

## **Quando Pensar em Imunodeficiência Primária**

### **Pérsio Roxo-Junior**

Professor Assistente Doutor do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Responsável pelo Serviço de Imunologia e Alergia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Presidente do Departamento Científico de Alergia e Imunologia da Sociedade Brasileira de Pediatria

Infecções respiratórias e gastrointestinais são as principais causas de morbidade em crianças. Os principais fatores de risco para estas condições são os extremos de idade gestacional, baixo peso ao nascimento, condição socioeconômica desfavorável, etnia, número de irmãos, frequência à creche e tabagismo passivo<sup>1</sup>.

Infecções respiratórias recorrentes são condições muito frequentes na prática pediátrica em todos os níveis de atuação (primário, secundário e terciário), especialmente em lactentes e pré-escolares.

Lactentes e crianças podem apresentar número variável de infecções, a depender da idade. A criança pode apresentar, em média, de 4 a 8 infecções respiratórias por ano<sup>2,3</sup>. Este número pode ser ainda maior (10 a 12 infecções por ano) quando da presença de irmãos mais velhos no domicílio ou quando frequentam creches e pré-escolas<sup>4</sup>.

Aproximadamente 50% das crianças com infecções respiratórias recorrentes podem ser saudáveis (sem doenças de base); 30% têm algum tipo de alergia; 10% possuem patologias crônicas e os 10% restantes podem ter algum tipo de imunodeficiência<sup>5</sup>.

### **Imunodeficiências Primárias**

Imunodeficiências primárias (IDP) são defeitos de um ou mais componentes do sistema imunológico, sendo a maioria de caráter congênito e hereditário. Sua prevalência geral é de 1 caso para cada 2000 nascimentos, com predominância no sexo masculino e em populações com alta frequência de consangüinidade<sup>6</sup>.

No entanto, por existirem tantas IDP diferentes, este grupo de doenças como um todo passa a representar um problema de saúde importante, ocorrendo com frequência comparável à da leucemia e de linfomas e maior do que a fibrose cística.

O diagnóstico e o tratamento precoces destas doenças são essenciais para garantir a sobrevivência e prevenir sequelas. Além disso, a identificação do defeito genético responsável pela IDP torna possível o aconselhamento destas famílias e o diagnóstico pré-natal e do estado de portador do defeito.

As IDP são classificadas de acordo com o componente do sistema imunológico primariamente comprometido, sendo divididas em 8 grupos<sup>7</sup>:

1. Deficiências predominantemente de anticorpos;
2. Deficiências combinadas (de células T e B);
3. Outras imunodeficiências bem definidas;
4. Doenças de desregulação imunológica;
5. Defeitos congênitos de fagócitos;
6. Defeitos da imunidade inata;
7. Síndromes auto-inflamatórias;
8. Deficiências do sistema complemento.

As deficiências predominantemente de anticorpos são as mais frequentes (correspondendo a aproximadamente 50%), sendo a deficiência seletiva de IgA a doença de maior prevalência entre todas as IDP<sup>8</sup>.

O início dos sintomas usualmente ocorre nos primeiros meses de vida ou na infância, porém pode ocorrer mais tardiamente na vida adulta, como a imunodeficiência comum variável<sup>9</sup>.

Infecções são as manifestações clínicas mais frequentes, podendo ser recorrentes e de gravidade variável a depender do tipo de imunodeficiência.

Desta forma, os seguintes aspectos devem chamar a atenção do pediatra para a suspeita de IDP<sup>10</sup>:

- Infecções invasivas ou fatais;
- Infecções recorrentes ou prolongadas, associadas a retardo do crescimento pondero-estatural;
- Infecções causadas sempre pelos mesmos microorganismos ou por patógenos de baixa virulência;
- Infecções causadas por cepas provenientes de vacinas atenuadas;
- Resposta lenta e/ou inadequada à antibioticoterapia habitualmente utilizada;
- Elevados riscos de complicações e hospitalizações devidos às infecções.

As principais características dos principais grupos de IDP encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Principais características das IDP.

<b>Características</b>	<b>Deficiências celulares</b>	<b>Deficiências humorais</b>	<b>Deficiências de fagócitos</b>	<b>Deficiências do complemento</b>
Idade de Início	Precoce	5 a 12 meses ou final da infância	Precoce	Qualquer idade
Patógenos mais freqüentes	Micobactérias, <i>Pseudomonas</i> , CMV, EBV, vírus varicela zoster, enterovírus, <i>Candida</i> , <i>P.carinii</i>	<i>S.pneumoniae</i> ; <i>Hib</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Campylobacter</i> , enterovírus, <i>Giardia</i> , <i>Criptosporidium</i>	<i>S.aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Candida</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i>	<i>N.meningitidis</i> , <i>E.coli</i>
Órgãos mais afetados	Crescimento inadequado, diarréia, candidíase	Infecções sino-pulmonares, sintomas gastrointestinais,	Celulite, abscessos, adenite, periodontite,	Meningite, artrite, septicemia, infecções sinu-

	persistente	artrites, meningoencefalite	osteomielite	pulmonares
Características especiais	BCGite, tetania hipocalcêmica, Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro	Auto-imunidade, linfoma, timoma, paralisia pela vacina oral contra poliomielite	Retardo na queda do coto umbilical, dificuldade de cicatrização	Vasculites, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, glomerulonefrite, angioedema

Adaptado de Woroniecka & Ballow, 2000<sup>11</sup>.

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b; CMV: citomegalovirus; EBV: vírus Epstein-Barr.

Conforme pode ser observado, a idade de início, os órgãos mais afetados pelas infecções, os microrganismos mais frequentemente envolvidos e as comorbidades associadas podem sugerir o tipo de IDP.

Crianças com deficiências predominantemente de anticorpos geralmente se apresentam com infecções respiratórias recorrentes causadas por bactérias encapsuladas extracelulares (especialmente *S. pneumoniae*), embora infecções gastrintestinais (geralmente causadas por *Giardia lamblia*) acometam mais de 25% destes pacientes<sup>12</sup>. Autoimunidade, neoplasias, bronquiectasias e doença inflamatória crônica intestinal são complicações frequentes nas formas graves<sup>11</sup>.

Deficiências da imunidade celular (células T) predispõem a infecções graves e precoces causadas por patógenos de replicação intracelular, como vírus, protozoários, fungos, micobactérias (típicas e atípicas) e salmonelas<sup>13</sup>. Reações graves à vacina BCG são ocorrências frequentes em neonatos.

Deficiências envolvendo células fagocitárias (especialmente polimorfonucleares) predispõem a infecções recorrentes envolvendo barreiras mecânicas de proteção, como infecções cutâneas, abscessos, infecções respiratórias, neurológicas e do sistema retículo-endotelial, geralmente causadas por estafilococos, bactérias gram-negativas (especialmente *E. coli* ou *Serratia marcescens*) e fungos (especialmente *Aspergillus sp* e *Candida sp*)<sup>10</sup>.

Dificuldade de cicatrização e retardo da queda do coto umbilical (acima de 30 dias) são importantes sinais de alerta em neonatos.

As deficiências dos componentes terminais do sistema complemento predisõem a infecções graves causadas por neissérias (especialmente meningococos), como meningites, artrites e quadros sépticos. Deficiências do componente central do complemento (C3) predisõem a infecções bacterianas piogênicas<sup>8</sup>. Desta forma, recomenda-se que pacientes com deficiências do complemento devam ser vacinados contra patógenos encapsulados.

Embora infecções recorrentes sejam as manifestações mais frequentes, outras condições também podem estar associadas às IDP, inclusive antecedendo o surgimento das infecções. As manifestações não infecciosas mais frequentemente associadas às IDP são<sup>10</sup>:

1. Alergia: asma de difícil controle, eczema atópico, urticária crônica;
2. Gastrintestinais: diarreia crônica não infecciosa, enteropatia autoimune, doença inflamatória crônica intestinal, doença celíaca;
3. Hematológicas: hemorragias (por plaquetopenia com microplaquetas), citopenias autoimunes (anemia, plaquetopenia e neutropenia);
4. Neoplasias;
5. Reumatológicas: doenças mediadas por imunocomplexos;
6. Endocrinopatias: tireoidopatias, hipoparatiroidismo, diabetes melito tipo I;
7. Angioedema não alérgico (não acompanhado de urticária).

A história clínica de um paciente com suspeita de IDP deve ser detalhada, incluindo informações sobre os episódios infecciosos (frequência, gravidade, local, duração, etiologia provável, resposta à terapêutica, complicações); antecedentes mórbidos; calendário vacinal e reações às vacinas atenuadas; história de transfusões anteriores. A identificação do agente infeccioso pode ser útil para direcionar a investigação laboratorial para determinado componente do sistema imunológico<sup>9,10,14</sup>.

No tocante à história familiar, o pediatra deve estar atento para a presença de infecções recorrentes, morte por infecções graves, neoplasias ou autoimunidade em outras crianças, consanguinidade parental, abortamento espontâneo de causa desconhecida na história materna e reações vacinais

graves e/fatais em irmãos ou outras crianças<sup>15</sup>. A presença de consanguinidade aumenta a possibilidade de doenças com padrão de herança autossômico recessivo, como é o caso de algumas deficiências combinadas graves e algumas formas genéticas de doença granulomatosa crônica<sup>9</sup>.

O exame físico deve ser completo e cuidadoso. É importante ressaltar que ausência de alterações no exame físico não descarta a presença de IDP. Comprometimento do desenvolvimento pondero-estatural pode estar presente e ser consequente às infecções recorrentes ou crônicas e em, alguns casos, sugerir doenças específicas. A palpação dos linfonodos é fundamental. Pacientes com síndrome de DiGeorge completa, imunodeficiências combinadas graves ou agamaglobulinemia ligada ao X geralmente não têm gânglios palpáveis e as tonsilas palatinas são hipodesenvolvidas ou ausentes. Por outro lado, aumento importante do tecido linfoide, como adenomegalias e hepatoesplenomegalia são frequentemente encontradas em pacientes com AIDS, doença granulomatosa crônica e imunodeficiência comum variável, por serem imunodeficiências que se apresentam com quadros hiperinflamatórios. Alterações cutâneas são frequentes em algumas IDP. Neonatos com imunodeficiência combinada grave frequentemente apresentam dermatites e exantema generalizado; eczema e petéquias estão presentes na síndrome de Wiskott-Aldrich; eczema crônico pruriginoso (semelhante ao encontrado na dermatite atópica) faz parte do quadro clínico da síndrome de hiper IgE; úlceras orais e gengivoestomatites sugerem defeitos quantitativos ou qualitativos de fagócitos; presença de telangiectasias em uma criança com distúrbios do equilíbrio sugere síndrome da ataxia-telangiectasia, enquanto albinismo óculo-cutâneo parcial e nistagmo são manifestações da síndrome de Chédiak-Higashi.

Artrites ou quadros semelhantes à dermatomiosite associados a infecções de repetição podem ocorrer em pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X. Dismorfismo facial como baixa implantação de orelhas, micrognatia, hipertelorismo, úvula bífida e prega ocular antimongolóide, associadas à cardiopatia congênita cono-truncal são característicos da síndrome de DiGeorge<sup>9,10</sup>.

Em crianças as IDP mais graves (especialmente imunodeficiências combinadas graves ou SCIDs) se manifestam muito precocemente (nos primeiros meses de

vida), sendo consideradas emergências pediátricas. Sua apresentação clínica mais marcante é a elevada suscetibilidade para infecções e reações graves à vacina BCG. Porém podem se apresentar, também, com autoimunidade, hiperinflamação, cardiopatia congênita, entre outras manifestações.

Com relação à avaliação laboratorial, recomenda-se que a solicitação de exames complementares esteja fundamentada na história e exame físico detalhados, devendo estar de acordo com a suspeita diagnóstica.

A avaliação laboratorial inicial deve incluir um número mínimo de exames, que apresentem alta sensibilidade, ampla disponibilidade, sejam de fácil realização e baixo custo. Os resultados devem sempre ser comparados aos valores de normalidade estabelecidos para a faixa etária do paciente em questão e os ensaios funcionais que utilizam células devem ser realizados simultaneamente com células obtidas de controles normais<sup>9</sup>.

Uma proposta de triagem inicial para investigação de IDP é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Avaliação laboratorial inicial para IDP.

- Hemograma com diferencial de leucócitos;
- Dosagem de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE);
- Radiograma de cavum e tórax; \*
- Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia (PPD e varidases);
- Teste de redução do NBT; \*\*
- Complemento hemolítico total (CH50);
- Sorologia para HIV. \*\*\*

Adaptado de Roxo-Junior, 2009<sup>10</sup>.

\* Verificar presença de tonsila faríngea e timo.

\*\* Frente a abscessos ou furúnculos de repetição.

\*\*\* Importante para todos os pacientes com infecções recorrentes.

Caso a investigação inicial para IDP seja normal, outras causas de infecções tenham sido afastadas e os pacientes persistam apresentando infecções recorrentes recomenda-se que os mesmos devam ser encaminhados imediatamente para centros especializados em diagnóstico e tratamento de

IDP, para que seja realizada investigação imunológica avançada e, caso diagnosticado alguma IDP, o tratamento específico seja prontamente iniciado<sup>16</sup>.

### Referências bibliográficas

1. Duijts L, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA. Prolonged and Exclusive Breastfeeding Reduces the Risk of Infectious Diseases in Infancy. *Pediatrics*. 2010; 126: e18-e25.
2. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V, MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(6):505-12.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Substance Abuse. Tobacco's toll: implications for the pediatrician. *Pediatrics* 2001; 107: 794-8.
4. Monto AS. Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents and interventions. *American Journal of Medicine*. 1995; 99:S24.
5. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm ER, editor. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th Ed. Philadelphia: Saunders; 1996. P. 201-49.
6. Notarangelo, LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (suppl 2): S 182-94.
7. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies: Primary immunodeficiencies: 2009 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1161-78.
8. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Chinen J, Frank MM, Kobrynski LJ et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94 (5 Suppl 1): S1-63.
9. Ferriani VPL, Grumach AS, Roxo-Junior P. Imunodeficiências Primárias. In: Voltarelli JC, Donadi EA, De Carvalho IF, Arruda LK, Louzada Júnior P, Sarti W. *Imunologia Clínica na Prática Médica*, 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2008. P. 101-40.
10. Roxo-Junior P. Primary immunodeficiency disease. Relevant aspects for pneumologists. *J Bras Pneumol* 2009; 35 (10): 1008-1017.

11. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin N Amer* 2000; 47: 1211-24.
12. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S et al. Primary B cells immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:199-227.
13. 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.
14. Roxo-Junior P, Ferreira RA. Protocolo Clínico e de Regulação para Crianças com Infecções Recorrentes. In: Santos JS, Pereira GA, Bliacheriene AC, Foster AC. *Protocolos Clínicos e de Regulação: Acesso à Rede de Saúde*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. P. 1275-1283.
15. Roxo-Junior P, Silva J, Andrea M, Oliveira L, Ramalho F, Bezerra T et al. A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe combined immunodeficiency. *Italian J Pediatr* 2013; 39: 54-58.
16. Roxo-Junior P, Simão HML. Infecções de repetição em pacientes com imunodeficiências primárias. In: Campos Junior D, Burns DAR, Lopez FA. *Tratado de Pediatria*. 3ª ed. Barueri: Manole, 2014. P. 681-83.