico, infecções e estresse. O diagnóstico é feito pelo quadro clínico e por níveis séricos diminuídos de C4 e do inibidor de C1-esterase ou de sua função. No angioedema hereditário com inibidor de C1 normal não ocorre alteração nesses parâmetros - é necessário estudo genético. O tratamento se baseia no uso de medicamentos para crises, profilaxia de longo e curto prazo.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.011>

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Campos RA, Valle SO, Toledo EC. Hereditary Angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):10-6.

\*Autor para correspondência.

E-mail: [regisacampos@gmail.com](mailto:regisacampos@gmail.com) (R.A. Campos).

**Conclusões:** O angioedema hereditário é pouco conhecido pelos pediatras, haja vista o importante atraso diagnóstico dessa condição que geralmente se inicia na infância. A presença de angioedema recorrente que não responde ao tratamento com anti-histamínicos, corticosteróides e adrenalina deve aumentar a suspeição diagnóstica.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Há quase 140 anos, Willian Osler descreveu os primeiros casos de angioedema hereditário (AEH). No entanto, ainda hoje existe atraso no diagnóstico dessa condição, que apresenta suas primeiras manifestações clínicas na infância.<sup>1,2</sup> Muitos casos não são reconhecidos pelos pediatras, o que indica a necessidade de melhor conhecimento dessa doença.

No angioedema há um aumento localizado e transitório da permeabilidade endotelial, com acúmulo de líquido nos tecidos subcutâneos e submucosos.<sup>3,4</sup> Pode ocorrer concomitante com urticárias, configurando urticária aguda ou crônica, se tiver duração inferior ou superior de seis semanas, respectivamente.<sup>3</sup> Entretanto, é o aparecimento de angioedema isolado de modo recorrente que constitui o principal desafio diagnóstico. Nesses casos, a classificação se dá de acordo com o principal mediador vasoativo, ou seja, com ou sem histamina, e também quanto à presença de hereditariedade.<sup>4</sup> No AEH, o principal mediador é a bradicinina e, portanto, não existe resposta ao tratamento com anti-histamínicos ou corticosteróides.<sup>1,2,5,6</sup>

O AEH é uma condição genética rara com frequência variável, estimada em 1:50.000.<sup>1,2,5,6</sup> Pode estar presente em decorrência de uma alteração na proteína sérica inibidor de C1-esterase (C1-INH), como descrito inicialmente, assim como pode ocorrer sem alteração nessa proteína, conforme definido há quase 20 anos.<sup>2,5</sup>

No AEH com deficiência do C1-INH (AEH-C1-INH) ocorre herança autossômica dominante em razão de uma mutação no gene SERPING1; já foram descritas 748 mutações em que a maioria dos pacientes afetados eram heterozigotos.<sup>7</sup> Essa heterogeneidade genética explica, em parte, a variabilidade de manifestações clínicas nesses pacientes.

No AEH com C1-INH normal (AEH-n-C1-INH) não se conhece a frequência, mas também é autossômica dominante.<sup>8</sup> Nessa condição já foram identificadas mutações em genes de proteínas envolvidas na formação ou regulação da ação da bradicinina (fator XII, angiopoietina1, plasminogênio e cininogênio), porém não foram encontradas alterações genéticas na maioria dos casos.<sup>8</sup> O AEH-nC1-INH pode acometer a população pediátrica, porém ocorre em menor frequência.<sup>9</sup>

## Fisiopatologia

A deficiência do C1-INH resulta numa maior ativação do sistema complemento, pois essa proteína inibe o complexo de ativação inicial do primeiro componente do complemento na via clássica - por isso a denominação inibidor da C1 esterase.<sup>1,2,5,6</sup> Desse modo, o C1-INH regula a função desse sistema. Posteriormente, foi descrito que atua também no controle da ativação inicial das outras vias do complemento, como a via alternativa e a via

das lecitinas.<sup>5</sup> Na deficiência do C1-INH ocorre ativação não controlada da via do complemento, com consumo da fração C4. Entretanto, a formação de bradicinina ocorre principalmente porque o C1-INH também controla a ativação do sistema de contato.<sup>5,8</sup>

A ação do sistema de contato inicia com a ativação do fator XII, que induz a geração de calicreína a partir de um precursor sérico.<sup>5,8</sup> A calicreína, por sua vez, cliva o cininogênio de alto peso molecular formando a bradicinina, que atua nos receptores B2 em células endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular.<sup>5,8</sup> O C1-INH regula o fator XII e a calicreína (fig. 1).<sup>8</sup>

Além de regular as vias do complemento, do sistema de contato e da coagulação, o C1-INH controla o sistema fibrinolítico que consiste na ativação do plasminogênio com geração de plasmina responsável pela degradação da fibrina.<sup>5,8</sup> O C1-INH controla a formação de plasmina, atuando portando como um antifibrinolítico.

Os sistemas de contato, de coagulação, do complemento e de fibrinólise interagem entre si (fig. 1).<sup>5</sup> Desse modo, uma ativação aumentada nesses sistemas no AEH-C1-INH tem como resultado final uma formação maior de bradicinina, além de uma redução sérica na fração C4 do sistema complemento.<sup>5,8</sup>

No AEH-n-C1-INH, uma alteração no fator XII, no plasminogênio e no cininogênio resultam em maior formação de bradicinina.<sup>8</sup> A angiopoietina 1 atua como regulador negativo da ativação endotelial da bradicinina. Portanto, uma alteração na angiopoietina 1 aumenta a ação da bradicinina na célula endotelial.<sup>8</sup>

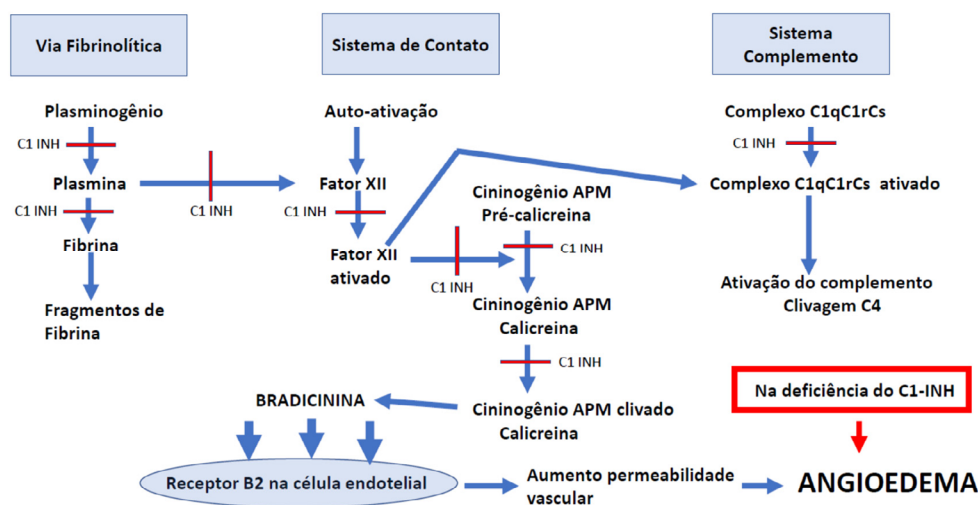
## Manifestações clínicas

Do mesmo modo que nos adultos, o AEH-C1-INH na criança se manifesta com episódios recorrentes de edema subcutâneo e/ou submucoso, não pruriginoso, com duração de 2 a 5 dias; a pele, o trato gastrointestinal e as vias aéreas superiores são os locais mais comumente envolvidos.<sup>10</sup>

Caracteristicamente, o angioedema do AEH-C1-INH não vem acompanhado de urticária, mas cerca de 60% dos pacientes apresentam erupções cutâneas maculares, eritemato-serpiginosas, fugazes e não pruriginosas conhecidas como *eritema marginatum*. Em geral, aparecem como pródromo de crises de angioedema.<sup>11</sup> Contudo, em crianças menores o *eritema marginatum* é descrito como um fenômeno independente, sem angioedema subsequente e como manifestação inaugural do AEH-C1-INH.<sup>12</sup>

O edema subcutâneo de extremidades é a localização mais comum na criança. Recorrente, deformante, indolor e não pruriginoso, o angioedema evolui de maneira leve, e é frequentemente confundido com alergia.<sup>1,13</sup>





**Figura 1** Locais de ação do inibidor de C1 esterase no sistema de complemento, sistema de contato e na via fibrinolítica.

*AEH-C1-INH*, angioedema hereditário por deficiência do C1-inibidor; *C1-INH*, inibidor de C1 esterase; *C1qC1rCs*, componentes q, r e s da primeira fração do complemento; *C4*, componente C4 do complemento; *cininogênio APM*, cininogênio de alto peso molecular. O C1-INH inibe fisiologicamente o complemento, a via fibrinolítica e o sistema de contato. Os locais de atuação do C1-INH nessas vias estão indicados com um traço vermelho. No AEH-C1-INH ocorre deficiência de C1-INH com uma maior ativação desses sistemas que interagem entre si com uma maior produção de bradicinina que se liga em receptores B2 na célula endotelial, aumentando a permeabilidade vascular com formação do angioedema.

O edema é indolor quando acomete a pele; entretanto, nas crises abdominais, é muito doloroso, simulando quadro de abdome agudo e resultando muitas vezes em laparotomias desnecessárias.<sup>13,14</sup> Nesses casos, exames de imagem como ultrassonografia ou tomografia computadorizada do abdome evidenciam a presença de ascite e edema da parede intestinal, que apesar de inespecíficos para HAE-C1-INH, podem ser uma ferramenta diagnóstica particularmente simples em pacientes pediátricos e útil para exclusão de causas cirúrgicas agudas.<sup>15,16</sup> O edema de alças intestinais é o segundo local mais comum de acometimento do AEH em crianças. Além da cólica, podem ocorrer distensão abdominal, náusea, vômito, diarreia aquosa, prostração, desidratação e, em alguns casos, evoluir para intussuscepção.<sup>1,13,17,18</sup> Dor abdominal aguda de etiologia desconhecida é uma queixa frequente nas emergências pediátricas, e o AEH-C1-INH deve estar entre as doenças consideradas como diagnóstico diferencial.<sup>10</sup>

O acometimento da laringe no AEH-C1-INH raramente ocorre em crianças; entretanto, pode ser o primeiro sintoma de apresentação da doença e potencialmente fatal.<sup>13,19</sup> Além disso, a asfixia pode evoluir mais rapidamente que em adultos por causa do menor diâmetro das vias aéreas nas crianças.<sup>10,20</sup> Clinicamente, não difere do edema de vias aéreas superiores de etiologia inflamatória ou alérgica; no entanto, é refratário ao tratamento com corticosteroides, anti-histamínicos e adrenalina.

Outros locais podem ser acometidos pelo edema na criança, incluindo genitália, bexiga urinária, rins, músculos, articulações, pericárdio, pleura e sistema nervoso central, porém com menor frequência.<sup>10,20</sup>

## Início dos sintomas

Embora a deficiência de C1-INH esteja presente desde o nascimento, os sintomas de AEH-C1-INH iniciam geralmente entre 5 e 11 anos de idade.<sup>1,10,13,18,20</sup> Em casuística brasileira de 95 pacientes pediátricos com AEH-C1-INH I ou II, 13,7% das crianças

apresentaram sintomas durante o primeiro ano de vida e 53%, entre 1 e 5 anos de idade.<sup>21</sup> De modo geral, em 50% dos casos de AEH-C1-INH, o início da doença ocorre em torno dos 10 anos, com aumento da frequência e gravidade das crises durante a puberdade.<sup>22</sup> Além disso, há uma relação direta entre o início precoce de sintomas e maior gravidade da doença ao longo da vida.<sup>1,10,22</sup> O AEH com C1-INH normal é raro na criança, e a maioria dos casos inicia-se na adolescência.<sup>9</sup> Em uma série de 197 pacientes brasileiros com AEH com C1-INH normal, 72% tiveram sua primeira crise entre 12 e 25 anos.<sup>23</sup>

## Atraso no diagnóstico

Apesar de o aparecimento dos primeiros sintomas de AEH-C1-INH ocorrer na infância ou adolescência, o diagnóstico é tardio e a maioria dos pacientes é diagnosticada quando adultos.<sup>24</sup>

Por se tratar de uma doença rara, desconhecida e frequentemente confundida com alergia, o atraso no diagnóstico do AEH-C1-INH é comum.<sup>20</sup> Estudos mostram que o tempo médio para o diagnóstico da doença após o início dos sintomas fica entre 11 a 20 anos.<sup>20,21,25</sup> Outro fator que leva ao atraso ou subdiagnóstico é a ausência de história familiar de AEH-C1-INH, que ocorre em 25% dos casos, por mutação genética *de novo*.<sup>24,25</sup>

## Fatores desencadeantes

Em crianças, a maioria das crises ocorre por infecções das vias aéreas superiores, trauma mecânico e estresse.<sup>18,20,21</sup> Em adolescentes, a menstruação e a ovulação são desencadeantes frequentes de angioedema.<sup>26</sup> Medicamentos como os contraceptivos orais contendo estrogênio e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são gatilhos adicionais.<sup>26,27</sup>

**Tabela 1** Diagnóstico laboratorial de AEH na criança

	C1-INH funcional	C1-INH quantitativo	C4
AEH-C1-INH-I	↓	↓	↓
AEH-C1-INH-II	↓	Normal ou ↑	↓
AEH-C1-nINH	Normal	Normal	Normal

*AEH-C1-INH-I*, angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 tipo 1; *AEH-C1-INH-II*, angioedema hereditário com deficiência do inibidor de C1 tipo 2; *AEH-C1-nINH-I*, angioedema hereditário com inibidor de C1 normal; *C1-INH funcional*, avaliação funcional do inibidor de C1; *C1-INH quantitativo*, avaliação quantitativa do inibidor de C1; *C4*, nível sérico do componente C4 do complemento.

## Diagnóstico

O diagnóstico de AEH-C1-INH deve ser norteado pelos sintomas característicos já expostos, história familiar (ausente em 25% dos casos) e exames bioquímicos.<sup>1,2,4,6,28</sup>

O algoritmo para diagnóstico recomenda uma triagem inicial com nível sérico ou plasmático do componente C4 do complemento.<sup>1,2,4,6,28</sup> Se a concentração estiver abaixo de 50% dos valores de referência, a investigação deve ser seguida pela avaliação do nível antigênico de C1-INH e posteriormente, pela atividade funcional de C1-INH, se necessário.<sup>1,2,4,6,28</sup>

Pacientes com AEH-C1-INH se apresentam com níveis diminuídos de C4, que é consumido em decorrência da ativação da via clássica do complemento sem seu inibidor fisiológico C1-INH<sup>5</sup> (tabela 1). O C4 é um excelente teste de triagem para pacientes com deficiência de C1-INH, pois quase 100% dos pacientes com AEH-C1-INH I/II têm níveis reduzidos desse componente, com sensibilidade variando entre 81% a 96%.<sup>1,2,4,6,28,29</sup>

Nos casos em que C4 é normal, mas a história de AEH é fortemente sugestiva, o teste deve ser repetido durante a crise de angioedema, uma vez que o C4 está invariavelmente diminuído nessa situação.<sup>1,2,4,6,28</sup> Em seguida, o diagnóstico deve ser confirmado pela evidência de níveis séricos ou plasmáticos de C1-INH abaixo de 50% dos valores de referência.<sup>1,2,4,6,28</sup> Como C1-INH é uma proteína de fase aguda, a coleta de sangue para diagnóstico laboratorial deve ser realizada na ausência de processo inflamatório.<sup>28</sup>

No AEH-C1-INH do tipo I, que compreende cerca de 85% dos pacientes, tanto a concentração sérica quanto a função do C1-INH são baixas (tabela 1).<sup>1,2,4,6,28</sup> No AEH-C1-INH do tipo II, as concentrações de C1-INH são normais ou elevadas e o diagnóstico requer a avaliação da atividade funcional do C1-INH, que pode ser realizada por ensaio imunoenzimático ou cromogênico - este último com maior sensibilidade (tabela 1).<sup>1,2,4,6,28</sup>

Em geral, ensaios laboratoriais envolvendo complemento são muito lábeis, principalmente a avaliação funcional de C1-INH; portanto, recomenda-se assegurar condições adequadas de coleta e manuseio das amostras de sangue para resultados mais precisos.<sup>1,2,4,6,28,30</sup> A distinção entre AEH-C1-INH do tipo I e II é meramente diagnóstica. A apresentação clínica e o tratamento são os mesmos para ambos os fenótipos.

Recomenda-se que o diagnóstico de AEH baseie-se em duas leituras reduzidas e correspondentes dos níveis de C4 e antigênico e/ou funcional de C1-INH, coletados com intervalo de um a três meses.<sup>1,2,4,6,28</sup>

Uma vez confirmado o diagnóstico, recomenda-se fortemente uma triagem familiar ativa para HAE-C1-INH, devido ao tipo de herança autossômica dominante, mesmo nos indivíduos assintomáticos, de modo que medidas preventivas ou terapêuticas eficazes possam ser instituídas.<sup>1,2,4,6,28</sup>

O diagnóstico de AEH-C1-INH na criança é estabelecido à semelhança do adulto, porém com algumas considerações.<sup>1,2,4,6,28</sup> Segundo a ontogenia do sistema imune na criança, o sistema do complemento é imaturo durante o primeiro ano de vida - portanto, níveis séricos de C4 e de C1-INH, bem como atividade funcional de C1-INH, são fisiologicamente baixos durante a infância.<sup>1,31,32</sup> Concentrações séricas de C1-INH atingem níveis de adultos entre 6 e 12 meses e de C4 em torno de 2 e 3 anos de idade.<sup>33</sup> Por esse motivo, ao contrário do que ocorre em adultos, o C4 não é uma ferramenta de triagem acurada para diagnosticar HAE-C1-INH em crianças menores de 12 meses.<sup>1,6</sup> Além disso, a maioria dos ensaios de complemento carece de valores de referência validados para crianças.<sup>1,6</sup>

Do mesmo modo que no adulto, o diagnóstico final de AEH-C1-INH na criança só será estabelecido após dois testes bioquímicos de triagem com resultados correspondentes - o segundo deve ser realizado somente após 1 ano de idade.<sup>1,6</sup> Vale salientar que toda criança menor de 1 ano com história familiar de AEH-C1-INH, mesmo que assintomática, deve ser considerada como tendo AEH-C1-INH, até que esse diagnóstico seja descartado.<sup>1,6</sup>

Apesar da natureza genética de C1-INH-HAE, a doença é geralmente diagnosticada com base em achados clínicos e bioquímicos.<sup>1,2,4,6,28</sup> De modo geral, a análise genética molecular não é necessária para estabelecer o diagnóstico de HAE-C1-INH, mas pode ser útil nos casos em que os exames bioquímicos são inconclusivos, como ocorre em recém-nascidos e crianças menores de 1 ano.<sup>1</sup> Se a mutação familiar for conhecida, as crianças podem ser diagnosticadas precocemente com testes genéticos realizados em sangue periférico ou sangue do cordão umbilical.<sup>1,2,4,6,28,34</sup> Até o momento, isso não foi recomendado como primeira escolha.<sup>1,2,4,6,28</sup>

O diagnóstico pré-natal na gravidez estabelecida pode ser realizado por estudo genético em biópsia vilosa corial após a 10ª semana de gestação, desde que a mutação familiar seja conhecida.<sup>1,34,35</sup> Entretanto, o risco de aborto não intencional é de 0,5% a 1%.<sup>35</sup> Além disso, o fato de a doença ser tratável e não justificar a interrupção terapêutica da gestação, além de o aborto terapêutico no Brasil não ser permitido para essa condição, torna essa ferramenta diagnóstica pouco atraente.

No contexto da fertilização *in vitro*, o diagnóstico genético pré-implantação torna possível a seleção de embriões sem AEH-C1-INH, antes do implante e da gravidez.<sup>35</sup> No entanto, é um procedimento caro, requer terapia hormonal para a mulher e a taxa de gravidez é baixa.<sup>35</sup>

Mutações podem não ser identificadas em cerca de 5% a 10% dos testes genéticos moleculares, mesmo em famílias claramente estabelecidas com AEH-C1-INH.<sup>7,8</sup> O principal método de detecção de mutações do gene SERPING1 é o sequenciamento clássico de Sanger; no entanto, se a mutação não é detectada, técnicas mais recentes como o sequenciamento de nova geração (NGS - *next generation sequencing*) são necessárias.<sup>34</sup>

O teste genético também é de fundamental importância para o diagnóstico do AEH-nC1-INH. Neste caso, outros genes devem ser analisados, como o *F12*, o *PLG*, o *ANGPT1* e o *KNG1*.<sup>34</sup> A crescente demanda e disseminação dos testes genéticos para diagnóstico de diversas condições vem possibilitando o menor custo e a maior disponibilidade desses procedimentos em grandes centros. Uma vez detectada a mutação genética, é reco-

mendável uma consulta de aconselhamento genético para otimizar a triagem familiar estendida.<sup>34</sup>

## Tratamento

O cuidado da criança com AEH exige educação dos pais, professores, cuidadores e profissionais de saúde em relação à doença para evitar consequências graves do AEH e melhorar a qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Os responsáveis devem receber informações por escrito que sejam relevantes sobre o AEH, incluindo medidas preventivas e um plano de ação para tratamento de crises. As crianças maiores podem ser treinadas para a autoaplicação domiciliar das medicações a fim de garantir um tratamento rápido e efetivo nas crises.<sup>2,6</sup>

A identificação e a eliminação de fatores desencadeantes reduzem o risco de crises. Nessa linha de recomendação, atividades físicas com mais chances de traumas mecânicos devem ser evitadas; as infecções, prontamente tratadas; e a imunização dos pacientes e seus contactantes está indicada, especialmente contra influenza e hepatites A e B, pois hemoderivados podem ser utilizados no tratamento do AEH.<sup>2</sup> Quando o estresse mental é identificado como desencadeante, tratamento psicoterápico ou farmacológico é recomendado. Um estudo incluindo 33 crianças com AEH encontrou maior prevalência de ansiedade em comparação com controles saudáveis pareados por idade.<sup>36</sup> Outros estudos demonstraram de modo semelhante um significativo impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes.<sup>1</sup> Medicamentos que aumentam os níveis de bradicinina induzindo ou prolongando uma crise de AEH, tais como IECA I, bloqueadores de receptores de angiotensina II, estrogênio e gliptinas devem ser evitados. Adolescentes que necessitam de contracepção devem receber apenas progestágenos.<sup>2</sup>

A melhor compreensão da patogênese do AEH nos últimos anos tem sido fundamental para o desenvolvimento de terapias específicas para o tratamento desta doença, principalmente das crises agudas que causam grande desconforto e risco à vida desses pacientes. Entretanto, estudos de fase III sobre o uso desses medicamentos nos pacientes pediátricos são limitados.<sup>1</sup> Todas as evidências na literatura com estudos controlados e randomizados sobre a terapêutica do AEH se referem ao AEH-C1-INH.<sup>9</sup> Para o AEH sem alteração no C1-INH, a maior parte dos relatos de casos ou série de casos são em pacientes adultos.<sup>9</sup> O tratamento medicamentoso pode ser subdividido em tratamento da crise e tratamento profilático de curta e de longa duração.<sup>1,2,6</sup>

## Tratamento da crise

O primeiro passo da abordagem ao paciente em crise de AEH é a avaliação do acometimento das vias aéreas, língua e/ou úvula, e assim garantir a via aérea pérvia. Em pacientes com risco iminente de asfixia, não se deve postergar a intubação orotraqueal.<sup>19</sup>

O tratamento do AEH mudou drasticamente nos últimos anos, com novos e eficientes fármacos para o manejo das crises. Existem quatro grupos de substâncias disponíveis para tratamento das crises: concentrado do inibidor de C1 derivado de plasma (pd C1-INH), inibidor de C1 recombinante (Rh C1-INH), bloqueador do receptor B2 da bradicinina (icatibanto), e inibidor da calicreína (ecalantide).<sup>6</sup> Entretanto, poucas estratégias foram licenciadas para uso na população pediátrica. Até pouco

tempo, o pd C1-INH era a única terapia aprovada para crianças.<sup>1</sup> O icatibanto foi aprovado recentemente para uso a partir de 2 anos de idade.<sup>1</sup> No Brasil, até o momento, há dois produtos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): o pd C1-INH (Berinert®) e o icatibanto (Firazyr®).

O pd C1-INH para uso intravenoso é eficaz e seguro no tratamento de todas as formas de crises de AEH por deficiência do C1-INH em crianças e adolescentes.<sup>1</sup> Recente pesquisa do uso do pd C1-INH na faixa etária pediátrica por período prolongado de tempo confirmou sua eficácia e segurança.<sup>37</sup> O Berinert® é indicado para administração por via intravenosa na dose de 20 UI/kg, independente da gravidade da crise e sem restrição de faixa etária.<sup>1</sup> Outro pdC1-INH nanofiltrado, o Cinryze®, foi aprovado para adolescentes em alguns países em doses fixas (500 U ou 1.000 U).<sup>1</sup> Entretanto, existem evidências de que doses fixas podem não ser suficientes para controlar as crises - a terapia baseada no peso (20 U/kg) é a mais eficaz.<sup>6</sup>

O icatibanto (Firazyr®) é um análogo sintético da bradicinina e age como antagonista competitivo e seletivo do receptor B2 da bradicinina. A segurança e a eficácia do icatibanto foram estudadas em crianças.<sup>38</sup> A maioria dos pacientes teve início da resolução dos sintomas em torno de 1 hora, e o evento adverso mais comum foi reação no local da aplicação, com resolução espontânea. A dose preconizada é de 0,4 mg/kg na faixa etária de 2 a 17 anos, maiores que 12 kg, por via subcutânea, exclusivamente na região abdominal, podendo ser administradas injeções adicionais a cada 6 horas, até o máximo de três injeções em 24 horas.<sup>38</sup> É dispensado em seringas preenchidas de 3 mL contendo icatibanto 10 mg/mL. As doses podem ser adaptadas pelo peso [12 a 25 kg = 10 mg (1 mL); 26 a 40 kg = 15 mg (1,5 mL); 41 a 50 kg = 20 mg (2 mL); 51 a 65 kg = 25 mg (2,5 mL); >65 kg = 30 mg (3 mL)].<sup>38</sup>

Como alternativa de reposição de C1-INH, há a infusão de plasma fresco congelado na dose de 10 mL/kg. Entretanto, sua eficácia e segurança não foram testadas e, portanto, essa opção terapêutica deve ficar reservada para situações nas quais nenhuma outra substância específica para crises esteja disponível.<sup>2</sup> Além disso, a administração do plasma oferece não apenas a reposição do C1-INH, mas também outros substratos onde essa protease atua, o que pode agravar o quadro, além de não ter eficácia adequada.<sup>2</sup>

## Profilaxia de longo prazo

A indicação do tratamento profilático de longo prazo deve ser individualizada, levando-se em conta frequência, gravidade e localização das crises, possibilidade de acesso do paciente a cuidados de emergência, assim como a disponibilidade de terapias eficazes para o tratamento das crises.<sup>2</sup> O objetivo da profilaxia de longo prazo é a diminuição da frequência e gravidade da crise.<sup>2</sup> Deve-se ressaltar que o número de eventos ao ano não prevê a gravidade do evento seguinte ou se a próxima crise acometerá as vias aéreas superiores.<sup>2</sup>

Os medicamentos atualmente disponíveis são andrógenos atenuados, agentes antifibrinolíticos, pdC1-INH e o anticorpo monoclonal anticalicreína, o lanadelumabe.<sup>1,39</sup> Os dois primeiros estão disponíveis há muito tempo, têm custos mais baixos e não necessitam de acesso intravenoso para administração. No entanto, existem preocupações sobre os efeitos colaterais e sua eficácia.<sup>1,2,6</sup>



No Brasil, o andrógeno atenuado mais utilizado é o danazol, que está disponível por meio do Programa de Medicamentos de Alto Custo do governo.<sup>2</sup> Entretanto, seu uso está contraindicado em longo prazo na criança em decorrência dos efeitos adversos, que são dose dependente e incluem virilização, fechamento das epífises, entre outros.<sup>1,2,6</sup> Os agentes antifibrinolíticos como ácido tranexâmico apresentam menos efeitos colaterais, mas sua eficácia não é comprovada; entretanto, constituem opções seguras e são mais utilizados em crianças com AEH com C1-INH normal.<sup>1,2,6,21</sup>

O pdC1-INH tem se mostrado seguro e eficaz para uso profilático de longo prazo em crianças e adolescentes.<sup>1,37</sup> A administração intravenosa é feita em intervalos regulares (a cada 3-4 dias), e é considerado medicação de primeira linha.<sup>1,37</sup> Em 2017, o pdC1-INH para uso subcutâneo, o Haegarda®, foi aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA-EUA) para profilaxia de longo prazo, na dose de 60 U/kg a cada duas semanas em adolescentes.<sup>40</sup> Estudo recente mostrou a eficácia e a segurança da medicação também em crianças.<sup>40</sup> Entretanto, ainda não foi aprovado no Brasil.

Mais recentemente, foi aprovado no Brasil o lanadelumabe (Takhzyro®), que é um anticorpo monoclonal humano anticircineína para a profilaxia de longo prazo, a partir dos 12 anos de idade.<sup>39</sup> A dose inicial recomendada é de 300 mg a cada duas semanas, por via subcutânea. Nos pacientes que atingiram o controle das crises com o tratamento, a redução para 300 mg a cada quatro semanas pode ser considerada. Reações locais foram os efeitos adversos mais comuns.<sup>39</sup>

O pdC1-INH (Haegarda®) e o lanadelumabe (Takhzyro®) mudaram significativamente a profilaxia a longo prazo, uma vez que ambos são seguros e a via de administração é a subcutânea.<sup>39,40</sup> Entretanto, estudos adicionais ainda são necessários para avaliar a eficácia e a segurança em crianças menores. Estudos clínicos estão sendo conduzidos com medicações por via oral, o que poderá mudar ainda mais o cenário do tratamento desses pacientes.<sup>1</sup>

## Profilaxia

É indicada para pacientes que serão submetidos a procedimentos médicos ou cirúrgicos que envolvam principalmente a região cervicofacial, com risco de edema de laringe.<sup>1,2,6</sup> Exemplos de tais procedimentos incluem manipulação dentária, amigdalectomia, endoscopia digestiva alta e procedimentos cirúrgicos que necessitem intubação orotraqueal.<sup>2</sup> A decisão sobre a profilaxia de curto prazo deve ser tomada tendo em conta dois fatores: o risco associado ao procedimento a ser feito e a disponibilidade de tratamento para a crise aguda.<sup>2</sup>

O pd C1-INH por via intravenosa é seguro e eficaz em crianças e adolescentes, e é o agente de escolha para a profilaxia de curto prazo.<sup>1,2,6</sup> É indicado 1 a 2 horas antes do procedimento na dose de 20 U/kg ou 500-1.000 U, dependendo do fabricante. Quando não disponível, o plasma fresco congelado tem sido utilizado em substituição.<sup>2</sup> Contudo, é necessário salientar que essa estratégia não foi testada em ensaios clínicos quanto à eficácia e segurança no AEH.<sup>2</sup> Pode ser administrado na dose de 10 mL/kg cerca de 1 a 6 horas antes do procedimento.<sup>2</sup>

Entre os agentes antifibrinolíticos, o ácido tranexâmico tem sido utilizado na dose de 25 mg/kg/dia dividida em duas a três vezes, cinco dias antes e dois a cinco dias após o procedimento.<sup>2</sup>

Entretanto, sua eficácia é limitada. Os andrógenos, apesar de mais eficazes, devem ser utilizados com cautela na população pediátrica em decorrência de seus efeitos colaterais. A dose do danazol é de 10 mg/kg/dia, cinco a sete dias antes e três a cinco dias após o procedimento.<sup>2</sup>

Mesmo em vigência de terapia profilática, uma dose de medicação para tratamento de crise deve estar disponível, uma vez que o risco de angioedema após esses procedimentos não pode ser completamente eliminado.<sup>6</sup>

## Considerações finais

Nos últimos anos, houve um marcante progresso no conhecimento da genética e fisiopatologia do AEH, o que possibilitou tratamentos mais eficazes e seguros. Entretanto, apesar de a doença iniciar-se na criança, o AEH continua sendo uma doença desconhecida e subdiagnosticada pelos pediatras. O objetivo desta revisão foi aumentar a conscientização sobre AEH entre esses profissionais a fim de promover maior suspeição diagnóstica em crianças e, assim, melhorar a qualidade de vida dessa população.

## Conflitos de interesses

Régis A. Campos: palestrante Takeda; Solange O. R. Valle: palestrante Takeda, CSL Behring; Eliana Toledo: palestrante Takeda.

## Referências

1. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72:300-13.
2. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1:23-48.
3. Belbézier A, Bocquet A, Bouillet L. Idiopathic Angioedema: Current Challenges. *J Asthma Allergy*. 2020;13:137-44.
4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-16.
5. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382:1136-48.
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1575-96.
7. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, Ghannam A, Wagenaar-Bos IGA, Roem D, et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat*. 2020;41:38-57.
8. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, Rawat A, Singh S. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis*. 2019;7:75-83.
9. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:S145-56.
10. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119:267-74.

11. Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, Weller K, Church MK, Kreuz W, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:298-303.
12. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns. *Pediatrics*. 2016;137:e20152411.
13. Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, Fisker N, Jakobsen MA, Bygum A. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:55.
14. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:551-131.
15. Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karádi I, Visy B, Varga L. Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. *Acta Paediatr*. 2002;91:971-4.
16. Farkas H, Harmat G, Kaposi PN, Karádi I, Fekete B, Füst G, et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1225-30.
17. Pritzker HA, Levin TL, Weinberg G. Recurrent colocolic intussusception in a child with hereditary angioneurotic edema: reduction by air enema. *J Pediatr Surg*. 2004;39:1144-6.
18. Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, Assa'ad AH. Clinical features of pediatric hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:392-5.
19. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:692-7.
20. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:19.
21. Araújo-Simões J, Boanova AG, Constantino-Silva RN, Fragan NT, Pinto JA, Minafra F, et al. Hereditary angioedema with C1-INH deficiency in 96 Brazilian children. Abstracts of 11<sup>th</sup> C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Workshop. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:O13.
22. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55:935-42.
23. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LS, Ferriani MP, Castro FF, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1209-16.e8.
24. Grumach AS, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Bygum A, et al. Pediatricians diagnosed few patients with childhood-presented hereditary angioedema: Icatibant Outcome Survey findings. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1078-80.
25. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9:29.
26. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:484.e1-4.
27. Quintana EC, Attia MW. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema in a pediatric patient: a case report and discussion. *Pediatr Emerg Care*. 2001;17:438-40.
28. Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E, Bork K, Eberl W, Faßhauer M, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents - A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:974-89.
29. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007;149:513-6.
30. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods*. 2008;338:14-20.
31. Grumach AS, Cecon ME, Rutz R, Fertig A, Kirschfink M. Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol*. 2014;79:276-81.
32. Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, López-Trascasa M, Caballero T. Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol*. 2016;36:16-8.
33. Davis CA, Vallota EH, Forristal J. Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res*. 1979;13:1043-6.
34. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:901-11.
35. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:308-20.
36. Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Köhalmi KV, Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:692-8.
37. Farkas H, Köhalmi KV, Visy B, Veszeli N, Varga L. Clinical Characteristics and Safety of Plasma-Derived C1-Inhibitor Therapy in Children and Adolescents with Hereditary Angioedema-A Long-Term Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2379-83.
38. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1671-8.e2.
39. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020;75:2879-87.
40. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, et al. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33:136-41.



ARTIGO DE REVISÃO

**Tratamento dos pacientes com deficiência imunológica: medicamentoso, terapia gênica e transplante<sup>☆</sup>**

Gesmar Rodrigues Silva Segundo <sup>a,\*</sup>, Antonio Condino Neto <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Uberlândia, Departamento de Pediatria, Uberlândia, MG, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Imunologia, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 26 de setembro de 2020; aceito em 5 de outubro de 2020

**PALAVRAS-CHAVE**

Doenças da imunodeficiência primária;  
Terapia por imunoglobulina;  
Antibioticoterapia;  
Transplante de células-tronco hematopoiéticas;  
Terapia genética

**Resumo**

*Objetivos:* Fornecer uma visão geral sobre o tratamento medicamentoso, transplante e terapia gênica dos pacientes com imunodeficiências primárias.

*Fonte de dados:* Revisão não sistemática da literatura em língua inglesa realizada no PubMed.

*Síntese dos dados:* O tratamento dos pacientes com imunodeficiências primárias visa o controle de sua doença, especialmente o tratamento e a prevenção de infecções por meio de antibioticoprofilaxia e/ou terapia de reposição de imunoglobulinas. Em diversas doenças é possível o uso de medicamentos específicos à via afetada com controle do quadro, em especial nos processos autoimune ou autoinflamatório associados aos erros inatos da imunidade. Em algumas doenças o tratamento pode ser curativo, com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Mais recentemente, a terapia gênica tem ganhado novos horizontes por meio de novas tecnologias.

*Conclusões:* A terapia de reposição de imunoglobulinas continua sendo a principal arma terapêutica contra as imunodeficiências primárias. A medicina de precisão com medicamentos específicos para vias imunológicas alteradas já é uma realidade para vários defeitos imunes. Os avanços no manejo do TCTH e a terapia gênica têm ampliado a capacidade de tratamentos curativos para os pacientes com imunodeficiências primárias.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

As imunodeficiências primárias (IDP), recentemente denominadas de erros inatos da imunidade (EII), constituem um grupo crescente de mais de 400 doenças, em sua maioria de origem mono-

gênica, associadas a variações patogênicas de mais de 430 genes já descritos. Pacientes com EII apresentam um largo espectro de manifestações clínicas, desde indivíduos pouco sintomáticos diagnosticados tardiamente até aqueles com sintomas graves com risco de morte importante já nos primeiros meses de vida.<sup>1</sup>

A maioria dos EII leva a alterações das vias imunológicas essenciais, resultando em suscetibilidade aumentada a patógenos comuns e oportunistas; entretanto, em outros casos essas

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.005>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Segundo GR, Condino Neto A. Treatment of patients with immunodeficiency: Medication, gene therapy, and transplantation. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):17-23.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [gesmar@famed.ufu.br](mailto:gesmar@famed.ufu.br) (G.R.Segundo).



alterações do sistema imunológico levam a maior suscetibilidade a um único microrganismo ou um grupo restrito de patógenos.<sup>2</sup> Além das infecções, as IDP podem cursar com alterações da regulação do sistema imunológico, predispondo o paciente a doenças autoimunes, autoinflamatórias ou alergias graves, que podem se desenvolver como complicações no decorrer da vida, ou mesmo em um grupo de EII, serem as principais manifestações clínicas.<sup>3,4</sup>

Assim, o cuidado e o tratamento dos pacientes com EII diferem de acordo com o resultado do defeito da via imunológica afetada e da gravidade de cada caso. Portanto, o diagnóstico preciso do paciente é fundamental para o tratamento adequado do mesmo, incluindo os cuidados gerais, farmacoterapias de amplo espectro ou específicas, como o uso de biológicos e, ainda, a adoção de terapias curativas, como o transplante de medula óssea e a terapia gênica.<sup>5</sup> O objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral sobre o manejo de pacientes com EII.

## Antibioticoterapia

As infecções são o modo de apresentação mais comum nos pacientes com EII e dependem do tipo de defeito imunológico presente. O tratamento de infecções em pacientes com EII é complexo, necessitando de uso por períodos prolongados e muitas vezes de largo espectro. Por ser mais suscetível a agentes não usuais, deve ser realizado um esforço maior para a identificação exata dos patógenos, inclusive com cultura dos tecidos afetados e técnicas moleculares de identificação do patógeno.<sup>6</sup>

O uso de antibioticoterapia profilática é bastante difundido no manejo de pacientes com IDP, com vistas à redução da frequência e da gravidade de infecções, principalmente sinopulmonares causadas por bactérias comuns; em algumas IDPs com suscetibilidades mais específicas, terapia profilática antiviral e/ou antifúngicas podem ser necessárias.<sup>7</sup> A maioria dos médicos cuidadores de pacientes com EII relatou o uso de antimicrobianos profiláticos em pelo menos alguns de seus pacientes.<sup>8</sup> Entretanto, existem poucas evidências cientificamente embasadas para o uso de profilaxia antibiótica em IDPs, exceto para doença granulomatosa crônica (DGC) e imunodeficiência combinada grave (SCID).<sup>9-11</sup> Recentemente, o uso de azitromicina profilática em pacientes com defeitos de anticorpos (imunodeficiência comum variável (CIVD) e agamaglobulinemia) em reposição de imunoglobulinas demonstrou redução no número de exacerbações anuais, uso de antibióticos para tratamento e risco de internação.<sup>12</sup>

Além desses quadros de IDP, a profilaxia antibiótica isolada é frequentemente oferecida a pacientes com hipogamaglobulinemia leve, deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) ou deficiência de subclasses de IgG, que não estejam recebendo imunoglobulina, apesar da falta de evidências que apoiem o uso de antibióticos nessa população. Nesses casos, os medicamentos são utilizados em certas épocas do ano (especialmente no inverno) ou continuamente, dependendo da análise individual de cada caso. É importante a monitorização cuidadosa dos efeitos adversos e das taxas de infecções desses pacientes.<sup>13</sup>

A [tabela 1](#) traz diversos esquemas de antibioticoprofilaxia atualmente em uso no tratamento de pacientes com EII, agrupados de um modo muito conveniente em uma revisão não sis-

temática, e então traduzido e adaptado para nosso contexto. Como não existe uma padronização ou consenso formal, os agentes e as doses mostrados na tabela são os mais comumente usados; entretanto, outros regimes são utilizados em diferentes centros e também podem ser apropriados.<sup>14</sup>

## Terapia de reposição de imunoglobulinas

Cerca de 50% a 75% dos pacientes com EII requerem reposição de imunoglobulinas, porque a produção de anticorpos é ausente ou inadequada. Por outro lado, com os avanços no tratamento de linfomas, leucemias e outras formas de câncer, o número de casos de imunodeficiência secundária que afetam a produção de anticorpos é crescente e deve ser lembrado. No Brasil, atualmente dispomos de produtos para aplicação intravenosa (IV) ou subcutânea (SC). Abordaremos as principais indicações e o comparativo entre as formas IC e SC.

Com relação ao benefício terapêutico, as indicações de terapia de reposição de imunoglobulinas podem ser classificadas em:

- Benefício comprovado

Defeitos do sistema imunológico que afetam as células B  
Hipogamaglobulinemia e produção ineficiente de anticorpos

- Benefício provável

Imunoglobulinas com níveis aparentemente normais, mas com defeito qualitativo na produção específica de anticorpos

- Sem benefício/contraindicada

Deficiência seletiva de IgA

Deficiência de IgG4

De maneira prática, pode ser seguida a recomendação da Sociedade Europeia de Imunodeficiência (ESID) para indicação de reposição de imunoglobulinas:<sup>15</sup>

1) IgG < 200 mg/dL: todos os pacientes

2) IgG 200-500 mg/dL: associada a infecções de repetição

3) IgG > 500 mg/dL: deficiência de anticorpos específica associada a infecções graves ou de repetição

As principais imunodeficiências que requerem reposição de imunoglobulinas são:

- Agamaglobulinemia:

Refere-se a um defeito na ontogenia dos linfócitos B, os quais se tornam ausentes e, portanto, não há a produção de anticorpos. Esse grupo de doenças pode ser detectado na triagem neonatal pelo teste KRECS e, posteriormente, confirmada pela imunofenotipagem completa de linfócitos

- Hipogamaglobulinemia

Nesse caso, ocorre redução da produção de anticorpos e queda na concentração sérica de imunoglobulinas.<sup>16</sup> O exemplo clássico desse grupo de doenças é a imunodeficiência comum variável, que pode ser resultado de diversas alterações genéticas.

- Síndrome de hiper-IgM

Essas doenças são caracterizadas por níveis reduzidos de IgA e IgG e níveis normais ou elevados de IgM. O número de linfócitos B costuma ser normal, mas os pacientes apresentam quadro clínico de infecções de repetição semelhante aos casos de agamaglobulinemia ou imunodeficiência combinada.<sup>17</sup>

• Deficiência de anticorpos com níveis normais de imunoglobulinas

Deficiência de resposta a antígenos polissacarídeos associada a infecções graves com risco de sequelas.<sup>2,18</sup>

**Tabela 1** Exemplos de esquemas de antibioticoprofilaxia usados em pacientes com imunodeficiência

Intenção de prevenção	Regime preferencial	Regime alternativo
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	<b>Sulfametoxazol-trimetoprima (SXT-TMP):</b> . Lactentes > 4 semanas de idade e crianças: 5 mg/kg/dia divididos em duas doses 3x/semana (Baseado na TMP, máximo 160 mg/dia) . Adultos e adolescentes com função renal normal: baseado na TMP 80 mg/diário ou 160 mg diário ou 160 mg 3x/semana	<b>Dapsone:</b> . Lactentes e crianças: 2 mg/kg/dia diário 1x/dia (máximo: 100 mg/dia) . Adultos: 100 mg 1x/dia ou 50 mg 2x/dia  <b>Pentamidina:</b> . Crianças < 5 anos: 9 mg/kg (máximo: 300 mg/dose) inalação por nebulização a cada quatro semanas . Crianças > 5 anos, adolescentes e adultos: 300 mg inalação por nebulização a cada quatro semanas
<i>Staphylococcus spp.</i> , Gram negativos spp.	<b>SXT-TMP</b> . Lactentes > 4 semanas de idade e crianças: 5 mg/kg/dia divididos em duas doses diário (Baseado na TMP, máximo 160 mg/dia) . Adultos e adolescentes: baseado na TMP 160 mg diário	<b>Amoxicilina:*</b> . Crianças: 10 a 20 mg/kg por dia em dose única ou divididas em 2x (máximo: 875 mg/dia) . Adolescentes e adultos: 875 mg  <b>Ciprofloxacino:##</b> . Crianças: 10 mg/kg/dose 2x/dia (máximo: 500 mg) . Adultos: 500 mg  <b>Amoxicilina e clavulanato:*</b> . Crianças: 20 mg/kg por dia em dose única ou dividido em 2x (máximo: 875 mg/dia baseado na amoxicilina) . Adolescentes e adultos: 875 mg (baseado na amoxicilina)
<i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>	<b>Azitromicina</b> . Crianças: 5 a 10 mg/kg/dose oral 3x/semana (máximo: 250 mg)  . Adolescentes e adultos: 250 mg oral 3x/semana	
Micobacteriose atípica	<b>Azitromicina</b> . Crianças: 20 mg/kg/dose oral 1x/semana (dose máxima de 1.200 mg/semana; pode ser dado até 600 mg 2x/semana se causar náuseas em doses altas) . Adolescentes e adultos: 1.200 mg 1x/semana (ou 600 2x/semana se náuseas)	
<i>Aspergillus spp</i>	<b>Itraconazol:</b> . Crianças: 5 mg/kg/dia oral (máximo: 200 mg) . Adolescentes e adultos: 200 mg oral diário	<b>Voriconazol:</b> . ≤ 50 kg: 8 mg/kg/dose oral 2x/dia (máximo por dose: 350 mg) . > 50 kg: 4 mg/kg/dose oral 2x/dia (máximo por dose: 200 mg)
<i>Candida spp</i>	<b>Fluconazol:</b> . Crianças: 6 mg/kg oral diário (máximo: 400 mg) . Adolescentes e adultos: 400 mg oral diário	
HSV/VZV	<b>Aciclovir:</b> . Crianças < 40 kg: 600 mg/m/dose oral, 4x/dia . Crianças > 40 kg: 800 mg oral, 4x/dia . Adultos: 800 mg oral, 2x/dia	

Tabela 1 (continuação)

Intenção de prevenção	Regime preferencial	Regime alternativo
<b>CMV</b>	<b>Valganciclovir:</b> . Crianças 1 mês a 16 anos: dose oral (mg) = 7 × superfície de área corporal × clearance de creatinina . Adolescentes ≥ 17 anos e adultos com função renal normal: 900 mg oral 1x/dia	

CMV, citomegalovírus; HSV, herpes simplex vírus; spp., espécies; VZV, varicela zoster vírus.

\* Sem preferência, varia de acordo com o perfil de sensibilidade local.

# Considerar sempre os riscos de eventos adversos musculoesqueléticos em crianças.

^ Requer monitorização dos níveis da substância.

Adaptado de Bundy et al.<sup>14</sup>

Tabela 2 Exemplos de medicamentos usados no tratamento de pacientes com imunodeficiências primárias

Medicamento	Atuação	Uso em imunodeficiência
Abatacepte	CTLA4-IgG (age como o molécula CTLA4)	Haploinsuficiência de CTLA-4, deficiência de LRBA
Adalimumabe Etanercepte Infliximabe	Anti-TNF alfa	Vasculopatia associada a STING de início infantil, síndrome CANDLE, síndrome de POMP, síndrome PAPA, síndrome Blau
Anankira Canakimumabe Rilonacepte	Anti-IL-1	Febre periódica associada com criopirina, síndrome da hiper-IgD, deficiência do antagonista do receptor de IL-1
Baricitinibe Ruxolitinibe	Inibidores de JAK	STAT3-GOF, STAT1-GOF, síndrome CANDLE
Leniolisibe	Inibidor seletivo PI3K-delta	Síndrome de ativação PIK3-delta
Rituximabe	Anticorpo monoclonal anti-CD20	Citopenias autoimunes (comuns em IDCV e ALPS), GLILD (doença pulmonar intersticial granulocítica e linfocítica)
Sirolimus	Inibidor de mTOR	NLCR4-GOF, síndrome de POMP, haploinsuficiência de CTLA-4, deficiência de LRBA, síndrome de ativação PIK3-delta
Tocilizumabe	Anti-IL-6	STAT3-GOF

Adaptado de Bundy et al.<sup>14</sup>

Pacientes com síndrome de hiper-IgE geralmente apresentam concentrações normais de imunoglobulinas, mas alguns têm deficiência de produção de anticorpos após imunização.<sup>19</sup> Na síndrome de Wiskott-Aldrich também há prejuízo na produção de anticorpo a antígenos proteicos e polissacarídeos, e a reposição de imunoglobulinas auxilia na redução dos quadros infecciosos até a realização do transplante.<sup>20,21</sup> Nos casos de ataxia-telangiectasia, uma parcela significativa dos pacientes apresenta infecção de repetição e alteração da imunidade celular e humoral.<sup>22</sup>

Não há indicação de reposição de imunoglobulinas em pacientes com deficiência seletiva de IgA, a não ser que exista associação com deficiência de subclasses de IgG ou defeito qualitativo na produção de anticorpos.<sup>23</sup> Deve-se lembrar também da reposição de imunoglobulinas em caso

de câncer, linfoma, leucemias e uso de medicamentos imunossupressores.<sup>24</sup>

A infusão IV de imunoglobulinas é feita a cada 3-4 semanas na dose inicial de 400-600 mg/kg, de modo que o nível de IgG fique maior que 500 mg/dL em pacientes com agamaglobulinemia, havendo redução das infecções.<sup>25,26</sup> Doses mais elevadas, por volta de 800 mg/kg, auxiliam no controle de problemas pulmonares e são recomendadas para pacientes com doença pulmonar crônica e/ou sinusite crônica.<sup>2,27-29</sup> A infusão de imunoglobulinas por via SC pode ser feita em intervalos semanais, quinzenais ou mensais, dependendo da formulação. No Brasil, temos formulações a 10%, 20% ou 10% vinculada à infusão prévia de hialuronidase. O regime de doses é semelhante e segue o equivalente a 100-150 mg/kg por semana.<sup>24</sup>



**Tabela 3** Indicações para transplante de células tronco-hematopoéticas (TCTH) nas imunodeficiências primárias

Tipo de imunodeficiência primária	Indicações
SCID	Necessário para a sobrevivência em todos os pacientes
Leaky-SCID	Necessário para a sobrevivência livre de infecções graves em quase todos os pacientes
Imunodeficiências combinadas	Potencialmente indicado, dependendo da gravidade do fenótipo e da presença de doador adequado. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> <li>. Defeitos dos canais de cálcio/magnésio</li> <li>. Deficiência de CD40 ligante</li> <li>. Deficiência de DOCK8</li> <li>. Defeitos do MHC</li> <li>. Deficiência de PNP</li> </ul>
Síndromes com imunodeficiências combinadas	Potencialmente indicadas baseado nas manifestações específicas dos pacientes e na sobrevida prevista. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> <li>. Hipoplasia cartilagem-cabelo</li> <li>. Deficiência de NEMO</li> <li>. Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> </ul>
Defeitos predominante de anticorpos	Geralmente não indicados para pacientes que a reposição por infusões de IgG conferem proteção a infecções. Exceções podem compreender pacientes com imunodeficiência comum variável que manifestam sintomas graves, incluindo desregulação imune
Doenças de desregulação imune	Indicada para muitos pacientes onde a doença leva a risco de morte. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> <li>. Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar</li> <li>. Doença linfoproliferativa ligada ao X</li> <li>. IPEX</li> </ul>
Defeitos de fagócitos	Indicado para a maioria dos pacientes. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> <li>. Doença granulomatosa crônica</li> <li>. Deficiência de adesão leucocitária</li> <li>. Neutropenia congênita grave</li> </ul>
Defeitos da imunidade inata	Potencialmente indicada para algumas doenças apesar da experiência limitada. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> <li>. Deficiência do receptor de interferon-gama 1</li> <li>. Perda de função de STAT1</li> </ul>
Doenças autoinflamatórias	Geralmente não indicado para pacientes nessa categoria, experiência muito limitada
Deficiências de complemento	Não indicado na maioria dos defeitos de complemento, pois a maioria dos fatores são produzidos no fígado. TCTH é uma opção potencial na deficiência de C1q

*DOCK8*, dedicator of cytokinesis 8; *IPEX*, imunodisregulação, poliendocrinopatias e enteropatia ligada ao X; *MHC*, major histocompatibility complex; *NEMO*, nuclear factor (NF)-kappa-B essential modifier; *SCID*, imunodeficiência combinada grave; *STAT1*, signal transducer and activator of transcription 1.

Adaptado de Bundy et al.<sup>14</sup>

O monitoramento dos níveis de IgG devem ser feito em intervalos de três meses até o máximo de seis meses na dependência dos quadros infecciosos. Após a sexta infusão, é alcançado um valor estável e a dose e o intervalo devem ser ajustados de modo a se obter o melhor resultado clínico.<sup>16,24</sup>

A maioria dos efeitos adversos relacionados à infusão IV de imunoglobulinas está relacionada à velocidade de infusão. Pacientes que nunca receberam essa medicação ou aqueles que estão infectados apresentam maior risco de efeitos adversos. Esses efeitos estão em parte relacionados à formação de complexos antígeno-anticorpo e podem ser reduzidos se o paciente estiver afebril e tratando a infecção.<sup>16,24</sup> Outro fator de risco é a troca frequente de marca de imunoglobulina, fato comum em nosso meio.<sup>30</sup> Os efeitos adversos durante a infusão mimetizam quadros infecciosos. Dentre os sintomas observam-se tremores, artralgias/mialgias, febre e cefaleia. A boa hidratação do paciente e a redução da velocidade de infusão são medidas eficazes na prevenção de eventos adversos. Com relação à infusão SC, uma fração dos casos apresen-

ta efeitos irritativos locais, que tendem a desaparecer ao longo do tempo.<sup>24</sup>

## Medicamentos

Na última década, o grande avanço no conhecimento da genética e do entendimento sobre a fisiopatologia das imunodeficiências primárias, de como alterações em determinadas moléculas geram alterações em vias importantes do sistema imunológico, abriu também uma janela de oportunidades para tratamentos de maior precisão para esses pacientes. Também nessa última década, esse maior entendimento do funcionamento do sistema imunológico tornou possível o maior entendimento das alterações de sua regulação e do impacto para os pacientes, que muitas vezes não se encaixavam como uma IDP clássica, nem tampouco como uma doença autoimune clássica. Atualmente, esses pacientes são incluídos em um grupo crescente de alterações conhecidas como desregulação imune e, assim, novas oportunidades de tratamento também têm sido encontradas para esses pacientes.<sup>1</sup>

Desse modo, temos a cada dia novos medicamentos, em especial imunobiológicos de precisão sendo testados e aprovados para os pacientes com EII. E com o conhecimento imunológico, outras substâncias têm sido revisitadas e algumas aproveitadas para defeitos mais específicos do sistema imunológico, como diversos imunossuppressores nas desregulações imunológicas. Por se tratarem de um grande número de doenças e medicamentos extremamente específicos para uma ou outra IDP, optamos descrever apenas os de uso principal na [Tabela 2](#).

## Transplante de células hematopoiéticas

A maioria das imunodeficiências primárias ocorre por defeitos genéticos intrínsecos às células hematopoiéticas e, portanto, a substituição dessas células alteradas por células-tronco hematopoiéticas de doadores saudáveis, mais conhecido como transplante de medula óssea, é uma abordagem terapêutica bastante racional.<sup>31</sup> Os primeiros TCTH em pacientes com IDP ocorreram há mais de 50 anos em pacientes com SCID e síndrome de Wiskott-Aldrich.<sup>32,33</sup> A abordagem em relação ao TCTH e o risco geral mudaram substancialmente nas últimas duas décadas, com mais fontes de doadores em potencial, maior direcionamento de regimes de quimioterapia preparativa e melhores cuidados de suporte.<sup>34,35</sup>

A decisão sobre a indicação e o momento correto da indicação de um TCTH para um paciente com diagnóstico de uma IDP deve sempre considerar cuidadosamente os riscos de TCTH contra os riscos de evolução futura da doença, e devem ser individualizadas não apenas com base no IDP específico, mas também nas características de cada paciente.<sup>31</sup> Em especial, os pacientes com SCID representam uma emergência médica, pois são altamente suscetíveis a infecções com risco de vida; nesses pacientes, o TCTH fornece um tratamento curativo.<sup>34,35</sup> A [Tabela 3](#) dá uma visão geral das indicações de TCTH nos diferentes grupos de IDP.

## Terapia gênica

A terapia gênica consiste na modificação genética de células-tronco hematopoiéticas autólogas do indivíduo com um vetor contendo o produto do gene corrigido, procedimento realizado em laboratório e, posteriormente, administrado ao paciente como um transplante autólogo de medula óssea. A grande vantagem desse procedimento é não haver a necessidade do encontro de doadores compatíveis, o que reduz o tempo de procura e a chance de reação enxerto *versus* hospedeiro. Entretanto, os ensaios iniciais com vetores retrovirais foram complicados com casos de leucemia e mielodisplasia usando vetores retrovirais.<sup>36,37</sup> Atualmente, o uso de vetores lentivirais tem se demonstrado mais seguro, e ensaios com SCID por deficiência de ADA, SCID ligado ao X, WAS e DCG tem demonstrado boa reconstituição imunológica na fase I sem incidência de mielodisplasia/leucemia relatada.<sup>38-40</sup>

## Conclusões

A ampliação do conhecimento genético e da fisiopatologia das IDP tem aumentado o arsenal terapêutico no tratamento desses pacientes. A terapia de reposição de imunoglobulinas continua

sendo a principal arma terapêutica, pois a maioria dos pacientes com EII apresenta alterações na quantidade ou qualidade dos anticorpos. A medicina de precisão já é uma realidade para muitos pacientes com EII em vias específicas, as quais podem ser tratadas com medicações-alvo daquelas vias. As melhorias no manejo do TCTH têm possibilitado o transplante de cada vez mais pacientes com IDP, oferecendo uma terapia curativa. Nos últimos anos, a terapia gênica tem apresentado êxito e se tornado uma esperança para o futuro dos pacientes com IDPs. Apesar de todo esse avanço, precisamos sempre lembrar que o diagnóstico é o primeiro passo para o tratamento e deve ser lembrado junto aos pediatras, que são os responsáveis pela suspeita inicial dos quadros de IDP.

## Financiamento

GRSS: Programa CHILDREN da Fundação Jeffrey Modell; ACN: Programa CHILDREN da Fundação Jeffrey Modell, CNPQ, FAPESP.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40:24-64.
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1186-205.
3. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1089-100.
4. Giardino G, Gallo V, Prencipe R, Gaudino G, Romano R, De Cataldis M, et al. Unbalanced immune system: immunodeficiencies and autoimmunity. *Front Pediatr*. 2016;4:107.
5. Marciano BE, Holland SM. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol*. 2017;8:937.
6. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al.; Editorial board for working party on principles of care at IPOPI. Primary immune deficiencies - principles of care. *Front Immunol*. 2014 15;5:627.
7. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:525-30.
8. Yong PL, Boyle J, Ballou M, Boyle M, Berger M, Blessing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol*. 2010;135:255-63.
9. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Kozi-ol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2416-22.
10. Hoernes M, Seger R, Reichenbach J. Modern management of primary B-cell immunodeficiencies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:758-69.

11. Ballow M, Paris K, de la Morena M. Should antibiotic prophylaxis be routinely used in patients with antibody-mediated primary immunodeficiency? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:421-6.
12. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:584-93.
13. Herrod HG. Management of the patient with IgG subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy.* 1993;70:3-8.
14. Bundy V, Barbieri K, Keller M. Primary Immunodeficiency: overview of management. 2020 Uptodate. [Acessado em 26 set. 2020]. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/primary-immunodeficiency-overview-of-management>>.
15. Fasth A. European Society for Immune Deficiency. Budapest, Hungary, October; 2006.
16. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, 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;117:525-53.
17. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:373-84.
18. Paris K, Sorensen RU. Assessment and clinical interpretation of polysaccharide antibody responses. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:462-4.
19. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:153-8.
20. Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo L, Etzioni A, Casanova JL; PAGID; ESID. An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Immunol.* 2003;109:272-7.
21. Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child.* 1996;75:436-9.
22. Nowak-Węgrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr.* 2004;144:505-11.
23. Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol.* 1987;7:8-15.
24. Goudouris ES, Rego Silva AM, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15:1-16.
25. Nelson RP Jr, Ballow M. 26. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:5720-43.
26. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet.* 1987;1:1075-7.
27. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, 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;3:1325-33.
28. Gelfand EW, Reid B, Roifman CM. Intravenous immune serum globulin replacement in hypogammaglobulinemia. A comparison of high- versus low-dose therapy. *Monogr Allergy.* 1988;23:177-86.
29. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med.* 2001;135:165-74.
30. Berger M, Pinciari PJ; Flebogamma 5% Investigators. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Flebogamma 5% [immune globulin intravenous (human)] for replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2004;24:389-96.
31. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr.* 2019;7:295.
32. Bach F, Albertini R, Joo P, Anderson J, Bortin M. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet.* 1968;292:1364-6.
33. Gatti R, Meuwissen H, Allen H, Hong R, Good R. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968;292:1366-9.
34. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood.* 2017;130:2718-27.
35. Gennery AR, Slatte MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:602-10.
36. Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, Witzel M, Schwarzer A, Rothe M, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome-long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med.* 2014;6:227ra33.
37. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, Picard C, Wang GP, Berry CC, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2010;363:355-64.
38. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Cicalese MP, Baricordi C, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science.* 2013;341:1233151.
39. Mamcarz E, Zhou S, Lockey T, Abdelsamed H, Cross SJ, Kang G, et al. Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1. *N Engl J Med.* 2019;380:1525-34.
40. Shaw KL, Garabedian E, Mishra S, Barman P, Davila A, Carbonaro D, et al. Clinical efficacy of gene-modified stem cells in adenosine deaminase-deficient immunodeficiency. *J Clin Invest.* 2017;127:1689-99.





## ARTIGO DE REVISÃO

# Imunodeficiências: manifestações não infecciosas<sup>☆</sup>

Ekaterini Simões Goudouris 

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 2 de outubro de 2020; aceito em 7 de outubro de 2020

### PALAVRAS CHAVE

Imunodeficiências;  
Erros inatos da  
imunidade;  
Autoimunidade;  
Autoinflamação;  
Alergia;  
Câncer

### Resumo

**Objetivos:** As imunodeficiências clássicas são caracterizadas principalmente por quadros infecciosos. Nos últimos anos, têm sido descritas manifestações relacionadas a alergia, inflamação, autoimunidade, com linfoproliferação e malignidades relacionadas a esse grupo de doenças. O texto pretende fazer uma atualização sobre as manifestações não infecciosas dos defeitos primários do sistema imune.

**Fonte dos dados:** Realizadas buscas no PubMed por artigos de revisão dos últimos cinco anos, em inglês, francês ou espanhol, utilizando os termos “allergy”, “inflammation”, “autoimmunity”, “lymphoproliferation”, “cancer” AND “immunodeficiency” or “primary immunodeficiency” or “inborn errors of immunity” NOT “HIV”.

**Síntese dos dados:** Manifestações não infecciosas caracterizam os defeitos primários nos quais há desregulação do sistema imunológico. As manifestações de autoimunidade mais comuns nesse grupo de doenças são as citopenias autoimunes. Processos inflamatórios exacerbados, linfoproliferação benigna e propensão à malignidade do sistema linforreticular estão relacionadas a várias doenças deste grupo. Manifestações graves de atopia ou alergia alimentar caracterizam algumas imunodeficiências. Desordens da imunidade inata, denominadas autoinflamatórias, são caracterizadas por processo inflamatório asséptico na ausência de autoimunidade, com febre e manifestações recorrentes em diferentes órgãos.

**Conclusões:** Não apenas quadros infecciosos devem levantar a suspeita de imunodeficiências, mas também manifestações de alergia, de inflamação, de autoimunidade, linfoproliferação ou câncer, principalmente se recorrentes, associadas entre si, acometendo pacientes de baixa faixa etária, em quadros graves e/ou de difícil tratamento.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.004>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Goudouris ES. Imunodeficiências: non-infectious manifestations. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):24-33.

E-mail: [gesmar@famed.ufu.br](mailto:gesmar@famed.ufu.br)

## Introdução

Às doenças nas quais há defeitos primários no sistema imune damos o nome de imunodeficiências primárias (IDP). Elas são caracterizadas principalmente por infecções repetidas, graves, de difícil tratamento, que preconizam o uso de antibioticoterapia venosa e/ou com manifestações atípicas, causadas por agentes microbianos comuns ou oportunistas, diversificados ou sempre de um mesmo tipo.<sup>1</sup> Essas são as imunodeficiências clássicas.<sup>2</sup>

No entanto, vem crescendo o número de doenças nas quais existe um defeito primário do sistema imune, caracterizadas mais por desregulação do que por deficiência deste, denominadas desordens primárias da regulação do sistema imune (*primary immune regulatory disorders* - PIRD).<sup>2</sup> Nessas desordens, são descritas manifestações relacionadas a quadros de alergia, de inflamação, de autoimunidade, com linfoproliferação ou malignidades, que podem estar associadas a pelo menos 129 doenças distribuídas pelas 10 tabelas da classificação de imunodeficiências.<sup>1</sup> Assim, foi proposta a mudança para o termo

**Tabela 1** Manifestações de alergia e manifestações associadas em diferentes erros inatos da imunidade

Manifestações de alergia	Manifestações associadas	Erros inatos da imunidade (nome/gene)
IgE elevada e eosinofilia	Infecções bacterianas cutâneas e pulmonares (com pneumatoceles); candidíase mucocutânea crônica; resposta inflamatória alterada (abscessos frios); anormalidades do tecido conjuntivo (hipermotilidade, escoliose, retenção de dentes primários, fraturas, fâcies típica, aneurismas); dermatite eczematosa não flexural, exantema no período neonatal	Defeito de STAT3 - S. de Hiper IgE AD <sup>a</sup> (S. de Job)  Defeitos da via do STAT3 - SNF341, IL6ST, IL6R
Atopia (dermatite atópica, asma)/alergia alimentar/anafilaxia	Desregulação imune, aumento de IgE e eosinofilia, infecções virais em pele, imunodeficiência combinada (não grave)  Aumento de IgE e eosinofilia; escoliose; infecções bacterianas pulmonares e de pele; mioclonia e atraso cognitivo; linfopenia	Actinopatias: S. Wiskott-Aldrich e defeito em WIP <sup>b</sup> (plaquetopenia com plaquetas pequenas); defeitos em DOCK8, ARPC1B, CARMIL2  Defeitos em CARD9, CARD11, CARD14, MALT1 Defeito de PGM3
Dermatite atópica grave e/ou eritrodermia/ictiose	Desregulação imune (enteropatia); infecções bacterianas/virais; baixa estatura	STAT5b PF <sup>c</sup>
	Eosinofilia importante; crescimento prejudicado	JAK1 GF <sup>d</sup>
Urticária e anafilaxia	Eosinofilia; linfoproliferação (hepatoesplenomegalia linfadenopatia); imunodeficiência combinada grave	S. Omenn
	Defeitos de barreira, com ictiose importante, aumento de IgE e eosinofilia, cabelo em bambu, aumento gasto metabólico	S. Comel-Netherton (SPINK5)
	Dermatite com úlceras cutâneas, IgE aumentada, infecções bacterianas de pele e pulmonares, hepatoesplenomegalia	Deficiência de prolidase
Urticária e anafilaxia	Urticaria neonatal, eosinofilia muito importante, alteração crescimento	STAT5b GF <sup>d</sup>
	Urticas, eritema e prurido, anafilaxia, precoces e graves	PLAID <sup>e</sup> (frio por evaporação; PLCG2 GFd) Urticária vibratória familiar (ADGRE2)  Triptasemia-alfa hereditária (TPSAB1)

<sup>a</sup> Autossômico dominante.

<sup>b</sup> WAS *Interacting Protein*.

<sup>c</sup> Perda de função.

<sup>d</sup> Ganho de função.

<sup>e</sup> PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation.

Fontes: Milner, 2020.<sup>9,10</sup>

**Tabela 2** Erros inatos da imunidade e manifestações autoimunes e inflamatórias mais comumente relacionadas

Erros inatos da imunidade	Doenças autoimunes/inflamatórias associadas
Agamaglobulinemia ligada ao X	Artrite idiopática juvenil, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, citopenias autoimunes
Imunodeficiência comum variável	Artrite idiopática juvenil, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, citopenias autoimunes, anemia perniciosa, doença celíaca, lúpus eritematoso sistêmico, Sjögren, vitiligo
Deficiência seletiva de IgA	Artrite idiopática juvenil, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, citopenias autoimunes, doença celíaca, lúpus eritematoso sistêmico, Sjögren, vitiligo
Síndrome de hiper-IgM	Anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica imune, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, lúpus discoide
Síndrome de hiper-IgE	Lúpus eritematoso sistêmico, penfigoide bolhoso, artrite reumatoide, púrpura trombocitopênica imune, dermatomiosite juvenil
Síndrome de Omenn	Tireoidite de Hashimoto, doença inflamatória intestinal, púrpura trombocitopênica imune
Síndrome DiGeorge	Púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, doença inflamatória intestinal, uveíte, artrite idiopática juvenil
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Neutropenia imune, púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, doença inflamatória intestinal
Ataxia telangiectasia	Anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica imune, tireoidite de Hashimoto, artrite idiopática juvenil
APECED*	Hipoparatiroidismo autoimune, hepatite autoimune, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, colangite primária, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, vitiligo, psoríase
IPEX**	Enteropatia autoimune, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, citopenias autoimunes, tireoidite de Hashimoto, eczema
Deficiência de LRBA ou CTLA4	Citopenias autoimunes, tireoidite de Hashimoto, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil
ALPS***	Púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil
Doença granulomatosa crônica	Lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, púrpura trombocitopênica imune, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, artrite idiopática juvenil, artrite reumatoide,
Defeitos do sistema do complemento	Lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil

\**Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*.

\*\**Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked*.

\*\*\**Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*.

Adaptado de Amaya-Urbe et al., 2019.<sup>13</sup>

erros inatos de imunidade (EII), a fim de designar esse grupo tão heterogêneo composto por 416 doenças.<sup>1,3</sup>

## Objetivos

Nosso objetivo foi produzir uma atualização sobre as manifestações não infecciosas dos EII.

## Fonte dos dados

Realizamos buscas no Pubmed por artigos de revisão, dos últimos cinco anos, em inglês, francês ou espanhol, utilizando os seguintes termos: “allergy”, “inflammation”, “autoimmunity”, “lymphoproliferation”, “cancer” AND “immunodeficiency” or

“primary immunodeficiency” or “inborn errors of immunity” NOT “HIV”.

## Resultados

Publicações diversas têm demonstrado que manifestações não infecciosas de EII são comuns. Um estudo realizado na Eslovênia identificou manifestações não infecciosas e não malignas em 29% dos pacientes com diagnóstico de EII: 22% autoimunidade, 12% linfoproliferação, 5% autoinflamação e 4% alergia.<sup>4</sup> Pouco depois, Fisher et al.<sup>5</sup> publicaram dados sobre o registro francês de EII, e encontraram uma ou mais complicações autoimunes ou inflamatórias em 26,2% dos pacientes; as mais frequentes foram citopenias autoimunes (31,4%) e manifestações gastrintestinais (24,4%). Estudo com grande número de casos



do registro da rede de imunodeficiências dos Estados Unidos (EUA - USIDNET) mostrou um risco relativo aumentado de 1,42 para câncer em pacientes com EII em comparação com a população geral da mesma faixa etária, com risco relativo aumentado de 1,91 em homens e risco semelhante à população geral em mulheres.<sup>6</sup> Malignidades foram encontradas em 8,7% dos pacientes com imunodeficiência comum variável.<sup>7</sup>

Manifestações não infecciosas podem surgir em pacientes com diagnóstico já confirmado de um EII ou podem ser as primeiras manifestações da doença, instigando a investigação diagnóstica.<sup>8</sup> Vamos apresentá-las em separado, a seguir.

## Alergia

Nos EII, as manifestações alérgicas acontecem mais comumente em associação com manifestações infecciosas, de autoimunidade ou outras.<sup>9</sup> No entanto, também podem ocorrer isoladamente - recebem, então, a denominação de distúrbios alérgicos primários, manifestando-se como urticária, alergia alimentar, asma, dermatite atópica ou mesmo somente eosinofilia e aumento de IgE sérica.<sup>10</sup> Podem ser manifestações de alergia verdadeiras ou apenas refletir ativação de mecanismos Th2 decorrentes de diferentes defeitos em vias do sistema imune. No geral, são manifestações mais graves do que em indivíduos sem um EII, mas costumam ser clinicamente semelhantes.<sup>10</sup>

Na **tabela 1**, apresentamos manifestações de alergia e manifestações associadas em diferentes EII.

Dados que podem nos fazer suspeitar de uma desordem alérgica primária na ausência de outras manifestações associadas, como infecções ou autoimunidade, são: início muito precoce; manifestações alérgicas de maior gravidade e/ou atípicas e/ou associadas entre si; história familiar de autoimunidade e/ou infecções repetidas, mesmo na ausência de alergia; presença de características como atraso global do desenvolvimento, comprometimento cognitivo, hipermotilidade articular, escoliose e outros.<sup>9,10</sup>

## Autoimunidade

Aproximadamente 25% dos pacientes com diagnóstico de algum EII apresentam uma ou mais manifestações de autoimunidade ou inflamação.<sup>5</sup> Na verdade, manifestações de autoimunidade podem surgir em praticamente todos os EII; entretanto, são mais comuns em pacientes com diagnóstico de imunodeficiência comum variável e em indivíduos com algum defeito da imunidade celular.<sup>5</sup> Manifestações de autoimunidade mais precoces e/ou múltiplas devem levantar a suspeita de um EII como doença de base, principalmente se associadas a quadros infecciosos.<sup>11,12</sup>

Doenças autoimunes mais comumente associadas a EII são as citopenias: anemia, plaquetopenia, neutropenia e síndrome de Evans (anemia e trombocitopenia). Admite-se que o risco de apresentar alguma citopenia autoimune seja aproximadamente 120 vezes maior em indivíduos com algum EII do que na população geral.<sup>5</sup> Outras manifestações de autoimunidade/inflamação que podem fazer parte do quadro clínico de EII são: endocrinopatias, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, vitiligo, penfigoide bolhoso, gastrite atrófica, doença inflamatória intestinal e enteropatia autoimune.<sup>13,14</sup> Crianças com diagnóstico de algum EII apresentam risco

**Tabela 3** Critérios para o diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica, primária ou secundária

Cinco dos oito critérios abaixo ou dados clínicos com diagnóstico genético de doença associada à linfo-histiocitose hemofagocítica

1. Febre  $\geq 38,5^{\circ}$  C
2. Esplenomegalia
3. Citopenias (pelo menos dois dos abaixo)  
Hemoglobina  $< 9$  g/dL  
Plaquetas  $< 100$  mil/mL  
Neutrófilos  $< 1000$ /mL
4. Hipertrigliceridemia ( $> 265$  mg/dL) e/ou hipofibrinogemia ( $< 150$  mg/dL)
5. Hemofagocitose identificada em medula óssea, baço, gânglios, fígado ou outros tecidos
6. Atividade diminuída ou ausente de células NK
7. Ferritina  $> 500$  ng/mL
8. Aumento de CD25 solúvel ( $> 2400$  U/mL)

Outros achados clínicos e laboratoriais que podem estar associados: sinais e sintomas meningoencefálicos, adenomegalias, icterícia, edema, exantema, alterações de enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL aumentada e HDL diminuída.

<sup>a</sup> O mesmo que sIL2R $\alpha$ .

Fontes: Henter, 2007<sup>23</sup> e Risma, 2019.<sup>17</sup>

80 vezes maior de apresentar doença inflamatória intestinal e 40 vezes maior de apresentar artrite do que a população pediátrica geral.<sup>5</sup>

Há pelo menos cinco padrões clínicos de autoimunidade nos EII: “ALPS-like” (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) - citopenias autoimunes e linfoproliferação; “CVID-like” (*common variable immunodeficiency*) - hipogamaglobulinemia, infecções e autoimunidade hematológica e de órgãos sólidos; “IPEX-like” (enteropatia, endocrinopatias autoimunes, eczema, vasculite); “IBD” (*inflammatory bowel disease*) - doença inflamatória intestinal; doenças reumatológicas - Behçet, lúpus, artrite idiopática juvenil monogênicas.<sup>2,15</sup>

Na **tabela 2** estão descritos os EII que mais se apresentam com a autoimunidade/inflamação e as respectivas condições clínicas associadas.<sup>13</sup>

## Inflamação

Quadros inflamatórios relacionados aos EII se apresentam como linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) ou como doenças autoinflamatórias (DAI).

A LHH é uma síndrome hiperinflamatória grave e frequentemente fatal associada a infiltração de tecidos (medula óssea, fígado, gânglios, baço, pele e sistema nervoso central) e eleva-

**Tabela 4** Doenças autoinflamatórias classificadas de acordo com padrão de febre e/ou tipo de lesão cutânea e manifestações inflamatórias associadas

Manifestações clínicas	Doenças autoinflamatórias
<p>Grupo 1</p> <p>Febre recorrente/episódica com ou sem erupção cutânea</p> <p>Febre de curta duração</p> <p>Febre de duração mais longa</p>	Febre familiar do Mediterrâneo, hiper-IgD TRAPS
<p>Grupo 2</p> <p>Urticária neutrofílica</p> <p>Febre recorrente de curta duração</p> <p>Inflamação persistente com episódios de agudização</p>	FACS Síndrome Muckle-Wells, NOMID/CINCA
<p>Grupo 3</p> <p>Exantema pustular e febre episódica</p> <p>Doença piogênica com osteomielite estéril</p> <p>Doença piogênica com artrite piogênica estéril</p> <p>Desordem pustular com quadro semelhante a Behçet</p> <p>Desordem pustular com quadro semelhante a psoríase</p> <p>Desordem pustular com doença inflamatória intestinal</p> <p>Doença piogênica com mecanismos variados</p>	DIRA, síndrome Majeed PAPA HA20 DITRA, CAMPS, AMPS IL10, IL10R, NISBD 1 PAAND, PFIT
<p>Grupo 4</p> <p>Vasculopatia e panniculite/lipodistrofia</p> <p>Mediada por interferon tipo I</p> <p>Parcialmente dependente de TNF</p>	CANDLE, PRAAS ORAS
<p>Grupo 5</p> <p>Vasculopatia com ou sem vasculite e livedo</p> <p>Sem desmielinização significativa e com doença intersticial pulmonar</p> <p>Com doença desmielinizante de SNC</p> <p>Com espondiloencodrodysplasia</p> <p>Com acidente vascular cerebral</p>	SAVI AGS, pseudo TORCH SPENCD DADA2
<p>Grupo 6</p> <p>Granulomatose cutânea</p> <p>Sem imunodeficiência</p> <p>Com imunodeficiência</p>	Síndrome Blau PLAID, APLAID, NDAS
<p>Grupo 7</p> <p>Síndrome de ativação macrófaga</p> <p>Com defeito NK e TCD8 e imunodeficiência</p>	NLRC4, LACC1 FLH, Chédiak-Higashi, Griscelli, Hermansky-Pudlak
<p>Grupo 8</p> <p>Outras</p>	Querubismo, SIFD, AISLE, NLRP12, TNFRSF11A, NAIAD

TRAPS, *TNF receptor-associated periodic syndrome*; FACS, *Familial cold autoinflammatory syndrome*; NOMID/CINCA, *Neonatal-onset multisystem inflammatory disease/Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*; DIRA, *Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist*; PAPA, *Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome*; HA20, *Haploinsufficiency of A20*; DITRA, *Deficiency of the IL-36 receptor antagonist*; CAMPS, *Caspase activation and recruitment domains (CARD)14-mediated psoriasis*; AMPS, *AP1S3-mediated psoriasis*; NISBD1, *Neonatal inflammatory skin and bowel disease 1*; PAAND, *Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis*; PFIT, *Periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia*; CANDLE, *Chronic atypical neutrophilic dermatoses with lipodystrophy and elevated temperature syndrome*; PRAAS, *proteasome-associated autoinflammatory syndromes*; ORAS, *Otulin-related autoinflammatory syndrome*; SAVI, *Stimulator of IFN genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy*; AGS, *Aicardi-Goutières syndrome*; SPENCD, *Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation*; DADA2, *Deficiency of adenosine deaminase 2*; PLAID, *Cold-induced urticaria and or granulomatous rash*; APLAID, *PLC $\gamma$ 2 associated antibody deficiency and immune dysregulation*; NDAS, *Nuclear factor (NF)- $\kappa$ B essential modulator (NEMO) deleted exon 5 autoinflammatory syndrome—X-linked*; LACC1, *LACC1-mediated monogenic Still disease*; FLH, *Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*; SIFD, *Congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay*; AISLE, *Autoinflammatory syndrome-associated with lymphedema*; NAIAD, *NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis*.

Adaptado de Goldbach-Mansky & de Jesus, 2019.<sup>28</sup>

**Tabela 5** Critérios para classificação das febres hereditárias recorrentes

CAPS <sup>a</sup>	FFM <sup>b</sup>	TRAPS <sup>c</sup>	MKD <sup>d</sup>
<p>Presença de mutação em NLRP3 e pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Erupção urticariforme</li> <li>● Olho vermelho (conjuntivite, episclerite, uveíte)</li> <li>● Perda auditiva neurossensorial</li> </ul> <p>OU</p> <p>Ausência de mutação em NLRP3 e pelo menos dois dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Erupção urticariforme</li> <li>● Olho vermelho (conjuntivite, episclerite, uveíte)</li> <li>● Perda auditiva neurossensorial</li> </ul>	<p>Presença de mutação em MEFV e pelo menos um dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Duração dos episódios entre 1 a 3 dias</li> <li>● Artrite</li> <li>● Dor torácica</li> <li>● Dor abdominal</li> </ul> <p>OU</p> <p>Ausência de mutação em MEFV e pelo menos dois dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Duração dos episódios entre 1 a 3 dias</li> <li>● Artrite</li> <li>● Dor torácica</li> <li>● Dor abdominal</li> </ul>	<p>Presença de mutação em TNFRSF1A e pelo menos um dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Durações dos episódios ≥ 7 dias</li> <li>● Mialgia</li> <li>● Erupção cutânea migratória</li> <li>● Edema periorbitário</li> <li>● Familiares afetados</li> </ul> <p>OU</p> <p>Ausência de mutação em TNFRSF1A e pelo menos dois dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Durações dos episódios ≥ 7 dias</li> <li>● Mialgia</li> <li>● Erupção cutânea migratória</li> <li>● Edema periorbitário</li> <li>● Familiares afetados</li> </ul>	<p>Presença de mutação em MVK e pelo menos um dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sintomas gastrintestinais</li> <li>● Adenite cervical</li> <li>● Estomatite aftosa</li> </ul>

<sup>a</sup> Síndromes periódicas associadas à criopirina.

<sup>b</sup> Febre familiar do mediterrâneo.

<sup>c</sup> Síndrome de febre periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral.

<sup>d</sup> Deficiência de mevalonatoquinase ou síndrome de hiper-IgD.

Adaptado de Gattorno, 2019.<sup>29</sup>

da produção de citocinas inflamatórias por parte de linfócitos e macrófagos ativadas.<sup>16,17</sup> Quando relacionada a DAIs, autoimunes ou malignidades, costuma receber o nome de síndrome de ativação macrofágica.<sup>18</sup>

Virtualmente, qualquer EII em que mecanismos de desregulação imune estejam envolvidos pode evoluir com uma LHH, relacionada ou não a infecções virais, particularmente vírus de Epstein-Barr (EBV). No entanto, os defeitos classicamente relacionados a essa condição clínica são as síndromes de linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (FLH) com ou sem hipopigmentação.<sup>1,19</sup> Em ambos os grupos há defeitos de citotoxicidade, e o gatilho para o quadro de LHH pode ser uma infecção viral. Dentre as FLH, os defeitos dos genes PFR1 (perfurina) e UNC13D são os mais comuns.<sup>20</sup> Nas síndromes com hipopigmentação, síndromes de Chédiak-Higashi, Griscelli tipo 2 e Hermansky-Pudlak tipos 2 e 10, há albinismo oculocutâneo parcial, alterações neurológicas, neutropenia e/ou alterações da coagulação.<sup>1</sup>

A citotoxicidade é normal, ou apenas parcialmente afetada em outros EII associados a LHH. EII com linfoproliferação relacionada ao EBV também podem evoluir com LHH: síndromes linfoproliferativas ligadas ao X, deficiência de ITK e CD27 e síndrome de XMEN (defeito ligado ao X de transportador de magnésio com EBV e neoplasia).<sup>21</sup> Apesar da deficiência de células T, as imunodeficiências combinadas (não graves) podem se complicar com LHH, por ativação de macrófagos.<sup>22</sup> Esse mecanismo é responsável por LHH em doenças autoinflamatórias, como no defeito de NLR4, a desordem autoinflamatória mo-

nogênica caracteristicamente associada à síndrome de ativação macrofágica.<sup>17,18</sup>

Em se tratando de EII, o diagnóstico diferencial com sepse é fundamental e, para tanto, alto nível de suspeição é necessário. O que identificamos é um quadro semelhante à sepse, mas sem identificação de agente infeccioso e/ou sem melhora com uso de antimicrobianos.<sup>21</sup>

Na [tabela 3](#) estão descritos os critérios diagnósticos para a LHH, baseados no protocolo HLH-2004, atualizado em 2007.<sup>17,23</sup> Importante mencionar que a ferritina costuma estar acima de 2000 µg/L, e valores acima de 10.000 µg/L apresentam elevada especificidade diagnóstica em crianças.<sup>19,21</sup> A única variável identificada que se associa à maior mortalidade em LHH em pacientes com EII é a hipoalbuminemia. Um estudo identificou que valores de albumina abaixo de 3,07 g/dL estavam associados a um aumento de 5,8 vezes na mortalidade por LHH.<sup>22</sup>

O termo DAI foi introduzido ao fim da década de 1990, para descrever condições clínicas caracterizadas por inflamação espontânea na ausência de autoimunidade. Hoje, sabemos que as DAI são defeitos da regulação da imunidade inata, nos quais há hipersecreção de citocinas inflamatórias. São doenças caracterizadas por processo inflamatório recorrente ou persistente, na ausência de processo infeccioso e de evidências de autoanticorpos ou células T autorreativas.<sup>24</sup>

Tratamos aqui das DAIs monogênicas, que se apresentam na infância com febre e sinais clínicos e laboratoriais de inflamação sistêmica, diferentes erupções cutâneas, padrões diversos de inflamação estéril em outros órgãos, que variam de acordo

**Tabela 6** Erros inatos da imunidade segundo mecanismo de linfoproliferação e manifestações clínico-laboratoriais associadas

Mecanismo de linfoproliferação	Outras manifestações	Erro inato da imunidade
Desregulação imune	Defeito combinado T e B, eosinofilia, eritrodermia	S. Omenn
	Defeito combinado T e B, linfopenia CD4 progressiva, células B normais, imunoglobulinas normais a baixas	Deficiência de ITK <sup>a</sup>
	Defeito de anticorpos, diminuição de IgG e IgA e/ou IgM, infecções sinopulmonares, citopenias autoimunes	Imunodeficiência comum variável
	Defeito de anticorpos, diminuição de IgG e IgA com IgM normal ou aumentada, infecções bacterianas, autoimunidade	APDS <sup>a,b</sup>
	Defeito de anticorpos, imunoglobulinas e linfócitos B baixos ou normais, autoimunidade hematológica e de tireoide	Deficiência NFKB1 <sup>a</sup>
Relacionada ao EBV	Defeitos de células Treg, autoimunidade hematológica ou de órgãos sólidos, enteropatia	Deficiência de CD25 e CD122 <sup>a</sup> STAT3 GF <sup>c</sup>
	Células T normais ou aumentadas, células B de memória normais ou reduzidas, imunoglobulinas normais ou reduzidas, disgamaglobulinemiad	Síndromes linfoproliferativas ligadas ao X (por mutações em SAP ou XIAP), deficiências em CD27, CD70 <sup>e</sup> , CTPS1, CD137, RASGRP1, RLTPR, PRKCD <sup>e</sup> e XMEN

<sup>a</sup> Pode estar relacionado a EBV.

<sup>b</sup> Síndrome de ativação de p110δ.

<sup>c</sup> Ganho de função.

<sup>d</sup> Anticorpos em quantidade normal, mas com função alterada.

<sup>e</sup> Pode estar relacionada a autoimunidade.

Fonte: Tangye, 2020.<sup>1</sup>

com a DAI em questão. Os sinais e sintomas costumam ser recorrentes e característicos de cada paciente, envolvendo mais comumente pele e mucosas, trato digestório, sistema musculoesquelético e olhos.<sup>25</sup>

Diante de episódios recorrentes de manifestações inflamatórias, com ou sem febre, com provas laboratoriais de atividade inflamatória alteradas, é importante procurar identificar algum agente infeccioso ou evidências laboratoriais de autoimunidade ou de doenças malignas. Descartadas essas causas, a possibilidade de uma DAI deve ser considerada, mas o diagnóstico definitivo apenas é possível por meio de investigação genética. Para que melhor se direcione essa investigação ou para que se possa instituir tratamento na ausência do diagnóstico genético, é fundamental caracterizar o fenótipo clínico: idade de início dos sintomas, etnia dos ascendentes, desencadeantes habituais dos episódios, duração e intervalo dos episódios agudos, detalhes sobre os sinais e sintomas que caracterizam o quadro.<sup>26,27</sup>

As classificações propostas são muitas e costumam utilizar dados clínicos ou mecanismos fisiopatológicos. Na [tabela 4](#), apresentamos uma classificação bastante útil, baseada em dados clínicos: padrões de febre, tipo de lesão cutânea e tipo de inflamação órgão-específico.<sup>28</sup>

Por sua frequência dentre as DAI, apresentamos na [tabela 5](#) os novos critérios de classificação propostos pelo projeto Eurofever para as febres recorrentes hereditárias.<sup>29</sup> Os critérios propostos pelo Eurofever para PFAPA (*periodic fever, aphthosis, pharyngitis and adenitis*) são pelo menos sete dentre os seguintes oito itens: presença de faringoamigdalite; duração dos epi-

sódios entre 3 a 6 dias; adenite cervical; periodicidade; ausência de diarreia; dor torácica; erupção cutânea; ou artrite.<sup>29</sup>

## Linfoproliferação benigna

Proliferação linfoide com adenomegalias e/ou esplenomegalia ocorrem em muitos EII e estão relacionados intimamente a mecanismos de desregulação imunológica com ou sem infecções virais, particularmente EBV. Além da possibilidade de se tratar de infecções por bactérias ou fungos intracelulares que não serão aqui discutidos.

Em associação à desregulação imune, por conta de defeitos de apoptose ou de citotoxicidade, a linfoproliferação costuma vir associada a manifestações de autoimunidade, principalmente citopenias autoimunes, endocrinopatias ou enteropatia, ou vir associada a condições de hiperinflamação, como a linfó-histiocitose hemofagocítica.<sup>1</sup>

Apesar da sobreposição de mecanismos relacionados à desregulação imunológica com ou sem infecções virais, em alguns EII predominam um ou outro mecanismo básico de linfoproliferação. Imunodeficiência comum variável, o EII sintomático mais comum, corresponde ao defeito mais relacionado à linfoproliferação por desregulação imune. Outros são: síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS) e síndrome de ativação de p110δ (APDS). Nesta última, é comum a viremia persistente por EBV e/ou citomegalovírus (CMV).<sup>1</sup>

Defeitos com linfoproliferação relacionada ao EBV, em geral sem manifestações de autoimunidade, são as síndromes lin-



**Tabela 7** Erros inatos da imunidade mais relacionados ao desenvolvimento de câncer, tipo de defeito envolvido e malignidades associadas

Tipos de defeito	Erros inatos da imunidade	Malignidades associadas
Desordens com quebra de DNA	Ataxia telangiectasia	Linfomas e leucemias, câncer de mama
	S. de Bloom	Linfomas, leucemias agudas e carcinomas
	S. Nijmegen	Linfomas, leucemias, tumor de SNC
	Mutações de DNA ligase IV	Linfomas, leucemias
Defeitos de anticorpos	Imunodeficiência comum variável	Linfoma não Hodgkin, câncer gástrico, de tireoide ou de pele
	<i>Activated p110δ Syndrome (APDS)</i>	Linfomas
	Deficiência seletiva de IgA	Tumor de trato gastrointestinal
Defeitos combinados não graves (T e B)	S. ARTEMIS, defeitos de ADA, ZAP 70, RAG1 e coronina 1A (fenótipo não grave)	Linfomas e carcinomas
	S. Wiskott-Aldrich	Linfomas, leucemia linfocítica aguda, sarcoma de Kaposi, síndrome mielodisplásica
	Hipoplasia cartilagem cabelo	Linfomas
	Mutação de DOCK8	Linfomas, leucemias, tumores epiteliais e outros
	Síndrome DiGeorge	Linfomas e leucemias, carcinoma de tireoide, neuroblastoma, hepatoblastoma, tumor de Wilms
Desregulação imune	Síndrome de hiper-IgM	Carcinomas de fígado, pâncreas e vias biliares
	<i>Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)</i>	Linfomas Hodgkin e não Hodgkin
	Susceptibilidade ao EBV: Linfoproliferativa ligada ao X deficiências de ITK, CD70, CD27, RASGRP1, CTPS1, CD137, MAGT1, CARMIL2, PRKCD	Linfomas associados a EBV <sup>a</sup>
	Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar e associada a hipopigmentação	Linfomas
	Deficiência de IL10R	Linfomas
	Candidíase mucocutânea crônica	Tumores de células escamosas de cavidade oral e esôfago
Defeitos em medula óssea	Deficiência de GATA2	Síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crônica, tumores por EBV <sup>a</sup> e HPV <sup>b</sup>
	Anemia de Fanconi	Síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda, carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, câncer de mama
	Disceratose congênita	Leucemias, síndrome mielodisplásica, carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, tumores de pulmão, trato gastrointestinal e fígado
	S. Mirage e síndrome de ataxia-pancitopenia	Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda
	Neutropenia congênita	Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda e linfocítica aguda
	Síndrome de Shwachman -Diamond	Leucemias mieloide aguda ou crônica
Defeitos na imunidade inata	Epidermodisplasia verruciforme	Câncer de pele (HPV) <sup>b</sup>
	WHIM <sup>c</sup>	Câncer de pele

<sup>a</sup> Vírus de Epstein-Barr.

<sup>b</sup> Papiloma vírus humano.

<sup>c</sup> Síndrome com verrugas, hipogamaglobulinemia e mielocatexia.

Fontes: Mortaz, 2016; Haas, 2019; Kebudi, 2019; Riaz, 2019; Renzi, 2020; Rezaei, 2020; Khalil, 2020.<sup>33-38.</sup>

foproliferativas ligadas ao X (por mutações em SAP ou XIAP), deficiências em CD27, CD70, CTPS1, CD137, RASGRP1, RLTPR, PRKCD e XMEN.<sup>1</sup>

Diante de um paciente com diagnóstico de EII com linfoproliferação, considerando a possibilidade de infecções e o potencial de malignidade associado, tornam-se fundamentais a vigilância por meio de biópsias (idealmente excisionais) de gânglios com fenotipagem e o estudo de clonalidade, além de investigação de agentes infecciosos.<sup>30</sup>

Os EII mais comumente relacionados à linfoproliferação estão listados na [tabela 6](#).<sup>1</sup>

## Malignidades

Malignidades acontecem com maior frequência e mais precocemente em pacientes com EII e são a segunda causa de morte em crianças e adultos com esse diagnóstico, após quadros infecciosos.<sup>31,32</sup> O risco aumentado para câncer em pacientes com EII identificado pelo estudo da USIDNET<sup>6</sup> refere-se a linfomas, leucemias e câncer de estômago, principalmente.

Uma das ações do sistema imune é identificar e erradicar células tumorais, o que chamamos de vigilância imunológica. Muitas vias do sistema imune que protegem contra infecções também atuam nessa vigilância.<sup>33</sup> Entretanto, o risco das malignidades mais comuns na população geral de homens e mulheres (cólon, mama, pulmão e próstata) é semelhante em indivíduos com EII.<sup>6</sup> Isso significa que o sistema de vigilância imunológica provavelmente representa papel limitado no controle destes tumores.<sup>33</sup>

Considerando o espectro limitado de malignidades associadas aos EII, a pequena proporção de pacientes com EII dentre os pacientes com doenças malignas e o número relativamente pequeno de EII relacionados a câncer, outros mecanismos além da vigilância imunológica têm sido implicados.<sup>31</sup> Outros mecanismos propostos para a relação entre EII e malignidades são: inflamação tecidual crônica, defeitos de reparo do DNA, defeitos na manutenção dos telômeros, defeitos no desenvolvimento de células mieloides, infecções, defeitos na apoptose, na citotoxicidade ou defeitos metabólicos.<sup>31</sup> Muitas malignidades em pacientes com EII estão relacionadas a infecções virais, mais comumente o EBV, que parece estar relacionado ao desenvolvimento de 30% a 60% dos casos de linfomas.<sup>34</sup> No entanto, outros vírus podem estar implicados: herpes vírus humano (HHV 6 e 8), papilomavírus humano (HPV), vírus linfotrópico de células T humano (HTLV) e CMV.<sup>35,36</sup>

As malignidades mais frequentemente identificadas em pacientes com EII são o linfoma não Hodgkin, principalmente de células B, leucemias e câncer gástrico. Acometem pacientes com defeitos de anticorpos, principalmente com imunodeficiência comum variável, por conta de sua grande frequência dentro dos EII.<sup>33,36</sup> No entanto, o EII com maior risco de evoluir com uma doença maligna é a ataxia telangiectasia, em que há um defeito no reparo de DNA.<sup>34</sup> Em relação a tumores sólidos, o mais descrito em pacientes com EII é o carcinoma gástrico, particularmente na imunodeficiência comum variável.<sup>34</sup>

Pacientes com EII tendem a apresentar malignidades mais precocemente que a população geral. Um estudo demonstrou que os linfomas aparecem entre sete meses e 76 anos, com média de idade de 12 anos.<sup>36</sup> A chance de uma criança com um

EII desenvolver um câncer varia entre 5% a 25%, e o tipo de câncer depende do tipo de defeito imunológico envolvido.<sup>37</sup>

Na [tabela 7](#), apresentamos os EII mais comumente relacionados ao desenvolvimento de câncer e as malignidades mais frequentes associadas a eles.<sup>33,38</sup>

## Tratamento específico

O tratamento das manifestações não infecciosas dos EII é, ao menos inicialmente, semelhante ao realizado para essas mesmas manifestações quando ocorrem fora do contexto dos EII. O uso de medicamentos imunossupressores requer cuidado extra, pelo risco de aumentar a chance de infecções.<sup>39</sup>

No entanto, em casos mais graves e/ou pouco responsivos a esses recursos terapêuticos, o diagnóstico de uma doença monogênica implica em indicação de medicamentos direcionados para as vias do sistema imune envolvidas no defeito específico ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCHT).<sup>2,39</sup> Um exemplo é a doença inflamatória intestinal muito precoce, quando grave e/ou pouco responsiva a imunossupressores ou imunobiológicos, com diagnóstico de uma doença monogênica, quando o TCHT é indicado e é curativo. A terapia gênica é uma perspectiva para um futuro talvez não muito distante.<sup>39</sup>

## Conclusões

Não somente infecções repetidas, graves, de difícil tratamento e/ou por germes oportunistas devem levantar a suspeita de EII, mas também manifestações de alergia, de inflamação, de autoimunidade, com linfoproliferação ou câncer, particularmente se forem recorrentes, associadas entre si, acometendo pacientes de baixa faixa etária, em quadros graves e/ou de difícil tratamento.

O tratamento inicial das manifestações não infecciosas associadas aos EII difere pouco de seu tratamento quando não relacionadas a EII. No entanto, quando um EII é diagnosticado, medicamentos específicos podem estar indicados e, em casos graves, transplante de células-tronco hematopoiéticas surge como opção terapêutica.

## Conflitos de interesse

A autora declara não possuir conflitos de interesse.

## Referências

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64.
2. Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020; Sep 15. doi: 10.1097/ACI.0000000000000689. Epub ahead of print.
3. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38:96-128.

4. Blazina S, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanic N, Jazbec J, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations in 247 patients with primary immunodeficiency-a report from the Slovenian National Registry. *J Clin Immunol.* 2016;36:764-73.
5. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, members of the CFPIDsg. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1388-93.
6. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1028-35.
7. Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Sadaat Rizvi F, Alizadeh M, et al. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:1105-13.
8. Kaplan MY, Ozen S, Akcal O, Gulez N, Genel F. Autoimmune and inflammatory manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiencies and their importance as a warning sign. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;50301-0546(20)30075-6.
9. Milner JD. Primary immune deficiencies associated with a Th2 diathesis. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies - Inborn errors of Immunity.* 2.ed. United Kingdom: Elsevier; 2020.
10. Milner JD. Primary Atopic Disorders. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:785-808.
11. Azizi G, Yazdani R, Rae W, Abolhassani H, Rojas M, Aghamohammadi A, et al. Monogenic polyautoimmunity in primary immunodeficiency diseases. *Autoimmun Rev.* 2018;17:1028-39.
12. Hoyt KJ, Chatila TA, Notarangelo LD, Hazen MM, Janssen E, Henderson LA. The immunologic features of patients with early-onset and polyautoimmunity. *Clin Immunol.* 2020;211:108326.
13. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99:52-72.
14. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:7-18.
15. Chandrakasan S, Chandra S, Davila Saldana BJ, Torgerson TR, Buchbinder D. Primary immune regulatory disorders for the pediatric hematologist and oncologist: A case-based review. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66:e27619.
16. Minoia F, Bovis F, Davi S, Insalaco A, Lehmborg K, Shenoi S, et al. Development and initial validation of the macrophage activation syndrome/primary hemophagocytic lymphohistiocytosis score, a diagnostic tool that differentiates primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome. *J Pediatr.* 2017;189:72-8.
17. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:824-32.
18. Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:20-6.
19. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:177-82.
20. Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, De Fusco C, Locatelli F, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:188-96.
21. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child.* 2017;102:279-84.
22. Cetinkaya PG, Cagdas D, Gumruk F, Tezcan I. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients With Primary Immunodeficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42:e434-e9.
23. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
24. Kastner DL. Autoinflammation: past, present and future. In: Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A (eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Switzerland: Springer; 2019. p.3.
25. RashkesPJ, Barron KS, Laxer RM. Clinical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases. In: Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A (eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Switzerland: Springer; 2019. p.203.
26. Mendonça LO, Azzolini RK, Assis JP, Franco A, Kalil J, Castro FM, et al. Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias. *Arq Asma Alerg Immunol.* 2017;1:263-71.
27. Ceccherini I, Rusmini M, Arostegui JI. Genetic Aspects of investigation and understanding autoinflammation. In: Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A (eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Switzerland: Springer; 2019. p.19.
28. Goldbach-Mansky R, Jesus AA. Classification of Genetically Defined Autoinflammatory Diseases. In: Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A (eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Switzerland: Springer; 2019. p.167.
29. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1025-32.
30. Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, Goodlad JR, Chan JKC, Said J, et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal? *Blood.* 2018;132:1871-8.
31. Hauck F, Voss R, Urban C, Seidel MG. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:59-68.
32. Kebudi R, Kiykim A, Sahin MK. Primary immunodeficiency and cancer in children; a review of the literature. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15:245-50.
33. Khalil M, Przespolewski AC, Segal BH. Malignancies in immune deficiencies. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies.* 2.ed. United Kingdom: Elsevier; 2020.
34. Rezaei N, Vires Ed, Gambieri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies - Inborn Errors of Immunity.* 2 ed. United Kingdom: Elsevier; 2020.
35. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, Khosravi A, Garssen J, Velayati A, et al. Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives. *Front Immunol.* 2016;7:365.
36. Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, Abraham RS. A systematic review on predisposition to lymphoid (B and T cell) neoplasias in patients with primary immunodeficiencies and immune dysregulatory disorders (inborn errors of immunity). *Front Immunol.* 2019;10:777.
37. Renzi S, Langenberg-Ververgaert KPS, Waespe N, Ali S, Bartram J, Michaeli O, et al. Primary immunodeficiencies and their associated risk of malignancies in children: an overview. *Eur J Pediatr.* 2020;179:689-97.
38. Haas OA. primary immunodeficiency and cancer predisposition revisited: embedding two closely related concepts into an integrative conceptual framework. *Front Immunol.* 2018;9:3136.
39. Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E, Notarangelo LD. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. *Front Pediatr.* 2019;7:353.



ARTIGO DE REVISÃO

## Falha da competência imunológica: quando suspeitar?☆

Fernanda Pinto Mariz 

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Departamento de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 5 de outubro de 2020; aceito em 6 de outubro de 2020.

### PALAVRAS-CHAVE

Doenças da imunodeficiência primária;  
Manifestações clínicas;  
Diagnóstico

### RESUMO

**Objetivos:** Chamar a atenção dos médicos para os diferentes sinais de alerta das doenças dos erros inatos da imunidade (EII).

**Fontes dos dados:** Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO, além de consulta em livros-textos considerados referências no tema.

**Síntese dos dados:** Sabe-se que a falha da competência imunológica observada nos pacientes com doenças dos EII acarreta especialmente infecções graves e/ou de repetição. Entretanto, manifestações relacionadas à autoimunidade, inflamação, alergias e neoplasias também podem ocorrer. Visando a identificação precoce desses pacientes, foram criados os “sinais de alerta para os EII”, dos quais a necessidade de antibiótico por via endovenosa ou por uso prolongado para controle da infecção, o déficit de crescimento e história familiar positiva para esse grupo de doenças são considerados os mais sensíveis. Em relação às manifestações não infecciosas, o início precoce, a dificuldade de controle com os tratamentos usuais, apresentações atípicas ou associação com outros sinais de alerta chamam atenção, e recomenda-se a investigação para os EII nessas situações.

**Conclusões:** Este artigo ressalta a importância de se pensar nesse grupo de doenças mesmo diante de pacientes com manifestações não infecciosas. A divulgação das doenças dos EII, especialmente para os não especialistas, é fundamental para o diagnóstico precoce e, consequentemente, para a diminuição da morbimortalidade desses pacientes.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.007>

☆ Como citar este artigo: Pinto-Mariz F. Failure of immunological competence: when to suspect? J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):34-8.

E-mail: [fernandapmariz@yahoo.com.br](mailto:fernandapmariz@yahoo.com.br)

2255-5536/© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## Introdução

Historicamente, o sistema imunológico é associado à defesa do organismo frente a diversos patógenos e, conseqüentemente, espera-se que indivíduos com uma “falha de competência” se apresentem com infecções de repetição e/ou graves. Esse conceito é sustentado pelas observações nos pacientes com as doenças dos erros inatos da imunidade (EII), antes denominados imunodeficiências primárias (IDP), cujas principais manifestações clínicas são infecções graves e/ou repetidas.<sup>1</sup>

Sabe-se que diversos fatores podem contribuir para quadros infecciosos recorrentes, tais como prematuridade, imaturidade fisiológica do sistema imunológico, convívio com irmãos (especialmente quando menores de 5 anos de idade), frequentar creche, exposição ao fumo e vacinação incompleta.<sup>2</sup>

Não existe um consenso em relação ao número que define o conceito de repetição. Algumas definições vêm sendo propostas em relação ao trato respiratório - as mais aceitas estão descritas na [tabela 1](#).<sup>3</sup>

Outras doenças além dos EII, tais como imunodeficiências secundárias (p. ex., uso de medicamentos, AIDS), atopia, doença do refluxo gastroesofágico, alterações anatômicas ou mecânicas (p. ex., hipertrofia de adenoide, malformações), doenças crônicas (p. ex., fibrose cística, discinesia ciliar, deficiência de alfa1-antitripsina) também constituem fatores de risco para infecções de repetição.<sup>2</sup>

Apesar de as alterações anatômicas ou mecânicas constituírem fatores de risco, nesses casos as infecções ocorrem sempre no mesmo local, o que na maioria das vezes não acontece com os pacientes com doenças dos EII.<sup>4</sup>

De acordo com a literatura, aproximadamente 50% dos pacientes com infecção respiratória de repetição são saudáveis, 30% são atópicos, 10% têm EII e 10% têm alguma doença crônica.<sup>5</sup>

A identificação precoce dos pacientes com EII possibilita melhora da qualidade de vida e diminuição da morbimortalidade. Neste trabalho, abordaremos os chamados “10 sinais de alerta para imunodeficiência primária”, além de outras manifestações, especialmente não infecciosas, que devem chamar a atenção para as doenças dos EII.

## Fontes dos dados

Revisão não sistemática da literatura nos últimos 10 anos nas bases de dado PubMed, Lilacs e SciELO. Foram utilizados para a busca os seguintes termos e seus sinônimos [MeSH Terms]: “Primary immunodeficiency disorders” OR “inborn errors in

**Tabela 1** Definições de infecções de repetição

Otite média aguda: mais de três episódios em seis meses ou quatro em 12 meses
Rinite infecciosa: mais de cinco episódios em 12 meses
Faringite/amigdalite: mais de três episódios em 12 meses
Pneumonia: mais de dois episódios em 12 meses
OU
Seis ou mais infecções respiratórias em 12 meses
Uma ou mais infecções respiratórias de vias aéreas superiores por mês
Três ou mais infecções de vias aéreas inferiores em 12 meses

**Tabela 2** Os novos 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária, atualmente denominados erros inatos da imunidade, em crianças

Quatro ou mais novas otites no período de um ano	Abscessos cutâneos recorrentes ou abscessos em órgãos internos
Duas ou mais sinusites graves no período de um ano	Estomatite ou candidíase oral ou cutânea por mais de dois meses
Uso de antibiótico por dois meses ou mais com pouco efeito	Necessidade de antibiótico endovenoso para controle de infecções
Duas ou mais pneumonias no período de um ano	Duas ou mais infecções sistêmicas incluindo sepse
Dificuldade para ganhar peso ou crescer normalmente	História familiar de imunodeficiência primária (erros inatos da imunidade)

immunity” AND “warning signs” OR “recurrent infections” OR “dysregulatory disorders” OR “allergy” OR “atopy” OR “autoinflammatory diseases” OR “autoimmunity” OR “cancer” OR “clinical manifestations” OR “diagnosis”.

Os artigos em português, inglês, francês e espanhol foram selecionados criteriosamente usando o *checklist* proposto pelo User’s Guide to Medical Literature (JAMA Evidence) como critério de inclusão.<sup>6</sup>

Livros-textos considerados referências no tema também foram consultados.

## Síntese dos dados

### Os 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária

Visando a identificação precoce de pacientes com doenças dos EII, na década de 1990 foram criados, e recentemente modificados, os “10 sinais de alerta” para EII em crianças ([tabela 2](#)).<sup>7</sup> Recomenda-se que indivíduos com dois ou mais sinais de alerta sejam investigados para essas doenças.

Pacientes que apresentem infecções por patógenos não usuais, infecções graves por patógenos comuns, infecções persistentes, familiares com o mesmo padrão de suscetibilidade ou infecções associadas a outras manifestações clínicas relacionadas à desregulação do sistema imunológico também devem ser investigados.<sup>8</sup>

Além das infecções, reações vacinais graves ou atípicas devem chamar a atenção para a possibilidade de imunodeficiências primárias ou secundárias.<sup>9</sup> Considerando a importância da BCG em nosso meio, a reação adversa ao bacilo Calmette-Guérin foi incluída como um dos sinais de alerta propostos para os menores de 1 ano ([tabela 3](#)).<sup>10</sup>

Nesse contexto, Mazzucchelli et al. descreveram que 65% dos pacientes com imunodeficiências combinadas graves (SCIDs) que receberam inadvertidamente a BCG apresentaram complicações locais ou disseminadas - em 20% destes, foi a primeira manifestação clínica da doença.<sup>11</sup>

Febre, pneumonia, abscesso e úlcera no local da vacinação, nódulo subcutâneo, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia e osteomielite são exemplos de manifestações relacionadas à BCG em pacientes com SCID.<sup>11</sup>

**Tabela 3** Sinais de alerta em menores de um ano

Infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves	Cardiopatia congênita (principalmente de vasos da base)
Reações adversas ao bacilo Calmette-Guérin (BCG)	Atraso na queda do coto umbilical (acima de 30 dias)
Doença autoimune e/ou inflamatória	História familiar de erro inato da imunidade ou de óbito precoce por infecção
Quadro sepse-símile, febril, sem identificação de foco infeccioso	Linfocitopenia (menos de 2.500 células/mm <sup>3</sup> ), ou outra citopenia, ou leucocitose persistente sem infecção
Lesões cutâneas extensas	Hipocalcemia, com ou sem convulsão
Diarreia persistente ou crônica	Ausência de imagem tímica ao raio X de tórax.

Em outro estudo, descreveu-se que 65% dos pacientes com SCIDs vacinados com BCG desenvolveram reações cutâneas disseminadas (a maioria entre 4 e 6 meses de vida). Entretanto, vale ressaltar que em alguns pacientes essas manifestações ocorreram apenas após 1 ano de idade.<sup>12</sup>

Os sinais de alerta para EII em menores de 1 ano encontram-se na [tabela 3](#).

Diversos estudos avaliaram a sensibilidade e a especificidade dos chamados “10 sinais de alerta para EII em crianças”. Dentre os sinais propostos, os mais importantes para a identificação desses pacientes são os que dizem respeito ao uso de antibiótico, dificuldade para ganhar peso e/ou crescer adequadamente

e, principalmente, história familiar positiva ou suspeita para algum EII, o que pode aumentar em 18 vezes a chance de a criança ser diagnosticada com uma dessas doenças.<sup>13</sup>

Em um estudo envolvendo 563 crianças, observou-se que 96% daquelas que apresentavam defeitos de fagócitos ou do complemento e 89% daquelas com defeitos de linfócitos T foram identificadas usando esses três sinais de alerta.<sup>13</sup>

Entretanto, de maneira geral, a sensibilidade dos 10 sinais de alerta para o diagnóstico dos EII é baixa, em torno de 60% a 70%, e é ainda menor para as doenças menos graves.<sup>14</sup> No trabalho realizado por MacGuinnitie et al., das 141 crianças avaliadas, mais de 1/3 daquelas que tiveram o diagnóstico confirmado não apresentavam qualquer sinal de alerta.<sup>15</sup> Além disso, em outro estudo, a espera por dois sinais de alerta acarretou em atraso no diagnóstico em 38% dos pacientes.<sup>13</sup>

Apesar da criação desses sinais visando chamar à atenção e possibilitar o diagnóstico precoce dos pacientes com EII, esse grupo de doenças ainda é subdiagnosticado. Em crianças, vem sendo descrito que o tempo decorrido entre a primeira consulta e o diagnóstico varia de nove meses a quase cinco anos.<sup>16</sup> Em adultos, o tempo entre a primeira manifestação clínica e o diagnóstico leva em média quatro anos.<sup>17</sup>

O desconhecimento médico em relação às doenças dos EII<sup>18</sup> e o foco predominante nas manifestações infecciosas como sinais de alerta podem contribuir para esse cenário.

### Manifestações clínicas não infecciosas: quando suspeitar dos EII?

Sabe-se que o sistema imunológico também desempenha papel fundamental na manutenção da homeostasia do organismo e que algumas alterações da resposta imune inata e/ou adaptativa

**Tabela 4** Algumas manifestações não infecciosas das doenças dos erros inatos da imunidade

Gastrointestinais	Doença celíaca e “doença celíaca-like”, DII e DII-like, gastrite atrófica, anemia perniciosa, enteropatia autoimune, colangite esclerosante, hepatite autoimune, hepatite granulomatosa, colite e enterite granulomatosas, úlceras, insuficiência pancreática exócrina. <sup>23-26</sup>
Cutâneas/fâneros	Eczema extenso e grave, eritrodermia, alopecia, perda das sobrancelhas, paquidermia, <i>trichorrhexis invaginata</i> (cabelo em bambu), granulomas, displasia ectodérmica (pele, unha, cabelos e dentes), retardo na cicatrização de feridas, vasculite, vitiligo, albinismo óculo-cutâneo, telangiectasias (óculo-cutâneas), angioedema sem urticária, urticária (especialmente neutrofílica), psoríase pustular generalizada, livedo congênito, acne grave associada à pioderma gangrenoso. <sup>23,24,27</sup>
Respiratórias	Doença intersticial pulmonar, doença pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa, bronquiolite obliterante, proteinose alveolar, bronquiectasias. <sup>23,24,28</sup>
Neurológicas	Ataxia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, retardo mental, surdez neurosensorial, AVC isquêmico transitório ou de início precoce, nistagmo, meningite asséptica, encefalite autoimune, encefalopatia de início precoce. <sup>23,24,29</sup>
Hematológicas	Púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune, síndrome de Evans, plaquetopenia com plaquetas pequenas, neutropenia, neutrofilia, eosinofilia, linfo-histiocitose hemofagocítica, linfomas, mielodisplasia. <sup>23,24,30</sup>
Reumatológicas	Artrite, lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil. <sup>23,24,31</sup>
Outras	Aplasia tímica, síndromes linfoproliferativas, ausência de amígdalas ou gânglios, desnutrição, serosites recorrentes, distúrbios, malformações, síndrome TORCH-like, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, tireoidite, hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal. <sup>23,24</sup>

DII, doença inflamatória intestinal; TORCH, *Toxoplasma gondii*, rubéola, citomegalovírus ou herpes simples.

\*As manifestações relacionadas à desregulação do sistema imune são abordadas detalhadamente em outro capítulo.

\*As manifestações clínicas e algumas das alterações laboratoriais relacionadas às diferentes doenças dos EII podem ser facilmente consultadas nas tabelas de classificação fenotípica.<sup>23</sup>

podem acarretar em manifestações clínicas relacionadas à autoinflamação, linfoproliferação, autoimunidade, alergias e neoplasias, as quais vêm sendo cada vez mais descritas nos pacientes com as doenças dos EII.<sup>1</sup>

Desse modo, também recomenda-se investigação para esse grupo de doenças em pacientes com múltiplas doenças autoimunes ou doença de início precoce, de difícil tratamento ou associada a outros sinais de alerta<sup>19</sup>; doenças malignas precoces ou recorrentes, raras para a faixa etária (infância: linfoma extranodal, linfoma células T), alterações histopatológicas e citogenéticas incomuns, localização incomum para faixa etária (p. ex., SNC na infância) ou malignidade associada a infecções de repetição ou história familiar sugestiva de EII<sup>20</sup>; alergias graves, refratárias aos tratamentos usuais, associadas a manifestações autoimunes ou infecções graves ou não usuais<sup>21</sup>; processo inflamatório, recorrente ou persistente, com ou sem febre, com ou sem gravidade e sem evidência de infecção ou autoimunidade como principal mecanismo envolvido.<sup>22</sup>

A **tabela 4** ilustra algumas manifestações não infecciosas, além das incluídas nos “sinais de alerta”, que podem estar presentes nesse grupo de pacientes. Importante destacar que em algumas doenças dos EII elas podem anteceder as infecções graves e/ou de repetição, ou até mesmo não virem acompanhadas de manifestações infecciosas.<sup>23</sup>

Apesar de algumas dessas manifestações também serem observadas nos indivíduos sem falha da competência imunológica, elas devem chamar a atenção para o diagnóstico das EII especialmente quando associadas a outros sinais de alerta, início muito precoce ou se refratárias aos tratamentos usuais.

Vale ressaltar que alguns fenótipos são característicos, tais como eczema, trombocitopenia com plaquetas pequenas (síndrome de Wiskott-Aldrich), albinismo óculo-cutâneo parcial (síndrome de Chédiak-Higashi), ataxia cerebelar com telangiectasia óculo-cutânea (síndrome de ataxia-telangiectasia) e eritrodermia extensa, linfoproliferação, citopenia autoimune, eosinofilia e aumento dos níveis de IgE (síndrome de Omenn).<sup>5</sup>

Por se tratar de uma imunodeficiência combinada grave, a síndrome de Omenn é considerada uma emergência médica. O paciente deve ser prontamente reconhecido e encaminhado para um serviço especializado.

## Conclusão

Apesar de as doenças dos EII serem consideradas raras, o subdiagnóstico desses pacientes ainda representa um problema. Nesse sentido, a divulgação das manifestações clínicas desse grupo de doenças, especialmente entre os médicos não imunologistas, é fundamental para o reconhecimento e o tratamento precoces desses pacientes.

## Conflitos de interesse

A autora declara não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;40:24-64.
2. Gray PE, Namasivayam M, Ziegler JB. Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency? *J Paediatr Child Health.* 2012;48:202-9.
3. Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention. *Nutrients.* 2017;20:9:779.
4. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:S61.
5. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. Primary immunodeficiency diseases: definition, diagnosis, and management. 2. ed. Berlin: Springer; 2017.
6. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. User's guide to the medical literature - essentials of evidence-based clinical practice. 3.ed. McGrawHill Education; 2014.
7. BRAGID - Grupo Brasileiro de Imunodeficiências. [Acessado em 30 set. 2020] Disponível em: <<http://www.bragid.org.br/>>.
8. Immune Deficiency Foundation. [Acessado em 30 set. 2020] Disponível em: <<https://primaryimmune.org/>>.
9. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol.* 2014;34:10-22.
10. Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:345-6.
11. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24:184-91.
12. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1134-41.
13. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics.* 2011;127:810-6.
14. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1238:7-14.
15. MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22:671-5.
16. Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws AJ. The Duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *J Clin Immunol.* 2015;35:273-9.
17. Hausmann O, Warnatz K. Immunodeficiency in adults a practical guide for the allergist. *Allergo J Int.* 2014;23:261-8.
18. Dantas EO, Aranda CS, Rêgo Silva AM, Tavares FS, Severo Ferreira JF, de Quadros Coelho MA. Doctors' awareness concerning primary immunodeficiencies in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:272-8.
19. Kitcharoensakkul M, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19:545-2.
20. Bomken S, van der Werff Ten Bosch J, Attarbaschi A, Bacon CM, Borkhardt A, Boztug K, et al. Current Understanding and future research priorities in malignancy associated with inborn errors of immunity and DNA repair disorders: the perspective of an interdisciplinary working group. *Front Immunol.* 2018;9:2912.
21. Chan SK, Gelfand EW. Primary immunodeficiency masquerading as allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:767-78.

22. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory disorders: a review and update on pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:539-64.
23. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020;40:66-81.
24. de Vries E, European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*. 2012;167:108-19.
25. Schwimmer D, Glover S. Primary immunodeficiency and the gut. *Gastroenterol Clin N Am*. 2019;48:199-220.
26. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal disorders associated with primary immunodeficiency diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:145-65.
27. de Wit J, Brada RJK, van Veldhuizen J, Dalm VASH, Pasmans SGMA. Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: A systematic overview of current data. *Allergy*. 2019;74:464-82.
28. Soler-Palacín P, de Gracia J, González-Granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-Ramón S, et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respir Res*. 2018;19:219.
29. Chavoshzadeh Z, Hashemitari A, Darougar S. Neurological manifestations of primary immunodeficiencies. *Iran J Child Neurol*. 2018;12:7-23.
30. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol*. 2019;10:586.
31. Kitcharoensakkul M, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19:545-52.





## ARTIGO DE REVISÃO

# Imunodeficiências combinadas<sup>☆</sup>

Carolina Sanchez Aranda \*, Rafaela Rola Guimarães ,  
Mariana de Gouveia-Pereira Pimentel 

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 30 de setembro de 2020; aceito em 6 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Imunodeficiência primária;  
Biologia molecular;  
Transplante de células-tronco hematopoiéticas;  
Terapia gênica;  
Vacinação;  
Imunossupressão

### Resumo

**Objetivos:** Os erros inatos da imunidade (EII), também conhecidos como imunodeficiências primárias, correspondem a um grupo heterogêneo de doenças congênitas que afetam primariamente componentes da resposta imunológica. As principais manifestações clínicas são: suscetibilidade aumentada a infecções, autoimunidade, inflamação, alergias e malignidades. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão da literatura sobre as imunodeficiências combinadas (CID) com enfoque no diagnóstico e tratamento e as peculiaridades do manejo clínico desses pacientes.

**Fonte dos dados:** Revisão crítica integrativa, que visou apresentar artigos relacionados às imunodeficiências primárias combinadas com consulta nas bases de dados Pubmed e Scielo, com avaliação de publicações dos últimos 20 anos que foram fundamentais para a construção do conhecimento desse grupo de doenças.

**Síntese dos dados:** Destacamos as principais características das CID, dividindo-as de acordo com seu mecanismo fisiopatológico como defeitos no desenvolvimento de células T, na sinalização de TCR, nas vias coestimulatórias, na sinalização de citocinas, na adesão, migração e organização de citoesqueleto, nas vias de apoptose, na replicação e reparação do DNA e nas vias metabólicas. Nas CID, as manifestações clínicas apresentam grande variabilidade, desde infecções bacterianas sinopulmonares e diarreia até infecções oportunistas por micobactérias e fungos. A triagem neonatal possibilita a suspeição dessas doenças antes das manifestações clínicas.

**Conclusões:** As CID ou EII combinados constituem um grupo complexo de doenças genéticas com comprometimento das células T. A triagem neonatal para essas doenças proporcionou melhora no prognóstico desses pacientes, principalmente nas imunodeficiências combinadas graves (SCIDs).

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.014>

\* Como citar este artigo: Aranda CS, Guimarães RR, Gouveia-Pereira Pimentel M. Combined immunodeficiencies. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):39-48.

\*Autor para correspondência.

E-mail: [carolaaranda@yahoo.com.br](mailto:carolaaranda@yahoo.com.br) (C.S. Aranda).

## Introdução

Os erros inatos da imunidade (EII), também conhecidos como imunodeficiências primárias, correspondem a um grupo heterogêneo de doenças congênitas que afeta primariamente componentes da resposta imunológica. As principais manifestações clínicas são: suscetibilidade aumentada a infecções, autoimunidade, inflamação, alergias e malignidades.<sup>1,2</sup>

No último relatório da International Union of Immunological Societies (IUIS), publicado em janeiro de 2020, estão descritos mais de 400 diferentes EII, com 430 defeitos genéticos identificados e classificados em 10 grupos:<sup>1,2</sup>

- Imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral
- Imunodeficiências combinadas com características ou síndromes associadas
- Defeitos predominantemente de anticorpos
- Doenças de desregulação imune
- Defeitos quantitativos ou funcionais de fagócitos
- Defeitos da imunidade inata
- Desordens autoinflamatórias
- Deficiências do sistema complemento
- Insuficiência ou falha na medula óssea
- Fenocópias de EII

As imunodeficiências combinadas (CID) são caracterizadas por defeitos imunológicos que comprometem o desenvolvimento ou a função das células T.<sup>3</sup> Vários distúrbios genéticos podem levar a essa condição; as imunodeficiências combinadas graves (SCIDs) distinguem-se do restante do grupo por serem causadas por variantes gênicas completas, totalmente penetrantes e com consequências funcionais desastrosas, levando a uma suscetibilidade maior a infecções potencialmente fatais.

Variantes genéticas hipomórficas levam a um conjunto de CID com quadros mais brandos, os “leaky SCID”.<sup>2</sup> Outro grupo de pacientes apresenta características sindrômicas associadas a CID, como consequência do comprometimento da função gene afetado em células não imunes, como nas síndrome de DiGeorge, CHARGE, Bloom, entre outras.<sup>4</sup>

## Objetivo

Revisão na literatura sobre as CID com enfoque no diagnóstico e tratamento e as peculiaridades do manejo clínico desses pacientes em países em desenvolvimento.

## Epidemiologia

Na última década, observou-se um aumento significativo do conhecimento sobre os EII, incluindo aspectos clínicos e moleculares e definição de fenótipos. Tradicionalmente tidos como “doenças raras” em decorrência da prevalência estimada de 1:10.000 a 1:50.000, com os avanços da ciência e descobertas de novas doenças é mais provável que a prevalência real seja de 1:10.000 a 1:5.000.<sup>1</sup>

Mesmo com o evidente avanço na tecnologia para o diagnóstico dos EII, ainda há um atraso significativo no reconhecimento

**Tabela 1** Registro de imunodeficiências combinadas da Sociedade Latino-americana de Imunodeficiências (LASID)

Imunodeficiências combinadas	n
Imunodeficiências combinadas graves (SCIDs)	
Deficiência de JAK3	1
Deficiência de $\gamma$ c (SCID de cadeia $\gamma$ comum, Deficiência de CD132)	36
Deficiência de IL7R	
Deficiência de CD3D	2
Deficiência de RAG1	9
Deficiência de RAG2	2
Deficiência de DCLRE1C (Artemis)	4
Deficiência de DNA ligase IV	3
Deficiência de adenosina deaminase (ADA)	19
T-B- SCID com defeito genético desconhecido	89
T-B + SCID com defeito de gene desconhecido	76
Síndrome de Omenn	18
TOTAL	264
Imunodeficiências combinadas com quadro mais brando que o SCID (Leaky SCID)	
Deficiência de MHC classe II grupo A	66
Deficiência de ICOS	1
Deficiência de CD8	7
Deficiência de ZAP-70/ZAP-70 com mutações hipomórficas e de ativação	5
Deficiência de MHC classe I - TAP2	1
Deficiência de MHC classe II	2
Deficiência de DOCK8	2
Deficiência de IKBKB	2
Deficiência de NIK1	1
Deficiência de moesina	1
TOTAL	88
Imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômica	
Síndrome de Wiskott-Aldrich	172
Ataxia-telangectasia	370
Síndrome de ruptura de Nijmegen	2
Síndrome de Bloom	10
Síndrome de DiGeorge/velocardiofacial	358
Síndrome de CHARGE	1
Hipoplasia cartilagem-cabelo	11
Displasia imuno-óssea de Schimke	1
Síndrome de Netherton	3
Deficiência de transcobalamina 2	1
Displasia ectodérmica anidrótica com deficiência imunológica (deficiência de NEMO/ IKBKG)	1
Displasia ectodérmica anidrótica com deficiência imunológica (Mutação do IKBA ganho de função)	3
Deficiência de STAT5b	1
TOTAL	934

Fonte: LASID.<sup>6</sup>

dessas doenças em países em desenvolvimento, especificamente na América Latina.<sup>5</sup> O registro da Sociedade Latino-americana de Imunodeficiências (LASID) mostra um total de 1.286 casos de CID, incluindo as SCID, leaky SCID e as associadas a síndromes. Isso corresponde a 15% do total dos EII do registro (tabela 1).<sup>6</sup>

## Imunodeficiências combinadas graves

As SCIDs são caracterizadas por defeitos profundos na função dos linfócitos T e B e contagem significativamente baixa de células T. Afetam aproximadamente 1:55.000 recém-nascidos, e menos de um terço tem história familiar. Não é clinicamente aparente ao nascimento; as complicações infecciosas costumam surgir durante o primeiro ano de vida. É potencialmente fatal até os 2 anos, caso a reconstituição imune não seja realizada.<sup>7,8</sup>

As SCIDs são consideradas emergência pediátrica, e o diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso do tratamento. Com o advento da triagem neonatal para SCID houve melhora no prognóstico desses pacientes, pois a realização do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em crianças sem infecção resulta numa sobrevivência de dois anos em aproximadamente 95% dos casos.<sup>9</sup>

No entanto, na América Latina e em muitas partes do mundo onde a triagem neonatal para SCID ainda não está rotineiramente disponível, o diagnóstico é realizado na maioria das vezes com infecções e complicações graves, e o encaminhamento para tratamento definitivo em centro especializado é tardio.<sup>8</sup>

No Brasil, país de dimensões continentais, uma iniciativa pioneira, patrocinada pela Fundação Jeffrey Modell, investigou 60 casos de suspeita de SCID, de 2016 a 2018, procedentes de todas as regiões do país e diagnosticou 25 pacientes com mediana de idade de 5,5 meses no momento do diagnóstico.<sup>10</sup>

## Classificação das CID ou EII combinados

Podemos classificar os EII combinados de acordo com o mecanismo molecular alterado.

### Defeitos no desenvolvimento de células T

Os defeitos de desenvolvimento de células T podem decorrer de alterações do desenvolvimento tímico ou da recombinação do V(D)J. Alterações no desenvolvimento tímico levam a hipoplasia tímica, e o defeito da célula T pode variar de leve até um fenótipo de SCID nos casos mais graves (aplasia de timo).<sup>11</sup> Genes relacionados: haploinsuficiência do *TBX1* causada pela deleção do cromossomo 22q11.1 acarretando **síndrome de DiGeorge**; **síndrome CHARGE** autossômica dominante com mutação nos genes *SEMA3E* e *CHD7*; *FOXP1* levando a SCID autossômica recessiva.<sup>12</sup>

A recombinação genética de V(D)J produz genes que codificam as cadeias dos receptores de antígenos de células T (TCR) e B (BCR). Essa recombinação genética é importante para gerar diferentes especificidades de receptores que antecedem o contato aos diferentes antígenos e então um repertório diversificado de clones de linfócitos. Alterações nesses genes geram defeitos graves de linfócitos B e T, levando a um fenótipo de SCID T-/B-/*natural killer* (NK)+. A principal doença relacionada a esse defeito é a **síndrome de Omenn** (caracterizado por *rash*, eosinofilia, células T oligoclonais e autorreativas, CD3 variável, podendo ser > 1.500). Os principais genes: *RAG 1 e 2*; *Artemis* e *DNA-PKcs*; *DNA ligase IV* - os últimos com radiosensibilidade, e o último também com características síndromicas.<sup>13</sup>

## Defeitos na sinalização de TCR

Algumas variantes genéticas podem alterar a sinalização proximal mediada pelo TCR. Essas doenças levam à alteração geral no compartimento de células T e apresentam diminuição de células T regulatórias (TRegs) e alteração de seleção tímica, com formação de células T autorreativas, ocasionando mudanças na ativação, função efetora e formação de memória de células T. Formas de SCID autossômica recessiva, com suscetibilidade a bactérias e vírus somada a autoimunidade, estão associadas a variantes que afetam as cadeias  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  do TCR - a variantes na cadeia  $\delta$  são mais deletérias do que na cadeia  $\gamma$ .<sup>14</sup>

Outras doenças relacionadas a defeitos de sinalização de TCR: deficiência de CD8 $\alpha$ ; deficiência de CD45 (SCID com fenótipo de T-/B+/NK+); ZAP-70 (deficiência seletiva de CD8 com CD4 em número normal, mas com função alterada);<sup>15</sup> doenças do influxo de cálcio: ORAI-1 e STIM 1; deficiência de EVER 1 e 2 (epidermodisplasia verruciforme causada pela infecção por HPV); variantes bialélicas com perda de função (LOF) no PRKCD (infecções recorrentes, *lúpus-like*, linfadenopatia crônica e esplenomegalia pela hiperativação e proliferação de células B); doenças de sinalização de fosfoinositídeos (proteínas importantes para a regulação da ativação e migração de células T): mutações com ganho de função (GOF) na linha germinativa monoalélica de PIK3CD/PIK3R1/P TEN levando à imunodeficiência, desregulação imunológica e suscetibilidade a câncer.<sup>16</sup>

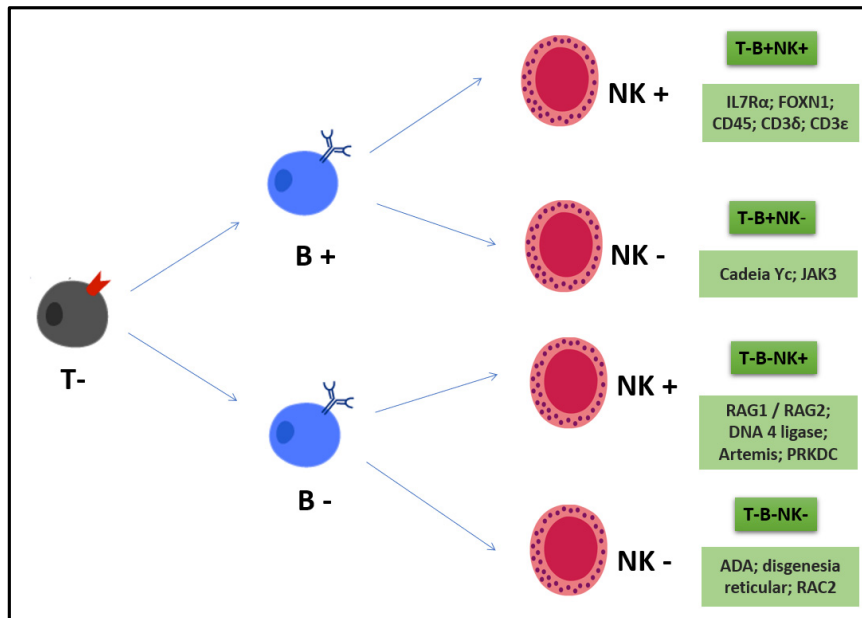
## Defeitos em vias coestimulatórias

Para ativação completa do linfócito T, funções efetoras, formação de memória e prevenção de anergia, são necessárias moléculas coestimulatórias, além do estímulo pelo TCR. Essas moléculas são receptores de superfície celular que reconhecem ligantes em células apresentadoras de antígenos (CAAs) ou células-alvo após a infecção.

As doenças relacionadas às vias coestimulatórias são: deficiência de CARMIL2/RLTPR (via CD28, induz ativação da CADR-11 mediada pelo NF- $\kappa$ B) levando à diminuição de TReg, com aumento de população de CD4 e CD8 *naïve* e diminuição de populações de memória, infecções pulmonares e de pele, alergia e suscetibilidade ao EBV; insuficiência de CTLA-4 (expresso na TReg e célula T ativada, o CTLA4 contrarregula a sinalização dependente de CD28 e sua deficiência leva a infiltrados linfocíticos, autoimunidade e imunodeficiência, com grande variabilidade clínica); deficiência de ICOS (defeito seletivo na formação, migração e função de células T foliculares; linfócitos T não produzem IL-10 e IL-17 após estimulação, levando a defeito na produção de anticorpos e centros germinativos, com suscetibilidade a infecções, hepatoesplenomegalia e malignidades); mutação no CD40L (síndrome de hiper-IgM ligada ao X); mutação CD27/CD70 (doenças linfoproliferativas associadas ao EBV).<sup>17</sup>

## Defeitos de sinalização de citocinas

A via de sinalização de citocinas compreende desde funções das próprias citocinas e receptores das citocinas até mediadores de sinais JAK e STAT (transdutor de sinal e ativador de transcrição).



**Figura 1** Classificação fenotípica do SCID de acordo com a presença ou a ausência de células T, B e NK.

Defeitos nessa via levam à imunodeficiência. Algumas doenças relacionadas à sinalização de citocinas: mutação da cadeia gama comum (SCID ligado ao X com fenótipo T-/B-/NK-); mutação na IL7R $\alpha$  (SCID autossômico recessivo T/B+/NK+); mutação na IL2RA(CD25) (IL2Ra combinada a IL2Rb e cadeia gama comum formam receptor de IL2 de alta afinidade, causando imunodeficiência autossômica recessiva associada à autoimunidade - esse defeito combina IPEX-like com doença específica de célula T); mutação na IL-21/IL-21R (infecção respiratória recorrente, hepatite, fibrose hepática, diarreia, septicemia, linfócito B com *switch* de classe diminuído e resposta de linfócito T a *Candida* prejudicada); mutação de JAK3 causando SCID autossômico recessivo (JAK1 faz uma díade com JAK3 para deflagrar sinalização via cadeia gama comum); STAT3 mutações dominantes negativas (síndrome de hiper-IgE autossômica dominante); STAT3 GOF (pneumonia intersticial, enteropatia autoimune, artrite, linfadenopatia, leucemia de linfócitos T).<sup>18</sup>

### Defeitos na adesão, migração e organização de citoesqueleto

As células do sistema imunológico necessitam de extrema mobilidade e interação com vários tipos celulares para que possam migrar para os locais de infecção, receber sinais de ativação e exercer função efetora. Algumas das doenças relacionadas a essas funções são: DOCK2 (início precoce de infecções bacterianas e virais, NK normal com função ruim); DOCK8 (LOF; infecções sinopulmonares; infecções cutâneas bacterianas e virais; IgE alto com atopia severa e anafilaxia); WASP (proteína codificada pelo gene WAS - dependendo da mutação, causa síndrome de Wiskott-Aldrich, neutropenia congênita e plaquetopenia ligada ao X); CXCR4 (WHIM síndrome: neutropenia, verrugas por HPV, hipogamaglobulinemia, infecções recorrentes); deficiência de adesão leucocitária (LAD) I e III.

### Defeitos nas vias de apoptose

Após resolução da infecção, a expansão clonal de linfócitos B e T deve ser revertida para homeostase. Os principais EII relacionados têm alteração nos complexos de sinalização de indução de apoptose: FAS/FASL/caspase8/caspase10/FADD levando a APLS (linfadenopatia não maligna, células duplo negativas (CD4-/CD8-/ $\alpha\beta$ +) e citopenias autoimunes).<sup>19</sup> Outra doença que tem a patogênese relacionada ao FAS é a síndrome proliferativa ligada ao X, com mutação LOF no XIAP (infecções recorrentes, viremia pelo Epstein-Barr vírus, doença inflamatória intestinal e linfo-histiocitose hemofagocítica).

### Defeitos na replicação e reparação do DNA

Os linfócitos B e T passam por períodos de rápida proliferação e replicação de DNA, com grande chance de danos; para o ciclo celular, é essencial a reparação desses danos no DNA. Mutações na ATM (LOF) levam à ataxia-telangiectasia (ataxia, telangiectasia, defeitos imunológicos, malignidade).<sup>20</sup>

### Defeito em vias metabólicas

Durante a ontogenia e ciclo de vida do linfócito T, as propriedades metabólicas do linfócito T são extremamente importantes. Defeitos nessa via causam disgenesia reticular (mutação em AK2 levando a SCID com defeito precoce na linhagem mieloide - ausência de granulócitos, linfopenia severa, hipoplasia de timo e linfonodos); deficiência de ADA (causa de SCID, mas a variedade clínica depende da quantidade de atividade residual de ADA);<sup>21</sup> PNP (SCID autossômico recessivo, infecções bacterianas e virais, ausência ou tipo pequeno, doença autoimune).

Em se tratando de SCIDs, podemos classificar os fenótipos conforme a presença ou ausência de linfócitos B, T e células NK, de acordo com a [figura 1](#).



## Manifestações clínicas

A principal manifestação clínica dos EII é a suscetibilidade a infecções. Pacientes com infecções recorrentes, não usuais ou difíceis de tratar devem ser investigados.<sup>22</sup> Nas CID, as manifestações clínicas apresentam grande variabilidade, desde infecções bacterianas sinopulmonares e diarreia até infecções oportunistas por micobactérias e fungos e reação vacinal com sintomatologia local/regional até sistêmica (pela BCG), sendo mais graves nas SCIDs, normalmente fatais nos primeiros anos de vida se não tratadas.<sup>23</sup>

Comparada com outros EII, as infecções se iniciam antes dos 6 meses de vida e normalmente estão associadas a baixo ganho pondero-estatural nas SCIDs. Manifestações autoimunes como citopenias podem ocorrer, e são raros os genótipos que apresentam anormalidades congênicas ao nascimento.

## Diagnóstico bioquímico

Feita a suspeita diagnóstica de CID após avaliação clínica, exames laboratoriais iniciais devem ser solicitados (tabela 2 e fig. 2). O hemograma completo do paciente já dá pistas de alterações imunológicas. A avaliação da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos deve ser realizada de acordo com a idade do paciente.<sup>24</sup> Diagnóstico de HIV deve ser excluído em todos os pacientes.

A avaliação de parâmetros imunológicos específicos deve ser realizada com a dosagem de imunoglobulinas (IgA/IgG/IgM/IgE), resposta vacinal após 6 meses de vida (quando diminuam os anticorpos maternos transferidos via placentária) e dosagem por citometria de fluxo dos subtipos maiores de leucócitos (imunofenotipagem de CD3/CD4/CD8/CD19 e NK). Avaliações mais específicas de citometria de fluxo para avaliação de células *naïves* e de memória são importantes e também devem ser avaliadas de acordo com a idade do paciente;<sup>24</sup> a falta de linfócitos *naïves* é um grande preditor de SCID. A função de linfócitos pode ser medida pela linfoproliferação após estímulo com fito-hemaglutinina (PHA).<sup>22</sup>

## Diagnóstico molecular

A última modalidade de diagnóstico é a identificação de uma variante genética cujo produto está envolvido na imunidade. Após a adoção e evolução das tecnologias de genômica, como o *next generation sequencing* (NGS), o número de doenças e defeitos genéticos relacionados aos EII aumentou consideravelmente. O sequenciamento genético nas SCIDs é muito importante tanto para o diagnóstico definitivo quanto para o condicionamento pré-TCTH e aconselhamento familiar.<sup>25</sup>

Variantes patogênicas de DNA, excluindo variação do número de cópias (duplicações ou deleções), podem ser identificadas pelo sequenciamento de um único gene ou pelo sequenciamento do exoma.<sup>26</sup> Variantes que levam à completa anulação da proteína codificada estão associadas com maior gravidade da imunodeficiência, e mutações hipomórficas que preservam alguma função da proteína resultam em *leaky* SCIDs.<sup>27</sup>

Existem doenças monogênicas causadas por variantes presentes em regiões não codificantes (íntrons) que têm elementos regulatórios, como promotores ou genes não codificantes como microRNA que regulam outras proteínas relacionadas aos EII, não sendo avaliadas pelo exoma. A avaliação do genoma associada a transcriptoma, proteoma e epigenoma é possível e pode ser necessária - o uso do exoma combinado a sequenciamento de RNA tem trazido algumas respostas.<sup>25</sup>

## Triagem neonatal

A triagem neonatal com base na população possibilita a identificação precoce de bebês assintomáticos com uma variedade de doenças graves, para as quais existe tratamento eficaz e em que o diagnóstico e a intervenção precoces evitam sequelas graves.<sup>28</sup>

Até recentemente, não era possível identificar bebês com EII antes do início da sintomatologia clínica e com complicações de infecção grave e prolongada. Avanços na biologia molecular e biotecnologia possibilitaram a identificação de bebês com formas graves de EII manifestada por linfopenia de células T e/ou B.<sup>29</sup>

Os programas de triagem neonatal para EII, incluindo círculo de excisão do receptor de células T (TREC) e círculos de excisão de recombinação *kappa* (KREC), são abordagens de triagem que avaliam o amadurecimento do receptor de células T (TCR) e B (BCR) (fig. 3). Para essa sequência de eventos, esses círculos são ejetados à corrente sanguínea pelo rearranjo gênico primário ou também chamada de recombinação V(D)J.<sup>30</sup>

A recombinação V(D)J ocorre nos órgãos linfoides primários (medula óssea para células B e timo para células T) e de maneira semialeatória rearranja os segmentos gênicos V (*variable*, variável), J (*joining*, junção) e, em alguns casos, D (*diversity*, diversidade). O processo resulta em novas sequências de aminoácidos nas regiões de ligação a antígeno de imunoglobulinas e TCRs que possibilitam o reconhecimento de antígenos de virtualmente todos os patógenos, incluindo bactérias, vírus e parasitas.<sup>31</sup>

Embora a identificação de bebês com SCIDs tenha sido o objetivo de programas de triagem neonatal baseados em TREC, tornou-se evidente que, além desse distúrbio, o ensaio também identificaria bebês com linfopenia de células decorrente de outras causas primárias e secundárias. Por exemplo, níveis baixos de TREC foram detectados em indivíduos com deleção do 22q, associação a síndrome CHARGE e trissomia 21. Além disso, bebês com outras formas de EII que não SCID podem ter TREC baixo - p.ex., na ataxia-telangiectasia e nas CID. Até agora, em estudos piloto prospectivos, muitos casos de CID sem causa molecular identificável foram detectados usando o TREC, e esses pacientes requerem caracterização clínica e acompanhamento de longo prazo.<sup>30</sup>

Algumas limitações podem acontecer quando o defeito molecular se encontra a jusante do rearranjo do receptor de células T, não podendo assim ser detectado. Isso inclui a deficiência de ZAP-70, deficiência de MHC classe II e alguns casos de ADA. Defeitos da função das células T, apesar de um número de células T quantitativamente normal, também não serão detectados pelo TREC.<sup>28</sup>

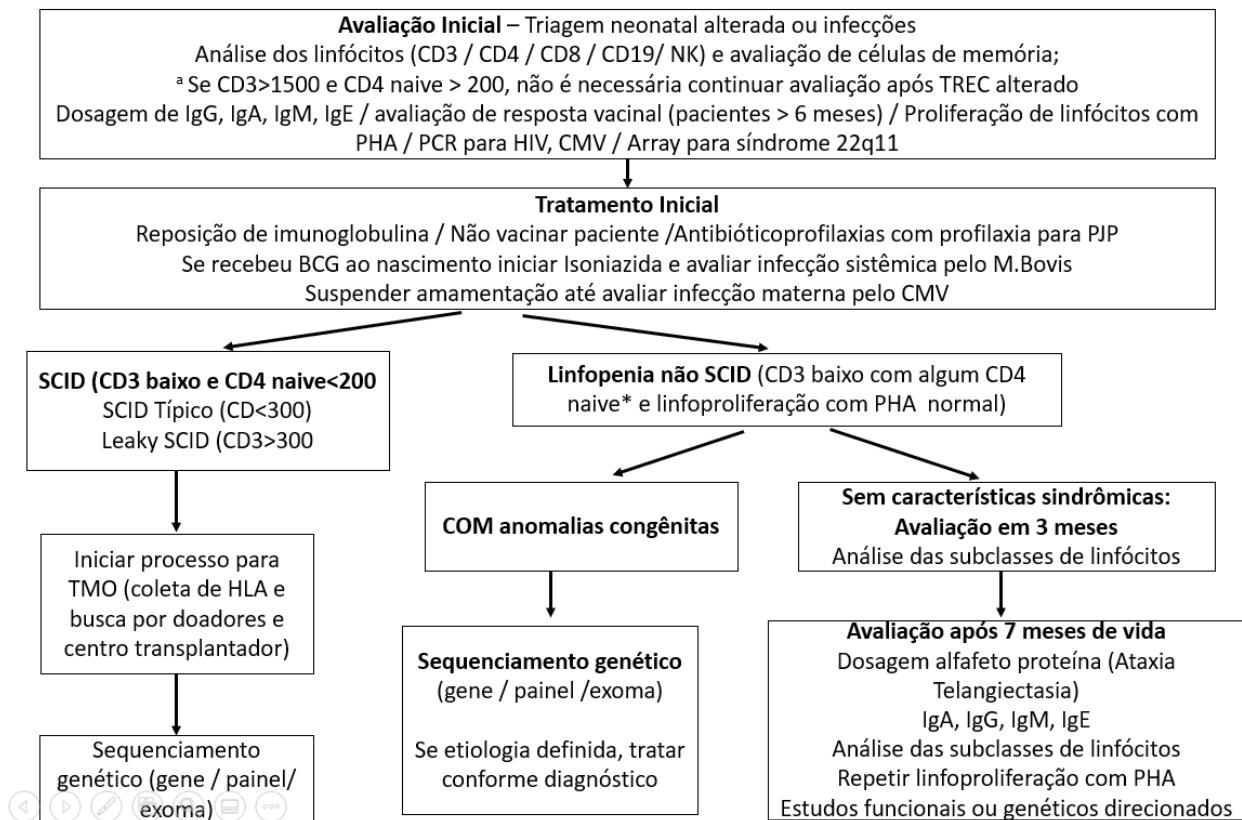
## Profilaxias paras as CIDs

a) Terapia de reposição com imunoglobulinas

**Tabela 2** Roteiro para avaliação e manejo dos pacientes com EII combinados**História clínica incluindo infecções, história familiar e consanguinidade**

Exame físico minucioso: visceromegalias, rash ou eritrodermia, anormalidades congênicas como microcefalia  
 Exames séricos: hemograma completo, dosagem de imunoglobulinas, imunofenotipagem de linfócitos T, B e NK, TREC/KREC  
 Avaliação de células de memória em imunofenotipagem; linfoproliferação com PHA  
 Avaliação de citopenias autoimunes, função hepática  
 PCR para CMV, herpes vírus, EBV e HIV; sorologia materna pode ser realizada  
 Se a mãe amamenta: PCR para CMV para a mãe - se negativo, incentivar amamentação; se positivo, suspender  
 Avaliação vacinal até o momento e contraindicar vacinas vivas  
 Contactuantes: não vacinar com pólio oral; evitar contato se doentes  
 Iniciar profilaxias: sulfá, fluconazol e aciclovir. Se recebeu BCG, iniciar isoniazida  
 Iniciar reposição de imunoglobulina humana, manter IgG > 800 mg/dL  
 Suporte nutricional  
 Administrar palivizumabe durante época de VSR  
 Coleta de HLA para avaliação de TMO  
 Se características de DiGeorge ou cardiopatia, realizar CGH-array para cromossomo 22q11  
 Avaliar NGS/ painel genético/ exoma de acordo com fenótipo SCID  
 Se linfopenia não SCID, avaliar diagnósticos diferenciais: dosagem de alfafetoproteína (> 7 meses de vida)

NGS, next generation sequencing; PHA, fito-hemaglutinina; SCID, imunodeficiência combinada grave.



**Figura 2** Avaliação e manejo dos pacientes com linfopenia. Se linfopenia não SCID, é necessário seguimento do paciente para avaliação do grau e persistência do dano imunológico, e se é possível determinar causa.

ª CD4 naive variável, podendo ser < 200.

A terapia de reposição com imunoglobulinas é o tratamento mais importante dos EII que cursam com defeitos na produção de anticorpos. Destacam-se os defeitos predominantemente de anticorpos, defeitos combinados de células T e B e síndromes associadas a imunodeficiências, de acordo com a última classificação publicada no início de 2020.<sup>2</sup>

A dose habitual para reposição é de 400 a 600 mg/kg/mês para a apresentação intravenosa (IV) ou 100 a 150 mg/kg/semana para a apresentação subcutânea (SC). Doses mais elevadas, chamadas imunomodulatórias (1 a 2 g/kg de peso), são utilizadas em manifestações autoimunes.<sup>32</sup>

Os efeitos adversos mais frequentes são cefaleia, mal-estar geral, náuseas, tremor, febre, dor torácica e alterações da coa-

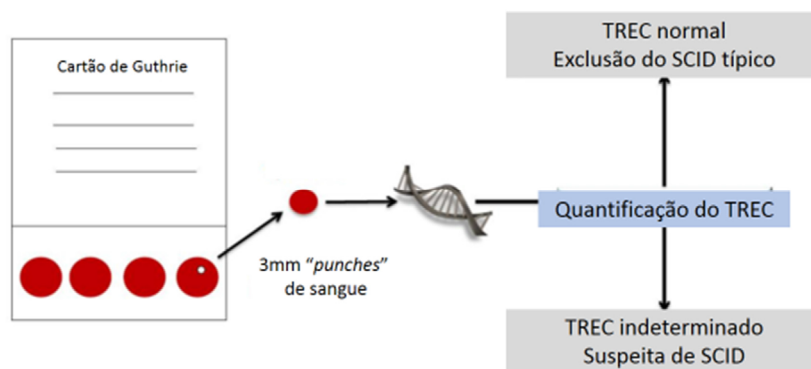


Figura 3 Esquema simplificado de coleta e detecção do TREC. Adaptado de Somech e Etzioni.<sup>28</sup>

gulação, particularmente com a administração intravenosa, e diretamente relacionados com a dose e a velocidade de administração. Na apresentação SC, os efeitos adversos sistêmicos são bem menos frequentes. Mais comumente, o uso SC está associado a uma irritação local, que diminui com a continuidade do tratamento.<sup>33</sup>

#### b) Antimicrobianos profiláticos

A suscetibilidade a infecções é uma característica importante das CIDs e é determinante na evolução clínica dos pacientes. Por esse motivo, as profilaxias antimicrobianas são frequentemente usadas na prevenção das infecções e de suas complicações.<sup>34,35</sup> A escolha dos profiláticos deve levar em consideração o tipo de agente infeccioso a que o paciente está suscetível com base nas alterações laboratoriais, na história clínica, nos agentes infecciosos isolados em infecções prévias ou que colonizam o paciente, bem como informações obtidas da literatura.

Pacientes com CID, em especial as SCID, apresentam suscetibilidade a todos os tipos de infecções e de agentes infecciosos. Dada a gravidade e sua alta mortalidade nos primeiros anos de vida, uma parcela desses pacientes deve receber tratamentos definitivos, com TCTH e transplante de timo nos pacientes com síndromes de DiGeorge completas.

No entanto, enquanto aguardam tratamento definitivo, esses pacientes devem receber profilaxia antimicrobiana com reposição regular de imunoglobulina, palivizumabe na estação de vírus sincicial respiratório e antibióticos profiláticos para *P. jirovecii*, vírus da família herpes e *Candida*.<sup>35</sup> Os antimicrobianos usados e sua posologia estão apresentados no [tabela 3](#). Pacientes que tenham recebido BCG e não apresentem reações adversas devem receber ainda profilaxia com isoniazida e tratamento antituberculose caso haja complicações da BCG ([tabelas 2 e 3](#)).<sup>36</sup>

### Vacinas para pacientes com CID

A vacinação é uma eficiente ferramenta na prevenção de infecções e representa um grande avanço na saúde pública. No entanto, pacientes com EII, a depender do tipo e gravidade do comprometimento imunológico, podem apresentar resposta ausente ou reduzida à vacinação.<sup>8</sup> Além disso, alguns pacientes com EII podem estar suscetíveis à ocorrência de complicações infecciosas quando submetidos a vacinas com agentes vivos atenuados, como já comentado na vacinação com BCG ([tabela 4](#)).<sup>37</sup> Com

isso, as decisões a indicar ou contraindicar vacinas a um paciente com EII devem levar em conta a condição imunológica determinada pela doença de base, eventualmente agravada por complicações ou pelo uso de medicamentos. Como recomendação geral para decisões relacionadas à vacinação de pacientes imunocomprometidos, devemos sempre avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios, considerar que as vacinas inativadas são geralmente seguras e as que contenham agentes vivos atenuados são, de modo geral, contraindicadas.<sup>38</sup>

### Transplante de células-tronco hematopoiéticas

O TCTH é atualmente o tratamento curativo de escolha para pacientes com formas graves e letais de EII.

O objetivo do TCTH é substituir o sistema imunológico deficiente dos pacientes por um sistema imunológico eficaz de um doador saudável. O sucesso do TCTH está diretamente ligado à disponibilidade de um doador (grau de compatibilidade entre doador e receptor no sistema HLA - antígeno leucocitário humano), das características e particularidades de cada doença a ser tratada e da condição clínica do paciente no momento do transplante.

O doador para o transplante é procurado pela compatibilidade no sistema HLA, e pode ser encontrado dentro da família (aparentado) ou no banco de doadores voluntários (não aparentado). As fontes de células utilizadas compreendem as células-tronco de medula óssea, de sangue periférico ou de cordão umbilical. O regime de condicionamento é utilizado para imunossupressão do paciente, prevenindo a rejeição do transplante; normalmente é utilizada quimioterapia e/ou radioterapia.<sup>39</sup> Existem diferentes tipos de condicionamento, escolhidos de acordo com as características clínicas e imunológicas dos pacientes. Alguns novos estudos consideram também as variantes genéticas para decidir o condicionamento. De maneira sucinta, pode-se dividir em RIC (*reduced intensity conditioning*) um condicionamento mais leve, e em MAC (*myeloablative conditioning*), mais severo.<sup>40</sup>

A infusão das células-tronco do doador é feita por um cateter venoso central. A recuperação dos leucócitos das células do doador (> 500 células/mm<sup>3</sup>) é chamada de “pega” do enxerto, e ocorre aproximadamente de duas a quatro semanas após a infusão. As principais complicações associadas ao transplante incluem: toxicidade diretamente ligada à quimioterapia utilizada (doença veno-oclusiva do fígado, mucosite, cistite

**Tabela 3** Antimicrobianos profiláticos sugeridos para pacientes com imunodeficiência combinada grave enquanto aguardam terapia definitiva

Profilaxia	Medicamento	Início	Comentários
Pneumocistose	TMF-SMX (5 mg/kg/dia)	1 mês	Função hepática
Herpes e varicela zoster	Aciclovir 20 mg/kg/dose 3 vezes ao dia	Ao diagnóstico	Função renal
VSR	Pavilizumabe	1 mês	Sazonalidade
Infecções gerais	Imunoglobulina humana	1 mês	Valor sérico de IgG
Infecções fúngicas	Fluconazol 6 mg/kg/dia	1 mês	Função hepática

Fonte: Adaptada de Aguilar et al.<sup>33</sup>

**Tabela 4** Recomendações para vacinação de pacientes com imunodeficiências combinadas<sup>a</sup>

Categoria de EII	EII	Vacinas contraindicadas	Eficácia
Linfócitos T (celular e humoral)	Defeitos completos (SCID, síndrome de DiGeorge completo)	Todas contendo agentes vivos atenuados	Todas as vacinas serão ineficazes Vacina pneumocócica e Hib recomendadas
	SCID pós-TCTH	Vacinas contendo agentes vivos a depender do status da reconstituição imunológica	Eficácia das vacinas depende do grau de imunossupressão
	Defeitos parciais (alguns pacientes com DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia)	BCG, Salmonella typhi, vacina atenuada da gripe, SCR, varicela, herpes zoster, VOP, febre amarela, varíola, rotavírus	Eficácia das vacinas depende do grau de imunossupressão. Vacina pneumocócica, meningocócica e Hib são recomendadas

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; DGC, doença granulomatosa crônica; Hib, Haemophilus influenzae; SCID, imunodeficiência combinada grave; SCR, sarampo-caxumba-rubéola; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas.

<sup>a</sup> Para pacientes menores de 6 anos, valores de imunocompetência propostos pelo CDC para HIV podem ser usados: < 1 ano, linfócitos T CD4+ > 1.500/mm<sup>3</sup>; 1-5 anos, linfócitos T CD4+ > 1.000/mm<sup>3</sup>; > 6 anos, linfócitos T CD4+ > 500/mm<sup>3</sup>.

Fonte: Adaptada de Immune Deficiency Foundation.<sup>37</sup>

hemorrágica); às infecções (bacterianas, virais ou fúngicas) e à doença do enxerto-contrá-hospedeiro (provocada pela reatividade das células T citotóxicas do doador contra as células do receptor - afetando principalmente a pele, o trato gastrointestinal e o fígado). Complicações em longo prazo incluem: doença do enxerto-contrá-hospedeiro crônica, problemas endocrinológicos e infertilidade.<sup>39</sup>

## Terapia gênica

A terapia gênica pode ser compreendida como a capacidade de melhoramento genético por meio da correção de genes alterados ou modificações sítio-específicas, que tenham como alvo o tratamento terapêutico.

Didaticamente, três técnicas estão disponíveis para a cura dos EII: adição/inserção gênica, edição gênica e silenciamento gênico (mais utilizado em EII com ganho de função). A primeira é mais utilizada e consiste na tecnologia do DNA recombinante, na qual o gene de interesse ou saudável é inserido em um vetor, que pode ser plasmidial, nanoestruturado ou viral - esse último é o mais utilizado, por sua eficiência em invadir células e nelas introduzir seu material genético.<sup>41</sup>

Embora vários protocolos sejam bem-sucedidos, o processo de terapia gênica permanece complexo e muitas técnicas necessitam aperfeiçoamento. Há ainda a importante questão do tipo celular alvo da terapia gênica que, atualmente, é subdivi-

dido em dois grandes grupos: terapia gênica de linhagem germinativa (espermatozoide e óvulo) e terapia gênica de células somáticas (genes terapêuticos são transferidos para células somáticas de algum paciente).<sup>41</sup>

Na década de 1980, foi identificada no genoma da bactéria *Escherichia coli* uma região com padrão incomum, na qual uma sequência altamente variável era intercalada por uma sequência repetida sem função conhecida. Em 2005, foi postulado que as sequências variáveis eram de origem extracromossomal, atuando como uma memória imunológica contra fagos e plasmídeos, dando início ao então desconhecido sistema *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR) e *Cas* (*Associated Proteins*), que fulgura desde 2012 como uma das principais ferramentas biotecnológicas de edição genômica.<sup>41</sup>

Oriundo do sistema imune-adaptativo de procariontes, esse mecanismo reconhece o material genético invasor, cliva-o em pequenos fragmentos e o integra ao seu próprio DNA. Em uma segunda infecção pelo mesmo agente, ocorrem: transcrição do *locus* CRISPR, processamento do RNA e criação de pequenos fragmentos de RNA (crRNAs), que formam complexos com as proteínas Cas, e esses reconhecem os ácidos nucleicos estranhos e finalmente o destroem. Com base nesse mecanismo natural, foi desenvolvida a técnica CRISPR, que viabiliza a edição de sequências de DNA alvo-específico do genoma de qualquer organismo pela ação exclusiva de apenas três moléculas: a nuclease (Cas9), responsável pela clivagem do DNA



dupla fita; um RNA guia, que guia o complexo até o alvo; e o DNA alvo.<sup>41,42</sup>

A terapia gênica agora está sendo testada como opção terapêutica para um número crescente de doenças, com base principalmente no bem-sucedido tratamento de pacientes com EII nas últimas duas décadas, incluindo SCIDs e síndrome de Wiskott-Aldrich. O campo evoluiu do uso de vetores gamarretrovirais para plataformas lentivirais mais sofisticadas, que oferecem um perfil de biossegurança aprimorado, além de maior eficiência na transferência de genes de células-tronco hematopoiéticas.<sup>42</sup>

## Conclusões

As CID ou EII combinados constituem um grupo complexo de doença genéticas com comprometimento das células T. A triagem neonatal para essas doenças propiciou uma melhora no prognóstico desses pacientes, principalmente nas SCIDs. Países em desenvolvimento ainda não dispõem de maneira rotineira esses exames para toda a população, resultando em atraso no diagnóstico.

Cuidados relacionados com a reposição de imunoglobulina humana e o uso de antimicrobianos profiláticos contribuem na redução de infecções e suas complicações. Grandes avanços relacionados ao transplante de células-tronco hematopoiéticas e da terapia gênica possibilitarão o tratamento definitivo de muitos pacientes com EII, em especial para as CID.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2020;40:65.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40:66-81.
- Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, Sharifi L, Dizaji MZ, Mohammadi J, et al. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol.* 2016;310:14-26.
- Al-Herz W, Al-Mousa H. Combined immunodeficiency: the Middle East experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:658-60.
- Villavicencio MF, Pedroza LA. Diagnosis of primary immunodeficiency diseases in the developing world: the need for education and networking with the developed world. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:835-42.
- Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID). [Site]. [Acessado em 20 out. 2020]. Disponível em: <<https://lasid.org/>>.
- Madhakar M, Aluri J, Gupta S. Guidelines for Screening, Early Diagnosis and Management of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in India. *Indian J Pediatr.* 2016;83:455-62.
- Bustamante Ogando JC, Partida Gaytán A, Aldave Becerra JC, Álvarez Cardona A, Bezrodnik L, Borzutzky A, et al. Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:897-905.
- Taki M, Miah T, Secord E. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:913-23.
- Mazzucchelli J, Aranda CS, Gouveia-Pereira M, Barreiros LA, Costa Carvalho BT, Condino-Neto A, et al. The panorama in diagnoses of severe combined immunodeficiency begins to change in Brazil. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1029.
- Giardino G, Borzacchiello C, De Luca M, Romano R, Prencipe R, Cirillo E, et al. T-Cell Immunodeficiencies With Congenital Alterations of Thymic Development: Genes Implicated and Differential Immunological and Clinical Features. *Front Immunol.* 2020;11:1837.
- Rota IA, Dhalla F. FOXP1 deficient nude severe combined immunodeficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:6.
- Fayez EA, Qazvini FF, Mahmoudi SM, Khoei S, Vesaltalab M, Teimourian S. Diagnosis of radiosensitive severe combined immunodeficiency disease (RS-SCID) by Comet Assay, management of bone marrow transplantation. *Immunobiology.* 2020;225:151961.
- Dadi HK, Simon AJ, Roifman CM. Effect of CD3delta deficiency on maturation of alpha/beta and gamma/delta T-cell lineages in severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2003;349:1821-8.
- Sharifinejad N, Jamee M, Zaki-Dizaji M, Lo B, Shaghghi M, Mohammadi H, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in 49 Patients With ZAP-70 Deficiency: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2020;11:831.
- Nunes-Santos CJ, Uzel G, Rosenzweig SD. PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1676-87.
- Abolhassani H, Edwards ES, Ikinogullari A, Jing H, Borte S, Buggert M, et al. Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. *J Exp Med.* 2017;214:91-106.
- Olbrich P, Freeman AF. STAT1 and STAT3 mutations: important lessons for clinical immunologists. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:1029-1041.
- Bartels AK, Banks TA, Bay JL. Pearls and pitfalls: Autoimmune lymphoproliferative syndrome and autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38:317-21.
- Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:277-88.
- Bradford KL, Moretti FA, Carbonaro-Sarracino DA, Gaspar HB, Kohn DB. Adenosine Deaminase (ADA)-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (SCID): Molecular Pathogenesis and Clinical Manifestations. *J Clin Immunol.* 2017;37:626-37.
- Hawley TS, Hawley RG. *Flow Cytometry Protocols.* (Methods in Molecular Biology Series). 4.ed. New York: Humana Press; 2018.
- Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, et al. Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1356:90-106.
- Moraes-Pinto MI, Ono E, Santos-Valente EC, Almeida LC, Andrade PR, Dinelli MI, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109:989-98.
- Farmer JR, Mahajan VS. Molecular Diagnosis of Inherited Immune Disorders. *Clin Lab Med.* 2019;39:685-97.
- Comrie WA, Lenardo MJ. Molecular Classification of Primary Immunodeficiencies of T Lymphocytes. *Adv Immunol.* 2018;138:99-193.
- Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15061.

28. Rajabi F. Updates in Newborn Screening. *Pediatr Ann.* 2018;47:e187-e190.
29. Somech R, Etzioni A. A call to include severe combined immunodeficiency in newborn screening program. *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5:e0001.
30. King J, Ludvigsson JF, Hammarström L. the past, the present and the future. *Int J Neonatal Screen.* 2017;3:19.
31. van Zelm MC, van der Burg M, Langerak AW, van Dongen JJ. PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol.* 2011;2:12.
32. Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42:245-60.
33. Goudouris ES, Rego Silva AM, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo).* 2017;15:1-16.
34. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1462-70.
35. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30:249-58.
36. Barkai G, Somech R, Stauber T, Barziali A, Greenberger S. Bacille Calmette-Guerin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Infect Dis (Lond).* 2019;51:585-92.
37. Immune Deficiency Foundation. IDF Physician Advisory Committee (PAC). [Acessado em 20 out. 2020]. Disponível em: <<https://primaryimmune.org/idf-physician-advisory-committee>>.
38. Shetty AK, Winter MA. Immunization of children receiving immunosuppressive therapy for cancer or hematopoietic stem cell transplantation. *Ochsner J.* 2012;12:228-43.
39. Notarangelo LD, Forino C, Mazzolari E. Stem cell transplantation in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:443-8.
40. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. *Front Pediatr.* 2019;7:295.
41. Gonçalves GAR, Paiva RMA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (São Paulo).* 2017;15:369-75.
42. Booth C, Romano R, Roncarolo MG, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Hum Mol Genet.* 2019;28:R15-R23.



## ARTIGO DE REVISÃO

# Deficiências imunológicas: mais frequentes do que aparentam<sup>☆</sup>

Irma Cecília Douglas Paes Barreto  <sup>a,\*</sup>, Bruno Acatauassú Paes Barreto  <sup>a,b</sup>,  
Erica Gomes do Nascimento Cavalcante  <sup>c,d</sup>, Antonio Condino Neto  <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Departamento de Pediatria, Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Belém, PA, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Departamento de Pediatria, Serviço de Reumatologia Pediátrica, Belém, PA, Brasil

<sup>e</sup> Universidade de São Paulo (USP), Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Imunologia, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 2 de outubro de 2020; aceito em 13 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE:

Síndromes da imunodeficiência primária;  
Síndromes de imunodeficiência;  
Classificação;  
Epidemiologia;  
COVID-19;  
SARS-CoV-2

### Resumo

**Objetivo:** Abordar, em artigo de revisão, as características clínicas e epidemiológicas das deficiências do sistema imunológico, as quais estão associadas ou predisõem a processos infecciosos recorrentes, doenças autoimunes, autoinflamatórias ou neoplasias, e que se classificam em erros inatos da imunidade (EII) e imunodeficiências secundárias (IS). Deu-se ênfase à classificação dos principais sinais e sintomas para cada órgão e sistema, os quais servirão como sinais de alerta para orientação do pediatra na investigação dos principais EII. Além disso, foram identificadas as principais alterações secundárias do sistema imune, desencadeadas por infecções (com ênfase ao COVID-19), medicamentos, doenças crônicas, distúrbios metabólicos e nutricionais.

**Fontes:** Artigos publicados nos últimos cinco anos e que estavam incorporados à plataforma MEDLINE (PubMed).

**Resumo dos achados:** A recorrência dos processos infecciosos, associados à gravidade do quadro e/ou perfil não usual do agente infeccioso, sempre relacionados à faixa etária do início dos sintomas, são os achados mais importantes para a suspeita diagnóstica.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.009>

<sup>\*</sup>Como citar este artigo: Barreto IC, Barreto BA, Cavalcante EG, Condino Neto A. Immunological deficiencies: more frequent than they seem to be. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):49-58.

<sup>\*</sup>Autor para correspondência.

E-mail: [irmacdouglas@gmail.com](mailto:irmacdouglas@gmail.com) (I.C. Barreto).

2255-5536/© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusões:** Diante desse cenário, devem fazer parte da investigação do pediatra geral os distúrbios da imunidade, quer sejam os erros inatos da imunidade (imunodeficiências primárias) ou as imunodeficiências secundárias, para que o diagnóstico seja efetivado no menor prazo possível, e que sejam instaladas as medidas terapêuticas, reduzindo a morbimortalidade desses pacientes.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

As imunodeficiências (ID) são um grupo de doenças que cursam com alterações quantitativas e/ou funcionais dos elementos que compõem a resposta imunológica inata e adaptativa. São classificadas como primárias, quando sua origem é genética - atualmente chamadas de erros inatos da imunidade (EII) - ou secundárias, quando são adquiridas. Ambas as situações estão associadas ou predisõem a processos infecciosos recorrentes, doenças autoimunes ou autoinflamatórias, típicas de processos de imunodesregulação, além de processos linfoproliferativos e/ou neoplásicos.<sup>1</sup>

## Imunodeficiências primárias

As imunodeficiências primárias (IDP), mais recentemente denominadas EII, incluem cerca de 420 doenças monogênicas que cursam com maior suscetibilidade a infecções, desregulação imunológica levando a formas graves de alergias, autoimunidade ou autoinflamação, suscetibilidade ao câncer, ou integram síndromes complexas que afetam diversos órgãos e sistemas, incluindo transtornos do desenvolvimento, autismo, deficiência intelectual, epilepsia, gastroenteropatias, pneumopatias, dermatoses, anormalidades esqueléticas, anormalidades renais, dentre outras ocorrências clínicas. A prevalência estimada de EII no mundo é de 1:10.000. Esse número é crescente, sobretudo com o avanço do conhecimento e dos recursos diagnósticos, e também em comunidades com alta taxa de consanguinidade. No contexto global, dentro da classificação das IDP, encontramos as seguintes frequências, ratificadas pelas sociedades especializadas (fig. 1).<sup>2,3</sup>

O estabelecimento da triagem neonatal de ID que cursam com linfopenias T e B, com destaque para o grupo das imunodeficiências combinadas graves e agamaglobulinemias, hoje universal nos Estados Unidos e em processo de implantação em vários países europeus e no Brasil, vem contribuindo para uma mudança significativa no perfil epidemiológico das IDP.<sup>4</sup>

O sistema imunológico se distribui anatomicamente pelo corpo todo, com destaque nas áreas de barreira, como pele, mucosa gastrointestinal e mucosa respiratória. Isso explica o motivo pelo qual o quadro clínico de infecções de repetição ocorre nessas barreiras. Contudo, no caso das ID mais graves, elas tomam um caráter mais invasivo e se manifestam na forma de abscessos profundos, sepse, infecções osteoarticulares, meningites e encefalites. Isso traz uma característica interdisciplinar ao estudo das ID, pois os aspectos de infecção, alergia e autoimunidade afetam os diversos órgãos e sistemas. Na prática, o paciente com EII é visto, em primeira análise,

**Tabela 1** Testes laboratoriais de triagem para o especialista não imunologista a fim de detectar pacientes com possível imunodeficiência primária

Possível IDP	Testes de triagem
Imunidade mediada por anticorpos (IMA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma</li> <li>• IgG, IgA, IgM séricas</li> <li>• Títulos de anticorpos para vacinas proteicas e polissacarídeas</li> </ul>
Imunidade mediada por células (IMC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma</li> <li>• Linfócitos: CD3, CD4 e CD8; CD19; CD16 / 56</li> <li>• Radiografia de tórax</li> </ul>
Complemento (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C4 (se angioedema sem urticária)</li> <li>• CH50</li> </ul>
Fagocitose (F)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de neutrófilos</li> </ul>
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Burst oxidativo por DHR</li> </ul>
Função dos neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA, PCR</li> </ul>
Autoimunidade	
Imunidade Inata (II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes especializados (consulte um imunologista)</li> </ul>

Os testes de triagem devem fazer parte de qualquer avaliação imunológica inicial. Apenas as abreviaturas entre parênteses serão listadas como testes de triagem sugeridos em todas as tabelas subsequentes. O teste de HIV deve ser um teste de rotina para excluir AIDS. Abreviaturas: ANA, anticorpos antinucleares; CBC, contagem de sangue completo; DHR, teste de oxidação de di-hidro-rodamina; PCR, proteína C-reativa.

Adaptada de Costa-Carvalho, 2014.<sup>5</sup>

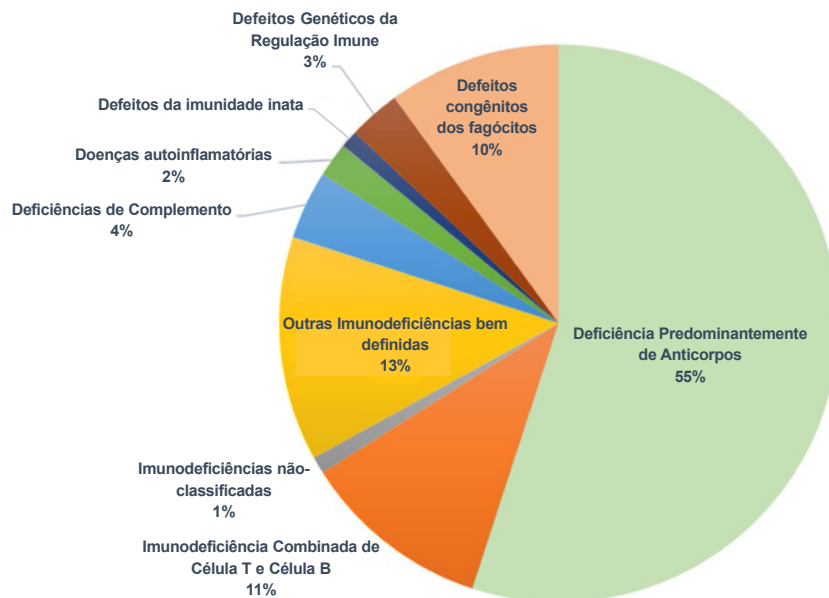
pelo pediatra geral, pneumologista, otorrinolaringologista, gastroenterologista, infectologista, hematologista, dermatologista e reumatologista.<sup>3,4</sup>

A seguir, apresentamos as tabelas 1-7, que mostram os principais sinais e sintomas para cada órgão e sistema, servindo como sinal de alerta que remete o médico à investigação dos EII.<sup>5</sup>

## Imunodeficiências secundárias

Várias são as causas de imunodeficiências secundárias (IDS), dentre as quais podemos destacar: doenças crônicas perdedoras de proteínas (p.ex., síndrome nefrótica); doenças autoimunes e onco-hematológicas associadas ou não ao uso de medicações imunossupressoras; alterações nutricionais, quer seja a desnutrição ou a obesidade/síndrome metabólica; esplenectomia pós-trauma ou autoesplenectomia (anemia falciforme), que aumentam o risco de sepsis e as infecções virais crônicas





**Figura 1** Classificação das imunodeficiências primárias e respectivas frequências relativas. Dados extraídos das principais sociedades especializadas (ESID, LASID, USIDnet) e registros da Ásia, África e Austrália. Adaptado de Rezaei et al. 2017.<sup>2</sup>

ou prolongadas, como o HIV, o HTLV, o citomegalovírus, o vírus da mononucleose e, mais recentemente, o SARS-CoV-2, que tem provocado alterações imunológicas tanto a curto prazo quanto a médio e longo prazos.<sup>1,6</sup>

### Alterações nutricionais

A desnutrição tem sido tradicionalmente o foco das agendas de nutrição em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento. No entanto, o rápido crescimento econômico e a urbanização deram origem a uma transição nutricional, em que dietas densas em energia substituem as dietas tradicionais, e o estilo de vida sedentário prevalece. Nesse sentido, as taxas de obesidade na infância aumentaram dramaticamente. A prevalência global de sobrepeso ou obesidade aumentou em todas as regiões, de 4,2% em 1990 para 6,7% em 2010. Embora a prevalência seja maior em países desenvolvidos, os países em desenvolvimento têm maior número absoluto de crianças afetadas e maiores aumentos relativos. Estima-se que essas tendências crescentes continuem, agora em 2020, com 60 milhões de crianças menores de 5 anos de idade com excesso de peso ou obesidade.<sup>7</sup>

Nas crianças desnutridas, as infecções comuns são as principais causas de morte, o que mostra provável deficiência imunológica subjacente, inata e adaptativa, mesmo em formas leves de desnutrição. Os mecanismos alterados da função imunológica incluem alteração da barreira epitelial cutânea e intestinal; atividade microbicida de granulócitos reduzida; diminuição quantitativa de células dendríticas circulantes, linfócitos B e proteínas do sistema complemento; níveis reduzidos de IgA solúvel na saliva e nas lágrimas; atrofia de órgãos linfoides; prejuízo de respostas de hipersensibilidade tardia; hiporresponsividade de linfócitos com predomínio de resposta Th2. Apesar disso, a maioria das crianças desnutridas parece responder

adequadamente à vacinação, embora o momento, a qualidade e a longevidade das respostas específicas à vacina possam estar prejudicados.<sup>8</sup>

No outro extremo das disfunções nutricionais, obesos apresentam maior número de infecções e com mais gravidade. Esse fato é corroborado por estudos recentes que mostram forte associação entre a obesidade e a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2, na ausência de outras comorbidades. Na obesidade, os adipócitos hipertróficos disfuncionais produzem uma quantidade excessiva de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-8, proteína quimioatraente de monócitos-1, leptina e inibidor-1 do ativador do plasminogênio, os quais levam ao aumento do recrutamento de macrófagos, especialmente macrófagos M1 polarizados. Essas células, em parceria com ácidos graxos livres, mantêm a produção elevada de moléculas pró-inflamatórias. Esse efeito cumulativo gera um estado de inflamação crônica e hipercitocinemia, que leva à imunidade inata defeituosa e cria um terreno propício para a resposta hiperinflamatória mediada pela ativação macrofágica, em casos graves de COVID-19.<sup>9</sup>

### Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica (SN) primária na infância é uma doença caracterizada pela presença de proteinúria elevada, edema clinicamente significativo, hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Acontece na proporção de 2 a 7 casos para cada 100.000 crianças por ano. Dentro do espectro de complicações possíveis da SN estão as infecções de repetição, com variação de incidência entre 8% e 84%, e acontecem principalmente em decorrência de defeito na imunidade mediada por células, uso de terapia imunossupressora, desnutrição e perda urinária de proteínas específicas, como as imunoglobulinas, o fator B da properdina e fatores do complemento.<sup>10</sup>

**Tabela 2** Infecções como sinais de alerta geral para imunodeficiência primária

Tipo de infecção	Características
Otite média*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início precoce &lt; 3-4 meses de idade</li> <li>• Recorrência após tratamento com antibióticos</li> <li>• Complicações: mastoidite</li> <li>• Associação com infecções invasivas</li> <li>• Recorrência após colocar tubos de ouvido</li> <li>• Mudança para sinusite após tubos de ouvido</li> <li>• Colocação repetida do tubo de ouvido</li> </ul> <p>* O número de episódios de otite que sugerem imunodeficiência primária varia com a idade: <math>\geq 3</math> episódios/ano menores de 5 anos; <math>\geq 2</math> episódios/ano <math>\geq 5</math> anos</p>
Rinossinusite recorrente crônica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associação com asma persistente</li> <li>• Necessidade de cirurgia sinusal em decorrência de infecções fúngicas</li> </ul> <p>Avaliar, após uma única pneumonia, se o paciente apresenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• História pessoal de infecções respiratórias superiores recorrentes (URI), incluindo otite média recorrente</li> <li>• História pessoal de outros problemas imunológicos (autoimunidade, diarreia crônica, febres periódicas, erupção cutânea persistente etc.)</li> </ul>
Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonia que requer hospitalização (qualquer: UTI ou serviço regular)</li> <li>• Pneumonia persistente após terapia adequada com antibióticos</li> <li>• Pneumonia que requer antibióticos IV</li> <li>• Pneumonias bilaterais</li> <li>• Pneumonia necrosante</li> <li>• Pneumonite intersticial</li> </ul> <p>Avaliar pacientes com duas ou mais pneumonias: Todos os pacientes (opção preferida), ou avalie apenas se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonias comprovadas por raios-X em diferentes locais pulmonares</li> <li>• História familiar positiva para morte precoce ou imunodeficiência primária (DIPP)</li> <li>• Pneumonia complicada por pneumatocele ou bronquiectasia</li> </ul>
Infecções incomuns ou apresentações incomuns em pacientes HIV negativos*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Micobacteriose atípica</li> <li>• Tuberculose resistente</li> <li>• Histoplasmoze</li> <li>• Neurocriptococose</li> <li>• Aspergilose</li> <li>• Leishmaniose</li> <li>• Blastomicose</li> </ul> <p>* Sinais mais relevantes em países desenvolvidos ou não endêmicos para essas doenças</p>
Diarreia crônica ou colite	<p>Avaliar se o paciente apresenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotavírus</li> <li>• Enterovírus</li> <li>• Campilobacteriose</li> <li>• <i>Cryptosporidium</i></li> <li>• <i>Salmonella</i> persistente</li> <li>• <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• Giardíase recorrente</li> </ul>
Dermatite crônica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecções estafilocócicas recorrentes</li> <li>• Candidíase recorrente ou persistente ou infecções fúngicas</li> </ul>
Abscessos (fígado, pulmões, cutâneo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staphylococcus aureus</li> </ul>
Infecções do sistema nervoso central (SNC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningite meningocócica</li> <li>• Encefalite herpética</li> <li>• Infecções fúngicas</li> </ul>
Complicações decorrentes de vacinas vivas atenuadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BCG disseminado (<i>Mycobacterium bovis</i>; Bacillus Calmette- Guérin)</li> <li>• Poliomielite decorrente da vacina de poliomielite</li> <li>• Diarreia decorrente da vacina contra rotavírus</li> </ul>

Adaptada de Costa-Carvalho et al.<sup>5</sup>

**Tabela 3** Sinais de alerta para imunodeficiência primária para especialistas em doenças infecciosas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes de triagem (*ver tabela 2)
Infecções por bactérias extracelulares	Deficiências de anticorpos	Triagem para imunidade mediada por anticorpos (IMA)
	Deficiências do complemento	Complemento (C), anticorpos anti-nucleares (ANA)
	Neutropenia	Triagem para defeitos da fagocitose (F)
	IRAK-4, MyD88	Triagem para imunidade inata (II), proteína C-reativa (PCR)
Infecções por <i>Neisseria meningitidis</i>	Deficiência de componentes terminais do sistema complemento (complexo de ataque à membrana)	C + AP50
Infecção por <i>S. aureus</i> e bactérias Gram negativas: • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Burkholderia cepacia</i> e <i>gladioli</i> • <i>Nocardia spp.</i> • <i>Chromobacterium violaceum</i> • <i>Granulobacter bethesdensis</i>	Doença granulomatosa crônica (DGC) Síndrome de hiper-IgE (HIES) Características: pneumonia por <i>S. aureus</i> , eczema, infecção fúngica, hiper mobilidade articular, características faciais ásperas	IgE sérica, eosinofilia Escore específico <sup>a</sup>
Infecção por fungos: Pneumocystis jiroveci Aspergillus Candida albicans	Defeitos de células T Deficiência de ligante de CD40 (L)	Triagem para imunidade mediada por células (IMC)
	HIES	IgE sérica, eosinofilia Escore específico <sup>a</sup>
	DGC	F
Infecção por <i>Candida albicans</i>	Candidíase mucocutânea crônica	IMC + proliferação de linfócitos induzida por <i>Candida</i>
Infecção por micobactérias / <i>Salmonella</i> atípicas e/ou efeitos colaterais do Bacillus Calmette Guérin; <i>Paracoccidioides sp</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Cryptococcus</i>	Deficiências de células T	IMC
	Imunodeficiência combinada grave (SCID)	IMA + IMC
	Suscetibilidade mendeliana a doenças micobacterianas	F e/ou II
Infecções por herpes	Deficiências de células T e NK	IMC
Infecção fulminante ou crônica pelo vírus Epstein-Barr	Síndrome linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (FHL) Síndromes linfoproliferativas ligadas ao X (XLP), tipos 1 ou 2	CBC, triglicerídeos, ferritina, serologia EBNA
Infecção por <i>Cryptosporidium</i> , <i>Isospora</i> recorrente ou persistente	Deficiência de CD40L	IMA
	Imunodeficiência comum variável (CVID)	IMA
Giardíase	Deficiências de anticorpos	IMA
Complicações decorrentes de vacinas para BCG, rotavírus ou varicela	SCID, DGC	IMC e/ou II e/ou F
Complicações decorrentes de vacina oral da poliomielite	Deficiências de anticorpos	IMA
Febre persistente de origem desconhecida	Doenças auto inflamatórias	ANA, RCP, esfregaço sanguíneo

Adaptada de Costa-Carvalho et al.<sup>5</sup>

**Tabela 4** Sinais de alerta de imunodeficiência primária para pneumologistas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes laboratoriais (*vide tabela 2)
Pneumonias em decorrência de bactérias extracelulares + otite e sinusite	Deficiências de anticorpos Deficiências de complemento	Triagem para imunidade mediada por anticorpos (IMA) C, ANA
Abscesso pulmonar pneumatocele	Doença granulomatosa crônica (DGC) Síndrome de hiper IgE (HIES) Características: pneumonia por <i>S. aureus</i> , eczema, infecção fúngica, hiper mobilidade articular, características faciais ásperas	IgE sérica, eosinofilia Escore específico <sup>a</sup>
Pneumonias decorrentes de estafilococos ou fungos	Doença granulomatosa crônica (DGC): susceptibilidade a infecções por microrganismos catalase positivos. Outras infecções: adenite, abscesso hepático, osteomielite  Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) Deficiência de mieloperoxidase (comum em diabetes)  HIES	F  Atividade de G6PD Nível de peroxidase  IgE sérica, eosinofilia Escore específico <sup>a</sup>
Pneumonia decorrente de <i>P. jiroveci</i>	Deficiências de células T / linfopenia CD4  Deficiência de ligante de CD40 (L)  Síndrome de Wiskott -Aldrich (WAS), eczema + trombocitopenia	Triagem para imunidade mediada por células (IMC), IMA Ensaio de linfoproliferação  IMC, IMA  CBC incluindo número e tamanho de plaquetas, IMC, IMA
Pneumonia decorrente de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ou micobactérias atípicas	Deficiências de células T/deficiência de CD40L Susceptibilidade mendeliana a doenças micobacterianas	IMC, IMA II

Adaptada de Costa-Carvalho et al.<sup>5</sup>

## Anemia falciforme

Até a década de 1990, nos Estados Unidos, até 30% das crianças pequenas com anemia falciforme (AF) morriam de infecções, principalmente causadas por bactérias encapsuladas, em decorrência da deficiência na resposta imune a antígenos polissacarídeos, exacerbada pela eliminação sanguínea deficiente dessas bactérias, visto que existe uma asplenia funcional. A penicilina profilática é estratégia segura e benéfica em pacientes menores de 5 anos de idade, e sua introdução diminuiu a incidência de bacteremia pneumocócica, associada ao comprometimento da função esplênica em 85%. No entanto, o uso universal de vacinas antipneumocócicas também tem ajudado muito a reduzir a mortalidade por essas doenças infecciosas. Com a introdução da primeira vacina pneumocócica conjugada, houve diminuição em 93,4% na taxa de bacteremia pneumocócica em crianças menores de 3 anos de idade, além de proteção adicional nos pacientes que apresentam baixa adesão à terapia profilática com penicilina.<sup>11</sup>

## Medicamentos

Nas últimas décadas, temos visto o crescente uso de substâncias para suprimir as respostas imunológicas indesejáveis do

organismo, principalmente no controle de doenças autoimunes, doenças alérgicas e na prevenção da rejeição de órgãos transplantados. Tais medicamentos são capazes de controlar a resposta imunológica exacerbada, mas deixam o indivíduo mais suscetível a infecções por meio de diversos mecanismos.

Os glicocorticoides são amplamente utilizados na prática clínica para tratamento de doenças imunomediadas, seja em monoterapia ou combinado a outros imunossuppressores. Seus efeitos no sistema imune são secundários a dois mecanismos: imunossupressão com aumento da suscetibilidade a infecções virais, fúngicas e bacterianas, e a ação anti-inflamatória, mascarando os sinais e sintomas infecciosos, retardando o diagnóstico e o início do tratamento.<sup>12,13</sup> O mecanismo de ação ocorre principalmente nas células T, sobretudo com diminuição da produção de citocinas, a redução da quimiotaxia linfocitária, da adesão celular e da fagocitose.<sup>14</sup> Assim, observa-se também a interferência no teste tuberculínico, além de restrição ao uso de vacinas compostas por microrganismos vivos atenuados.<sup>13</sup>

Outra classe de medicamentos amplamente utilizada no tratamento imunossupressor são os inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), que inibem a ativação de células T e a produção de IL-2. São consideradas substâncias poupadoras de glicocorticoides e têm a vantagem de não interferir na ação dos



**Tabela 5** Sinais de alerta de imunodeficiência primária para gastroenterologistas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes laboratoriais (*vide tabela 2)
Diarreia crônica	Deficiências de anticorpos	IMA
Doença inflamatória intestinal	Imunodeficiências combinadas (bebês)	IMA, IMC
Giardíase crônica	Imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia, ligada ao X (IPEX)	IMC, Coombs, glicemia e TSH
Enteropatia autoimune + diarreia grave intratável. Outros diagnósticos associados: • hipotireoidismo, eczema, trombocitopenia, anemia hemolítica autoimune, diabetes neonatal		ANA
Candidíase persistente	Imunodeficiências combinadas	IMC Ensaio linfoproliferativo de células T
	Candidíase mucocutânea crônica	Linfoproliferação para <i>Candida</i>
	Poliendocrinopatia autoimune, candidíase distrofia ectodermal (APECED)	Teste de candidina ANA e avaliação endócrina
Dor abdominal intensa emulando um abdômen agudo	Angioedema hereditário	Ensaio de dosagem e/ou atividade funcional de C1INH, C4, C1q
Abscesso hepático principalmente decorrente de <i>S. aureus</i>	Doença granulomatosa crônica (DGC)	F
	Síndrome de hiper-IgE (HIES)	IgE sérica, eosinofilia Ecore específico <sup>a</sup>
Infecção hepatobiliar decorrente de <i>C. parvum</i>	Deficiência de ligante de CD40 (L)	IMA
Doença inflamatória intestinal em bebês	DGC	F
	Deficiências de interleucina 10 (IL-10) ou receptor de interleucina 10 (IL-10R)	II

Adaptada de Costa-Carvalho et al.<sup>5</sup>

macrófagos e neutrófilos, porém aumentam a suscetibilidade às infecções cutâneas e às infecções virais de vias aéreas.<sup>14,15</sup>

Já as substâncias citotóxicas (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, leflunomida e micofenolato mofetil) são altamente efetivas em suprimir a resposta imunológica, inibindo a proliferação e a ativação das células T e B. Além disso, esses medicamentos levam a quadros de citopenias, contribuindo ainda mais para a imunossupressão secundária e suscetibilidade a infecções.<sup>12,14</sup>

Nos últimos anos, agentes imunossupressores com alvos mais específicos foram desenvolvidos em busca da obtenção de medicamentos menos deletérios e altamente eficazes nos tratamentos de doenças autoimunes e na prevenção da rejeição de órgãos transplantados (tabela 8).<sup>12,16,17</sup>

Levando em consideração as inúmeras vias de imunossupressão secundárias ao uso de medicamentos para controle de doenças autoimunes, devem-se seguir as recomendações de imunização, atualizando o calendário vacinal antes do início do tratamento, sempre que possível. É importante recomendar o acompanhamento em Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), mantendo atualizada a imunização contra influenza, infecções pneumocócicas, meningites, HPV, hepatite B e avaliando o risco das vacinas compostas por microrganismos vivos atenuados, individualmente, conforme a substância e a dose utilizadas.<sup>18,19</sup>

## Infecções

Desde o século XX observou-se que o vírus do sarampo leva a um quadro de imunossupressão transitória com anergia e maior suscetibilidade a infecções por outros microrganismos, em decorrência da alteração na função das células T e das células dendríticas.<sup>14</sup> Desde então, diversos microrganismos têm sido implicados em quadros transitórios de imunossupressão, como o citomegalovírus (por alteração nas células T) e o vírus Epstein-Barr (por depleção de células B). Outros agentes causadores de doenças frequentes em algumas regiões brasileiras também podem aumentar o risco de infecções oportunistas com o aumento da morbimortalidade. São elas: a leishmaniose, que leva à disfunção macrófaga, diminuição da produção de citocinas e citopenias; e a malária, por alteração da função das células T.<sup>20</sup>

Na década de 1980, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi reconhecido como causa de imunodeficiência adquirida e permanente, na qual há comprometimento progressivo de células T CD4+, o que leva o indivíduo infectado à morte por infecções oportunistas caso não seja tratado. Isso ocorre quando a contagem de células T CD4+ periféricas é inferior a 200 células/mL, e assim o paciente pode apresentar qualquer uma das várias infecções oportunistas presentes na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, histoplasmose, toxoplasmose e tuberculose.<sup>14</sup>

**Tabela 6** Sinais de alerta de imunodeficiência primária para dermatologistas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes laboratoriais
Eczema	Síndrome de Wiskott- Aldrich (WAS)	Hemograma completo, incluindo número e tamanho de plaquetas (plaquetas de pequeno porte); CMI, AMI
	Síndrome de hiper-IgE (HIES)	IgE sérica, eosinofilia Escore específico <sup>a</sup>
	Imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia, ligada ao X (IPEX)	IMC, ANA, PCR Coombs, glicemia e TSH
	Imunodeficiência combinada grave (SCID), eritrodermia	IMC
Lesões cutâneas causadas por micobactérias	Imunodeficiências combinadas	IMC
	Síndromes de hiper-IgM	IMA
	Suscetibilidade mendeliana a doenças micobacterianas	II
	Doenças granulomatosas crônicas (DGC)	F
Albinismo parcial, cabelos grisalhos	Síndrome de Chediak -Higashi Síndrome de Griscelli	Grânulos de citoplasma aumentados em esfregaço de sangue
Telangiectasias	Ataxia telangiectasia	IMA; alfafeto proteína sérica
Verrugas disseminadas e molusco	Verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e síndrome de mielocatexia (WHIM)	IMA, ensaio de linfoproliferação, IMC
Infecções cutâneas por herpes	Deficiência de DOCK8 ( <i>Dedicator of cytokinesis 8</i> ) Linfopenia CD4 idiopática	
Cabelo frágil, dentes cônicos	Displasia ectodérmica	II

Adaptada de Costa-Carvalho et al.<sup>5</sup>**Tabela 7** Sinais de alerta de imunodeficiência primária para hematologistas

Ocorrências clínicas	IDP	Testes laboratoriais
Trombocitopenia com plaquetas de pequeno porte	Síndrome de Wiskott- Aldrich (WAS) Outros sintomas: eczema e infecções recorrentes Trombocitopenia ligada ao X	CBC incluindo número e tamanho de plaquetas (plaquetas de pequeno tamanho); IMC; IMA
Citopenias autoimunes (anemia autoimune, trombocitopenia e neutropenia)	Imunodeficiência comum variável Outras características: infecções recorrentes	IMA, ANA
Febre, esplenomegalia sem evidência de malignidade, citopenias	Linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH)	CBC, triglicerídeos, ferritina, EBNA (antígeno nuclear para Epstein-Barr)
Linfadenopatia + esplenomegalia (excluindo neoplasias e infecções)	Doença linfoproliferativa autoimune Defeitos de apoptose	Aumento do número de alfa/beta duplo-negativa células T (CD3 + CD4-CD8-), ANA, PCR
Defeitos quantitativos e qualitativos de neutrófilos (neutropenia e neutrofilia)	Neutropenias	P
	Doença granulomatosa crônica (DGC)	
	Deficiência de adesão de leucócitos Albinismo parcial, síndrome de Chediak-Higashi ou Griscelli	Leucocitose, células CD18+ Grânulos de citoplasma aumentados

Adaptada de Costa-Carvalho et al.<sup>5</sup>

Recentemente, após a pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), tem sido demonstrada a associação entre infecções secundárias com o aumento da mortalidade em pacientes portadores da forma grave de COVID-19. A maior suscetibilidade a essas infecções provavelmente se deve à desregulação do sistema imunológico e a alterações da microbiota

intestinal, além de dano direto aos tecidos causados pelo vírus SARS-CoV-2.<sup>6,21</sup>

Nesse contexto da COVID-19, infelizmente, não existem estudos que analisem a resposta imune em indivíduos infectados assintomáticos e comparem com os sintomáticos leves, moderados ou graves. Por isso, as informações das alterações

**Tabela 8** Imunobiológicos e risco de infecção

Classe/Mecanismo de ação	Medicamentos	Maior risco para infecção
Antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF)	Etanercepte Adalimumabe Infliximabe	Tuberculose Infecções fúngicas, bacterianas e virais
Bloqueador da coestimulação do linfócito T (CTLA4-Ig)	Abatacepte	Agravamento de infecções ativas por qualquer patógeno
Depletor de linfócito B (anti-CD20)	Rituximabe	Reativação do vírus da hepatite B
Bloqueador do receptor de interleucina 6 (IL-6)	Tocilizumabe	Agravamento de infecções ativas por qualquer patógeno

Adaptado de da Mota et al.<sup>17</sup>

imunológicas que se seguem são baseadas naqueles sintomáticos, as quais seriam:

- **Citopenia:** A diminuição celular mais evidente seria a linfopenia, que é mais pronunciada nos sintomáticos graves e inclui principalmente diminuição de células T (CD8, que quando presente exibe fenótipo funcional anormal; CD4, sobretudo subtipos Th1 e Treg). Células NK e monócitos também podem ter suas taxas diminuídas, sobretudo nos casos moderados e graves.<sup>22</sup>
- **Alterações nos níveis de citocinas:** Existe aumento nos níveis de citocinas, sobretudo em casos graves de infecção pelo SARS-CoV-2, onde se destacam as elevações de IL-2, IL-2r, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, MP-10, MP-1A e TNF-alfa. De todas essas citocinas, a IL-6 demonstra ter maior correlação com gravidade, e por isso serve como bom biomarcador de monitoramento da evolução do quadro clínico.<sup>22</sup>

Obviamente, essas alterações imunológicas influenciam diretamente na evolução da doença, desde um perfil leve, ou mesmo assintomático, até situações graves com alto índice de mortalidade. Além disso, em curto prazo, tais alterações imunológicas provocadas pelo vírus favorecem a instalação de processos infecciosos secundários, e a médio e longo prazo têm favorecido o surgimento de desregulações autoimunes e inflamatórias, como a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP) - *Kawasaki like*.<sup>22,23</sup>

Em conclusão, diante de quadros clínicos infecciosos e/ou inflamatórios de repetição, sobretudo aqueles que fogem da normalidade etária, os distúrbios da imunidade devem fazer parte da investigação do pediatra geral, quer sejam alterações primárias (erros inatos da imunidade) ou secundárias (imunodeficiências secundárias), para que o diagnóstico seja efetivado no menor prazo possível, e que sejam instaladas as medidas terapêuticas, evitando-se, assim, a repetição dos eventos, as sequelas funcionais e promovendo adequada qualidade de vida para esses pacientes.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Sánchez-Ramón S, Bermudez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and

secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:586.

2. Rezaei N, Bonilla FA, Seppänen M, de Vries E, Bousfiha AA, Puck J, Orange J. Introduction on Primary Immunodeficiency Diseases. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L. (eds.). *Primary Immunodeficiency Diseases.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. p.1-81.

3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Aital F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40:66-81.

4. Tangye SC, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila C, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64.

5. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol.* 2014;34:10-22.

6. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018.

7. Tzioumis E, Adair LS. Childhood dual burden of under- and over-nutrition in low- and middle-income countries: a critical review. *Food Nutr Bull.* 2014;35:230-43.

8. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends Immunol.* 2016;37:386-98.

9. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319: E105-9.

10. Alfakeekh K, Azar M, Sowailmi BA, Alsulaiman S, Makdoub SA, Omair A, et al. Immunosuppressive burden and risk factors of infection in primary childhood nephrotic syndrome. *J Infect Public Health.* 2019;12:90-4.

11. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti K, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18010.

12. Becker ML, Lovell D, Leeder SJ. Pharmacology and drug therapy: nonbiologic therapies. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L. *Textbook of pediatric rheumatology.* 7.ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.140-59.

13. Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:S2.

14. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S195-203.

15. Loechelt BJ, Green M, Gottlieb PA, Blumberg E, Weinberg A, Quinlan S, et al. Screening and monitoring for infectious complications when immunosuppressive agents are studied in the

- treatment of autoimmune disorders. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4:198-204.
16. Wiseman AC. Immunosuppressive medications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:322-43.
  17. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GR, Laurindo LM, et al. Segurança do uso de terapias imunobiológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:281-309.
  18. Bühler S, Hatz C. Vaccinations in patients with autoimmune diseases. *Ther Umsch.* 2016;73:275-80.
  19. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45:733-44.
  20. Bonagura VR, Rosenthal DW. Infections that cause secondary immune deficiency. In: Sullivan KE, Stiehm RE. *Stiehm's Immune Deficiencies.* 2.ed. Elsevier; 2020. p.1035-58.
  21. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Yang Li, Xian Zhou, Xin Li, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-10 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1958-64.
  22. García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020;11:1441.
  23. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A multi-institutional study from New York city. *J Pediatr.* 2020;224:24-9.





## ARTIGO DE REVISÃO

# Sistema imunológico: desenvolvimento e aquisição da competência imunológica<sup>☆</sup>

Maria Isabel de Moraes-Pinto <sup>a,\*</sup>, Fabíola Suano-Souza <sup>b,c</sup>, Carolina S. Aranda <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, Disciplina de Infectologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, Disciplina de Pediatria Geral e Comunitária, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Medicina do ABC, Departamento de Pediatria, Disciplina de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatria, Santo André, SP, Brasil

<sup>d</sup> Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 12 de outubro de 2020; aceito em 15 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVES

Sistema imunológico;  
Imunocompetência;  
Interações  
hospedeiro-patógeno;  
Vacinação;  
Aleitamento materno;  
Relações materno-  
fetais

### Resumo

**Objetivos:** Descrever a ontogenia do sistema imunológico e os mecanismos adaptativos do sistema imunológico no período neonatal, com ênfase no transporte transplacentário de anticorpos e no aleitamento materno.

**Fonte dos dados:** Revisão de trabalhos de literatura de maneira não sistemática na base de dados PubMed.

**Síntese dos dados:** As últimas duas décadas possibilitaram um grande avanço do conhecimento do sistema imunológico desde a concepção. A aquisição de diversas ferramentas de investigação propiciou uma compreensão de fenômenos que antes eram inadequadamente percebidos. Ainda em expansão, a investigação funcional e molecular de vários aspectos do sistema imunológico possibilitará compreender como as trocas materno-fetais intraútero, a microbiota materna interagindo com o feto e o recém-nascido e a aquisição da competência imunológica ocorrem na situação de saúde e doença.

**Conclusões:** O conhecimento aprofundado do desenvolvimento do sistema imunológico e dos mecanismos adaptativos que possibilitam uma transição mais segura para o ambiente extrauterino são peças fundamentais para a otimização da vacinação materna e do lactente jovem, bem como das estratégias associadas a um desenvolvimento pós-natal pleno e ao diagnóstico e tratamento precoces de erros inatos da imunidade.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.006>

\*Como citar este artigo: Moraes-Pinto MI, Suano-Souza F, Aranda CS. Immune system: development and acquisition of immunological competence. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):59-66

\*Autor para correspondência.

E-mail: [m.isabelmp@gmail.com](mailto:m.isabelmp@gmail.com) (M.I. Moraes-Pinto).

## Ontogenia do sistema imunológico

O sistema imunológico está em constante desenvolvimento desde a concepção, assim como no período neonatal e nos primeiros anos de vida. Esse é um processo contínuo em que tanto sua construção acelerada quanto retardada podem prejudicar o indivíduo.<sup>1</sup>

O feto e o recém-nascido enfrentam um conjunto complexo de demandas imunológicas, incluindo proteção contra infecção, prevenção de respostas imunitárias inflamatórias e prejudiciais que podem levar ao parto prematuro e equilibrar a transição de um ambiente intrauterino protegido para um mundo rico em antígenos estranhos.<sup>2</sup>

Há até bem pouco tempo se pensava que o ambiente intrauterino era completamente estéril. Estudos recentes contestaram esse conceito, pois descreveram uma biomassa microbiana muito pequena no tecido placentário, em sangue do cordão umbilical e mecônio. Por outro lado, desafios metodológicos, resultados contraditórios e nosso conhecimento imunológico atual ainda lançam dúvidas sobre a interpretação desses achados.<sup>3</sup>

Entretanto, é após o nascimento que o sistema imunológico precisa atuar mais intensamente frente à exposição aos diferentes microrganismos.<sup>1</sup> A reduzida memória imunológica e o fato de ter um sistema imunológico em desenvolvimento aumenta a vulnerabilidade do neonato a agentes infecciosos.<sup>4</sup> Nesse sentido, a imunidade inata tem papel primordial nos primeiros anos de vida, pois a resposta adaptativa está em processo de maturação, o que só se completa após a primeira década.

O conhecimento das várias etapas da ontogenia do sistema imunológico é essencial tanto para a compreensão do maior risco de infecções e de suas complicações na faixa etária pediátrica quanto da suspeição de defeitos na competência imunológica.

## Embriogênese

Durante o desenvolvimento embrionário e fetal há uma modulação contínua do tecido linfóide. O sistema hematopoiético, junto com o sistema vascular e cardíaco, é um dos primeiros a surgir durante a embriogênese. As primeiras células sanguíneas, derivadas de células do mesoderma, estão localizadas no saco vitelino na fase embrionária. Essas células primitivas migram para a região anterior da linha primitiva no embrião e formam progenitores eritroides. Acredita-se que esses primeiros progenitores também deem origem tanto aos granulócitos e macrófagos quanto aos megacariócitos.<sup>1</sup>

A seguir, o fígado fetal passa a ser responsável pela hematopoiese, que depois passa a ocorrer na medula óssea. Após sete semanas de gestação, as células progenitoras de células T que expressam receptores CD34 migram para o timo, onde ocorre sua diferenciação e maturação em células T com receptor (TCR)  $\alpha\beta$ .<sup>5</sup>

Porções menores de progenitores de células T no fígado fetal apresentam TCRs  $\gamma\delta$  a partir da 6<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> semana de gestação e não migram para o timo para maturação. Estudos com sangue do cordão umbilical mostram que progenitores linfóides multipotentes se diferenciam para se tornar células B.<sup>4</sup> A [figura 1](#) mostra esquematicamente a ontogenia do sistema imunológico.

A maturação e a diferenciação de células B fetais envolvem a ativação de fatores de transcrição de uma maneira gradual e recombinção V(D)J para a origem de moléculas de IgD e IgM na superfície da célula B.<sup>2</sup>

As células imunológicas semeiam outros órgãos linfóides ou periféricos - incluindo nódulos linfáticos, pele, intestino, rim e pulmão - e se adaptam ao ambiente de cada órgão. Diversos tipos de células imunológicas se desenvolvem e amadurecem em diferentes estágios gestacionais, o que é necessário para estabelecer tolerância e resposta funcional com base nas necessidades de desenvolvimento. Isso prepara o embrião e o feto em desenvolvimento para a exposição ao antígeno durante a gravidez e após o nascimento.<sup>5</sup>

## Epigenética

A exposição a alérgenos e patógenos provoca uma alteração no ambiente intrauterino com um impacto tanto na imunidade ao nascimento quanto na maturação imunológica durante o início da vida das crianças.<sup>4</sup>

Um desequilíbrio nutricional da mãe, tanto deficiente quanto em excesso, podem também ter um efeito considerável na imunidade neonatal e na maturação imunológica no início da vida. O estresse nutricional nas mães induz elevada estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que resulta em redução do peso do timo fetal, que por sua vez leva a apoptose de tímócitos e de células B e T imaturas. Perturbações no desenvolvimento do sistema imunológico em neonatos causadas pelo desequilíbrio nutricional materno podem resultar em suscetibilidade a infecções ao nascimento e/ou risco tardio de doenças imunomediadas ou inflamatórias.<sup>4,6</sup>

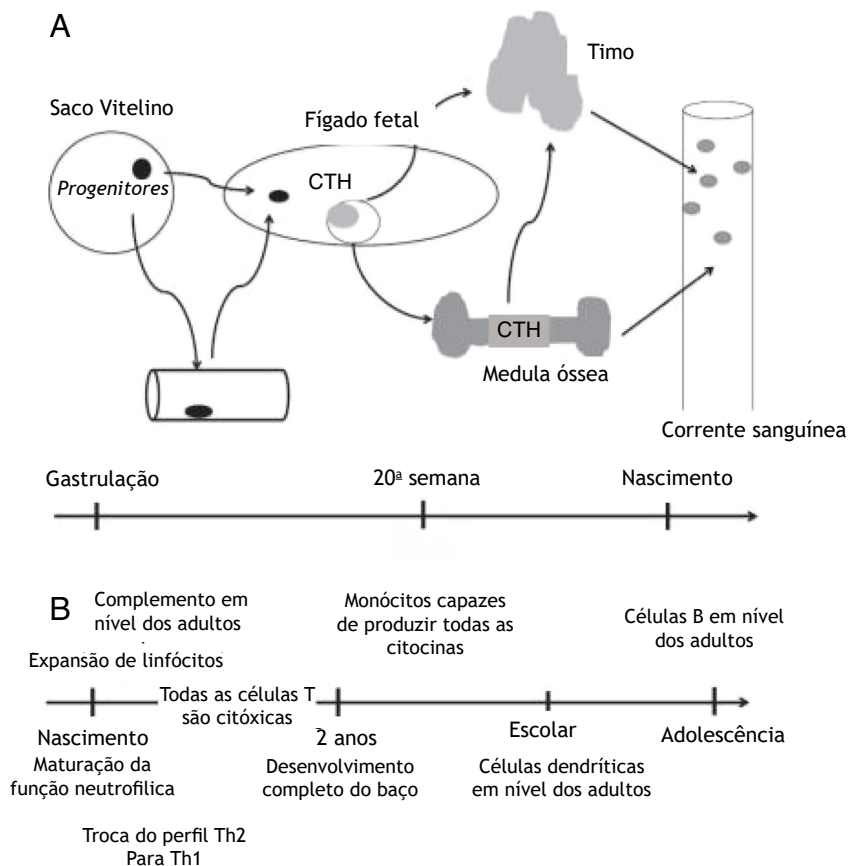
## Imunidade inata

O sistema imunológico inato consiste em granulócitos (principalmente neutrófilos), células apresentadoras de antígenos, células *natural killer* (NK) e células T  $\gamma\delta$ . Essas células são imediatamente disponíveis para atuar de maneira eficiente sobre uma ampla gama de patógenos. Dada a exposição limitada a antígenos no ambiente intrauterino e a imatura resposta imunológica adaptativa neonatal, os recém-nascidos dependem fortemente de sua resposta imunológica inata para proteção contra infecção.<sup>4</sup>

Os neutrófilos são o principal componente do sistema imunológico inato e são responsáveis pela destruição de patógenos durante a infecção. A maioria das células do sangue humano são neutrófilos (70%-75%). No entanto, os neutrófilos neonatais têm defeitos tanto quantitativos quanto qualitativos. Ao nascimento, o número de neutrófilos varia de 1,5 a  $28 \times 10^9$  células/L de sangue, em comparação com os níveis de  $4,4 \times 10^9$ /L em adultos.<sup>2,4</sup>

Além das deficiências quantitativas, os neutrófilos neonatais expressam TLR4 em níveis mais baixos que neutrófilos de adultos; já a expressão de TLR2 por neutrófilos de neonatos é semelhante à dessas células de adultos. A sinalização por meio das vias MyD88 é deficiente em neonatos após estimulação tanto de TLR2 quanto de TLR4. Essa resposta diminuída é atribuída a altos níveis de adenosina no sangue neonatal, o que aumenta os níveis de AMP cíclico (cAMP), levando à inibição da secreção de TNF- $\alpha$  estimulada por TLR ([fig. 2](#)).

Assim que um neutrófilo detecta um patógeno, ele adere ao endotélio vascular e migra seguindo um gradiente quimiotático em direção ao local da infecção para fagocitar e destruir o patógeno. Esses eventos são seguidos de apoptose do neutrófilo, de modo a evitar inflamação excessiva.



**Figura 1** Ontogenia do sistema imunológico. Adaptada de Ygberg e Nilsson.<sup>1</sup>

Neutrófilos neonatais expressam baixos níveis de L-selectina na superfície celular e Mac-1 (CD11b/ CD18), o que ocasiona uma redução de 50% na transmigração dessas células para locais de infecção.<sup>2,4</sup> Essa resposta quimiotática prejudicada ocorre devido ao influxo de cálcio intracelular reduzido e à polimerização alterada de actina, limitando a capacidade dos neutrófilos de deformar e penetrar no revestimento endotelial vascular. Ademais, os neutrófilos neonatais não produzem adequadamente as redes neutrófilicas (NETs), importantes na destruição de bactérias extracelulares. Além disso, o sistema NADPH oxidase e a capacidade de gerar radicais hidroxila também não atuam perfeitamente nos granulócitos neonatais.

Todas essas particularidades dos neutrófilos no início da vida tornam os neonatos especialmente suscetíveis à sepse.<sup>2,4</sup> Ao longo dos primeiros anos de vida, essas células sofrem um processo de maturação que é fundamental para a aquisição de competência imunológica nos bebês.<sup>6</sup>

Os componentes do sistema complemento são expressos inicialmente no feto durante a gravidez e aumentam, atingindo os níveis de adulto ao longo dos primeiros 12 a 18 meses de vida. As proteínas C encontradas no feto sob condições fisiológicas desempenham um papel crítico na capacidade de neutralização dos anticorpos e protegem o feto do sistema imunológico materno. Recém-nascidos expressam as frações C3, C4 e complemento hemolítico total (CH50). A deficiência desses fatores aumenta a suscetibilidade a infecções pré- ou perinatais.<sup>4</sup>

As células NK desempenham papel importante na resolução de infecções virais respiratórias agudas graves causadas por influenza ou vírus sincicial respiratório. As contagens de células NK são maiores em recém-nascidos do que em adultos, com

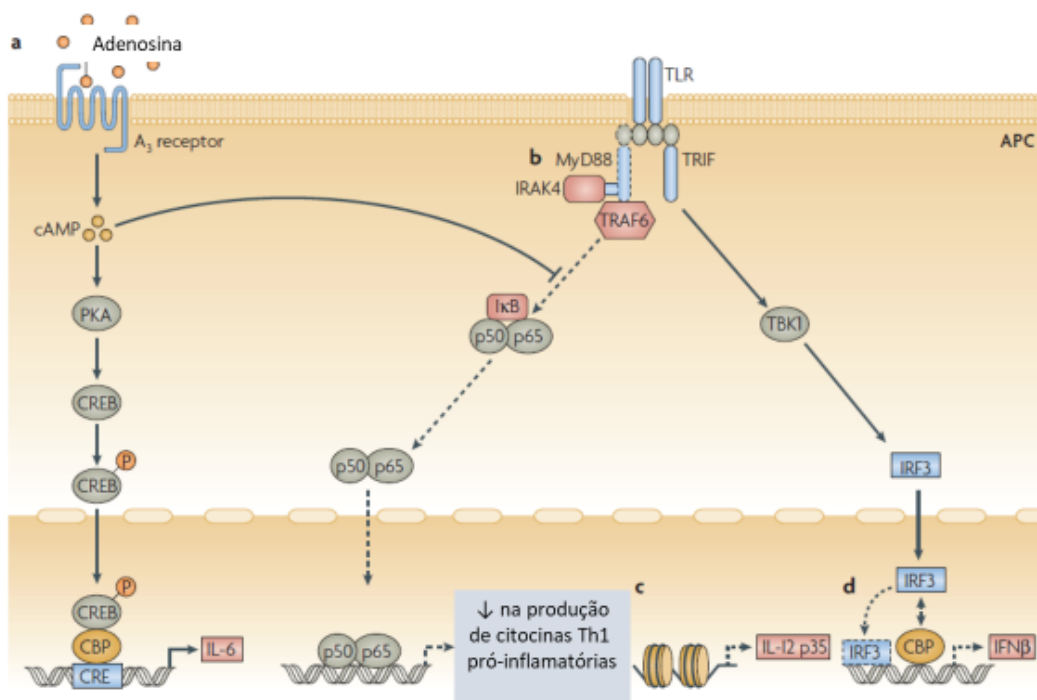
expressão aumentada do receptor inibitório CD94/NKG2A. Entretanto, de modo geral, as células NK de neonatos apresentam uma reduzida capacidade funcional se comparadas às células NK de indivíduos adultos.<sup>4</sup>

As células T  $\gamma\delta$  são uma das primeiras a responder a infecções por *Mycobacterium tuberculosis* e *Listeria monocytogenes*. Elas liberam grandes quantidades de IFN- $\gamma$  e exibem uma função citotóxica. São encontradas no timo e no sangue do cordão umbilical.<sup>2,4</sup> De maneira geral, as células T  $\gamma\delta$  neonatais apresentam baixa capacidade de proliferação, produção de citocinas frente a estimulação e produzem menores proporções de perforina e granzima B.<sup>4</sup>

### Imunidade adaptativa

Existem dois subconjuntos distintos de células T que expressam os receptores de células T (TCRs)  $\alpha/\beta$  e  $\gamma/\delta$ . As células que expressam TCRs  $\gamma/\delta$  no fígado fetal não migram para o timo para maturação, mas desempenham um papel importante na proteção contra infecções microbianas em um estágio inicial de desenvolvimento. As células T  $\alpha/\beta$  migram para o timo para maturação, resultando em tímócitos TCR+ de linhagem T CD4+ ou T CD8+, o que está associado ao posterior reconhecimento de antígenos e ativação de células T.<sup>4,6</sup>

Em humanos, as células do sangue do cordão T CD4+ neonatais proliferam em resposta à IL-7 na ausência de estimulação de TCR. Estudos experimentais de células T CD4+ neonatais demonstram polarização para respostas T helper 2 - Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) com uma produção diminuída de citocinas Th1



**Figura 2** Função de monócitos humanos neonatais e de células apresentadoras de antígenos em diferentes etapas das vias de sinalização intracelulares.

a, Altas concentrações de adenosina no plasma sanguíneo neonatal atuam através dos receptores de adenosina A<sub>3</sub> em células mononucleares neonatais para induzir elevadas concentrações intracelulares de AMP cíclico (cAMP). Vias dependentes e independentes de proteína quinase A (PKA) podem inibir o fator de necrose tumoral mediado pelo receptor *Toll-like 2* (TLR2), o que preserva a produção de interleucina-6 (IL-6). b, Monócitos neonatais têm expressão diminuída de MyD88, uma molécula adaptadora chave para sinalização mediada por TLR. c, Falha na remodelação do nucleossomo do promotor do gene IL12p35 contribuiu para a diminuição da produção de IL-12 p35 mediada por TLR por células dendríticas neonatais (DCs), um exemplo de regulação distinta da produção de citocinas neonatais em nível da cromatina. d, A associação induzida por lipopolissacarídeo (LPS) de interferon (IFN) com o fator regulador 3 (IRF3) com elemento responsivo a cAMP - proteína de ligação (CREB) - proteína de ligação (CBP) e ligação de IRF3 de DNA estão reduzidas em neonatos humanos, resultando num prejuízo da expressão de receptores de IFN. Adaptada de Levy.<sup>6</sup>

(IFN- $\gamma$ , IL-2 e TNF- $\alpha$ ). Por outro lado, as células Th17 desempenham um papel importante no desenvolvimento de imunidade a infecções bacterianas e fúngicas em nível de mucosa e pele. Experimentos usando células do sangue do cordão umbilical mostraram que neonatos têm uma frequência muito baixa ou ausência completa de células Th17.<sup>2,4</sup>

As células Th1, Th2 e Th17 desempenham um papel importante no desenvolvimento da imunidade a patógenos intracelulares e parasitas extracelulares, enquanto as células T regulatórias (Treg) são essenciais para a tolerância imunológica e desempenham um papel crucial na limitação das respostas imunes excessivas exercidas pelas células Th1, Th2 e Th17.<sup>2,4</sup>

As células B neonatais não mostram evidência de exposição antigênica e têm apenas um repertório de imunoglobulina (Ig) de superfície parcialmente desenvolvido. As deficiências observadas na produção de anticorpos neonatais podem ser decorrentes de várias características intrínsecas, como imaturidade das células B, repertório de células B pobre ou força reduzida de sinalização do receptor de células B (BCR).<sup>2,4</sup>

Em resumo, de modo geral, os linfócitos B e T *naïves* são programados de maneira diferente em neonatos em comparação com seus correspondentes encontrados em adultos. Os recém-nascidos exibem uma suscetibilidade aumentada a infecções decorrente da imaturidade de seus linfócitos, incluindo

um baixo número de células T de memória efetora, secreção reduzida de citocinas Th1 e reduzida força de sinalização do receptor de células B. Por alguns meses após a concepção, o lactente está sob influência da IgG materna, que diminui ao longo dos primeiros meses. Após os 2 anos de idade, a resposta adaptativa começa a se organizar, com completo funcionamento após a primeira década de vida.

### Mecanismos adaptativos do sistema imunológico no período neonatal

Diversos aspectos do sistema imunológico do neonato o caracterizam como aquele de um ser em desenvolvimento. Embora a resposta imunológica inata neonatal seja menos eficiente que a do adulto, se comparada à resposta adaptativa neonatal, ela parece estar mais “completa” ao nascimento.

Vários exemplos desse estágio ainda em desenvolvimento da resposta imunológica adaptativa podem ser descritos: o encontro de células T CD4+CD8+ circulantes,<sup>7</sup> a preponderância do fenótipo *naïve* (CD45RA+ CCR7+)<sup>8</sup> e a resposta imunológica humoral reduzida frente à infecção ou vacinação.<sup>9</sup>

Nesse sentido é que devem ser analisados o aumento expressivo de células polimorfonucleares circulantes imediatamente



após o nascimento,<sup>10</sup> a imunidade materna transplacentária mediada por anticorpos<sup>11,12</sup> e a imunidade conferida pelo leite materno e, principalmente, pelo colostro, com transferência de imunoglobulinas e de células.<sup>13</sup>

Esses seriam os três mecanismos adaptativos que, durante período transitório - variando de 2 a 3 dias no caso da elevação de polimorfonucleares a muitos meses, no caso do leite materno -, facilitariam a sobrevivência do recém-nascido e lactente jovem no ambiente extrauterino. Talvez não seja sem razão o fato de dois dentre esses três fatores, o colostro/leite materno e a imunidade transplacentária mediada por anticorpos, serem constituídos principalmente por elementos do sistema imunológico adaptativo materno, justamente o menos maduro ao nascimento.

Embora pouco tenha sido estudado a respeito da importância do pico sérico de polimorfonucleares, bem mais já se sabe sobre o papel exercido pelos dois outros fatores, o colostro/leite materno e a imunidade transplacentária mediada por anticorpos.

### Imunidade transplacentária mediada por anticorpos

As primeiras evidências a respeito da transmissão de imunoglobulinas da mãe para o feto surgiram com Brambell et al.<sup>14</sup> estudando coelhos. Esses autores notaram que o fluido que preenchia o saco vitelino do embrião de coelho jovem era semelhante, em seu conteúdo proteico, ao do plasma. Entre as proteínas desse fluido encontravam-se imunoglobulinas de origem materna, que atravessavam o trofoblasto e o endoderma do saco vitelino embrionário, sugerindo que a imunidade era transmitida da mãe para o feto através do saco vitelino, ao invés da placenta. A taxa de transmissão não variava com a especificidade antigênica do anticorpo, mas havia uma clara seleção em relação a diferentes frações proteicas do soro<sup>15</sup> - a fração gamaglobulina era transmitida mais eficientemente que a albumina.

Em 1958, Brambell et al.<sup>16</sup> formularam a hipótese para o mecanismo de transmissão de imunoglobulinas, posteriormente aperfeiçoada.<sup>17</sup>

De acordo com a hipótese de Brambell,<sup>17</sup> receptores na superfície dos microvilos seriam invaginados durante o processo de fagocitose, passando a recobrir a parede interna dos fagossomas. Parte da proteína iria ligar-se a esses receptores, sendo posteriormente liberada das células na forma intacta para o espaço intercelular; a parte da proteína dos fagossomas que não se ligasse aos receptores seria degradada pelas enzimas lisossômicas, não atingindo a circulação do feto/recém-nascido.

Desse modo, a quantidade de gamaglobulina que poderia ser transmitida na sua forma intacta à circulação seria limitada pela população de receptores disponíveis. A taxa de transmissão dependeria das taxas de ligação e liberação da proteína pelos receptores. O caráter seletivo da transmissão dependeria de uma ou de ambas as taxas, podendo variar com diferentes tipos de gamaglobulina.

Da circulação materna rumo ao sangue fetal, a molécula de IgG precisa transpor ao menos duas barreiras celulares: o sinciotrofoblasto e o endotélio capilar fetal. Sabe-se que parte da IgG transportada, especialmente os aloanticorpos dirigidos contra antígenos expressos na placenta, não atingem a circulação fetal. Os complexos antígeno-anticorpo formados no estroma dos vilos seriam eliminados através de fagocitose dos mesmos pelos macrófagos fetais, as células de Hofbauer. O re-

ceptor responsável pelo transporte de IgG através do sinciotrofoblasto é o FcRn.<sup>18</sup> Todas as subclasses de IgG atravessam a placenta, mas sabe-se que IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> passam mais eficientemente, seguidas de IgG<sub>4</sub> e, por último, IgG<sub>2</sub>. Embora haja evidências de transporte de IgG através da placenta em fases precoces da gestação, sabe-se que ele ocorre eficientemente no terceiro trimestre da gestação.<sup>19</sup>

Alguns fatores são conhecidos por estarem associados a uma redução do transporte transplacentário de anticorpos. Entre eles, merecem menção especial as concentrações maternas de IgG total, especialmente acima de 15 g/L;<sup>20-22</sup> a prematuridade,<sup>11</sup> o baixo peso ao nascimento,<sup>11</sup> a infecção placentária por malária<sup>22,23</sup> e a infecção materna pelo HIV.<sup>21,22,24</sup>

Após o nascimento, observa-se o declínio dos anticorpos maternos. Os estudos variam no que diz respeito à meia-vida da IgG total sérica mas, em média, ela é de 24 a 30 dias.<sup>25</sup>

Por volta do 4º mês, as concentrações de IgG total começam a se elevar: é este o momento em que a produção de IgG pela criança supera o consumo da IgG materna. Entretanto, as concentrações de IgG da criança só atingirão as concentrações do adulto por volta de 8 anos de idade.

O conhecimento da imunização passiva adquirida por via transplacentária e o catabolismo da IgG materna nos primeiros meses de vida da criança são fundamentais para que se estreite a janela de suscetibilidade a patógenos específicos nessa fase da vida tanto para crianças sem comorbidades quanto para aquelas cujas mães apresentem condições que predisponha a um transporte transplacentário reduzido ou que elas próprias apresentem uma resposta imunológica prejudicada nos primeiros meses de vida.<sup>9</sup>

### Aleitamento materno

O leite materno é um alimento inigualável, com composição variável e ajustada às necessidades do lactente; sua prática está associada ao crescimento e desenvolvimento adequados e à promoção da saúde em curto e longo prazo. A recomendação atual de aleitamento materno da Organização Mundial de Saúde (OMS) e adotada no Brasil é de amamentação exclusiva até 6 meses de vida e com outros alimentos por 2 anos ou mais.<sup>26</sup>

O aleitamento materno confere aos lactentes proteção contra infecções respiratórias, gastrintestinais e associa-se à redução do risco para doenças inflamatórias como asma, atopia, obesidade e doença inflamatória intestinal.<sup>13</sup>

O período intrauterino e a lactação são fundamentais para modular a interação e levar ao amadurecimento do sistema imunológico do recém-nascido.<sup>27</sup> No período intrauterino essa interação se dá pela transferência de anticorpos maternos e pelo líquido amniótico que entra em contato com a pele e o trato gastrointestinal do feto.<sup>28</sup>

Principalmente a partir do nascimento, a criança entra em contato com novos e diversos agentes físicos e químicos, assim como microbiológicos, os que irão interagir com seu sistema imunológico. O parto vaginal, o contato “pele a pele” e a amamentação na primeira hora de vida devem sempre ser estimulados. Para o recém-nascido, essa prática associa-se com redução do risco de sepsis precoce, estabelecimento de uma microbiota protetora, maior frequência e duração da amamentação.<sup>29</sup>

Lactentes amamentados apresentam redução de 47% no risco de morte por doenças infectocontagiosas, 63% por doença diarreica aguda e 57% de internações por doenças respiratórias.<sup>13</sup>

São vários os componentes presentes no leite materno que

influenciam o desenvolvimento do sistema imunológico. Quanto mais se estuda, mais substâncias e interações são descobertas. Merecem destaque: imunoglobulinas, oligossacarídeos do leite humano (HMO), lactose, lactoalbumina, ácidos-graxos poli-insaturados de cadeia longa (LC-PUFAS), vitaminas (A, E, C), interleucinas, lactoferrina, lisozima, lactoperoxidase, TNF- $\beta$ , antígenos alimentares oriundos da dieta materna, receptores solúveis de CD14, TLR2, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), células de defesa (macrófagos, neutrófilos) e probióticos.<sup>27</sup>

Embora todas as classes de imunoglobulinas possam ser encontradas no leite materno, a IgA é considerada a mais importante. A IgA secretora (IgAs) é produzida e transportada até o leite humano pela glândula mamária a partir da clivagem proteolítica da IgA sérica.<sup>30</sup> A IgAs corresponde a 80% a 90% do total de imunoglobulinas no leite materno; apenas 10% são absorvidas no intestino e transferidas para a corrente sanguínea da criança; sua ação acontece, de maneira predominante, na mucosa do trato gastrointestinal.<sup>31</sup>

Essa ação protetora da IgA do leite materno no trato gastrointestinal ocorre por meio de inibição da ligação de patógenos na mucosa intestinal, neutralização de toxinas e estímulo da imunidade passiva. Sabe-se que a IgAs do leite materno é um dos principais fatores que protege o lactente contra infecções entéricas causadas por rotavírus, *E. coli*, poliovírus e retrovírus. Gestantes vacinadas para meningococo, influenza e pneumococo apresentam maiores concentrações de IgA secretoras específicas para esses microrganismos no leite materno e redução do risco de desenvolvimento de doenças nos lactentes.<sup>32</sup>

Não há estudos até o momento que comprovem a viabilidade e a capacidade de infecção do SARS-CoV-2 a partir do leite materno de mulheres infectadas;<sup>33</sup> a transmissão desse novo coronavírus por meio do leite materno ainda é desconhecida. Por outro lado, trabalhos já demonstraram a presença de IgA anti-SARS-CoV-2 e de anticorpos neutralizantes no leite humano, o que sugere que a amamentação possa proteger o lactente da infecção por COVID-19.<sup>34,35</sup> Frente a isso, a recomendação da OMS e do Ministério da Saúde do Brasil é que o aleitamento materno seja estimulado e mantido em mulheres com COVID-19, levando em conta a condição clínica materna e os cuidados em relação ao contato - higienização das mãos e uso de máscara.<sup>36,37</sup>

O colostro é o primeiro leite que a nutriz oferece para o recém-nascido. Ele é produzido nos primeiros dias de vida e em pequena quantidade, contém elevada concentração de imunoglobulinas, especialmente IgAs, fatores tróficos para o trato gastrointestinal como TGF- $\beta$ , além de proteínas. Essa composição diferenciada é importante para a continuidade da transferência da imunidade materna passiva para o recém-nascido. Com o passar dos dias, a composição do leite muda, transformando-se em leite maduro, o que inclui modificações nos fatores que contribuem para a imunidade de mucosa. São modificações que variam de nutriz para nutriz, influenciadas pela saúde, microbiota e dieta materna, bem como por fatores genéticos e ambientais.<sup>38</sup>

É fato conhecido que as doenças alérgicas têm aumentado no mundo,<sup>39</sup> provavelmente devido a modificações do estilo de vida da população, especialmente em relação a aspectos nutricionais. A prática da amamentação é um dos fatores que se associa a algum tipo de proteção contra as alergias alimentares.<sup>40</sup> O lactente amamentado ingere pequenas quantidades de vários antígenos alimentares provenientes da dieta materna, que são apresentados ao seu trato gastrointestinal em conjunto com fatores protetores (IgAs, TGF- $\beta$ , oligossacarídeos) do leite

materno, que tendem a promover uma resposta tolerogênica e não de alergia.<sup>3</sup>

Em interessante ensaio clínico conduzido por um grupo finlandês, nutrizas submetidas a dieta de restrição de leite e derivados durante os primeiros três meses de amamentação tiveram menores concentrações de IgAs específica para caseína e beta-lactoglobulina no leite materno e IgG4 específica para as mesmas proteínas no sangue. Seus recém-nascidos tiveram maior incidência de alergia a leite de vaca quando comparados a um grupo de nutrizas que ingeriram leite e derivados sem qualquer restrição na gestação. Os autores concluíram que a dieta de restrição materna durante uma fase crítica para o desenvolvimento de tolerância na criança pode influenciar no desenvolvimento do sistema imunológico de seus filhos, aumentando o risco de alergia ao leite de vaca.<sup>41</sup> Esses resultados corroboram as recomendações nacionais e internacionais vigentes que contraindicam dieta de restrição para os alimentos considerados mais alergênicos (peixe, leite, ovo, castanhas) durante a gestação e lactação e recomendam que a alimentação da gestante e nutriz seja variada e baseada em alimentos *in natura* e minimamente processados.<sup>39,42</sup>

A microbiota é um componente do leite materno que interfere no sistema imunológico. Durante o final da gestação e período pós-natal imediato, a translocação de microrganismos da cavidade oral e do trato gastrointestinal aumenta de maneira importante.<sup>27</sup> O leite materno contém centenas de espécies bacterianas diferentes, por volta de 1.000 unidades formadoras de colônia por mL. Estima-se que o lactente amamentado ingira cerca de 800.000 bactérias vivas ao dia.<sup>43</sup> Uma particularidade importante que difere da administração de probióticos por via oral em alimentos ou medicamentos - geralmente uma única ou algumas cepas com quantidade elevada - é que pelo leite materno o lactente ingere pequenas quantidades de uma grande variedade de cepas, e o perfil bacteriano é bastante variável, mas muito parecido com a da microbiota intestinal materna. De modo geral, as espécies mais comumente encontradas no leite materno são *Streptococcus* e *Staphylococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacteria*, *Enterococcus* e membros da família Enterobacteriaceae.<sup>44</sup>

A microbiota do leite materno atua no sistema imunológico do lactente tanto pela presença dos microrganismos viáveis quanto pelos metabólitos gerados por eles que agem localmente e a distância. Entre eles, destacam-se os ácidos graxos de cadeia curta, vitamina K e do complexo B e compostos de retinóide. Além disso, sabe-se que a produção de anticorpos (IgAs, IgM e IgG) também sofre influência da microbiota materna.<sup>27</sup>

Os HMO (da sigla em inglês, *human milk oligosaccharides*) são carboidratos de estrutura complexa sintetizados pela mama com função prebiótica, isto é, de favorecer a proliferação e o estabelecimento de bactérias benéficas no trato gastrointestinal de lactentes amamentados. Sua composição varia conforme os grupos sanguíneos maternos. Por sua complexidade e variabilidade, não é possível sintetizar HMO com estrutura semelhante aos presentes no leite materno.<sup>45</sup>

Do ponto de vista clínico, o leite materno previne enterocolite necrosante (ECN) em recém-nascidos pré-termo.<sup>46</sup> Sabe-se que a ECN é uma doença multifatorial ligada a prematuridade, inflamação, hipóxia e translocação bacteriana. O efeito do leite cru da própria mãe é superior ao do leite humano pasteurizado, tendo em vista que o processo de pasteurização modifica principalmente a microbiota do leite humano. Apesar disso, tanto o leite cru quanto o pasteurizado reduzem o risco de ECN. Por outro lado, o uso de qualquer fórmula infantil e aditivos de leite

humano com proteína heteróloga aumenta o risco de ECN.<sup>47</sup> Trabalhos recentes também sugerem que o uso criterioso de probióticos na forma medicamentosa em recém-nascidos pré-termos que não recebem leite materno e estão hospitalizados em unidades neonatais com elevada taxa de ECN pode reduzir a incidência, a gravidade e a mortalidade de ECN, comprovando a influência da microbiota intestinal na proteção e sua ação sobre o sistema imunológico do trato gastrointestinal.<sup>48</sup>

As vesículas extracelulares (EVs), ou exosomas, recentemente descritos como componentes do leite materno, também influenciam a integridade do sistema imunológico de lactentes jovens. Os exosomas são secretados pela glândula mamária, como envelopes de gordura que carregam diversos componentes envolvidos na sinalização celular, tais como RNA mensageiros, micro-RNAs, proteínas citosólicas e de membrana. O exosoma do leite materno apresenta várias funções biológicas relacionadas à manutenção celular, síntese de DNA, metabolismo da glicose e etapas imunológicas.<sup>49</sup> Um desses micro-RNAs encontrados no leite materno é o miR-148<sup>a</sup>, que atua na metilação da DNA methyltransferase 1 (DNMT1), modificando a expressão do gene Forkhead Box P3 (FOXP3); entre várias funções, esse gene influencia na tolerância e alergia frente a antígenos alimentares e ambientais.<sup>50</sup>

Todo o conhecimento adquirido acerca da composição do leite materno e de sua interação com o sistema imunológico da criança mostram quão complexa e diversificada é a contribuição desse alimento no desenvolvimento e na promoção da criança em curto e longo prazo.

## Considerações finais

O conhecimento aprofundado do desenvolvimento do sistema imunológico e dos mecanismos adaptativos que possibilitam uma transição mais segura para o ambiente extrauterino são peças fundamentais para a otimização da vacinação materna e do lactente jovem, bem como das estratégias associadas a um desenvolvimento pós-natal pleno e ao diagnóstico e tratamento precoces de erros inatos da imunidade. Serão também a base que permitirá revolucionar o transplante de células-tronco e a engenharia de tecidos para imunoterapia e medicina regenerativa em um futuro próximo.<sup>5</sup>

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr.* 2012;101:120-7.
2. Rechavi E, Lev A, Lee YN, Simon AJ, Yinon Y, Lipitz S, et al. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Sci Transl Med.* 2015;7:276ra25.
3. Ganai-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science.* 2020;368:604-7.
4. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:1171-84.
5. Park JE, Jardine L, Gottgens B, Teichmann SA, Haniffa M. Prenatal development of human immunity. *Science.* 2020;368:600-3.
6. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:379-90.
7. Griffiths-Chu S, Patterson JA, Berger CL, Edelson RL, Chu AC. Characterization of immature T cell subpopulations in neonatal blood. *Blood.* 1984;64:296-300.
8. Moraes-Pinto MI, Ono E, Santos-Valente EC, Almeida LC, Andrade PR, Dinelli MI, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109:989-98.
9. Kollmann TR, Marchant A, Way SS. Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science.* 2020;368:612-5.
10. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979;95:89-98.
11. de Moraes-Pinto I, Hart CA. Transplacental antibody transfer and neonatal immunity. *Br J Hosp Med.* 1997;58:317-9.
12. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:985646.
13. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krusevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387:475-90.
14. Brambell FW, Hemmings WA. The passage into the embryonic yolk-sac cavity of maternal plasma proteins in rabbits. *J Physiol.* 1949;108:177-85.
15. Hemmings WA, Brambell FW. Protein transfer across the foetal membranes. *Br Med Bull.* 1961;17:96-101.
16. Brambell FW, Halliday R, Morris IG. Interference by human and bovine serum and serum protein fractions with the absorption of antibodies by suckling rats and mice. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1958;149:1-11.
17. Brambell FW. The transmission of immunity from mother to young and the catabolism of immunoglobulins. *Lancet.* 1966;2:1087-93.
18. Pyzik M, Rath T, Lencer WI, Baker K, Blumberg RS. FcRn: The Architect Behind the Immune and Nonimmune Functions of IgG and Albumin. *J Immunol.* 2015;194:4595-603.
19. Kollmann TR, Marchant A, Way SS. Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science.* 2020;368:612-5.
20. Michaux JL, Heremans JF, Hitzig WH. Immunoglobulin levels in cord-blood serum of negroes and Caucasians. *Trop Geogr Med.* 1966;18:10-4.
21. de Moraes-Pinto MI, Almeida AC, Kenj G, Filgueiras TE, Tobias W, Santos AM, et al. Placental transfer and maternally acquired neonatal IgG immunity in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1996;173:1077-84.
22. de Moraes-Pinto MI, Verhoeff F, Chimsuku L, Milligan PJ, Wesumperuma L, Broadhead RL, et al. Placental antibody transfer: influence of maternal HIV infection and placental malaria. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F202-5.
23. Brair ME, Brabin BJ, Milligan P, Maxwell S, Hart CA. Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet.* 1994;343:208-9.
24. de Moraes-Pinto MI, Farhat CK, Carbonare SB, Curti SP, Otsubo ME, Lazarotti DS, et al. Maternally acquired immunity in newborns from women infected by the human immunodeficiency virus. *Acta Paediatr.* 1993;82:1034-8.
25. Brambell FW. Transmission of immunity in man and in the monkey. In: Brambell FW. The transmission of passive immunity from mother to young. Amsterdam: North-Holland; 1970. p.234-76.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção à Saúde. Guia Alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 265 p.: II.
27. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol.* 2018;9:361.

28. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017;46:350-63.
29. Abdulghani N, Edvardsson K, Amir LH. Worldwide prevalence of mother-infant skin-to-skin contact after vaginal birth: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13:e0205696.
30. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J Pediatr*. 2010;156:S8-15.
31. Brandtzaeg P. Mechanisms of gastrointestinal reactions to food. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1997;4:9-24. doi: 10.1016/s1382-6689(97)10036-9. PMID: 21781794.
32. Schlaudecker EP, Steinhoff MC, Omer SB, McNeal MM, Roy E, Arifeen SE, et al. IgA and neutralizing antibodies to influenza a virus in human milk: a randomized trial of antenatal influenza immunization. *PLoS One*. 2013;8:e70867.
33. Lackey KA, Pace RM, Williams JE, Bode L, Donovan SM, Järvinen KM, et al. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern Child Nutr*. 2020;16:e13032.
34. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CD, Lackey KA, et al. COVID-19 and human milk: SARS-CoV-2, antibodies, and neutralizing capacity. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Sep 18:2020.09.16.20196071.
35. Lebrão CW, Cruz MN, Silva MH, Dutra LV, Cristiani C, Affonso Fonseca FL, Suano-Souza FI. Early Identification of IgA Anti-SARSCoV-2 in Milk of Mother With COVID-19 Infection. *J Hum Lact*. 2020:890334420960433.
36. World Health Organization (WHO). Clinical Management of COVID-19. Interim Guidance. 27 May 2020. [Acesso em 21 out. 2020]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>>.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação-Geral de Ciclos da Vida. Coordenação de Saúde das Mulheres. Nota Técnica nº 9/2020-COSMU/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS - Recomendações para o Trabalho de Parto, Parto e Puerpério durante a pandemia da COVID-19. Abr. 2020.
38. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:508-517.
39. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; Committee on Nutrition; Section on Allergy and Immunology. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*. 2019;143:e20190281.
40. Baker MG, Nowak-Wegrzyn A. Food allergy prevention: current evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23:196-202.
41. Järvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, James AK, Tsuang AJ, Feustel PJ, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:69-78.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção à Saúde. Guia Alimentar para população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Básica. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 156 p.: il.
43. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:544-51.
44. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol*. 2014;34:599-605.
45. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22:1147-62.
46. Lee JK, Hern Tan LT, Ramadas A, Ab Mutalib NS, Lee LH. Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:E6963.
47. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002971. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD002971.
48. Shelby RD, Raab R, Besner GE, McElroy SJ. Hope on the horizon: promising novel therapies for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2020;88:30-4.
49. Karlsson O, Rodosthenous RS, Jara C, Brennan KJ, Wright RO, Baccarelli AA, et al. Detection of long non-coding RNAs in human breastmilk extracellular vesicles: Implications for early child development. *Epigenetics*. 2016;11:721-9.
50. Melnik BC, Schmitz G. MicroRNAs: Milk's epigenetic regulators. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31:427-42.





## ARTIGO DE REVISÃO

# Erros inatos da imunidade (EII) humana: deficiências predominantemente de anticorpos (DPAs): se você suspeita, pode detectá-las<sup>☆</sup>

Maria Marluce dos Santos Vilela 

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Centro de Investigação em Pediatria, Departamento de Pediatria, Divisão de Alergia e Imunologia Pediátrica, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 15 de outubro de 2020; aprovado em 20 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE:

Deficiência de anticorpos;  
Agamaglobulinemia;  
Imunodeficiência comum variável;  
Síndrome de hiper-IgM

### Resumo

**Objetivo:** Nesta minirevisão, o objetivo é reunir os fundamentos científicos da literatura sobre erros genéticos no desenvolvimento do sistema imunológico humoral para ajudar o pediatra a suspeitar desses defeitos.

**Fontes de dados:** Uma busca sistemática utilizando a base de dados PubMed MEDLINE foi realizada para todos as DPAs descritas no sistema de classificação 2020 IUIS Expert Committee for PID, combinadas com os termos para hipogamaglobulinemia. Os termos de pesquisa para DPAs foram baseados nos nomes listados e genes afetados, conforme a classificação da IUIS 2020. Os resultados dos resultados foram revisados para encontrar séries de casos relevantes, artigos de revisão de DPAs associadas a infecção, infecção oportunista, autoimunidade, citopenias, malignidades, doenças inflamatórias, doenças neurológicas e respiratórias. Referências de artigos relevantes foram revisadas para obter referências adicionais. Os achados relevantes foram agrupados de acordo com o sistema de classificação IUIS 2020. Características clínicas e genéticas, se conhecidas, foram descritas.

**Síntese dos dados:** DPAs referem-se à produção de anticorpos comprometida em decorrência de defeitos moleculares intrínsecos às células B ou uma falha na interação das células B e T. O paciente desenvolve infecção recorrente ou crônica ou responde aos antígenos com desregulação da função imune, causando alergia grave, autoimunidade, inflamação, linfoproliferação e malignidade. O diagnóstico é um exercício combinado de investigação clínica e laboratorial, semelhante ao realizado por Bruton (1952). No contexto da infecção por SARS-CoV-2, a experiência de pacientes com XLA e IDCV tem sido surpreendente. Foram relatadas variantes em 39 genes como sendo causadoras de DPAs, mas a heterogeneidade clínica dentro de cada variante ainda não está clara.

**Conclusão:** Bruton (1952) utilizou o conhecimento clínico e a eletroforese de proteínas para identificar a XLA. O comitê IUIS (2020) utilizou imunoglobulinas e linfócitos B para caracterizar as DPAs. O pediatra deve suspeitar de sua presença para detectá-las e prevenir morbidades que podem ter impacto surpreendente e irreversível na vida da criança.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.010>

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Vilela MM. Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspectit, you can detect it. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):67-74.

E-mail: [marlucevilela@gmail.com](mailto:marlucevilela@gmail.com)

## Introdução

Mais de 430 anormalidades genéticas distintas resultam em imunodeficiências primárias (IDPs) ou, como denominadas mais recentemente, erros inatos da imunidade (EII)<sup>1</sup> e representam “Um universo em expansão”.<sup>2</sup> A hipogamaglobulinemia é uma característica de várias formas de EII, incluindo as deficiências predominantemente de anticorpos (DPAs) e a imunodeficiência combinada, que afeta bebês e crianças pequenas. Uma revisão sistemática global dos registros de EII (104614 pacientes)<sup>3</sup> e o relatório global da Jeffrey Modell Centers Network (JMCN) (187.988 pacientes)<sup>4</sup> concordam que as DPAs (51,9% vs. 45,1%, respectivamente) e a imunodeficiência combinada (11,8% vs. 6,1%, respectivamente) são os EII mais frequentemente relatados no mundo. O número de indivíduos do sexo masculino afetados é maior do que o de indivíduos do sexo feminino (5 vs. 1,3), com destaque para os distúrbios ligados ao cromossomo X. Quando há consanguinidade, a frequência de distúrbios autossômicos recessivos (AR) aumenta.<sup>3,4</sup> Com raras exceções, as DPAs não são óbvias ao nascimento, mas tornam-se evidentes quando o indivíduo afetado é exposto a microrganismos patogênicos e desenvolve infecções recorrentes ou crônicas, ou responde aos antígenos com desregulação da função imunológica causando alergia grave, autoimunidade, inflamação, linfoproliferação e malignidade.<sup>5-8</sup> Como o sistema imunológico tem alta conectividade e está presente em todos os tecidos, é natural que as manifestações infecciosas e não infecciosas dos erros genéticos do sistema imunológico possam ser reveladas em qualquer tecido (hematopoiético, gastrointestinal, respiratório, osteoarticular, muscular, cutâneo, sistema central e sistema nervoso periférico) e em qualquer idade. O pediatra tem a chance de ser o primeiro a suspeitar da IDP pelo histórico familiar, histórico infeccioso, número de neutrófilos e linfócitos no hemograma e imagem do timo quando houver necessidade de realização de radiografia de tórax. As oportunidades para essa suspeita diagnóstica continuam em cada consulta clínica de puericultura e em cada resultado de teste laboratorial realizado.

O defeito da linhagem da célula B é inerente à própria célula B, mas é frequentemente secundário a linfócitos T anormais, que não conseguem fornecer sinais adequados para o desenvolvimento dos linfócitos B. Assim, como regra, a população alterada de células B acompanha as anormalidades dos linfócitos T.<sup>9-12</sup>

Os pacientes também podem ter eventos adversos graves com vacinas que utilizam cepas vivas (como febre amarela, pólio Sabin, sarampo, caxumba, rubéola e rotavírus) ou adquirir infecções de indivíduos saudáveis que não foram imunizados ou que estão liberando vírus vivos derivados da vacina.<sup>5-8,13</sup> Durante a campanha de vacinação contra a febre amarela (2018), um menino de 10 meses de idade desenvolveu uma doença neurológica associada à vacina contra a febre amarela como primeiro sinal de XLA (comunicação pessoal). O diagnóstico precoce com a triagem neonatal possibilita prevenir essas complicações. Os programas de triagem utilizam o ensaio de TREC para IDCG, e a linfopenia de células B pode ser detectada por meio da quantificação de KREC.<sup>14</sup> Além disso, a forma da terapia genética é uma esperança de cura potencial para esses pacientes.<sup>7</sup>

A maioria das frequências de DPAs<sup>3,4,8</sup> mostra uma prevalência variada em todo o mundo, e seu perfil clínico também varia,<sup>12,15</sup> assim como o fenótipo em pacientes com variantes semelhantes.<sup>16</sup> O Comitê de Especialistas em EII da União Internacional das Sociedades Imunológicas (International Union of Immunological Societies Expert Committee of HIEI) relatou 39 genes que

causam DPAs e agruparam os distúrbios de acordo apenas com os níveis de imunoglobulina sérica e número de células B:<sup>1</sup>

1. Redução grave em todos os isotipos de imunoglobulina sérica com níveis muito baixos de células B ou ausentes, agamaglobulinemia;
2. Redução grave em pelo menos dois isotipos de imunoglobulina sérica, com número normal ou baixo de células B, fenótipo IDCV;
3. Redução grave dos níveis séricos de IgG e IgA com IgM normal/elevado e número normal de células B, hiper-IgM;
4. Isotipos, cadeias leves ou deficiências funcionais com números geralmente normais de células B.

As DPAs compreendem um espectro de fenótipos desde os relativamente leves, como IgAD e HTI, até aqueles com perda grave de anticorpos, como na XLA, IDCV e HIGM.<sup>5,10,17</sup> A forma sintomática mais prevalente de DPA é a IDCV, definida por níveis muito baixos de IgG e IgA e/ou IgM, bem como falha na produção de anticorpos após a vacinação.<sup>12,17,18</sup> O termo “imunodeficiência comum variável” foi criado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e redefinido em 2009 pelo Comitê de Especialistas em Imunodeficiência Primária (Primary Immunodeficiency Committee) da IUIS.<sup>17</sup> Pacientes com DPAs apresentam infecções recorrentes com bactérias encapsuladas ou um histórico de falha na resposta ao tratamento com antibióticos. Entretanto, os indivíduos afetados por deficiência seletiva de imunoglobulina A (SIgAD, do inglês *selective IgA deficiency*) ou HTI podem ter poucas ou nenhuma infecção.<sup>10</sup> Essa mini revisão, de escopo limitado, fornece uma visão geral das características clínicas de XLA, IDCV, HIGM, SIgAD e HTI.

### Redução grave em todos os isotipos de imunoglobulina sérica com níveis muito baixos de células B ou ausentes, agamaglobulinemia

Nesse grupo, a XLA<sup>9,10,19,20</sup> e ARA<sup>10,18</sup> são causados por um defeito de diferenciação inerente à linhagem de células B na medula óssea, resultando em níveis muito baixos ou na ausência de níveis séricos de IgM, IgG, IgA, IgE, e níveis de linfócitos B ausentes ou muito baixos, <1-2% (CD19) e falha na produção de anticorpos após vacinação.<sup>9,10,19,20</sup> Tonsilas, baço, adenoides, placas de Peyer e linfonodos onde as células B sofrem maturação, diferenciação e armazenamento têm tamanho reduzido.<sup>7,10</sup>

Fenotipicamente, a ARA e a XLA são frequentemente indistinguíveis, mas de herança diferente. Ambas são altamente suscetíveis a infecções por bactérias encapsuladas, mas também a enterovírus.<sup>10,21,22</sup>

### Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA)

A XLA, causada por defeitos no gene *Btk* que codifica a tirosina quinase de Bruton (Btk), é responsável por 85% dos casos de agamaglobulinemia congênita.<sup>10,19,20</sup> A incidência estimada varia de 1:100.000 a 1:200.000 nascidos vivos.<sup>8-10</sup> O BTK é expresso em todas as linhagens de células hematopoiéticas, exceto para células T e células plasmáticas.<sup>9,10</sup> As consequências mutacionais do BTK afetam a expressão de centenas de genes, proteínas e reguladores moleculares.<sup>23-25</sup>

O primeiro caso relatado pelo Dr. Coronel Ogden Bruton (1952)<sup>26</sup> foi um menino de 8 anos, que sofria infecções pneumocócicas invasivas recorrentes desde a idade de 4,5 anos e no qual, utilizando-se eletroforese, confirmou-se a agamaglobuli-

nemia.<sup>26,27</sup> Bruton não só percebeu que havia uma conexão entre o quadro clínico e a ausência da fração gamaglobulina, como também tratou com sucesso esse paciente com terapia de reposição de imunoglobulina.<sup>26</sup> Os casos subsequentes revelaram um pedigree ligado ao X<sup>27,28</sup> com histórico familiar em 40% dos indivíduos afetados.<sup>7,8</sup> Quase 927 mutações foram associadas à doença em 1.757 pacientes.<sup>29</sup> Nosso grupo foi o primeiro a publicar o diagnóstico molecular da XLA em pacientes brasileiros.<sup>30,31</sup> Embora não tenha sido possível correlacionar o defeito genético com a gravidade do fenótipo clínico,<sup>7,10,16</sup> é possível que as mutações *nonsense* direcionadas ao decaimento do RNA possam afetar a expressão de *BTK* com sua hipoxpressão.<sup>32</sup>

### Avaliação do diagnóstico de XLA

O diagnóstico se baseia primeiramente no histórico familiar detalhado e no histórico de infecção, com idade de início, frequência e duração dos tratamentos e, se conhecidos, os organismos que podem sugerir um defeito primário das células B ou um defeito imunológico combinado das células B e T. O diagnóstico de XLA é considerado para pacientes do sexo masculino com início de infecções recorrentes ocorrendo mais frequentemente durante o primeiro ano de vida, quando o IgG materno transferido foi catabolizado e a mãe para de amamentar.<sup>33</sup> Antes dos 5 anos de idade, a criança precisou de uma ou mais hospitalizações. Em um grande estudo com 783 pacientes com XLA,<sup>8</sup> os autores relataram poliomielite paralisante associada à vacina em países com vacinação contra poliomielite com vírus vivo atenuado, doenças pulmonares agudas e crônicas responsáveis por 41% das mortes, doença inflamatória intestinal e meningoencefalite enteroviral mais prevalentes em pacientes da América do Sul, e leucemia linfocítica granular grande, entre outras doenças, enumeradas em 20,3% dos pacientes.

Os testes laboratoriais iniciais incluem hemograma completo, níveis séricos quantitativos de IgM, IgG, IgA, IgE e títulos de anticorpos em resposta a vacinas (tétano e toxoide diftérico, *Haemophilus influenzae*, sarampo, caxumba, rubéola, varicela, pneumococo, hepatite A ou B, vírus da influenza) para validar por completo o defeito imunológico.<sup>5,7,8,10,33</sup> A etapa seguinte é a fenotipagem de linfócitos utilizando citometria de fluxo, que documenta o número normal de células T, mas <1%-2% de células B. Para confirmar o diagnóstico, o teste genético para procurar variantes no gene *Btk* pode ser realizado. Um histórico familiar confirmado de XLA pode servir como substituto para o teste genético.<sup>7,33</sup>

### Espectro de infecções bacterianas na XLA

Sepse, meningite ou celulite decorrente de *H. influenzae* e *S. pneumoniae* em uma criança vacinada devem levar a uma avaliação para DPAs.<sup>5,7,8,18</sup> Após o início da terapia de reposição de imunoglobulina (TRI), as infecções graves diminuem, mas os pacientes continuam a apresentar otite, sinusite e/ou conjuntivite.<sup>7,18</sup> Sepse por *Pseudomonas* ou sepsis estafilocócica podem ocorrer em bebês com neutropenia.<sup>34</sup> As infecções por *Campylobacter jejuni* gram-negativo, não esporulado, causam sepsis, doença gastrointestinal, lesões cutâneas semelhantes a erisipela, pericardite e febre recorrente.<sup>18</sup> A diarreia crônica é causada pelo *C. jejuni*. A pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* é rara.<sup>18</sup> Organismos sensíveis relacionados a *C. jejuni* ou *Flexipira rapini* foram relatados em pacientes em terapia com Ig.<sup>18</sup> As espécies sistêmicas de *Ureaplasma urealyticum* ou *Mycoplasma* são frequentes no trato respiratório, articulações e trato urogenital.<sup>18</sup>

## Espectro de infecção viral na XLA

### Infecção por SARS-CoV-2

Há um relato de dois pacientes com XLA, com infecção por SARS-CoV-2, com idades de 34 e 26 anos, que desenvolveram pneumonia intersticial e linfopenia, febre, tosse e anorexia, elevação de PCR e ferritina, mas nunca necessitaram de ventilação com oxigênio ou terapia intensiva.<sup>35</sup> Outros dois adultos, com XLA e ARA, ambos com COVID-19, apresentaram sintomas leves, de curta duração, sem necessidade de medicamentos, e com desfecho favorável.<sup>36</sup> Além disso, o curso da COVID-19 foi grave em cinco pacientes com IDCV, necessitando de tratamento medicamentoso e ventilação mecânica.<sup>36</sup> Especula-se que a ausência de *BTK* poderia trazer vantagens aos pacientes com XLA.<sup>35</sup> Enquanto isso, outros três pacientes com XLA (10, 24 e 40 anos) com COVID-19 exibiram fortes respostas pró-inflamatórias na ausência de células B, com falha no tratamento de suporte, mas que se recuperaram após receber plasma convalescente.<sup>37</sup> Portanto, são necessários mais estudos observacionais para estender essas experiências a outros pacientes com defeitos imunológicos genéticos semelhantes.

### Enterovírus

Os pacientes com XLA são suscetíveis a infecções por norovírus e enterovírus graves, como o *Echovírus* e poliomielite paralisante associada à vacina (VAPP, do inglês *vaccine-associated paralytic poliomyelitis*) da vacina contra poliomielite com vírus vivo atenuado (OPV, do inglês *oral poliovirus vaccine*) e rinovírus.<sup>8,10,24,38</sup> Possivelmente também são suscetíveis ao arbovírus. No entanto, eles não são suscetíveis à família do herpesvírus, citomegalovírus (CMV), vírus da varicela ou vírus de Epstein-Barr, nem ao vírus H1N1.<sup>24</sup> O uso de TRI diminuiu a incidência de infecções enterovirais que se manifestam como meningoencefalite crônica, hepatite ou infecções semelhantes à dermatomiosite.<sup>21</sup> A literatura inicial sobre a XLA encontrou 15% a 20% dos pacientes infectados por meningoencefalite enteroviral, mesmo na presença de terapia com Ig.<sup>22</sup> Recomenda-se biópsia cerebral assim que houver suspeita de complicação neurológica. Atenção para os distúrbios da marcha, tetraparesia espástica progressiva, deterioração intelectual e da fala, sem nenhum agente infeccioso identificado, desmielinização periventricular e atrofia cortical associada à biópsia cerebral estereotática, pois são *todos sinais de* leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML, do inglês *progressive multifocal leukoencephalopathy*) na agamaglobulinemia.<sup>39</sup>

### Manifestações gastrointestinais

Imunidade humoral comprometida e anormalidades intestinais (tabela 1) foram observadas na XLA, ARA, IDCV, IgAD e em outros defeitos genéticos. As causas de diarreia crônica ou recorrente na XLA e ARA incluem doença causada por *Giardia lamblia*, rotavírus, *Campylobacter fetus*, enterovírus, *Salmonella* e criptosporídeo.<sup>5,10,18</sup> Como as manifestações gastrointestinais estão presentes em até 35% dos pacientes com XLA, e doença inflamatória intestinal (DII)/enterite é diagnosticada em até 10% dos pacientes, é necessário um monitoramento cuidadoso.<sup>40</sup>

### Malignidade

As taxas de malignidade na XLA são relatadas entre 1,5% e 6%, com os pacientes mais propensos a desenvolver distúrbios linfoproliferativos (linfoma de células B ou T, linfoma de Hodgkin,

**Tabela 1** Deficiência predominantemente de anticorpos associada a manifestações gastrointestinais

Agamaglobulinemia ligada ao X	IBD, diarreia crônica, hiperplasia nodular linfóide
Deficiência de cadeia pesada $\mu$	Diarreia e vômitos induzidos por enterovírus
Deficiência de IgA	Diarreia crônica recorrente
Deficiência de BLNK	Diarreia e vômitos induzidos por enterovírus
<i>Redução severa em <math>\geq 2</math> isotipos de Ig/Fenótipo de imunodeficiência comum variável</i>	
Variante PIK3CD (GOF)	Colangite esclerosante primária
Variante PIK3RI (LOF)	Diarreia crônica
Variante PTEN (LOF)	Hepatomegalia, pólipos hamartomatosos
Síndrome Trico-hepatoentérica Variante TTC37	Diarreia crônica
Variante ATP6AP1	Disfunção Hepática
<i>Hiper IgM: redução grave de IgG e IgA, IgM normal ou alto e linfócitos B normais</i>	
Deficiência de AID	DII, hepatite autoimune
Síndrome de Lynch MSH6	Malignidade gastrointestinal
Deficiência funcional de IgG	
Linfócitos B normais, com deficiência seletiva de IgA	hiperplasia linfóide nodular, doença celíaca, diarreia crônica

**Tabela 2** Deficiências predominantemente de anticorpos associadas a malignidades hematológicas

Imunodeficiência primária	Malignidade hematológica associada	Defeito genético	Herança	Omim
Deficiência de BTK	Linfoma Leucemia	BTK	XL	300300
Imunodeficiência comum variável	Linfoma Leucemia	Desconhecido variável		
Mutação PIK3CD GF	Doença linfoproliferativa Linfoma	PIK3CD GOF	AD	602839
Deficiência de PRKC-delta PF	Doença linfoproliferativa	PIK3R1	AD	616005
Deficiência de MSH6	Linfoma Leucemia	MSH6	AR	600678
Deficiência Seletiva de IgM	Linfoma	Desconhecido	Desconhecida	

AR, autossômico recessivo; AD, autossômico dominante; GF, ganho de função. PF, perda de função; XL, ligado ao X.

síndrome mielodisplásica, leucemia, carcinoma e, raramente, melanoma, meduloblastoma, neuroblastoma ou câncer gástrico e colorretal) (tabela 2).<sup>7,8,41</sup>

### Autoimunidade

Artrite, DII ou outras condições inflamatórias mostraram ser prevalentes nesses pacientes.<sup>5,7,8,10,42</sup> Dados do registro USIDNet demonstraram que 12% dos pacientes com XLA relatavam artralgia ou edema articular, com 16% tendo um diagnóstico de artrite que frequentemente responde a TRI. Devido à falta de imunoglobulinas, a análise de autoanticorpos não tem valor e a VHS é normal.

### Agamaglobulinemia autossômica recessiva (ARA)

A ARA corresponde a 15% de todos os pacientes com parada na diferenciação de linfócitos B, causada por defeitos da própria estrutura do receptor das células B (BCR), incluindo mutações no gene da cadeia pesada  $\mu$  (IGHM OMIM 147020), cadeias leves substitutas VpreB e  $\lambda 5$  (IGLL1 OMIM 146770), Ig $\alpha$  (CD79A OMIM 112205), Ig $\beta$  (CD79B OMIM 147245), ligante de células B (BLNK MIM 604515), p110 $\delta$  (PIK3CD OMIM 602839), p85 (PIK3R1 615214), fator de transcrição E47 (TCF3 OMIM AD 616941), SLC39A7 (ZIP7) SLC39A7 OMIM 601416), síndrome de Hoffman/TOP2B (TOP2B OMIM 126431).<sup>1,10,18</sup> Clinicamente, mutações no gene da cadeia pesada  $\mu$  (IGHM OMIM 147020) constituem um fenótipo mais grave, com maior incidência de infecções enterovirais, sepse por *Pseudomonas* e neutropenia do que pacientes com mutações no BTK. Os defeitos gênicos de IgA e Ig $\beta$  são muito raros, e os pacientes apresentam infecções sinopulmonares recorrentes, diar-

reia crônica com má absorção e manifestações semelhantes à dermatomiosite e, às vezes, neutropenia. O fator de transcrição E47/deficiência autossômica recessiva de TCF3 (OMIM: 147141) inclui infecções bacterianas recorrentes graves e deficiências de crescimento, agamaglobulinemia e células B com expressão aumentada de CD19+, mas ausência de BCR.<sup>1,5,10,18</sup>

A agamaglobulinemia autossômica dominante foi relatada como o resultado de mutações no gene *LRRC8A* no cromossomo 9q34 em uma menina de 17 anos (OMIM: 613506) e no gene *TCF3* em 19p13.3 (OMIM: 616941).<sup>8,18</sup>

### Tratamento

As medidas de prevenção de infecções compreendem a lavagem frequente das mãos, boa higiene respiratória e beber apenas água tratada. A TRI reduziu a taxa de infecções e hospitalizações. Entretanto, há alguns patógenos incomuns, aos quais o *pool* de doadores não foi exposto, e não estão protegidos. Uma nova via de administração é por meio de injeções subcutâneas (ISCs). Apenas o IgG é repostado. Além da imunoglobulina humana por via endovenosa (IGIV), o tratamento com antibióticos para infecções ativas deve ser realizado.<sup>7,8,10,18</sup> O monitoramento regular é recomendado para pneumonias recorrentes, bronquiectasias, sinusite crônica e bronquite crônica por meio de exames de imagem. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma alternativa. Os riscos do TCTH alogênico, como rejeição, doença do enxerto contra o hospedeiro, tornam a opção de tratamento menos segura.<sup>7</sup> No entanto, a terapia gênica está emergindo como uma possibilidade promissora de cura vitalícia para esses pacien-



tes, dispensando a terapia de imunoglobulina em longo prazo, eliminando os riscos causados por infecções recorrentes, restaurando as funções dos linfócitos B e potencialmente garantindo a expressão adequada de Btk em outras células imunes.<sup>7</sup>

### Redução grave em pelo menos dois isotipos de imunoglobulina sérica, com número normal ou baixo de células B, fenótipo IDCV

A IDCV foi reconhecida pela primeira vez em 1954 e tem sido a forma mais prevalente de DPA.<sup>43</sup> A IDCV pode ser descrita como uma coleção de síndromes de hipogamaglobulinemia de início tardio. O diagnóstico é comumente aplicado a pacientes do sexo masculino ou feminino, com idade superior a 4 anos, com níveis séricos baixos de IgG, IgA e/ou IgM, bem como falha na produção de anticorpos após a vacinação, para antígenos de proteínas e carboidratos.<sup>5,6,33</sup>

As causas da hipogamaglobulinemia primária ou secundária, como doença infiltrativa da medula óssea, medicamentos (azatioprina, ciclosporina, D-penicilamina, ouro, sulfasalazina, carbamazepina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenitoína), também perdas de imunoglobulina (no intestino ou na urina), assim como todos os outros defeitos genéticos, devem ser excluídos.<sup>5,6,17,33</sup> Os pacientes com IDCV têm números baixos a normais de células B circulantes, falha na diferenciação das células B em células plasmáticas secretoras de imunoglobulina, número reduzido de células B de memória CD27+ com troca de isotipo, aumento de células CD21, células B de transição reduzidas ou aumentadas, redução dos números de células T, defeitos de citocinas, proliferação de linfócitos defeituosos para mitógenos e antígenos, tráfego anormal de linfócitos, respostas celulares desreguladas a quimiocinas, defeitos nas células dendríticas e nas interações imunológicas inatas, polarização não controlada de células T e, mais recentemente descrito, um papel inflamatório das células linfóides inatas.<sup>6,10,11,33</sup> A identificação de coortes familiares de IDCV e a progressão de alguns pacientes com deficiência de IgA para IDCV indicam forte contribuição genética. No entanto, a base genética foi determinada em apenas 10% dos casos de IDCV.<sup>11,17</sup> Polimorfismos nas moléculas coestimulatórias CD18, CD19, CD20, CD21, ICOS, TACI e BAFF foram todos associados à IDCV. Essa correlação ocorre porque as células B de pacientes com IDCV apresentam inibição de sua capacidade em se desenvolver em células de memória com troca de classe e plasmáticas, um processo de maturação que requer coestimulação adequada. Cerca de 40 defeitos genéticos foram identificados em 571 pacientes com um fenótipo de IDCV a partir de três coortes, nos EUA, Suécia e Irã, com 235 (74 indivíduos com mutações; 31%), 128 (46 indivíduos com mutações; 36%) e 208 (113 indivíduos com mutações; 54%) pacientes, respectivamente.<sup>11</sup> Esses dados mostram uma multiplicidade de genes identificados refletindo os requisitos complexos de sinalização, ativação, sobrevivência, migração e maturação de antígenos de células B e a manutenção de populações de células B de memória secretoras de anticorpos para o estágio de células plasmáticas.<sup>11</sup> Padrões clínicos específicos de doenças também não foram associados a qualquer defeito de gene apresentado, pois havia considerável sobreposição nas apresentações clínicas.<sup>11,17</sup> Chapel et al., (2008)<sup>12</sup> identificaram cinco fenótipos clínicos distintos na IDCV: sem complicações, autoimunidade, infiltração linfocítica policlonal, enteropatia e malignidade linfóide.<sup>12</sup> Atualmente, o espectro clínico da IDCV consiste principalmente em dois fenótipos, um no qual predominam as infecções recorrentes, enquanto em aproxi-

madamente 25%-50% dos pacientes, características autoimunes e/ou inflamatórias estão presentes, incluindo enteropatia (tabela 1), doença pulmonar imunomediada não infecciosa e/ou doença granulomatosa, que levam a morbidade e mortalidade significativas.<sup>10,11,17</sup> A bronquiectasia é frequente e a disfunção hepática, com hiperplasia nodular regenerativa levando à hipertensão portal ou cirrose biliar primária e/ou doença granulomatosa, foi relatada em 10% dos pacientes. Aproximadamente 25% dos pacientes têm esplenomegalia e/ou linfadenopatia generalizada, levando a doenças malignas,<sup>6,17</sup> particularmente linfoma não Hodgkin, (tabela 2), e têm um risco estimado de 1,8 a 5 vezes maior de desenvolver câncer de todos os tipos.<sup>6,17</sup> Para as coortes dos EUA e da Suécia, os indivíduos com IDCV e infiltrações linfóides ou complicações inflamatórias ou autoimunes eram mais propensos a ter um gene identificável, mas em ambas as coortes, a maioria dos indivíduos com IDCV sem defeito genético especificado não tinha nenhum gene potencial que pudesse ser atribuído atualmente.<sup>11</sup>

### Manifestação respiratória

A pneumonia causada por *H. influenzae* e *S. pneumoniae* pode causar pleurisia, empiema e broncoespasmo, o que leva à doença pulmonar crônica, conforme relatado em 28,5% de 473 pacientes com IDCV.<sup>6,10,17,44</sup> A sobrevivência foi significativamente reduzida em comparação com aqueles sem doença pulmonar crônica. Antibióticos profiláticos precoces e TRI podem reduzir as infecções respiratórias e diminuir a morbimortalidade por doença pulmonar em DPAs.<sup>6,10,17,44</sup> A doença pulmonar crônica progride em muitos pacientes, em parte por desregulação imune que ocorre independentemente da infecção, e também em decorrência de deficiências nas respostas de IgM e IgA da mucosa. Exames de imagem do tórax e o teste de função pulmonar (TFP) constituem a base da investigação diagnóstica de doença pulmonar crônica, com biópsia de tecido pulmonar quando indicada.<sup>44</sup>

Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram relatadas em IgAD, em 15% a 50% daqueles com IDCV e em 5% dos pacientes com XLA. As etiologias devem ser consideradas nas DPAs para evitar o diagnóstico incorreto de asma.<sup>6,17,44</sup>

As bronquiectasias estão associadas a histórico de pneumonia, idade avançada, tosse crônica com expectoração purulenta, hemoptise ocasional, dispneia, bem como níveis reduzidos de células T CD4+ e níveis mais baixos de IgA e/ou IgM. A obstrução do fluxo de ar é frequentemente evidente no TFP, e o diagnóstico é feito por TC.<sup>17,44</sup>

A doença pulmonar intersticial (DPI) ocorre em 10% a 20% dos pacientes com IDCV, mas 64% dos pacientes com sintomas respiratórios apresentam imagens de opacidade em vidro fosco e/ou numerosos nódulos pulmonares na TC. A DPI é mais comum em IDCV associada à autoimunidade e deficiência de células T do que em XLA, e em pacientes com IgAD com autoimunidade e deficiência de subclasse de IgG. A patologia da DPI em pacientes com DPA consiste em formas de linfoproliferação pulmonar benigna, geralmente bronquiolite folicular (hiperplasia benigna de folículos linfóides), pneumonia intersticial linfocítica (PIL) ou hiperplasia linfóide nodular.<sup>6,17,44</sup>

Inflamação granulomatosa e pneumonia em organização também podem ser encontradas nos pulmões de pacientes com DPA, juntamente com uma das patologias linfoproliferativas, e o termo doença pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica (GLILD, do inglês *granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease*) é frequentemente utilizado para descrever a DPI associada à DPA.<sup>6,17,44</sup> O papel das células B na determinação de distúr-



bios inflamatórios pulmonares também é demonstrado pela observação de que a GLILD ocorre em 10% dos pacientes com IDCV e pode ser tratado com medicamentos depletadores de células B.<sup>44</sup>

### Manifestações neurológicas

A meningite é a manifestação neurológica mais comum da IDCV. As doenças neurológicas raras em IDCV incluem polineuropatia sensorio-motora axonal como envolvimento autoimune, mielite transversa, neurodegeneração progressiva, vasculite cerebral causando dores de cabeça occipitais recorrentes, lesões cerebrais granulomatosas, dano neuronal mediado por radicais livres decorrente de deficiência de vitamina E, incluindo perda sensorial, ataxia, retinite pigmentosa, degeneração subaguda combinada da medula secundária à deficiência de vitamina B12, atrofia muscular fibular, síndrome de Guillain-Barré e miastenia *gravis*.<sup>6,10,11,17,45</sup>

### Redução grave dos níveis séricos de IgG e IgA com IgM normal/elevado e número normal de células B, hiper-IgM

#### Síndrome de hiper IgM

As “síndromes de hiper-IgM (HIGM)” são raras, caracterizadas por comprometimento da produção de isotipos trocados de imunoglobulina (IgG, IgA, IgE) e níveis normais ou elevados de IgM. Algumas deficiências são causadas por defeitos de CSR e são defeitos intrínsecos de células B, em decorrência de variantes em AID e UNG.<sup>5,10,46</sup> Em contraste, as deficiências de CD40 ligante (CD40L) e de CD40 são defeitos imunológicos combinados com interação comprometida entre células T CD4+ ativadas expressando CD40L e tipos de células que expressam CD40, que incluem células B, células dendríticas, monócitos/macrófagos, plaquetas e células endoteliais/epiteliais ativadas.<sup>5,10,46</sup> CD40L em células T ativadas e interações cognatas com CD40 em células B resultam em proliferação de células B, adesão e, finalmente, diferenciação.<sup>5,10</sup> A deficiência de CD40L é herdada como um traço genético ligado ao X, é a forma mais comum de HIGM, com frequência estimada de 2:1.000.000 indivíduos do sexo masculino.<sup>10</sup> A deficiência de CD40L frequentemente se apresenta na infância com infecções sinopulmonares recorrentes, causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* e um risco maior de infecções oportunistas pelos microrganismos *Pneumocystis*, *Cryptosporidium* e *Histoplasma*. Os pacientes frequentemente podem apresentar diarreia crônica e recorrente decorrente da infecção por *Cryptosporidium parvum*, com risco aumentado de doenças no trato biliar, como colangite esclerosante e colangiocarcinoma.<sup>5,10,46</sup> Hepatites virais crônicas, infecções por CMV, infecções por *Cryptococcus* e toxoplasma, meningoencefalite enteroviral relacionada ao vírus JC e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)<sup>5,10,46</sup> foram relatados. Úlceras orais recorrentes e proctite, frequentemente associadas à neutropenia crônica ou cíclica, são comuns em metade dos pacientes.<sup>10</sup> As complicações autoimunes incluem trombocitopenia e anemia hemolítica autoimune.<sup>5,10</sup> Pacientes com deficiência de CD40L também têm um risco aumentado de malignidades de origem hepatobiliar, incluindo hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, tumores neuroectodérmicos periféricos do trato gastrointestinal e com menor incidência de linfoma.<sup>5,10</sup> As mutações recessivas de CD40 no receptor de superfície de células B CD40 (OMIM: 109535) são muito raras, e os pacientes apresentam características clínicas semelhantes à deficiência de CD40L.<sup>10</sup>

### Isotipos, cadeias leves ou deficiências funcionais com números geralmente normais de células B

#### Deficiência seletiva de IgA

A deficiência seletiva de IgA (SIgAD) é a DPA mais comum, com incidência variando de 1:143 a 1:18.500.<sup>5,10</sup> Afeta igualmente homens e mulheres e é definida como um nível sérico de IgA inferior a 7 mg/dL e níveis séricos normais de IgG e IgM em um paciente com mais de 4 anos de idade.<sup>5,10,33</sup> A deficiência de IgA primária deve ser diferenciada de causas secundárias em decorrência de medicamentos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico), medicamentos antirreumáticos (sulfasalazina, hidroxiquina) e anti-inflamatórios não esteroides.<sup>10,46</sup> O comprometimento da troca para IgA ou uma falha na maturação de células B produtoras de IgA em células plasmáticas secretoras de IgA foi intensamente investigado.<sup>5,10</sup> Clinicamente, dois terços dos pacientes permanecem assintomáticos, enquanto os pacientes sintomáticos sofrem de alergias, infecções sinopulmonares e mucosas recorrentes, doenças gastrintestinais infecciosas e não infecciosas e malignidades gastrintestinais e linfoides.<sup>5,10</sup> A autoimunidade também aparece. A fisiopatologia da SIgAD permanece desconhecida.<sup>10</sup> Foram relatadas associações com alelos MHC selecionados e maior frequência em famílias com autoimunidade ou outros defeitos imunológicos. Pacientes com SIgAD já progrediram para IDCV,<sup>10</sup> sugerindo monitoramento adicional.

#### Hipogamaglobulinemia transitória da infância (THI)

Descrita em 1956,<sup>47</sup> os pacientes com THI apresentam baixos níveis de IgG (2 DP abaixo da média para controles de mesma idade) com possível envolvimento de IgA e menos frequentemente IgM, que retornam espontaneamente ao normal, geralmente aos 2 a 3 anos de idade, embora frequentemente haja uma variância.<sup>5,10</sup> A maioria dos indivíduos com THI permanece assintomática; entretanto, em alguns pacientes, pode estar associada a uma maior taxa de infecções recorrentes.<sup>5,10,47</sup> Um estudo prospectivo de bebês com THI mostrou que aqueles com baixo número de células B de memória e incapacidade de produzir IgG *in vitro* estavam associados à persistência de hipogamaglobulinemia e a um risco aumentado de infecção após os 2 anos de idade.<sup>10</sup> O avaliação da THI deve incluir respostas de anticorpos específicos para vacinas adequadas à idade e imunofenotipagem por citometria de fluxo para excluir outros defeitos imunológicos.<sup>5,10</sup> As respostas dos anticorpos às vacinas costumam estar intactas.<sup>5,10</sup> A THI é autolimitada e os pacientes devem ser monitorados ao longo do tempo até que os níveis se normalizem.<sup>5,10</sup> Entretanto, o defeito pode ser o prenúncio de um defeito imunológico mais permanente.<sup>10</sup>

### Conclusão

O comitê de especialistas da IUIS agregou esses experimentos complexos das DPAs da natureza utilizando apenas dois biomarcadores: os níveis séricos de Ig e o número de células B. A fisiopatologia desses distúrbios envolve variantes na tirosina-quinase citoplasmática BTK em XLA e variantes dos componentes do BCR em ARA. Ambos revelam os segredos dos sinais do BCR para a manutenção de populações de células B maduras. A IDCV revelou que os receptores BAFF, CD19, CD20, CD81 e CD21 são

essenciais para a amplificação da sinalização do BCR. A síndrome HIGM ligada ao X revelou que CD40L é essencial para a troca de classe de Ig, formação de centro germinativo e células B de memória CD27+. Outros defeitos de HIGM, deficiência de CD40, AID e UNG, complexo de remodelação da cromatina de PIK3R1 e INO80 ilustram os requisitos adicionais para essas funções. Esses avanços sugeriram caminhos importantes para as terapias. O advento do sequenciamento de última geração facilitou muito a busca por novos genes causadores de DPAs, principalmente em IDCV. Atualmente, o fácil acesso e o baixo custo do hemograma e da dosagem de imunoglobulinas justificam que sejam realizados na segunda metade da vida normal da criança, como uma avaliação da ontogenia do sistema imunológico.

## Financiamento

Este trabalho recebeu apoio financeiro por meio da concessão no. # 2016 / 25615-6, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

## Conflitos de interesse

A autora declara não haver conflitos de interesses.

## Referências

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40:24-64.
2. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: an expanding universe. *Sci Immunol*. 2020;10;5:1662.
3. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:717-32.
4. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res*. 2018;66:367-80.
5. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:396-414.
6. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:38-59.
7. Shillito B, Gennery A. X-Linked agammaglobulinemia: outcomes in the modern era. *Clin Immunol*. 2017;183:54-62.
8. 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;12:100018.
9. Nomura K, Kanegane H, Karasuyama H, Tsukada S, Agematsu K, Murakami G, et al. Genetic defect in human X-linked agammaglobulinemia impedes a maturational evolution of pro-B cells into a later stage of pre-B cells in the B-cell differentiation pathway. *Blood*. 2000;96:610-7.
10. Smith T, Cunningham-Rundles C. Primary B-cell immunodeficiencies. *Hum Immunol*. 2019;80:351-62.
11. Abolhassani H, Hammarstrom L, Cunningham-Rundles C. Current genetic landscape in common variable immune deficiency. *Blood*. 2020;135:656-67.
12. Chapel M, Lucas M, Lee J, Bjorkander D, Webster B, Grimbacher et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112:277-86.
13. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:961-6.
14. Chiarini M, Zanotti C, Serana F, Sottini A, Bertoli D, Caimi L, et al. T-cell receptor and K-deleting recombination excision circles in newborn screening of T- and B-cell defects: review of the literature and future challenges. *J Public Health Res*. 2013;2:9-16.
15. Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, Frede N, Proietti M, Bula-shevska A, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:901-11.
16. Kornfeld SJ, Haire RN, Strong SJ, Brigino EN, Tang H, Sung SS, et al. Extreme variation in X-linked agammaglobulinemia phenotype in a three-generation family. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:702-6.
17. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119:1650-7.
18. Smith CI and Conley ME. X-Linked agammaglobulinemia and autosomal recessive agammaglobulinemia in Primary Immunodeficiency Diseases: A molecular and Genetic Approach, Ochs HD, Smith C.I.E., Puck J.M. (eds.). New York: Oxford University Press; 2014. pp. 299-323.
19. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell*. 1993;72:279-90.
20. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993;361:226-33.
21. Jones TP, Buckland M, Breuer J, Lowe DM. Viral infection in primary antibody deficiency syndromes. *Rev Med Virol*. 2019;29:e2049.
22. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE. J Enteroviruses in X-linked agammaglobulinemia: update on epidemiology and therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1059-65.
23. Mirsafian H, Ripen AM, Leong WM, Chear CT, Bin Mohamad S, Merican AF. Transcriptome profiling of monocytes from XLA patients revealed the innate immune function dysregulation due to the BTK gene expression deficiency. *Sci Rep*. 2017;7:6836.
24. Luk AD, Ni K, Wu Y, Lam K-T, Chan K-W, Lee PP, et al. Type I and III interferon productions are impaired in X-Linked agammaglobulinemia patients toward poliovirus but not influenza virus. *Front Immunol*. 2018;9:1826.
25. Amaras AL, Kanegane H, Miyawaki T, Vilela MM. Defective Fc<sub>γ</sub>1, CR1- and CR3-mediated monocyte phagocytosis and chemotaxis in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia patients. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2003;13:181-8.
26. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9:722-8.
27. Bruton OC, Apt L, Gitlin D, Janeway CA. Absence of serum gamma globulins. *Am J Dis Child*. 1952;84:632-6.
28. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1953;66:200-2.
29. The BTK gene homepage. [Acessado em 1º out 2020]. Disponível em: <<https://databases.lovd.nl/shared/genes/BTK>>.
30. Tani SM, Wang Y, Kanegane H, Futatani T, Pinto J, Vilela MM, et al. Identification of mutations of Bruton's tyrosine kinase gene (BTK) in Brazilian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mutat*. 2002;20:235-6.

31. Ramalho VD, Oliveira Júnior EB, Tani SM, Roxo Júnior P, Vilela MM. Mutations of Bruton's tyrosine kinase gene in Brazilian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43:910-3.
32. Teocchi MA, Domingues Ramalho V, Abramczuk BM, D'Souza-Li L, Santos Vilela MM. BTK mutations selectively regulate BTK expression and upregulate monocyte XBP1 mRNA in XLA patients. *Immun Inflamm Dis.* 2015;3:171-81.
33. European Society for Immunodeficiencies (ESID). ESID registry: working definitions for clinical diagnosis of PID. [Acessado em 1º out 2020]. Disponível em: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party>
34. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, Futatani T, Miyawaki TJ. Severe neutropenia in Japanese patients with x-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol.* 2005;25:491-5.
35. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:565-9.
36. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:211-3.e4.
37. Jin H, Reed JC, Liu ST, Ho He, Lopes JP, Ramsey NB, et al. Three patients with X-linked agammaglobulinemia hospitalized for COVID-19 improved with convalescent plasma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:3594-6.
38. Halsey NA, Pinto J, Espinosa-Rosales F, Faure-Fontenla MA, da Silva E, Khan AJ, et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull World Health Organ.* 2004;82:3-8.
39. Bezrodnik L, Samara R, Krasovec S, García Erro M, Sevlever G. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis.* 1998;27:181-4.
40. Barmettler S, Otani IM, Minhas J, Abraham RS, Chang Y, Dorsey MJ, et al. Gastrointestinal manifestations in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2017;37:287-94.
41. Hauck F, Voss R, Urban C, Seidel MG. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:59-68.
42. Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, Ochs HD, Bonilla FA, Paris K, et al. Autoimmunity and inflammation in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2014;34:627-32.
43. Sanford JP, Favour CB, Tribeman MS. Absence of Serum Gamma Globulins in an Adult. *N Engl J Med.* 1954;250:1027-9.
44. Maglione PJ. Chronic lung disease in primary antibody deficiency: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40:437-59.
45. Chavoshzadeh Z, Hashemitari A, Darougar S. Neurological manifestations of primary immunodeficiencies. *Iran J Child Neurol.* 2018;12:7-23.
46. Cabral-Marques O, Klaver S, Schimke LF, Ascendino ÉH, Khan TA, Pereira PV, Falcai A, et al. First report of the Hyper-IgM syndrome registry of the Latin American Society for Immunodeficiencies: novel mutations, unique infections, and outcomes. *J Clin Immunol.* 2014;34:146-56.
47. Gitlin D, Janeway CA. Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol.* 1956;1:318-29.



ARTIGO DE REVISÃO

**Erros inatos da imunidade associados a fenótipos característicos**☆☆☆

Maine Luellah Demaret Bardou , Marina Teixeira Henriques ,  
Anete Sevciovic Grumach \*

Centro Universitário Saúde ABC, Faculdade de Medicina, Serviço de Referência em Doenças Raras, Imunologia Clínica, Santo André, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 9 de outubro de 2020; aceito em 26 de outubro de 2020

**PALAVRAS-CHAVE**

Imunodeficiências;  
Deficiência de reparo do DNA;  
Defeito tímico;  
NEMO;  
PNP;  
Wiskott-Aldrich

**Resumo**

*Objetivos:* Descrever as principais imunodeficiências com características sindrômicas segundo a nova classificação dos erros inatos da imunidade.

*Fonte de dados:* A pesquisa de dados foi centrada na plataforma PubMed, em trabalhos de revisão, metanálises, revisões sistemáticas, relatos de caso e estudo randomizado dos últimos 10 anos que possibilitaram caracterizar os diversos defeitos imunológicos incluídos neste grupo.

*Síntese dos dados:* As imunodeficiências com características sindrômicas incluem 65 defeitos imunológicos de nove subgrupos. A diversidade de manifestações clínicas é observada dentro de cada doença descrita, podendo apresentar-se precocemente ou mais tardiamente e com gravidade variável. Foram abordadas trombocitopenias congênitas, síndromes com defeito de reparo de DNA, displasias imuno-ósseas, defeitos tímicos, síndrome de hiper-IgE, displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência e deficiência de purino nucleosídeo fosforilase.

*Conclusões:* Os defeitos imunológicos podem apresentar-se com características muito diversas; porém, a ocorrência de processos infecciosos, distúrbios autoimunes e evolução para malignidade podem sugerir a pesquisa de diagnóstico. Tratando-se de doenças com mutações gênicas, a história familiar é de suma importância.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.015>

\* Como citar este artigo: Bardou ML, Henriques MT, Grumach AS. Innate immunity errors associated with characteristic phenotypes. J Pediatr (Rio J.). 2021;97(S1):75-83.

☆☆ Trabalho realizado no Centro Universitário Saúde ABC, Faculdade de Medicina, Serviço de Referência em Doenças Raras, Santo André, São Paulo, SP, Brasil.

\*Autor para correspondência.

E-mail: [asgrumach@gmail.com](mailto:asgrumach@gmail.com) (A.S. Grumach).

2255-5536/© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

O reconhecimento de novos defeitos imunológicos que se traduzem por desregulação imune ou autoinflamação e, mais recentemente, por falhas da medula óssea, fez com que a denominação dos defeitos imunológicos fosse modificada para erros



**Tabela 1** Imunodeficiências combinadas associadas a síndromes

Síndromes	Exemplos
Trombocitopenia congênita	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Outros defeitos de reparo de DNA	Ataxia telangiectasia
Displasia imuno-óssea	Hipoplasia cartilagem-cabelo
Defeitos tímicos	Síndromes de Di George/ velocardiofacial/deleção de Cr.22q11.2
Síndrome de hiper-IgE	
Defeitos do metabolismo da vitamina B12 e folato	
Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência	NEMO
Outras	Deficiência de purinonucleosídeos fosforilase Defeito em canais de cálcio

inatos da imunidade. Desde a última classificação, foram incluídas 65 novas condições, perfazendo 430 fenótipos. Assim, essas doenças classificam-se em 10 grupos, e o grupo das imunodeficiências combinadas associadas a síndromes congrega doenças com distúrbios imunológicos dos mais diversos - incluem nove tabelas e 63 genes<sup>1</sup> (tabela 1).

No registro europeu de imunodeficiências (ESID) e no latino-americano (LASID) verificou-se que 15,6% e 13,5% das imunodeficiências primárias (denominação utilizada na publicação), respectivamente, correspondiam ao grupo de defeitos imunológicos associados a síndromes ou também incluídos com o título de “bem definidos”<sup>2</sup> (LASID, 2020, dados não publicados). Em frequência, portanto, seguem as imunodeficiências predominantemente de anticorpos.

Com a finalidade de resumir as principais características clínico-imunológicas, foi realizada uma busca de revisões do tema que possibilitassem a apresentação dos conhecimentos mais recentemente adquiridos. Em decorrência da diversidade de fenótipos das doenças incluídas, a abordagem será feita em separado.

## Trombocitopenia congênita

A síndrome de Wiskott-Aldrich (OMIM 301000) tem incidência aproximada de um a quatro casos por 1.000.000 de nascidos vivos do sexo masculino. O gene afetado localiza-se no braço curto do cromossomo X (Xp11.22-p11.23),<sup>1</sup> expresso apenas em células hematopoiéticas. As mulheres portadoras são normalmente assintomáticas.<sup>3</sup> Esse gene codifica a proteína WASp<sup>4</sup>, que coordena a organização dos filamentos de actina em resposta a eventos de sinalização celular no citoesqueleto. Assim, demonstrou-se que defeitos na função de WASp prejudicam os processos em células de linhagem mieloide e linfóide, incluindo adesão e migração celular, fagocitose, estrutura da sinapse imunológica, autofagia e inflamação. A patogênese do defeito plaquetário permanece parcialmente compreendida. Suspeita-se que seja uma hipótese a disfunção megacariocítica, levando à formação de plaquetas pequenas e defeituosas, associada ao aumento da destruição das mesmas no baço.<sup>5,6</sup>

A ausência completa da proteína leva a um defeito pronunciado na função de múltiplas linhagens de células hematopoiéticas, resultando em trombocitopenia com pequenas plaquetas e linfopenia progressiva com funções linfóide e mieloide anormais, o que é classificado como a forma “clássica” da doença.<sup>1,6</sup> Os espectros mais brandos da doença são a trombocitopenia ligada ao X (XLT) e a neutropenia ligada ao X.<sup>3</sup>

Em sua forma clássica, a síndrome de Wiskott-Aldrich apresenta-se no primeiro ano de vida com uma tríade de infecções recorrentes, eczema e microtrombocitopenia, cursando com petéquias, hematomas, sangramento espontâneo ou prolongado. Ocasionalmente, uma trombocitopenia leve a moderada pode manifestar-se em fase mais avançada da infância, mimetizando o quadro clínico de púrpura trombocitopenia idiopática (PTI), porém sem resposta aos esteróides orais.<sup>4</sup> As infecções sinopulmonares são as complicações infecciosas mais comuns antes do diagnóstico, incluindo otite média e pneumonia. Infecções graves podem ocorrer, como sepse e meningite. Esses pacientes têm suscetibilidade aumentada a infecções oportunistas por organismos como *Pneumocystis jirovecii*. Podem desenvolver formas graves e disseminadas de infecções virais, principalmente pelos vírus herpes simplex I ou II e varicela vírus humano, além de infecções fúngicas por leveduras invasivas.<sup>1</sup>

Essa síndrome também cursa com manifestações autoimunes, e pode manifestar anemia hemolítica autoimune, neutropenia autoimune, vasculite autoimune, nefropatia por IgA, artrite e doença inflamatória intestinal. Descreve-se, também, o desenvolvimento de doenças malignas, principalmente linfomas.<sup>3</sup>

A trombocitopenia ligada ao X (XLT), espectro mais leve da síndrome, apresenta fenótipo de sangramento semelhante, mas sem outras características clínicas significativas.<sup>4</sup>

Para o diagnóstico da síndrome de Wiskott-Aldrich, a quantificação citoplasmática da proteína WASp por citometria de fluxo é um teste eficiente e rápido.<sup>5</sup> A análise genética é o padrão ouro para confirmação diagnóstica e desempenha papel importante nas decisões de manejo e na triagem familiar.<sup>4</sup> Os níveis de IgG, IgA e IgM podem ser baixos ou altos como resultado da imunidade mediada por anticorpos alterada. Os níveis de IgE são normalmente elevados. A resposta vacinal aos antígenos proteicos é, em geral, conservada; entretanto, as respostas a antígenos polissacarídeos e as iso-hemaglutininas são insatisfatórias.<sup>4,6</sup>

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento de escolha para a forma clássica da síndrome e, com melhores resultados, nos primeiros dois anos de vida.<sup>1,4</sup> A sobrevida de crianças submetidas ao TCTH precocemente é, entretanto, excelente, com taxas de sobrevida acima de 97%. A terapia gênica também é uma opção restrita a pacientes sem um doador de medula óssea totalmente compatível.<sup>3</sup>

## Síndromes relacionadas a defeitos no reparo do DNA

### Ataxia-telangiectasia (AT)

A ataxia-telangiectasia (AT) (OMIM 607585), assim como a síndrome de ruptura de Nijmegen (NBS) (OMIM 602667) e a síndrome de Bloom (SB) (OMIM 604610), é transmitida por herança autossômica recessiva com alta taxa de consanguinidade pa-



rental.<sup>7</sup> Apresenta prevalência estimada de 1:40.000 a 1:100.000 no mundo,<sup>7</sup> e é causada por mutações na codificação do gene mutado de ataxia-telangiectasia (ATM). O principal papel do ATM nuclear é a coordenação de vias de sinalização celular em resposta a quebras de fita dupla de DNA, no estresse oxidativo e no ponto de verificação do ciclo celular. A maioria das mutações na ATM leva a uma proteína truncada, enquanto algumas variantes no local de “splicing” causam fenótipos mais leves. A ATM também tem papel importante nas células hematopoiéticas e nos neurônios. Além disso, ajusta as funções de organelas como mitocôndrias e peroxissomos, além de regular a angiogênese e o metabolismo da glicose.<sup>8</sup>

Os pacientes com AT apresentam ataxia cerebelar progressiva, telangiectasia oculocutânea, imunodeficiência variável, radiosensibilidade, predisposição à malignidade e aumento de doenças metabólicas. Essa doença congênita tem heterogeneidade fenotípica, estabelece-se progressivamente e a gravidade dos sintomas varia em diferentes pacientes com base na gravidade de mutações e evolução da doença.<sup>9</sup> Uma apraxia oculomotora frequentemente precede o desenvolvimento de telangiectasias, que se estabelecem entre 3 e 5 anos de idade.<sup>7</sup> O retardo mental não é uma característica da AT, embora alguns pacientes mais velhos tenham grave perda de memória de curto prazo.<sup>10</sup> Devido a várias manifestações neurológicas, os pacientes, com frequência, são inicialmente referidos à neurologia. Outras anormalidades, como falha de crescimento, baixo desenvolvimento puberal, diabetes resistente à insulina, atrofia gonadal, doença pulmonar, anormalidade cutânea e doença cardiovascular também foram relatadas em pacientes com AT.<sup>10</sup> Pacientes com AT e suas células cultivadas são incomumente sensíveis ao raio-X; portanto, o uso de exames de imagem nesses pacientes deve ser cauteloso em razão do risco de malignidade.<sup>7</sup> Diante dos achados mencionados associados a um elevado nível de alfa-fetoproteína sérica e deficiências imunológicas, sugerem o diagnóstico de AT. Somado a isso, mutações patogênicas no gene (ATM) comprovam o diagnóstico clínico.<sup>8</sup>

Os defeitos imunológicos descritos são: níveis séricos de IgG2 e IgA diminuídos ou ausentes em 80% e 60% dos pacientes, respectivamente; níveis de IgE diminuídos; níveis de IgM diminuídos ou normais; linfopenia periférica mesmo em fase inicial da doença e hipoplasia do timo. Alguns pacientes com AT podem ser identificados na triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave (SCID) com níveis muito baixos de círculos de excisão do receptor das células T (TREC).<sup>7</sup>

Fenótipos leves foram definidos como aqueles com início tardio, sem ataxia na apresentação ou quando a ataxia não é a característica dominante, ou com progressão mais lenta, vida prolongada em comparação com a maioria dos pacientes com AT e níveis diminuídos de instabilidade cromossômica e radiosensibilidade celular.<sup>7</sup>

Infelizmente, nenhuma terapia curativa está disponível para AT. Dada a complexidade e gravidade do distúrbio, os pacientes devem receber tratamento sintomático ideal no contexto de uma equipe multidisciplinar dedicada e experiente. O prognóstico é ruim, e o tempo de sobrevivência, no momento, é de aproximadamente 25 anos. As causas mais comuns de óbito nesses pacientes são as doenças pulmonares crônicas e malignidade como as leucemias. Em geral, os linfomas em pacientes com AT tendem a ser de origem nas células B, enquanto as leucemias tendem a ser de células T.<sup>9</sup>

## Síndrome de rotura de Nijmegen (NBS)

A síndrome de rotura de Nijmegen (NBS) (OMIM 602667) foi descrita em muitos pacientes com origem geográfica restrita (eslavos e, em particular, descendência polonesa ou tcheca) e que carregam uma mutação fundadora comum, 657del5 no éxon 6 de NBN (anteriormente NBS1).<sup>11</sup> É caracterizada por uma aparência facial dismórfica, que se torna acentuada com o avanço da idade. Exibem uma fronte proeminente e mandíbula recuada. O retardo de crescimento intrauterino geralmente está presente, e os pacientes apresentam microcefalia acentuada ao nascimento. Outras características incluem baixa estatura, anormalidades esqueléticas congênitas (clinodactilia, sindactilia), renais e retardo mental leve não progressivo.

A insuficiência ovariana prematura é relatada em mulheres. As infecções sinopulmonares são comuns, assim como doenças malignas, particularmente linfomas de linhagem de linfócitos B, e manifestações autoimunes, que incluem granuloma pulmonar e doença pulmonar linfocítica intersticial. A deficiência imunológica celular e humoral é amplamente relatada, com intensidade de expressão clínica variável. A ocorrência de hipogamaglobulinemia associa-se com infecções crônicas recorrentes do trato respiratório. Esse espectro clínico pode levar ao desenvolvimento de bronquiectasias que necessitam de reposição de imunoglobulina. As infecções oportunistas são raras e geralmente não há correlação entre o grau de deficiência celular e a gravidade das infecções. Alguns pacientes com NBS podem também ser identificados na triagem neonatal para SCID com níveis muito baixos de TRECs.<sup>8</sup>

A malignidade continua sendo o risco mais significativo para pacientes com NBS, com a maioria dos tumores originando-se do sistema linfo-reticular. A média de idade de aparecimento de malignidade é por volta dos 10 anos. O papel e o momento do TCTH preventivo ainda não estão totalmente estabelecidos.

## Síndrome de Bloom (SB)

A síndrome de Bloom (SB) (OMIM 604610) tem prevalência estimada de 2 em 1.000.000, com aproximadamente 300 relatados no mundo.<sup>11</sup> Caracteriza-se por crescimento anormal pré e pós-natal, dificuldades de alimentação na infância, sensibilidade à luz solar, deficiência imunológica, risco aumentado de diabetes, resistência à insulina e malignidade.<sup>12</sup> As características faciais de pessoas com SB são variáveis e podem ser indistinguíveis de seus pares da mesma idade. Podem apresentar uma face longa e estreita, área malar subdesenvolvida e retrognatia ou micrognatia. O nariz e/ou as orelhas são frequentemente proeminentes. Apesar de seu perímetro cefálico muito pequeno, a maioria dos indivíduos afetados tem capacidade intelectual normal. As mulheres podem ser férteis, mas frequentemente apresentam menopausa precoce, e os homens tendem a ter infertilidade.<sup>12</sup> O diagnóstico clínico pode ser confirmado por análise citogenética que identifica um número aumentado do nível de troca de cromátides irmãs. A confirmação molecular de SB identifica mutações bialélicas de BLM.<sup>12</sup> A sobrevivência média relatada para os pacientes é de 27 anos, mas o tratamento das complicações e a malignidade podem estender muito a sobrevivência.

desses pacientes.<sup>11</sup> Portadores heterozigotos podem ter um risco aumentado de câncer.

## Displasias imuno-ósseas

### Hipoplasia cartilagem cabelo (CHH)

A hipoplasia cartilagem cabelo CHH (OMIM 250250) tem herança autossômica recessiva e sua prevalência foi estimada em 1:23.000 nascidos vivos.<sup>1,13</sup> Os pacientes apresentam displasia esquelética, baixa estatura, hipotricose, grau variável de disfunção imunológica, aumento da incidência de anemia, doença de Hirschsprung e malignidade.<sup>13,14</sup>

Comumente, as infecções em pacientes CHH incluem episódios recorrentes de otite média, sinusite e pneumonia, causados por patógenos comuns como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*. Há descrição, também, de infecções por *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* spp. e vírus herpes (particularmente varicela-zoster vírus) em casos graves. Nem todos os pacientes apresentam infecções recorrentes ou graves, apesar de a imunidade celular estar claramente prejudicada, confirmada por contagem baixa de subpopulações de linfócitos, bem como proliferação anormal das células T. Curiosamente, os pacientes com CHH com bronquiectasia têm contagem mais alta de células T e níveis mais elevados de IgG. A deficiência de anticorpos específicos foi relatada na maioria dos pacientes avaliados e pode ser um marcador de um curso de doença mais grave.<sup>14</sup>

Além da bronquiectasia, altas taxas de fibrose, bem como casos fatais de enfisema pulmonar foram relatados. Dada a alta prevalência de alterações pulmonares clinicamente relevantes, a ressonância magnética pulmonar deve ser realizada em todos os adultos e em crianças sintomáticas com CHH.<sup>14</sup>

Até 11% dos pacientes com CHH desenvolvem doenças autoimunes, como enteropatia, anemia hemolítica, hipoparatiroidismo, hipo ou hipertireoidismo, púrpura trombocitopênica idiopática, artrite reumatoide juvenil, neuropatia axial motora multifocal, narcolepsia, neutropenia, psoríase. A desregulação imunológica na CHH também pode manifestar-se com hepatosplenomegalia, eczema grave e lesões cutâneas granulomatosas inflamatórias. Granulomas em CHH podem ser positivos para o vírus da rubéola da cepa vacinal e podem ser extremamente difíceis de tratar. É importante ressaltar que granulomas cutâneos em indivíduos com CHH também podem representar uma reação à infecção pelo vírus Epstein-Barr.

Pacientes com CHH apresentam risco aumentado de malignidade, principalmente linfoma e carcinoma basocelular. A malignidade mais frequente é o linfoma não Hodgkin. A distribuição do câncer de pele desses indivíduos está diretamente relacionada com a exposição ao sol. A patogênese da malignidade na CHH é multifatorial, porém também foi associado ao vírus Epstein-Barr. Há também dificuldade de controle da infecção pelo papilomavírus humano (HPV).<sup>14</sup>

A CHH é causada por variantes no gene RMRP, que codifica a molécula de RNA não traduzida da endorribonuclease de processamento de RNA mitocondrial, que participa, por exemplo, da regulação do ciclo celular e da manutenção dos telômeros. A triagem neonatal para SCID pode possivelmente ter valor prognóstico na CHH. O acompanhamento regular por equipe multidisciplinar deve ser implementado para tratar a disfunção imunológica em todos os pacientes com CHH, também nos ca-

sos assintomáticos. O TCTH pode curar a disfunção imunológica, mas seus benefícios em pacientes levemente sintomáticos com CHH permanecem discutíveis.<sup>13</sup>

### Displasia imuno-óssea de Schimke (DIOS)

A displasia imuno-óssea de Schimke (DIOS) é um distúrbio multissistêmico autossômico recessivo, com incidência estimada na América do Norte em 1:1.000.000 a 1:3.000.000 nascidos vivos.<sup>15</sup> Ocorre displasia espondiloepifisária, resultando em baixa estatura, nefropatia e deficiência de células T.<sup>16</sup> As manifestações radiográficas incluem corpos vertebrais ovoides e levemente achatados, pequenas epífises femorais deformadas, fossas acetabulares displásicas e rasas, com altura adulta média de 98,5-157 cm. A DIOS envolve um espectro que varia de uma forma infantil ou grave, com morte no início da vida, a uma forma juvenil ou mais leve, de início tardio, com sobrevivência até a idade adulta se a doença renal for tratada adequadamente.<sup>15</sup> A heterogeneidade fenotípica e a expressividade variável sugerem que a DIOS é modificada por fatores do meio ambiente, epigenética e herança oligogênica. Portanto, o seguimento desses pacientes deve ser realizado por equipe multiprofissional com enfoque nas alterações nefrológicas, hematológicas e imunológicas.<sup>16</sup>

## Defeitos tímicos

### Síndrome de Di George

A síndrome de Di George (OMIM 188400) é um dos espectros clínicos da síndrome de deleção do cromossomo 22q11.2,<sup>17</sup> com incidência de 1:4000 nascidos vivos, embora a frequência real possa ser ainda maior. As principais características dessa síndrome são alterações cardíacas, no timo e na paratireoide - estruturas com a mesma origem embriológica.<sup>18</sup>

A hipoplasia tímica é a afecção principal da síndrome e gera, como consequência, alterações nas células T. Alguns pacientes apresentam contagem de linfócitos T completamente normais (dependente da idade), enquanto outros apresentam maior comprometimento.<sup>19</sup> Também pode ocorrer disfunção de células B, resultando em níveis baixos de imunoglobulinas.<sup>18,19</sup>

Doenças autoimunes também fazem parte da síndrome de Di George, como as citopenias autoimunes e a artrite idiopática.<sup>17-19</sup> A linfopenia extrema pode levar a uma distorção Th2, fortemente associada a atopia.<sup>19</sup> As anomalias cardiovasculares são, em sua maioria, de natureza conotruncal, como tetralogia de Fallot, *truncus arteriosus*, arco aórtico interrompido e defeito do septo ventricular.<sup>18</sup>

O hipoparatiroidismo é uma característica importante da síndrome, podendo levar a tetania, convulsões, dificuldade de alimentação, estridor e fadiga.<sup>18,19</sup> Outras alterações, como hipotireoidismo, baixa estatura, atraso no desenvolvimento motor e de linguagem, ansiedade, transtorno de espectro autista e de déficit de atenção também podem estar presentes.<sup>18</sup>

Para o diagnóstico precoce é realizado o exame TREC logo após o nascimento, que é um teste de triagem para imunodeficiências graves relacionadas a linfopenias de células T.<sup>17,18</sup> A contagem de células T nesses pacientes por vezes é normal no início da vida; pode ocorrer um esgotamento celular com o passar dos meses e posterior diminuição dos números de linfócitos T. O monitoramento periódico desses pacientes é

sensato, dada a falta de biomarcadores para a evolução da deficiência imunológica.<sup>17</sup> O ultrassom obstétrico pode ser muito útil na identificação de anomalias cardíacas e de timo.<sup>18</sup>

Os defeitos cardíacos constituem a principal causa de óbito na síndrome de Di George.<sup>18</sup> Para a prevenção de infecções, podem ser utilizados antibióticos profiláticos ou reposição de imunoglobulina humana.<sup>18</sup> O risco de administrar vacinas de vírus vivo nesses pacientes é baixo, com exceção de pacientes com aplasia tímica e/ou contagem de células T muito baixa.<sup>17</sup> O transplante de timo ou de células T totalmente compatíveis pode ser necessário em pacientes com aplasia tímica; entretanto, estima-se que apenas 1% dos pacientes apresentam o quadro mais grave.<sup>17</sup>

## Síndrome de CHARGE

A síndrome de CHARGE (SC) (OMIM. 214800) tem incidência de 1:10.000 a 1:15.000 nascidos vivos. A herança genética é autossômica dominante em 95% dos casos, decorrente de uma mutação heterozigota no gene CHD7, localizado no braço longo do cromossomo 8 (8q12). A mutação é do tipo *de novo*, porém os pais de uma criança com essa síndrome têm chances de 1% a 3% de recorrência no próximo filho.<sup>20</sup> O gene CHD7 é essencial na vida intrauterina para a migração de células da crista neural, que se diferenciam em uma variedade de tecidos, incluindo o cardíaco, geniturinário, neural, craniofacial, tímico e de paratireoide.<sup>21</sup>

CHARGE é um acrônimo que descreve os principais componentes desta síndrome: coloboma ocular, defeitos cardíacos, atresia ou estenose de coanas, retardo de crescimento e/ou desenvolvimento, anormalidades geniturinárias e anomalias da orelha.<sup>21</sup> O fenótipo clínico do paciente pode incluir assimetria de face (decorrente da paralisia de nervo facial), orelha externa em forma de copo com cartilagem diminuída e concha triangular, fenda labial, rosto quadrado com testa proeminente e alterações oculares.<sup>21,22</sup> As malformações cardíacas estão presentes em 65% a 75% dos pacientes com essa síndrome, manifestando-se principalmente como defeitos conotruncais (deformidades no arco aórtico, tetralogia de Fallot e dupla saída de ventrículo direito) e defeito de septo atrioventricular. Hipogonadismo hipogonadotrófico também é comum, cursando com micropênis, criptorquidia e redução de clitóris. Os rins podem existir em formato de ferradura, ectópicos ou disgenéticos. Esses pacientes normalmente têm peso e comprimento normais ao nascer, mas até o final da infância já apresentam déficit importante no crescimento. A capacidade cognitiva está prejudicada, assim como a de comunicação e linguagem.<sup>19</sup> Perda auditiva condutiva e/ou neurosensorial pode ocorrer na SC. A anormalidade mais frequente do ouvido interno é a ausência dos canais semicirculares laterais, mas displasia vestibular (todos os canais semicirculares) e coclear também podem ocorrer, resultando em espectros variáveis de perda auditiva neurosensorial. A hipoatividade vestibular acarreta em alteração no equilíbrio, que por sua vez causa atraso na marcha.<sup>19</sup> A perda auditiva condutiva pode ser causada por disfunção na tuba auditiva ou por ossículos displásicos ou ausentes no ouvido médio.<sup>20,21</sup>

O mnemônico CHARGE não inclui todas as características da síndrome. Mais de 90% dos indivíduos afetados apresentam disfunção dos nervos cranianos (NC), manifestando-se como olfato ausente ou reduzido (NC I), mastigação e deglutição fracas (NC V), paralisia facial (NC VII), perda auditiva neurosensorial (NC VIII),

**Tabela 2** Critérios diagnósticos para síndrome de CHARGE

Classificação
Típico: 3 critérios maiores ou 2 maiores e 2 menores
Parcial: 2 critérios maiores e 1 menor
Atípico: apenas 2 maiores ou 1 maior e 2 menores
Critérios maiores
Coloboma (ocular)
Atresia ou estenose de coanas
Hipoplasia ou aplasia de canais semicirculares
Critérios menores
Disfunção rombencefálica (tronco cerebral e anomalias dos nervos cranianos)
Disfunção hipotálamo-hipofisária
Malformação em ouvido interno e/ou externo
Malformação dos órgãos mediastinais (esôfago, coração)
Deficiência intelectual

Fonte: Verloes.<sup>22</sup>

problemas vestibulares de equilíbrio (NC VIII) e problemas de deglutição (NC IX e X). Deficiências visuais e auditivas, bem como deficiências intelectuais, são prevalentes e podem variar de leves a graves.<sup>20</sup>

A imunodeficiência na SC é rara e ocorre principalmente em decorrência do comprometimento do desenvolvimento tímico, prejudicando a produção de células T funcionais. A gravidade da imunodeficiência relaciona-se ao grau de desenvolvimento inadequado do timo. A aplasia tímica completa é rara e causa imunodeficiência grave com ausência parcial ou total de células T e função anormal de células B com hipogamaglobulinemia associada.<sup>23</sup>

A aplasia tímica parcial pode resultar em vários fenótipos clínicos: ausência de defeito detectável; leve redução nas células T sem consequência clínica; redução mais significativa nas células T com comprometimento da função de linfócitos B, resultando em infecções recorrentes que exigirão profilaxia com antibióticos ou infusão de imunoglobulina humana. Defeitos isolados em linfócitos B ou anticorpos raramente são descritos na SC.<sup>23</sup>

O diagnóstico clínico é feito pelos critérios maiores e menores modificados por Verloes et al.<sup>22</sup> (tabela 2). Uma avaliação clínica completa de um indivíduo com suspeita de SC deve incluir ecocardiografia, ultrassonografia renal, ultrassonografia de tórax, tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio, audiometria, teste de nervos cranianos, estudo da deglutição, endoscopia nasal e fundoscopia, hemograma, imunoglobulinas, imunofenotipagem de linfócitos, entre outros exames, individualizando caso a caso. O diagnóstico é confirmado pela análise genética.<sup>20</sup> O sequenciamento SANGER do gene CHD7 detectará mutações causadoras de CHARGE em 90% a 95% dos casos que atendem aos critérios clínicos diagnósticos.<sup>21</sup>

Os diagnósticos diferenciais mais relevantes são a síndrome de Di George, associação VACTERL, síndrome de Kabuki, embriopatias relacionadas a teratógenos e espectro óculo-aurículo-vertebral<sup>21</sup> (tabela 3).

O manejo dessa doença é desafiador, pois envolve acompanhamento contínuo e multidisciplinar, visto que cada condição que compõe a SC merece um tratamento específico.<sup>20,21,23</sup>

**Tabela 3** Defeitos imunológicos nas principais doenças classificadas como defeitos combinados associados a características sindrômicas

Doença	Imunidade humoral	Imunidade celular	Fagócitos
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Linfócito B normal IgM e resposta a polissacarídeos baixos IgA e IgE elevados	Linfócito T: diminuição progressiva	Alteração na migração celular e fagocitose
Ataxia-telangiectasia	Linfócito T normal ou diminuído Linfócito B diminuído	IgG, IgA e IgE diminuídos IgM normal ou aumentado	Normal
Síndrome de ruptura de Nijmegen	Linfócito T geralmente diminuído Linfócito B diminuído	IgG, IgA e IgE diminuídos IgM normal ou aumentado	Normal
Síndrome de Bloom	Normal	IgG, IgA, IgM e IgA diminuídos	Normal
Hipoplasia cartilagem cabelo	Linfócito T muito diminuído Linfócito B normal	Normal ou diminuído	Normal ou diminuído
Displasia imuno-óssea de Schimke	Linfócito T diminuído Linfócito B normal	Normal ou diminuído	Normal ou diminuído
Síndrome de Di George	Linfócitos B e imunoglobulinas normais (geralmente) ou diminuídos	Linfócitos T diminuídos (geralmente) ou normais	Normais
Síndrome de CHARGE	Linfócito B normal Imunoglobulinas normais ou diminuídas	Linfócitos T diminuídos ou normais	Normais
Síndromes de hiper-IgE (deficiência de STAT3)	Linfócitos B no geral normais Células B de memória reduzidas IgE muito elevada Anticorpos específicos diminuídos	Linfócitos T no geral normais Linfócitos T regulatórios, TH17 e NK diminuídos	Maturação e diferenciação anormais
Nemo/ IKBKG	Diminuída	Diminuída	Normal ou diminuído
Deficiência de PNP	Linfócito B normal Imunoglobulinas normais ou diminuídas	Diminuição progressiva de Linfócitos T	Neutropenia
Deficiência de canal Ca <sup>++</sup>	Normal	Normal	Neutropenia

## Síndrome de hiper-IgE (SHI)

A SHI caracteriza-se pela tríade eczema, infecções recorrentes e IgE sérica elevada (> 5.000 UI/mL).<sup>24,25</sup> Vários distúrbios foram descritos sucessivamente como causa subjacente de SHI: a deficiência autossômica dominante de STAT3 e as deficiências autossômicas recessivas de DOCK8, PGM3 e ZNF431, nas quais a atopia e os níveis elevados de IgE sérica ocorrem em um contexto de manifestações não vistas em pacientes com mutação em STAT3.<sup>25</sup>

### a) Deficiência de STAT3

Anteriormente denominada síndrome de Job, trata-se de uma doença com mutação heterozigota que gera perda de função de STAT3 (OMIM 147060). Cerca de 90 mutações diferentes em STAT3 foram relatadas, e a maioria delas é tipo *missense*.<sup>25</sup> O STAT3 é amplamente expresso e medeia várias vias envolvidas na cicatrização de feridas, defesa do hospedeiro e remodelação vascular, consistente com seu fenótipo clínico multissistêmico. Múltiplas citocinas transduzem o sinal usando STAT3, incluindo IL-6, IL-10, IL-11, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, fator inibidor de leucemia, oncostatina M e cardiotrofina-1.<sup>21</sup> A mutação com perda de função de STAT3 resulta em falha na diferenciação dos linfócitos *naïve* em Th17, o que leva à polarização para Th2.<sup>26</sup>

Os primeiros sinais da SHI com perda de função de STAT3 são a dermatite atópica de início neonatal e a suscetibilidade aumentada a infecções por *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. Ocorrem abscessos cutâneos “frios” e abscessos pulmonares causados por *S. aureus* ou, mais raramente, *Streptococcus pneumoniae*. As infecções pulmonares também podem ser causadas por *Aspergillus* e *Pseudomonas aeruginosa*. As infecções fúngicas, embora graves, geralmente se limitam às superfícies mucocutâneas e aos pulmões, como a candidíase mucocutânea crônica.<sup>20</sup> Características faciais tornam-se mais evidentes durante a adolescência, como fronte e mandíbula inferior mais proeminentes, olhos fundos, nariz largo e pele porosa. São comuns também palato arqueado alto, retenção dos dentes decíduos e craniossinostose.<sup>21</sup>

Essa síndrome também apresenta anormalidades osteoarticulares, que incluem articulações hiperextensíveis, escoliose, pequenas fraturas por trauma, osteopenia e degeneração na coluna cervical. A escoliose pode ser grave o suficiente para justificar correção cirúrgica. Ao contrário da má cicatrização de feridas observada após a cirurgia pulmonar, as cirurgias ortopédicas geralmente não são complicadas. As articulações são tipicamente hiperextensíveis, o que talvez explique a artrite significativa observada em idades mais jovens em relação à população em geral. A doença degenerativa da coluna cervical na quarta e quinta décadas de vida pode causar déficits neurológicos e exigir estabilização cirúrgica.<sup>20,21</sup> Esses pacientes ainda podem apresentar anormalidades vasculares, como aneuris-



mas, infarto do miocárdio, hemorragia subaracnóidea e hemorragia intestinal. As anomalias do sistema nervoso central assintomáticas são um achado comum em imagens de ressonância nuclear magnética do cérebro desses pacientes, como a intensificação focal da substância branca.<sup>21</sup>

Aproximadamente 7% a 9% dos pacientes também desenvolvem doenças malignas, especialmente vários tipos de linfoma, incluindo Burkitt, não Hodgkin, linfoma histiocítico, de células T periféricas e outros linfomas de células B.<sup>20</sup>

O achado laboratorial mais consistente é o nível elevado de IgE sérica. O pico é normalmente maior do que 2.000 UI/mL, mas o nível tende a diminuir ou até mesmo se normalizar com o aumento da idade e não se correlaciona com a gravidade da doença. O hemograma completo geralmente é normal, mas pode haver neutropenia relativa. A contagem de leucócitos muitas vezes não aumenta em resposta à infecção. A presença de eosinofilia também é comum. Embora IgG e IgM séricas sejam normais e IgA sérica seja normal ou baixa, a resposta de anticorpos específicos a microrganismos encapsulados pode estar prejudicada. A fenotipagem de linfócitos frequentemente revela células T e B de memória diminuídas e células T produtoras de IL-17 muito baixas.<sup>20</sup>

O principal objetivo da terapia para a SHI por deficiência de STAT3 envolve a prevenção e o tratamento de infecções. Antibióticos profiláticos direcionados ao *S. aureus* são úteis para diminuir a frequência de pneumonia piogênica e assim prevenir a doença pulmonar parenquimatosa, assim como o comprometimento da pele. A profilaxia anti-*Aspergillus* também deve ser considerada para qualquer paciente com pneumatocele, por risco maior de desenvolver aspergilomas. A reposição de imunoglobulina humana pode diminuir a incidência de infecções sinopulmonares.<sup>26</sup> Apesar da alta morbidade dessa doença, aproximadamente 80% dos pacientes vivem até os 50 anos de idade.<sup>25</sup>

## b) Deficiência de DOCK8

A deficiência de DOCK8 (OMIM 243700) faz parte do escopo das SHI. É causada por mutações autossômicas recessivas de perda de função desse gene envolvendo, na maioria das vezes, grandes deleções no mesmo. A proteína DOCK8 regula o rearranjo do citoesqueleto, necessário para a migração celular e formação de sinapses imunológicas, refletindo na imunidade inata e adaptativa.<sup>24</sup> Essas mutações resultam em imunodeficiência combinada, autoimunidade e atopia.<sup>24,25</sup>

À semelhança dos pacientes com mutação em STAT3, os pacientes apresentam dermatite atópica, infecções cutâneas por *S. aureus*, pneumonias, IgE sérica elevada e eosinofilia. Normalmente, há mais manifestações alérgicas na deficiência de DOCK8 que na de STAT3, e são inclusive mais graves, com alergias alimentares, asma e esofagite eosinofílica.<sup>25,26</sup> Há uma suscetibilidade a infecções virais cutâneas, como papilomavírus humano (HPV), resultando em verrugas disseminadas e recalcitrantes, molusco contagioso disseminado, lesões pelo vírus herpes simplex e pelo vírus varicella zoster. A maioria dos pacientes também tem história de infecções sinopulmonares recorrentes, incluindo pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Complicações como a formação de bronquiectasias ocorrem em mais de um terço dos pacientes. A malignidade é uma característica fundamental da deficiência de DOCK8, surgindo em uma idade mais jovem e com tendên-

cias agressivas. As doenças malignas resultam da desregulação imunológica e estão relacionadas aos vírus.<sup>21</sup> Anormalidades do tecido esquelético, dentário e conjuntivo estão ausentes. Manifestações neurológicas de causa infecciosa e não infecciosa (vasculite, aneurisma vascular e infartos cerebrais) são frequentes.<sup>24,25</sup>

Os níveis de IgE elevados (média de 2.000 UI/mL), eosinofilia e linfopenia de células T e NK são encontrados na maioria dos pacientes. Menos frequentemente, há alterações em células B, embora os níveis de IgM sejam tipicamente diminuídos e reduzem com a idade. A diferenciação de células Th17 também está prejudicada.<sup>25,26</sup> Um exame de imagem de vasos cerebrais para detectar áreas de estenose é essencial para prevenir acidente vascular cerebral.<sup>26</sup>

Para a realização do diagnóstico, além do quadro clínico e dos exames laboratoriais, a análise de citometria de fluxo para a expressão da proteína DOCK8 é um teste diagnóstico confiável, pois a maioria dos pacientes apresenta mutações que interferem na expressão normal da proteína. A análise do material genético por sequenciamento Sanger pode ser difícil em decorrência da prevalência de grandes deleções no gene.<sup>24</sup>

O TCTH demonstrou ser a única opção curativa para deficiência de DOCK8, e é recomendado nos estágios iniciais da doença. Enquanto o paciente aguarda o tratamento definitivo com o TCTH, complicações significativas relacionadas à infecção e à malignidade devem ser rapidamente tratadas. São recomendadas as profilaxias antibacteriana e antiviral e a terapia de reposição de imunoglobulina humana.<sup>26</sup>

## c) Deficiência de PMG3

Descrita pela primeira vez em 2014, a deficiência de fosfoglicomutase 3 (PGM3) é um distúrbio congênito de glicosilação.<sup>25</sup> Acredita-se que as manifestações clínicas generalizadas sejam decorrentes do papel da glicosilação nas funções celulares normais, particularmente necessária para o funcionamento normal da maioria dos receptores imunológicos, imunoglobulinas, proteínas do complemento e citocinas.<sup>26</sup> A deficiência de PMG3 tem herança genética autossômica recessiva com mutações de vários tipos, resultando assim em defeitos imunológicos e clínicos de diferentes gravidades.<sup>25,27</sup>

O fenótipo clínico dos pacientes é bastante variável, com dois polos principais: a SCID e a SHI.<sup>26</sup> Pacientes com esses dois fenótipos têm características clínicas em comum, incluindo infecções graves (infecções respiratórias recorrentes, de trato gastrointestinal e, menos comumente, abscessos e candidíase), glomerulonefrite (possivelmente devido à autoimunidade) e doença atópica (eczema, asma, alergias múltiplas). As alterações imunológicas mais comuns são a neutropenia, a linfopenia e a eosinofilia, com gravidades variáveis. Os pacientes com o fenótipo de hiper-IgE têm níveis séricos de IgE aumentados e um distúrbio de células T com viés Th2 semelhante ao de pacientes com deficiência de DOCK8.<sup>25</sup> Apresentam também várias anomalias não imunológicas graves, incluindo características dismórficas, displasia esquelética, escoliose, braquidactilia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.<sup>25,27</sup> O diagnóstico definitivo é molecular, e o tratamento é direcionado ao controle das infecções com antibioticoterapia profilática e infusão de imunoglobulina humana.<sup>27</sup>

## d) Deficiência ZNF431

O gene ZNF431 localiza-se no cromossomo 20q11.22 e codifica um fator de transcrição que age como regulador positivo da expressão de STAT3. Mutações homozigotas autossômicas recessivas em ZNF431 levam a níveis insuficientes de STAT3, gerando fenótipo semelhante à SHI autossômica dominante.<sup>28</sup> Essa mutação gera um defeito na diferenciação de células T *naïve* em células Th17 (e, portanto, na produção de IL-17), resultando em diminuição de Th17, excesso de resposta Th2 e diminuição de células B de memória.<sup>24,28</sup> Embora esses pacientes apresentem altos níveis de IgE, até o momento o gene ZNF431 não foi associado a traços de atopia, como asma, rinite, dermatite atópica e sensibilização alérgica.<sup>28</sup> Não há distormorfismo facial, alterações dentárias, ósseas ou pneumatocèles.<sup>24</sup>

## Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência

O fator de transcrição NF- $\kappa$ B é composto de complexos de proteína homo ou heterodímero, consistindo o NF- $\kappa$ B1/p50 (precursor p105), NF- $\kappa$ B2/p52 (precursor p100), RelA/p65, RelB ou c-Rel e se transloca para o núcleo após a ativação do via NF- $\kappa$ B canônica ou não canônica.

Ectodermodisplasia anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID) ou deficiência de NEMO/I $\kappa$ BKG é uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X ou autossômica dominante.<sup>1</sup> A ocorrência do tipo recessivo ligado ao X de EDA-ID é estimada em 1:250.000 indivíduos (NIH, 2020).

Os indivíduos afetados apresentam infecções graves recorrentes já na primeira infância, com eczema, hipotricose, hipodontia ou dentes pequenos e pontiagudos. A maioria das crianças apresentam hipoidrose, porque têm menos glândulas sudoríparas ou com função alterada. Já alguns pacientes que apresentam anidrose podem sofrer um aumento perigoso da temperatura corporal (hipertermia), principalmente em climas quentes e durante exercícios. Crianças com EDA-ID costumam apresentar pneumonia, otites médias, sinusites, linfadenite, alterações cutâneas e ósseas. Aproximadamente 25% dos indivíduos com EDA-ID têm alterações típicas inflamatórias, como doença inflamatória intestinal ou artrite reumatoide.<sup>29</sup>

O achados laboratoriais descritos na maioria dos pacientes com deficiência de NEMO são: níveis reduzidos de IgG (especialmente IgG2), níveis aberrantes de IgM e IgA, resposta deficiente de anticorpos específicos de polissacarídeos, baixo número de células B de memória comutada de classe e produção de IL-10 prejudicada após ativação com fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Pacientes com deficiência de NEMO com função de células T gravemente comprometida estão em alto risco de infecções com risco de vida e podem se beneficiar de TMO precoce, enquanto pacientes com deficiência de NEMO sem imunodeficiência combinada podem se beneficiar da terapia conservadora.<sup>30</sup>

## Outras

### Deficiência de purino nucleosídeo fosforilase (PNP)

A deficiência de purino nucleosídeo fosforilase (PNP) (OMIM 613179) é um distúrbio raro, de herança autossômica recessiva.

O gene PNP está localizado no cromossomo 14q13.1, e a enzima PNP é importante para a degradação e recuperação da purina, processo extremamente relevante para a produção de energia e formação de DNA.<sup>32,33</sup> Essa enzima é expressa em praticamente todas as células, porém com mais intensidade nas células linfoides.<sup>31,33</sup> Sua deficiência gera acúmulo gradual intracelular de substâncias com efeito tóxico, principalmente nos tímócitos, resultando em desenvolvimento disfuncional dos mesmos e de componentes da imunidade celular, além de apoptose de células neuronais.<sup>32</sup>

O quadro clínico clássico é uma imunodeficiência de início tardio,<sup>31</sup> associada a anormalidades neurológicas em dois terços dos casos, e doenças autoimunes em um terço deles. A imunodeficiência é do tipo SCID, com idade de início e curso amplamente variáveis, com muitos pacientes diagnosticados apenas após o segundo ano de vida. Ocorre um declínio progressivo no número de linfócitos T, mas as células B e NK geralmente são poupadas (SCID T-B+NK+).<sup>31,34</sup> Ocorre neutropenia, frequentemente relacionada à autoimunidade ou a infecções.<sup>33</sup> Outro achado laboratorial comum é a presença de hipouricemia, o que pode representar um exame de triagem.<sup>35</sup>

Os pacientes geralmente apresentam múltiplas manifestações infecciosas, como infecções virais, bacterianas e fúngicas. Na primeira década de vida, podem ser causadas por patógenos oportunistas, incluindo *Aspergillus fumigatus*, *Mycobacterium* e o vírus John Cunningham. Ocorrem manifestações autoimunes, como anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, tireoidite autoimune, neutropenia autoimune, colangite autoimune, pericardite e artrite. Anormalidades neurológicas variam de leve atraso do desenvolvimento neuropsicomotor a retardo mental. Também podem ser vistos ataxia, desequilíbrio, paresia espástica, hiper ou hipotonia. Em alguns casos, foi documentada surdez neurosensorial.<sup>31,32,33</sup>

A identificação precoce dos pacientes, bem como o início rápido dos tratamentos, serão cruciais na prevenção da toxicidade irreversível para muitos órgãos, incluindo timo, cérebro e pulmões.<sup>33</sup>

O TCTH é o único tratamento curativo para esses pacientes.<sup>32</sup> Entretanto, existem poucos relatos de transplante em pacientes com deficiência de PNP, possivelmente refletindo a hesitação em transplantar pacientes que costumam ser diagnosticados depois da primeira infância e sofrem de danos de múltiplos órgãos, incluindo anormalidades neurológicas. Atualmente, não há ensaios de terapia gênica para pacientes com deficiência de PNP.<sup>33</sup>

## Defeitos em canal de cálcio

A imunodeficiência-10 (MID10) ou deficiência de STIM1 (OMIM 612783) e a imunodeficiência-9 (MID9) ou deficiência de Oral1 (OMIM:612782) são doenças extremamente raras (em torno de seis pacientes descritos), cuja herança é autossômica recessiva. Na MID9, as infecções são decorrentes da ativação defeituosa das células T.<sup>1</sup> A MID10 é caracterizada pelo início de infecções recorrentes na infância devido à função deficiente das células T e NK, resultando em risco de vida decorrente de infecções por patógenos virais, bacterianos e fúngicos. Ainda, na MID10, pode-se observar hipotonia, hipoidrose ou hipoplasia do esmalte dentário consistente com amelogenese imperfeita.<sup>36</sup>

A patogênese da doença está relacionada com defeitos nos canais de cálcio.<sup>36,37</sup>

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40:24-64. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2020;40:65.
- Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol.* 2012;167:479-91. Retraction in: *Clin Exp Immunol.* 2012;169:70.
- Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1285:26-43.
- Buchbinder D, Nugent DJ, Fillipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet.* 2014;7:55-66.
- Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol.* 2019;185:647-55.
- Chiang SC, Vergamini SM, Husami A, Neumeier L, Quinn K, Ellerhorst T, et al. Screening for Wiskott-Aldrich syndrome by flow cytometry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:333-5.e8.
- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:159.
- Slatter MA, Gennery AR. Update on DNA-Double Strand Break Repair Defects in Combined Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20:57.
- Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:277-288.
- Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst).* 2004;3:1187-96.
- Taylor AM, Rothblum-Oviatt C, Ellis NA, Hickson ID, Meyer S, Crawford TO, et al. Chromosome instability syndromes. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:64.
- Cunniff C, Djauid AR, Carrubba S, Cohen B, Ellis NA, Levy CF, et al. Health supervision for people with Bloom syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1872-81.
- Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia in Finland: epidemiological and genetic aspects of 107 patients. *J Med Genet.* 1992;29:652-5.
- Vakkilainen S, Taskinen M, Mäkitie O. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: Pathogenesis, clinical course and management. *Scand J Immunol.* 2020;92:e12913.
- Morimoto M, Lewis DB, Lücke T, Boerkoel CF. Schimke Immunosseous Dysplasia. 2002 Oct 1 [updated 2016 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al. (eds.). *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Sarin S, Javidan A, Boivin F, Alexopoulou I, Lukic D, Svajger B, et al. Insights into the renal pathogenesis in Schimke immunosseous dysplasia: A renal histological characterization and expression analysis. *J Histochem Cytochem.* 2015;63:32-44.
- Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2366-72.
- Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and Di-George syndrome. *Immunol Rev.* 2019;287:186-201.
- Crowley B, Ruffner M, McDonald McGinn DM, Sullivan KE. Variable immune deficiency related to deletion size in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176:2082-6.
- Hudson A, Trider CL, Blake K. CHARGE Syndrome. *Pediatr Rev.* 2017;38:56-9.
- Hsu P, Ma A, Wilson M, Williams G, Curotta J, Munns CF, Mehr S. CHARGE syndrome: a review. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:504-11.
- Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A.* 2005;133A:306-8.
- Mehr S, Hsu P, Campbell D. Immunodeficiency in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175:516-23.
- Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol.* 2019;97:368-79.
- Zhang Q, Boisson B, Béziat V, Puel A, Casanova JL. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? *Mamm Genome.* 2018;29:603-17.
- Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39:49-61.
- Jaeken J, Lefeber DJ, Matthijs G. Clinical Utility Gene Card for: PGM3 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet.* 2019;27:1757-60.
- Frey-Jakobs S, Hartberger JM, Fliegau M, Bossen C, Wehmeyer ML, Neubauer JC, et al. ZNF341 controls STAT3 expression and thereby immunocompetence. *Sci Immunol.* 2018;3:eaat4941.
- Roberts CM, Angus JE, Leach IH, McDermott EM, Walker DA, Ravenscroft JC. A novel NEMO gene mutation causing osteopetrosis, lymphoedema, hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (OL-HED-ID). *Eur J Pediatr.* 2010;169:1403-7.
- Heller S, Kölsch U, Magg T, Krüger R, Scheuern A, Schneider H, et al. T Cell Impairment Is Predictive for a Severe Clinical Course in NEMO Deficiency. *J Clin Immunol.* 2020;40:421-34.
- Camici M, Micheli V, Ipata PL, Tozzi MG. Pediatric neurological syndromes and inborn errors of purine metabolism. *Neurochem Int.* 2010;56:367-78.
- Fekrvand S, Yazdani R, Abolhassani H, Ghaffari J, Aghamohammadi A. The First Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Patient Resembling IgA Deficiency and a Review of the Literature. *Immunol Invest.* 2019;48:410-30.
- Grunebaum E, Cohen A, Roifman CM. Recent advances in understanding and managing adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:630-8.
- Somech R, Lev A, Grisaru-Soen G, Shiran SI, Simon AJ, Grunebaum E. Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting as severe combined immune deficiency. *Immunol Res.* 2013;56:150-4.
- Walker PL, Corrigan A, Arenas M, Escuredo E, Fairbanks L, Marinaki A. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: a mutation update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30:1243-7.
- Parry DA, Holmes TD, Gamper N, El-Sayed W, Hettiarachchi NT, Ahmed M, et al. A homozygous STIM1 mutation impairs store-operated calcium entry and natural killer cell effector function without clinical immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:955-7.e8.
- McCarl CA, Picard C, Khalil S, Kawasaki T, Röther J, Papolos A, et al. ORAI1 deficiency and lack of store-operated Ca<sup>2+</sup> entry cause immunodeficiency, myopathy, and ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1311-18.e7.



## ARTIGO DE REVISÃO

# Erros inatos da imunidade: Como diagnosticar?☆

Anete Sevciovic Grumach <sup>a</sup>, Ekaterini Simões Goudouris <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário Saúde ABC (CEUFMABC), Faculdade de Medicina, Serviço de Referência em Doenças Raras, Imunologia Clínica, Santo André, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 19 de novembro de 2020; aceito em 19 de novembro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Avaliação  
imunológica;  
Imunodeficiências;  
Erros inatos da  
imunidade;  
Diagnóstico;  
Investigação;  
Exames laboratoriais

### Resumo

**Objetivos:** Os erros inatos da imunidade são caracterizados por quadros infecciosos e manifestações de desregulação imunológica. A diversidade de fenótipos clínicos pode dificultar o direcionamento da investigação laboratorial. Este artigo tem por objetivo realizar uma atualização sobre a investigação da competência imunológica no contexto dos defeitos primários do sistema imunológico.

**Fonte dos dados:** Realizadas buscas no Pubmed por artigos de revisão dos últimos cinco anos, em inglês, francês ou espanhol, utilizando os termos “diagnosis” OR “investigation” AND “immunodeficiency” or “primary immunodeficiency” or “inborn errors of immunity” NOT “HIV”. Edições recentes de livros textos também foram consultadas.

**Síntese dos dados:** A investigação da competência do sistema imunológico deve ser iniciada a partir de fenótipos clínicos. São dados relevantes: caracterização dos quadros infecciosos (local, recorrência, tipos de agentes infecciosos, resposta ao tratamento), idade de início dos sintomas e manifestações associadas (interferência no crescimento, alergia, autoimunidade, doenças malignas, febre e sinais de inflamação sem identificação de infecção ou autoimunidade) e história familiar. Esses dados contribuem para a seleção de exames a serem realizados.

**Conclusões:** A investigação diagnóstica dos erros inatos da imunidade deve ser guiada pela caracterização clínica dos pacientes, procurando-se otimizar o uso de exames complementares. Muitos diagnósticos são possíveis apenas por meio de exames genéticos, nem sempre disponíveis. No entanto, a ausência de diagnóstico de certeza jamais deve postergar a instituição de medidas terapêuticas que preservem a vida e a saúde dos pacientes.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.11.007>

☆Como citar este artigo: Grumach AS, Goudouris ES. Innate immunity errors: How to diagnose? J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):84-90.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [egoudouris@gmail.com](mailto:egoudouris@gmail.com) (E.S. Goudouris).



## Introdução

Os defeitos primários do sistema imune são chamados tradicionalmente de imunodeficiências primárias (IDP). No entanto, em decorrência do grande número de defeitos mais recentemente descritos, nos quais há manifestações mais relacionadas à desregulação do sistema imunológico do que propriamente à sua deficiência, essa nomenclatura vem sendo substituída por erros inatos de imunidade (EII).<sup>1,2</sup>

A classificação atual é composta por 416 doenças causadas por mutações em mais de 450 genes.<sup>2</sup> As manifestações de natureza infecciosa são as mais comuns. Nos últimos anos, os defeitos primários do sistema imune têm-se relacionado não somente às infecções frequentes ou graves, mas também à suscetibilidade específica a certos agentes infecciosos. Além disso, houve um melhor reconhecimento de outras características clínicas, como alergias graves, processos inflamatórios, linfoproliferação, autoimunidade e, inclusive, malignidades.<sup>3</sup>

Em decorrência da diversidade de manifestações clínicas, é importante que a condução da investigação laboratorial dos EII seja direcionada a partir do fenótipo clínico e de uma triagem imunológica inicial.<sup>4</sup> Diversos estudos mostram a relevância da história familiar como um sinal de alerta. Os exames complementares devem seguir uma sequência de complexidade crescente, partindo de um simples hemograma e dosagem de imunoglobulinas, chegando ao sequenciamento completo do exoma ou do genoma, por técnica de sequenciamento de nova geração.<sup>5,6</sup>

Lamentavelmente, muitos dos exames necessários para o esclarecimento diagnóstico de doenças deste grupo não se encontram disponíveis em laboratórios comerciais, e alguns nem mesmo em laboratórios de pesquisa no Brasil. Para alguns exames disponíveis em laboratórios comerciais, temos ainda o problema da não inclusão no rol do Sistema Único de Saúde (SUS) nem da Saúde Suplementar.

## Objetivos

Nosso objetivo foi desenvolver uma proposta de abordagem atualizada para a investigação laboratorial da competência imunológica no contexto dos EII.

## Fonte dos dados

Realizamos buscas no Pubmed por artigos de revisão dos últimos cinco anos, em inglês, francês ou espanhol, utilizando os termos “diagnosis” OR “investigation” AND “immunodeficiency” or “primary immunodeficiency” or “inborn errors of immunity” NOT “HIV”. Edições recentes de livros textos também foram consultadas.

## Resultados

### Avaliação inicial

É importante ressaltar que a abordagem descrita a seguir focará nos exames imunológicos, embora outros exames laboratoriais e de imagem sejam relevantes para a investigação de manifestações não infecciosas dessas doenças.

A caracterização dos quadros infecciosos (local, recorrência, tipos de agentes infecciosos, resposta ao tratamento, reações adversas a vacinas), idade de início dos sintomas e manifestações associadas (interferência no crescimento, alergia, autoimunidade, linfoproliferação, doenças malignas, febre e sinais de inflamação sem identificação de infecção ou autoimunidade) tornam possível direcionar o setor da resposta imune mais provavelmente acometido e que deve ser prioritariamente avaliado.<sup>7</sup> Na [tabela 1](#), apresentamos os exames complementares iniciais de acordo com o tipo de infecção, agentes infecciosos identificados e manifestações não infecciosas associadas.

É importante ter em mente que um passo inicial indispensável é descartar a presença de alguma imunodeficiência secundária, particularmente a infecção pelo HIV, e também pelo uso de medicamentos, perdas renais ou gastrintestinais.<sup>7</sup>

Um simples hemograma com hematoscopia fornece muitos dados que podem ser relevantes para direcionar a investigação diagnóstica: presença de anemia, plaquetopenia, com ou sem plaquetas de pequeno tamanho, leucocitose acima de 20.000, linfopenia, neutropenia, monocitopenia, eosinofilia e/ou grânulos gigantes em neutrófilos.<sup>7</sup> A linfopenia, definida por linfócitos abaixo de 2.500 nos primeiros meses de vida, pode indicar comprometimento da imunidade celular.<sup>5</sup>

A dosagem de subclasses de IgG é um exame de relevância discutível; pode ser importante diante de um paciente com deficiência de IgA que apresente infecções bacterianas recorrentes importantes, mas sempre deve ser associada à avaliação da resposta funcional de anticorpos.<sup>5,7</sup>

A dosagem de iso-hemaglutininas em crianças acima de 1 ano e que não sejam do grupo sanguíneo AB pode auxiliar na avaliação da capacidade de produção de anticorpos, pois são anticorpos naturais IgM contra antígenos polissacarídeos do grupo sanguíneo.<sup>7</sup> Para a pesquisa de resposta a antígenos proteicos, avaliamos resposta vacinal e habitualmente solicitamos sorologias para sarampo, rubéola, caxumba, tétano, poliovírus e difteria. Em pacientes que já estejam recebendo reposição de imunoglobulina, a opção, em nosso meio, seria avaliar resposta à vacina para a raiva.<sup>5</sup>

A resposta a antígenos polissacarídeos deve ser obtida solicitando-se dosagens de IgG para 23 sorotipos de pneumococos antes e quatro a seis semanas após a aplicação da vacina pneumocócica não conjugada (23 valente). Considera-se uma resposta normal a polissacarídeos a presença na dosagem pós-vacinal de títulos acima de 1,33 ou aumento de duas vezes em relação aos títulos pré-vacinais, para mais de 50% dos 11 sorotipos em menores de 6 anos e 70% em maiores de 6 anos (2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F e 33F) ausentes de qualquer uma das vacinas conjugadas aplicadas no primeiro ano de vida.<sup>7-9</sup> A avaliação de apenas sete sorotipos presentes em qualquer uma das vacinas conjugadas não é apropriada para esse diagnóstico.

A dosagem de imunoglobulinas séricas constitui uma triagem não somente da imunidade mediada por anticorpos, mas também de alguns defeitos combinados de células B (CD19<sup>+</sup> ou CD20<sup>+</sup>) e T (CD3<sup>+</sup>), principalmente se as associarmos à avaliação da resposta vacinal. Imunodeficiências associadas a quadros sindrômicos também podem ser triadas por essa avaliação, tais como na síndrome de hiper-IgE, ataxia telangiectasia ou displasia ectodérmica.<sup>5</sup>

**Tabela 1** Avaliação imunológica de acordo com o tipo de infecção, de agente infeccioso e manifestações associadas

Infecções	Outras manifestações	Ell suspeitos	Exames iniciais
Graves, disseminadas, por vírus, bactérias, fungos, protozoários, germes oportunistas Citomegalovírus Herpesvírus Micobactérias Candida sp. Aspergillus sp. Toxoplasmose P. jirovecii Cryptosporidium sp. Reação à vacina BCG	Início precoce Comprometimento do crescimento Diarreia crônica Ausência de timo Microcefalia, com ou sem dismorfismos faciais  Malformações e dismorfismos faciais Displasia óssea Fraturas Escoliose Baixa estatura Microcefalia Hematomas/sangramentos Ataxia cerebelar Telangiectasias óculo-cutâneas Atraso global do desenvolvimento Déficit intelectual Hipermotilidade articular Eczema extenso Ictiose Displasia ectodérmica	Imunodeficiências combinadas de células T e B - SCID  Imunodeficiências combinadas associadas a síndromes	Hemograma contagem de linfócitos (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56) TREC dosagem de imunoglobulinas
Bacterianas, germes encapsulados do trato respiratório, articular, sepse, graves e/ou recorrentes Pneumococo Hemofilus Mycoplasma Giardia lamblia Bactérias intestinais: Campylobacter sp., Salmonella sp. Enterovírus (pólio vacinal) Norovírus	Início dos sintomas acima dos 6 meses Ausência de amígdalas/adenoides Linfoproliferação Hiperplasia nodular linfoide Atraso do desenvolvimento Cromossomopatias	Defeitos predominantemente de anticorpos	Hemograma Dosagem de imunoglobulinas Contagem de linfócitos B KREC
Bacterianas, germes encapsulados do trato respiratório, articular ou meninges, sepse Pneumococo Neisseria sp. Hemofilos	Manifestações de autoimunidade, lúpus-símile, glomerulopatia	Defeitos do complemento	C3, C4, CH50
Não significativas, não graves Candidíase Infecções bacterianas Vírus de Epstein-Barr	Início precoce Linfoproliferação Linfo-histiocitose hemofagocítica Albinismo óculo-cutâneo parcial Atraso do desenvolvimento Citopenias autoimunes Endocrinopatias autoimunes Doença inflamatória intestinal grave	Doenças com imunodesregulação	Hemograma Hematoscopia Autoanticorpos

Tabela 1 (Continuação)

Infecções	Outras manifestações	EII suspeitos	Exames iniciais
<p>Infecções cutâneas recorrentes</p> <p>Abscessos profundos</p> <p>Pneumonias necrotizantes</p> <p>Osteomielite</p> <p>Germes catalase positivos: <i>Stafilococcus</i> sp., <i>Klebsiella</i> sp., <i>Serratia</i> sp., <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp., <i>Candida</i> sp., <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>M. tuberculosis</i></p>	<p>Início precoce</p> <p>Granulomas</p> <p>Doença inflamatória intestinal inespecífica</p> <p>Insuficiência pancreática</p> <p>Atraso do desenvolvimento</p> <p>Déficit intelectual</p> <p>Aftas</p> <p>Atraso queda coto umbilical</p> <p>Má cicatrização</p> <p>Doença periodontal</p> <p>Proteinose alveolar pulmonar</p> <p>Linfedema</p> <p>mielodisplasia</p>	<p>Doenças de fagócitos numéricas ou funcionais</p>	<p>Hemograma</p> <p>Avaliação morfológica de neutrófilos na hematoscopia</p> <p>Avaliação de burst oxidativo (DHR)</p>
<p>Infecções recorrentes por apenas um tipo ou poucos tipos de microrganismo</p> <p>Bacterianas, invasivas, sepse, meningite, artrite, osteomielite</p> <p>Pneumococos</p>	<p>Pouca ou nenhuma febre</p> <p>Atraso da queda do coto umbilical</p> <p>Melhora com a idade</p> <p>Ausência de baço</p>	<p>Deficiência de imunidade inata - defeito de IRAK4/MyD88</p>	<p>Hemograma, dosagem de imunoglobulinas, fenotipagem de linfócitos, CH50 para descartar outros diagnósticos, Shedding de 62L</p>
<p>Infecções recorrentes por apenas um tipo ou poucos tipos de microrganismo</p> <p>Micobactérias</p> <p>Fungos e bactérias intracelulares</p>	<p>Reação à vacina BCG</p>	<p>Suscetibilidade mendeliana a micobactérias</p>	<p>Avaliação funcional do eixo IFN g-IL12</p>
<p>Infecções recorrentes por apenas um tipo ou poucos tipos de microrganismo</p> <p>Verrugas disseminadas por HPV com ou sem infecções bacterianas</p> <p>Encefalite recorrente por herpes simples</p> <p>Reações graves às vacinas tríplice viral, da febre amarela</p>	<p>Sem outras manifestações</p>	<p>Deficiência da imunidade inata com suscetibilidade a infecções virais</p>	<p>Dosagem de imunoglobulinas</p> <p>Hemograma</p> <p>Fenotipagem de linfócitos para descartar outros diagnósticos</p> <p>Shedding de 62L</p>
<p>Infecções recorrentes por apenas um tipo ou poucos tipos de microrganismos</p> <p>Infecções cutâneas e/ou invasivas por fungos, principalmente <i>Candida</i> sp., com ou sem infecções cutâneas por estafilococos</p>	<p>Displasia ectodérmica</p> <p>Endocrinopatias autoimunes</p>	<p>Deficiências da imunidade inata com suscetibilidade para fungos</p>	<p>Hemograma, dosagem de imunoglobulinas, fenotipagem de linfócitos, DHR para descartar outros diagnósticos</p>
<p>Não significativas, não graves, nem recorrentes</p>	<p>Manifestações inflamatórias na ausência de agentes infecciosos ou autoimunidade</p> <p>Febre recorrente</p> <p>Erupção urticariforme sem prurido</p> <p>Paniculite</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Lesões líticas ósseas</p>	<p>Doenças autoinflamatórias</p>	<p>Provas de atividade inflamatória</p> <p>Autoanticorpos, dosagem de imunoglobulinas e fenotipagem de linfócitos para descartar outros diagnósticos</p>

Tabela 1 (Continuação)

Infecções	Outras manifestações	EII suspeitos	Exames iniciais
	Artrite Pioderma gangrenoso Acne grave Psoríase pustular Encefalopatia Acidentes vasculares cerebrais Pernio		

Fontes: Rosenzweig et al.<sup>5</sup>; Tangye et al.<sup>2</sup>; Bousfiha et al.<sup>4</sup>; Chinen et al.<sup>7</sup>.

Exames muito usados para a avaliação imunológica inicial, as dosagens de imunoglobulinas A, M, G e E e as contagens de subpopulações de linfócitos (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, respectivamente T, T4, T8, B e NK) devem ser comparadas com valores de referência para a idade e, de preferência, na população da qual se origina o paciente.<sup>5</sup>

Abordando mais especificamente a imunidade mediada por linfócitos T, os testes intradérmicos de hipersensibilidade tardia podem ser utilizados para a triagem da imunidade celular. Os antígenos utilizados são: candidina, estreptoquinase/dornase, toxina estafilocócica, tricofitina e PPD. Pacientes com menos de 1 ano de idade devem responder (pápula de 3 mm) a pelo menos um dos antígenos testados, em 48 a 72 horas. Essa forma de avaliação tem sido abandonada, pois o acesso à citometria de fluxo tornou-se mais fácil quando foi implementado o monitoramento de pacientes HIV positivos. A avaliação funcional da imunidade mediada por linfócitos T pode ser realizada *in vitro*. A estimulação pode ser feita com mitógenos e antígenos, tradicionalmente pela incorporação de timidina tritiada ou, mais recentemente, por meio da incorporação de um nucleotídeo (EdU) via sistema de fluorescência ou por corante (CSFE).<sup>5,7</sup> Trata-se de exame com disponibilidade restrita. Quando indisponível, os testes intradérmicos *in vivo* podem ser úteis.

A avaliação de TREC (*T-cell receptor excision circles*) e KREC (*kappa-deleting recombination excision circles*), contagem por PCR de círculos de excisão que são descartados durante o processo de rearranjo de receptores de superfície, respectivamente de células T e B, constituem interessante exame de triagem realizado a partir de gotas de sangue em papel filtro (*dried blood spot* - DBS).<sup>10</sup> Com o TREC é possível avaliar a presença de células T *naïve* recém-saídas do timo, e com o KREC, a presença de linfócitos B imaturos. Habitualmente utilizados para triagem neonatal de defeitos de células T e B, essa contagem também pode ser útil na investigação em caso de suspeita de um EII.<sup>11</sup> Quando há suspeita de imunodeficiência combinada grave, a marcação adicional das células NK (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) possibilita supor os defeitos moleculares associados.<sup>4</sup>

Considerando-se os defeitos de neutrófilos, a neutropenia congênita pode ser avaliada, como descrito, por um leucograma. Entretanto, a neutropenia cíclica exige a realização de leucogramas seriados semanais (duas a três vezes por semana por seis semanas) para a detecção dos períodos de neutropenia acentuada.<sup>12,13</sup> A avaliação funcional deve ser solicitada de acordo com a história clínica, e os testes de *nitrobluetetrazolium* (NBT) ou di-hidrorodamina (DHR) podem ser aplicados para os defeitos de morte intracelular, tal como a doença granulomatosa crônica. Outra etapa da ativação de fagócitos, a

quimiotaxia de neutrófilos pode ser avaliada com o uso da câmara de Boyden e leitura em microscópio comum ou em meio ágar; no entanto, trata-se de técnica de realização trabalhosa e de difícil padronização, realizada em centros de pesquisa.<sup>5,14</sup>

A ativação das vias clássica e alternativa do complemento pode ser avaliada pelo CH50 ou CH100 e pelo AP50. Esses exames direcionam os componentes possivelmente deficientes nessas vias. Embora as dosagens dos componentes C3 e C4 sejam facilmente disponíveis, as deficiências primárias completas dessas proteínas são raras. Para o diagnóstico das deficiências da via das lectinas, por exemplo, lectina ligadora de manose (MBL) ou serinoprotease associada a MBL (MASP2), é preciso fazer ensaios específicos para este fim. É importante salientar que, ao avaliar o sistema do complemento, valores alterados devem ser checados - em se tratando de proteínas de fase aguda e extremamente termolábeis, o consumo diante de um quadro agudo ou problemas de coleta/manejo da amostra são comuns.<sup>7,15</sup>

## Avaliação por citometria de fluxo

A citometria de fluxo revolucionou a imunologia e o estudo dos EII.<sup>16</sup> Como mencionado anteriormente, o uso desse aparelho foi impulsionado pela epidemia de AIDS e, com ele, é possível detectar a expressão de proteínas de superfície, intracelulares ou intranucleares, o que possibilita a identificação de populações e subpopulações de células, a detecção de efeitos biológicos da ativação celular ou decorrentes de defeitos imunológicos e a avaliação de função do sistema imune.<sup>17</sup> Portanto, além da quantificação de células, muitos ensaios funcionais podem ser realizados, fornecendo resultados rápidos.<sup>16,17</sup>

A avaliação mais comumente solicitada é a fenotipagem basal de linfócitos: B (CD19 ou CD20), NK (CD56/16), T (CD3), T4 (CD3CD4), T8 (CD3CD8). Entretanto, diversas situações a seguir podem demonstrar a abrangência desse método. Em casos de hipogamaglobulinemia com número normal de linfócitos B (CD19<sup>+</sup>), é importante a avaliação de subpopulações de linfócitos B: *naïve* (CD27<sup>-</sup>) de memória (CD27<sup>+</sup>), com *switch* de classes (IgM<sup>-</sup>) ou sem *switch* de classes (IgM<sup>+</sup>).<sup>5,17</sup>

Nos defeitos combinados T e B sem linfopenia intensa, faz-se necessária a avaliação de mais subpopulações de linfócitos T: *naïve* (CD3<sup>+</sup> CD45RA<sup>+</sup>), de memória (CD3<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup>), duplo negativos (CD3<sup>+</sup> TCRαβ<sup>-</sup> CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>) e Th17.<sup>5,17</sup>

A marcação de subpopulações de células NK (CD56 e CD16) possibilita identificar cinco populações: CD56<sup>bright</sup> CD16<sup>-</sup>, CD56<sup>bright</sup> CD16<sup>dim</sup>, CD56<sup>dim</sup> CD16<sup>-</sup>, CD56<sup>dim</sup> CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>.



Células NK CD56<sup>bright</sup> são as que mais produzem IFN $\gamma$ ; as CD56<sup>dim</sup> são as que apresentam maior quantidade de perforina e granzimas, enquanto as CD16<sup>+</sup> são as que atuam na citotoxicidade mediada por anticorpos.<sup>5,17</sup> As células T NK apresentam CD3 e CD56, atuam na imunidade inata e estão alteradas em síndromes linfoproliferativas associadas ao vírus de Epstein-Barr.

Na realidade, as subpopulações celulares identificadas pela citometria de fluxo são muito mais numerosas que as aqui apresentadas e têm permitido não apenas conhecer melhor os EIL, como também o funcionamento do sistema imune.<sup>16,18</sup>

É possível marcar, também pela citometria de fluxo, a expressão de proteínas como BTK, WASp, CD40/CD40L, CD11/CD18, IL-10R, auxiliando no diagnóstico, respectivamente, da agamagobulinemia ligada ao X, síndrome de Wiskott-Aldrich, hiper-IgM, defeito de adesão leucocitária tipo I e doença inflamatória intestinal precoce e grave por defeito de IL-10R. Um grande número de outras moléculas pode ser marcado.<sup>17,18</sup>

Além disso, ensaios funcionais *in vitro* podem ser realizados por citometria de fluxo para avaliar a proliferação e ativação de linfócitos, citotoxicidade de TCD8 e NK, a atividade do eixo IFN- $\gamma$ -IL-12, *burst* oxidativo de fagócitos DHR e ativação específica de TLR e muitos outros.<sup>17,18</sup>

## Avaliação avançada

Os exames abordados para avaliação inicial possibilitam a identificação de um considerável percentual de pacientes com EIL. Entretanto, não tornam possível o diagnóstico de muitos outros defeitos, mais recentemente descritos. A realização de exames mais especializados e que, em geral, não estão incorporados em rotinas laboratoriais, pode ser necessária.

A avaliação do repertório de receptores de células T (TCR) avaliando cadeia  $\beta$  da região variável (V $\beta$ ) pode ser feita por citometria de fluxo ou por PCR, identificando sua curva de distribuição, oligo (patológica) ou policlonal (normal).<sup>5</sup> Assim, identificamos doenças nas quais o número de linfócitos é normal, mas a resposta celular é prejudicada por conta de restrição de sua especificidade, de sua capacidade de reconhecimento de diferentes antígenos.

A dosagem em sangue periférico da atividade enzimática de adenosina deaminase (ADA) e purino nucleosídeo fosforilase (PNP) pode auxiliar no diagnóstico de casos de imunodeficiência combinada grave (SCID). Esses defeitos, por sua vez, podem ser tratados com reposição enzimática até que seja possível realizar o tratamento definitivo com transplante de células-tronco hematopoiéticas. Um exame de fácil realização é a dosagem de ácido úrico, que se encontra extremamente baixa na deficiência de PNP, que atua na metabolização da purina. A dosagem de alfa fetoproteína encontra-se elevada em pacientes com ataxia-telangiectasia - portanto, um bom exame a ser utilizado diante dessa suspeita.<sup>7</sup>

Ensaio de citotoxicidade são úteis diante de suspeitas de defeitos em células NK, com infecções virais importantes, particularmente por papilomavírus humano (HPV) ou da família herpes. Podem ser realizados por meio da avaliação da liberação de Cromo<sup>51</sup> no sobrenadante a partir da célula-alvo lisada ou a expressão de CD107a na superfície da célula. Na realidade, o primeiro método avalia a citotoxicidade em si e o

segundo, a capacidade de degranulação. Em defeitos de perforina, por exemplo, há expressão normal de CD107a na superfície de NK, mas pouca eliminação de Cromo<sup>51</sup> no sobrenadante.<sup>5</sup>

Ensaio funcionais para avaliação de defeitos do eixo IFN $\gamma$ -IL-12, que causam suscetibilidade mendeliana a micobactérias, são realizados avaliando-se, *in vitro*, a produção de IL-12 após estímulo de células mononucleares periféricas com IFN $\gamma$ , assim como a produção de IFN $\gamma$  após estímulo de linfócitos com IL-12.<sup>5</sup>

Avaliação funcional de *toll-like receptors* (TLR), relevante apenas no caso de suscetibilidade restrita a um tipo de agente infeccioso - sugerindo uma deficiência da imunidade inata - é feita por meio do ensaio denominado *shedding* de CD62L. Mediante diversos estímulos específicos para diferentes TLR, avalia-se a quantidade de CD62L liberada por neutrófilos no sobrenadante. O aumento de CD62L identifica vias de sinalização íntegras.<sup>5</sup> A dosagem sérica de IFN $\gamma$  é útil na investigação de um grupo de doenças autoinflamatórias denominado interferonopatias.<sup>7,19</sup>

## Exames genéticos

Análise cromossômica por *microarray* é uma técnica bastante utilizada em genética, particularmente quando se está diante de um fenótipo sindrômico ou pouco específico para que se identifique um ou alguns genes suspeitos.<sup>20</sup> Esse exame identifica perdas e ganhos cromossômicos, número de cópias de variantes (CNV - *copy number variants*) em todo o genoma, deleções e duplicações com maior sensibilidade que o cariótipo. Tem a capacidade também para detectar um excesso de homozigose, sugerindo consanguinidade, por vezes restrita a uma determinada parte do código genético, o que auxilia no direcionamento à busca de mutações por sequenciamento de nova geração. O método é bastante utilizado para identificar deleção de 22q11, relacionado à síndrome de DiGeorge (aplasia ou hipoplasia tímica, cardiopatia congênita, hipoparatiroidismo associados).<sup>21</sup>

O sequenciamento genético pelo método de Sanger ainda é considerado o padrão ouro no diagnóstico de mutações.<sup>20,21</sup> No entanto, o sequenciamento de nova geração (NGS - *new generation sequencing*), adotado a partir de 2010, torna possível investigar muitos mais genes simultaneamente e com custo bem menor. O NGS é feito por meio de painéis de genes, escolhidos de acordo com o tipo de doença a investigar, pela avaliação completa do exoma (WES - *whole exome sequencing*), em que se sequencia apenas a parte do genoma que codifica proteínas (exons), ou ainda pela avaliação completa do genoma (WGS - *whole genome sequencing*). O WGS tem maior capacidade diagnóstica; no entanto, por conta do elevado custo e da dificuldade em manejar um grande número de informações, ainda não é utilizado na prática clínica. O sequenciamento por meio de painéis de genes é mais econômico; no entanto, pode não tornar possível o diagnóstico em muitos casos. O WES é uma opção intermediária em termos de custo e quantidade de dados a serem analisados e tem sido considerado o exame com melhor relação custo-benefício.<sup>22</sup> Independentemente do tipo de sequenciamento a ser realizado, é fundamental que seja feita boa caracterização clínica e imunológica do paciente, além de completo histórico familiar,

de modo a definir os principais genes suspeitos e possíveis formas de herança.<sup>23</sup>

O sequenciamento genético trouxe a possibilidade de comprovar muitos diagnósticos, descrever novos defeitos, propiciando, inclusive, melhor conhecimento acerca do funcionamento do sistema imune. Os exames genéticos fornecem o diagnóstico definitivo da maioria dos EII. Entretanto, trouxe também muitos desafios, de custo, de acesso e de interpretação, com a necessidade de aprimorar a análise dos dados obtidos e de comprovar a patogenicidade de algumas mutações de significado incerto até o presente momento.<sup>21,22</sup> Nesse último caso, ensaios funcionais, muitas vezes realizados por meio da citometria, são necessários para a comprovação de sua patogenicidade.<sup>18</sup>

## Conclusões

Uma listagem padrão de exames imunológicos deve ser evitada. É preciso otimizar a solicitação de exames tendo por base a caracterização clínica dos pacientes.

Há uma série de exames avançados de difícil acesso ou indisponíveis em nosso meio. Muitos diagnósticos no grupo dos EII são possíveis apenas com exames genéticos, nem sempre disponíveis. Apesar das vantagens de um diagnóstico preciso para o manejo dos pacientes, sua ausência jamais deve postergar a instituição de medidas terapêuticas que mantenham a vida e a saúde dos pacientes.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38:96-128.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40:24-64.
- Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20:582-90.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020;40:66-81.
- Rosenzweig SD, Kobrynski L, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiency disorders. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: inborn errors of immunity*. 2.ed. London: Elsevier Inc.; 2020.
- Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, Allende LM, Alsina L, Garcia-Morato MB, et al. Executive summary of the Consensus Document on the diagnosis and management of patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:3342-7.
- Chinen J, Paul ME, Shearer WT. Approach to the Evaluation of the Patient With Suspected Immunodeficiency. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM (eds.). *Clinical Immunology - Principles and Practice*. 5.ed. Elsevier; 2019. p.451-61.e1.
- Perez E, Bonilla FA, Orange JS, Ballou M. Specific antibody deficiency: controversies in diagnosis and management. *Front Immunol*. 2017;8:586.
- Sorensen RU, Leiva LE. Measurement of pneumococcal polysaccharide antibodies. *J Clin Immunol*. 2014;34:127-8.
- Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019;287:241-52.
- Borte S, von Döbeln U, Hammarstrom L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:48-54.
- Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res*. 2011;157:97-108.
- Zergham A, Acharya U. *Cyclic Neutropenia*. FL: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Agudelo-Florez P, Prando-Andrade CC, Lopez JA, Costa-Carvalho BT, Quezada A, Espinosa FJ, et al. Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:243-52.
- Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol*. 2020;40:576-91.
- Ma CS, Tangye SG. Flow cytometric-based analysis of defects in lymphocyte differentiation and function due to inborn errors of immunity. *Front Immunol*. 2019;10:2108.
- Kanegane H, Hoshino A, Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int*. 2018;67:43-54.
- Knight V. The utility of flow cytometry for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Int J Lab Hematol*. 2019;41:S63-72.
- Ramirez-Alejo N, Santos-Argumedo L. Innate defects of the IL-12/IFN-gamma axis in susceptibility to infections by mycobacteria and salmonella. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34:307-17.
- Chinn IK, Chan AY, Chen K, Chou J, Dorsey MJ, Hajjar J, et al. Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: A working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:46-69.
- Heimall JR, Hagin D, Hajjar J, Henrickson SE, Hernandez-Trujillo HS, Tan Y, et al. Use of genetic testing for primary immunodeficiency patients. *J Clin Immunol*. 2018;38:320-9.
- Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:957-69.
- Torgerson T. Genetics of primary immunodeficiencies. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: inborn errors of immunity*. 2.ed. London: Elsevier Inc.; 2020.