

IMPRESA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

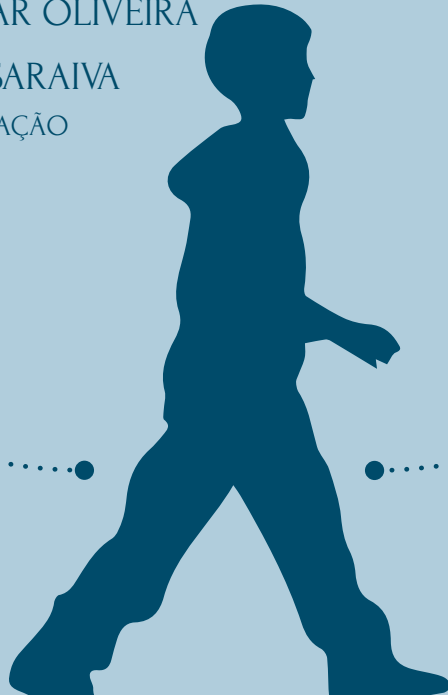
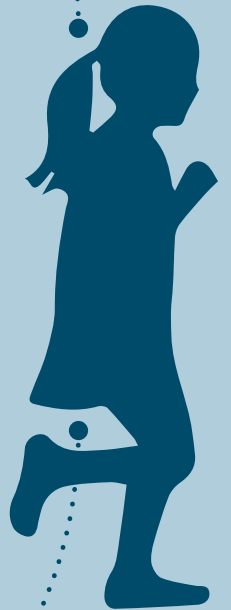
VOL. II

LIÇÕES DE
PEDIATRIA

GUIOMAR OLIVEIRA

JORGE SARAIVA

COORDENAÇÃO



**Capítulo 44.
Imunodeficiências Primárias –
quando suspeitar?**

44

Sónia Lemos

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1300-0_44

Página deixada propositamente em branco

44.1 CONTEXTO

As imunodeficiências primárias (IDP) são um grupo de doenças que resulta de defeitos genéticos que afetam o desenvolvimento e/ou a função de componentes do sistema imunológico. A maioria é monogénica, herdada de forma autossómica recessiva, autossómica dominante ou recessiva ligada ao cromossoma X. Inicialmente apontadas como raras, nas últimas décadas o número identificado tem vindo a aumentar. A primeira IDP foi identificada há cerca de 60 anos e hoje estão descritas aproximadamente 200 formas diferentes. Embora a maioria seja rara, em conjunto afeta um em cada 2.000 nados vivos, variando entre 1/500 na deficiência seletiva de imunoglobulina (Ig)A (a IDP mais frequente mas muitas vezes assintomática) a 1/50.000 para as imunodeficiências combinadas graves ou *Severe Combined Immunodeficiency* (SCID).

44.2 DESCRIÇÃO DO TEMA

Atualmente as IDP estão divididas em oito grupos de acordo com o(s) componente(s) do sistema imunológico afetado(s):

1. Imunodeficiências combinadas de linfócitos B e linfócitos T.
2. Deficiências de anticorpo.
3. Imunodesregulação.
4. Deficiências do complemento.
5. Deficiências da imunidade inata.
6. Deficiência de fagócitos.
7. Síndromes bem definidas com imunodeficiência.
8. Síndromes auto inflamatórias.

A figura 1 ilustra a distribuição e frequência dos diferentes grupos de IDP. O mais frequente é o grupo das deficiências de anticorpos, que compreende aproximadamente metade dos casos.

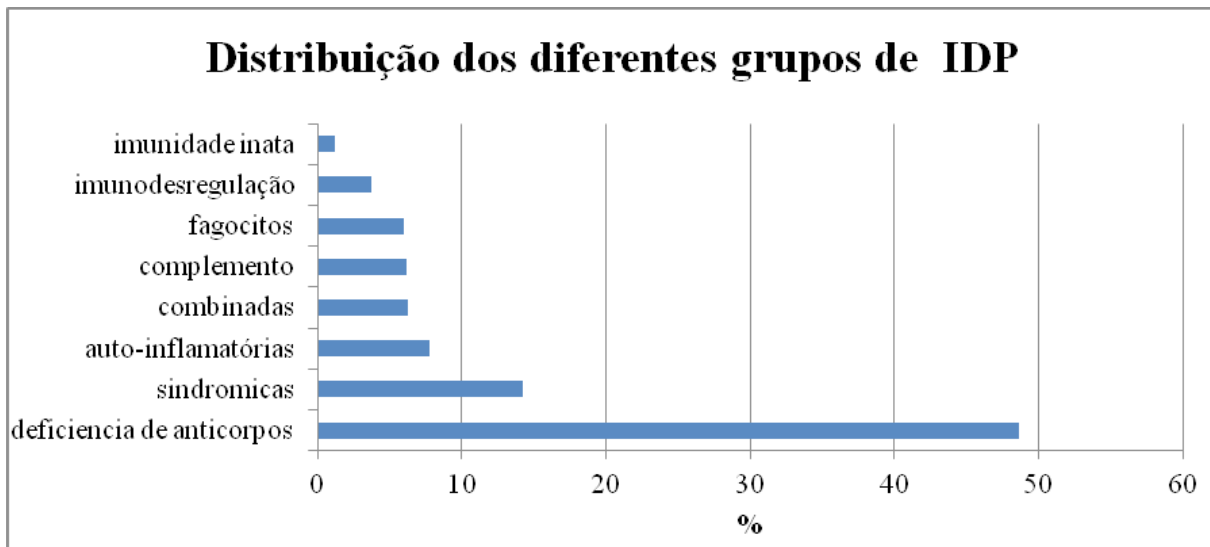


Figura 1. Distribuição e frequência das IDP por oito grupos. *European Society for Immunodeficiencies registry 2010.*

Embora haja padrões clínicos mais específicos de cada grupo de IDP, a apresentação clínica é muito variável e ocorre grande sobreposição entre eles. Por exemplo: infeções de pele, abscessos profundos ou adenites por *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* sp, *Candida* e *Aspergillus* são as apresentações mais comuns das deficiências de fagócitos. Já as infeções respiratórias altas de repetição por bactérias capsuladas com início depois dos seis meses são características do grupo das IDP com deficiência de anticorpos.

As IDP causam grande morbidade e algumas, como os SCIDs, evoluem inexoravelmente para a morte no primeiro ano de vida se não tratadas rapidamente com transplante de células hematopoiéticas pluripotenciais de medula óssea ou de cordão umbilical. O diagnóstico precoce de IDP é por isso essencial.

A grande etapa para o diagnóstico de uma IDP, não é tanto reconhecer os padrões clínicos característicos de cada grupo, mas antes, conhecer sinais que devem alertar para a possibilidade de estarmos na presença de uma criança com IDP.

A grande maioria dos pacientes com IDP tem infeções graves ou de repetição, contudo estes não são os únicos sinais que devem sugerir a investigação de IDP.

Deve suspeitar-se de IDP na criança ou adolescente que apresente:

1. Suscetibilidade a infeções.
2. Fenómenos autoimunes.
3. Reações alérgicas graves.
4. Reações inflamatórias exageradas.
5. Neoplasias hematológicas (leucemias e linfomas).

1-Manifestações clínicas	a. Infeção que se enquadre no anagrama PeRIGOS (ver à frente) b. Má progressão ponderal/diarreia persistente c. Diabetes mellitus tipo 1 ou outra doença autoimune e/ou inflamatória no primeiro ano de vida d. Quadro de sepsis na ausência de infeção bacteriana e. Cardiopatias congénitas associadas a hipocalcémia f. Neoplasias hematológicas em crianças pequenas g. Atraso na queda do cordão umbilical (além de catorze dias)
2-História familiar	h. Familiares com IDP confirmada ou suspeita i. Presença de consanguinidade
3-Exame objetivo	j. Tamanho de órgãos linfoides k. Manifestações dermatológicas l. Dismorfismos faciais e microcefalia m. Manifestações orais/dentárias
4-Exames complementares	n. Ausência de sombra tímica na radiografia do tórax o. Linfopenia ou outra citopenia persistentes p. Leucocitose persistente

Quadro 1: Sinais de alerta para IDP.

Conhecer os **sinais de alerta** de IDP é essencial para salvar vidas e/ou reduzir a morbidade. Em 1993 foram publicados pela primeira vez os dez sinais de alerta para IDP. Desde então o número de IDP expandiu-se imenso e com ele o espectro de manifestações clínicas. Apesar disso, evidências recentes demonstram que com base nestes dez sinais, um em cada cinco doentes com IDP não seria diagnosticado, sendo agora estes dez sinais considerados uma “reliquia do passado”.

Encontram-se sinais de alerta de IDP na história médica, na história familiar, no exame físico e em exames complementares de diagnóstico tão simples como um hemograma e uma radiografia do tórax (quadro 1).

44.2.1 Manifestações clínicas

a) Infecção que se enquadre no anagrama **PeRIGOS**

Grande suscetibilidade a infecções é a característica mais reconhecida das IDP. Numa criança/adolescente com infecções frequentes, uma pista para a causa das infecções é o número de locais afetados. Infecções repetidas no mesmo local (*i.e.* pneumonias frequentes) sugerem um problema de órgão (anatômico, estrutural...como a fibrose quística) enquanto infecções em diversos locais (pneumonias e otites frequentes) são mais sugestivas de um processo mais sistémico como a IDP.

O anagrama **PeRIGOS** reúne as características das infecções que devem alertar para IDP:

Pe - Persistente;

R - Recorrente;

I – Imunização (vacinas);

G – Grave;

O – Oportunista;

S – Sequelas.

Persistente

qualquer infecção cuja evolução não é a esperada (*i.e.* bronquiolite a VSR) ou que persiste apesar de tratamento adequado.

Recorrente

infecção que após remissão, reaparece.

Imunização

neste caso existem duas situações:

- i) **infecção após vacina viva atenuada** - em imunocompetentes, os agentes das vacinas vivas atenuadas não proliferam ao ponto de causar doença. Quando tal acontece, significa que existe uma grande fragilidade do sistema imunológico. Exemplos são a BCGite disseminada após vacina do BCG, o sarampo após a vacina do sarampo, a poliomielite ou a gastroenterite grave, após a vacina oral para a poliomielite ou rotavírus, respetivamente;
- ii) **falência vacinal com vacinas inativadas** - nestes casos o recetor da vacina não se infeta com o agente vacinal, porque este é inativado, mas a infecção decorre do encontro com o microrganismo no meio ambiente. O doente foi incapaz de produzir anticorpos, o que também significa a existência de uma falha no sistema imunológico. Um exemplo é a pneumonia pneumocócica com um serotipo vacinal em criança/adolescente que completou o esquema vacinal da vacina conjugada antipneumocócica (Prevenar^R).

Grave

Uma única infeção mas **grave** é também um sinal de alerta de IDP.

Oportunista:

Microrganismos oportunistas são microrganismos muito pouco virulentos e como tal incapazes de causar doença em imunocompetentes. Uma infeção por um microrganismo oportunista é sempre um sinal de alerta para IDP. Exemplos são as infeções por *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Burkholderia cepacia* ou infeções invasivas por *Cândida*. Neste caso, esperar por segunda infeção para considerar IDP pode ser fatal.

Sequelas

Infeções que deixem lesões (*i.e.* bronquiectasias, pneumatoceles) na ausência de um problema estrutural ou anatómico, devem também sugerir uma IDP.

b) Má progressão ponderal/diarreia persistente

Diarreia crónica grave, intratável, associada a má progressão ponderal é um sinal de alerta de IDP. A diarreia pode ser de causa infecciosa, auto-imune ou inflamatória. Nos primeiros três a quatro meses de vida, é uma manifestação comum de dois tipos de imunodeficiências muito graves: os **SCIDs** e a **IPEX** (imunodesregulação, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao cromossoma **X**). O transplante de células hematopoiéticas pluripotenciais é o único tratamento. Na sua ausência as crianças morrem antes do primeiro ano de vida.

c) Diabetes *mellitus* tipo 1 ou outra doença autoimune e/ou inflamatória

Autoimunidade é uma característica precoce de IDP com imunodesregulação. O IPEX é um exemplo. É caracterizado pela tríade de enteropatia (diarreia), diabetes *mellitus* tipo I e eczema grave tipicamente em doentes do sexo masculino nos primeiros meses de vida. Neste caso, anticorpos antienterócitos causam a enteropatia autoimune responsável pela característica diarreia aquosa grave. Anticorpos anti células de ilhéus pancreáticos ou anti insulina causam diabetes *mellitus* tipo I. Apesar de alguns doentes também apresentarem infeções graves, as manifestações autoimunes predominam. O IPEX é fatal se não for reconhecido.

d) Quadro de sépsis na ausência de infeção bacteriana

Sépsis é tipicamente causada por bactérias, fungos ou vírus. Quadro de sépsis sem identificação de infeção bacteriana é um sinal de alerta para IDP. Exemplo de IDP que se apresenta com quadro de “*sepsis-like*” é a linfocitose hemafagocítica familiar.

e) Cardiopatias congénitas associadas a hipocalcémia

Cardiopatias congénitas (especialmente anomalias conotruncais) se associadas a hipocalcémia sugerem síndrome de microdeleção no braço longo do cromossoma 22 (22q11.2). A tríade clássica que o caracteriza é: anomalias cardíacas conotruncais, hipoplasia tímica e hipocalcémia (resultante da hipoplasia das paratiroides). A hipoplasia tímica causa defeitos nos linfócitos T de gravidade variável, 1% dos doentes tem ausência

completa do timo e imunodeficiência muito grave, os restantes têm imunodeficiência de menor gravidade.

f) Neoplasias hematológicas em crianças pequenas

Neoplasia hematológica (NH) deve evocar uma IDP se: idade inferior à esperada particularmente em caso de linfoma de *Hodgkin* e leucemia linfoblástica aguda de células T, presença de neoplasias simultâneas ou sequenciais ou NH associada a infecção pelo vírus *Epstein Barr*.

44.2.2 História familiar

Familiar com IDP (confirmada ou possível)

Sendo doenças genéticas, a maioria das vezes a criança com IDP tem ou teve um familiar com IDP pelo que a presença ou suspeita de IDP num familiar é considerado um dos sinais de alerta mais relevante e que mais se correlaciona com a presença de IDP.

44.2.3 Exame objetivo

j) Tamanho de órgãos linfoides

Quer a ausência quer o aumento excessivo de órgãos linfoides devem ser sinais de alerta. A ausência de amígdalas ou adenoides, ocorre na agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X, uma IDP em que não há linfócitos B. A hipertrofia persistente dos gânglios é observada em IDP em que há defeitos da apoptose como no síndrome linfoproliferativo autoimune (ALPS).

k) Manifestações dermatológicas

Estão presentes em 40% a 70% dos doentes com IDP.

Telangiectasias oculo-cutâneas devem fazer suspeitar de ataxia telangiectasia.

Albinismo oculo-cutâneo parcial ou total é sugestivo de síndrome de *Chediaki Higashi* ou síndrome de *Griscelli*.

Eritrodermia (rubor difuso da pele que afeta mais de 90% da superfície corporal) imediatamente após o nascimento associada a alopecia grave e má progressão estaturo ponderal, é imediatamente sugestiva de síndrome de *Omenn*, um tipo de SCID.

Eczema generalizado e resistente ao tratamento em crianças pequenas associado a elevados níveis de IgE total e IgEs específicas são sinais de alerta para síndrome de híper IgE e síndrome de *Wiskott Aldrich*.

Displasia da pele, unhas ou cabelo, surtem na disqueratose congénita, deficiência de NEMO. Além da suscetibilidade a infeções, estes doentes apresentam alterações de estruturas ectodérmicas como a pele, cabelo e dentes. Na deficiência de NEMO os doentes têm pele seca e escamosa, cabelo fino e escasso, ausência de glândulas sudoríparas e dentes cónicos (semelhantes a dentes de tubarão). Na disqueratose congénita, apresentam unhas dismórficas, alterações da coloração da pele (aspeto reticulado) e leucoplaquia (placas brancas na língua).

i) Dismorfismos faciais e microcefalia

A associação de dismorfismos faciais (*i.e.* fâcies em bico de pássaro), microcefalia e infeções recorrentes deve evocar uma IDP (síndrome de *Nijmegen Breakage* e Défice de ADN ligase IV).

m) Manifestações orais e dentárias

Leucoplaquia, úlceras aftosas recorrentes, dentes cónicos, ausência de queda de dentição

de leite, associados a infeções, ocorrem em IDP como na disqueratose congénita, neutropenias, deficiência de NEMO, síndrome de Hiper-IgE, respetivamente.

44.2.4 Exames complementares de diagnóstico

A ausência de sombra tímica na radiografia do tórax é um sinal de alerta para IDP. Os lactentes apresentam timos tipicamente volumosos. Timos ausentes devem evocar sempre um SCID.

Linfopenia (<3000 /ml) no primeiro trimestre de vida, é também um sinal de alerta de IDP e até prova em contrário um SCID.

Neutropenia (<1500 ml) persistente sugere neutropenia congénita.

Leucocitose persistente associada a queda tardia do cordão umbilical é característica das deficiências de adesão de leucócitos (LAD).

44.3 FACTOS A RETER

O diagnóstico precoce de IDP é essencial.

O tratamento precoce evita o curso por vezes fatal e melhora a qualidade de vida.

O diagnóstico precoce de IDP também é muito importante para aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

Estas crianças devem ser estudadas e seguidas por equipas especializadas nestas patologias.

Leitura complementar

Cant A, Battersby A. "When to think of immunodeficiency?"

Adv Exp Med Biol. 2013;764:167-77.

OSullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;12(6):588-94.

Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. Pediatrics. 2011 May;127(5):810-6.

Lehman H. Skin manifestations of primary immune deficiency. Clin Rev Allergy Immunol. 2014 Apr;46(2):112-9.

Szczawinska-Poplonyk A1, Gerreth K, Breborowicz A, Borysewicz-Lewicka M.

Oral manifestations of primary immune deficiencies in children. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009 Sep;108(3):e9-20.