

Bial

Imunodeficiências primárias

[DA SUSPEITA CLÍNICA
AO TRATAMENTO]

Bial

Imunodeficiências primárias

[DA SUSPEITA CLÍNICA
AO TRATAMENTO]

[AUTORES]

*Teresa Vieira
Ana Leblanc
Natacha Santos
José Torres Costa*

Serviço de Imunoalergologia,
Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto



[ficha técnica]

[AUTORES] Teresa Vieira, Ana Leblanc, Natacha Santos, José Torres Costa

ILUSTRAÇÃO CIENTÍFICA | Fernando Vilhena de Mendonça

[EDIÇÃO] xxxxxxxxxxxxxxxx

DIREÇÃO DE ARTE | Maria João Coelho

GESTÃO DE PROJETO | Isa Silva

DESIGN GRÁFICO | Maria João Coelho

PAGINAÇÃO | Nuno Silva

REVISÃO | Maria do Céu Lopes

IMPRESSÃO E ACABAMENTOS | xxxxxxxxxxxxxxxx

EXEMPLARES | 0000 exemplares

1ª EDIÇÃO | 2012

DEPÓSITO LEGAL | xxxxxxxxxxxxxxxx

ISBN | 000-000-00000-0-0

[Índice]

[02]	PREFÁCIO	
[07]	01 [DEFINIÇÃO E CONSIDERAÇÕES GERAIS]	
[09]	02 [EPIDEMIOLOGIA]	
[13]	03 [ETIOPATOGENIA]	
	3.1. Imunidade inata ou natural	14
	3.2. Imunidade adaptativa ou adquirida.....	22
[33]	04 [CLASSIFICAÇÃO]	
[37]	05 [DIAGNÓSTICO]	
	5.1. Manifestações clínicas	37
	5.2. Diagnósticos diferenciais.....	43
	5.3. Principais fenótipos clínicos	45
	5.3.1. Imunodeficiências de anticorpos	45
	5.3.2. Imunodeficiências de células T/combinadas.....	52
	5.3.3. Imunodeficiências dos fagócitos.....	58
	5.3.4. Imunodeficiências do complemento	61
	5.3.5. Deficiências do eixo IFN- γ /IL-12.....	63
	5.3.6. Deficiências dos <i>toll-like receptors</i> (TLR).....	64
	5.3.7. Outras síndromes bem caracterizadas.....	64
	5.4. Exames complementares de diagnóstico	68
[75]	06 [TRATAMENTO]	
	6.1. Substituição com gamaglobulina	75
	6.2. Tratamento precoce e adequado das infeções.....	79
	6.3. Profilaxia antibiótica.....	80
	6.4. Vacinação	80
	6.5. Terapia génica	81
	6.6. Transplante de medula óssea	82
	6.7. Outros tratamentos e abordagem multidisciplinar	82
[87]	07 [PROTOCOLO DE ATUAÇÃO NA SUSPEITA DE IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA]	
[91]	08 [CASOS CLÍNICOS]	
[107]	09 [BIBLIOGRAFIA]	

[Prefácio]

As Imunodeficiências Primárias (IDP) correspondem a um conjunto de entidades clínicas que têm como traço comum o facto de serem de transmissão genética e de se expressarem por uma maior suscetibilidade a infeções, podendo também ocorrer uma maior incidência de doenças autoimunes e neoplásicas.

Desde o reconhecimento em 1952, por Bruton, da agamaglobulinemia ligada ao X como a primeira IDP, muitos outros defeitos genéticos e síndromes clínicas têm vindo a ser caracterizados. Atualmente, as IDP correspondem a mais de 150 entidades nosológicas, tendo este número uma tendência de crescimento à medida que o conhecimento sobre o funcionamento e desenvolvimento do sistema imunológico vai aumentando.

A forma de transmissão da maioria das IDP segue um padrão monogénico de hereditariedade mendeliana, o que facilita o seu reconhecimento. No entanto, noutros casos menos frequentes, a transmissão hereditária é poligénica, tornando a sua identificação mais complexa.

Com a exceção da IDP mais comum, o défice de IgA, as restantes imunodeficiências apresentam uma prevalência global estimada em um caso por cada 10.000 nascimentos. Esta estimativa, ainda que seja um referencial útil para análise, perde o seu significado, pois a sua frequência na população difere entre as várias IDP, e depende de fatores como a consanguinidade e a quebra da diversidade genética encontrada em regiões remotas de baixa densidade populacional, situações em que as prevalências encontradas podem ser superiores às habitualmente descritas.

A expressão clínica das IDP é também variável, refletindo a interação de fatores genéticos e ambientais os quais contribuem para a sua diversidade fenotípica. Habitualmente, os quadros clínicos são de grande gravidade, com a exceção, uma vez mais, do défice de IgA, tanto pela elevada taxa de mortalidade nos primeiros meses de vida, como pelas morbilidades com que se complicam no seu processo evolutivo.

Tal como para outras patologias, um diagnóstico precoce de IDP permite reconhecer a doença antes de se instalarem complicações, contribuindo assim para a redução e controlo das comorbilidades.

Com o objetivo de avaliar o peso das IDP na Europa, a European Society for Immunodeficiencies (ESID) desenvolveu uma plataforma na internet que funciona como um repositório de informação e sistema de registo de doentes para ser utilizado tanto por clínicos, como por investigadores na área das IDP. Segundo os dados disponíveis, encontravam-se reportadas até abril de 2012, neste sistema de registo eletrónico, 15.781 IDP de 91 centros europeus. No referido registo, Portugal encontra-se a meio da tabela com 28 notificações, todas elas oriundas da região Norte do país. Na comparação destes resultados é evidente a grande divergência nas taxas de notificação entre os países europeus registados (4.652 da França e 2 da Lituânia), que pode ter como explicação, tanto o carácter “voluntário” da notificação, como a necessidade de certificação da IDP, a qual, por imperativos de rigor, dificulta a “espontaneidade” da participação.

A gravidade clínica das IDP e os custos do tratamento, tanto da deficiência em si (transplante de medula ou reposição de gama-globulina), como das suas complicações, fazem com que o conhecimento do seu impacto na população portuguesa seja uma condição indispensável, tanto para o cálculo dos recursos, como para uma prevenção e aconselhamento genético adequados.

Em Portugal, foi constituído em 1998 o Grupo de Registo Português de Imunodeficiências Primárias (REPORID), que tem como objetivos promover a troca de informação e experiência, e dar apoio a profissionais de saúde dedicados às IDP, bem como aos doentes e seus familiares, e ainda incentivar o registo das IDP em Portugal. No entanto, até ao momento não existem dados oficiais nacionais, nem uma rede de referência está adequadamente implantada. Elementos como: taxas de incidência ou prevalência, globais ou por entidade, frequência de consangui-

nidade, estudo genético, número de doentes sob reposição com gamaglobulina, número de transplantes de medula, são dados muito importantes e imprescindíveis para o conhecimento real de um grupo de patologias cuja gravidade se reconhece, mas cujo peso na nossa sociedade é ainda desconhecido.

Com esta monografia pretende-se alertar os clínicos, em particular os dos Cuidados de Saúde Primários, para a necessidade e importância de um trabalho em equipa no sentido do reconhecimento e diagnóstico precoce das IDP. Assim, para além de uma revisão sobre a epidemiologia, classificação, etiopatogenia e tratamento das IDP, incluímos um capítulo sobre os sinais de alerta de IDP e também um capítulo em que são discutidos, a título de exemplo, alguns casos clínicos nos quais foi colocada a IDP como um dos diagnósticos diferenciais, e como se estabeleceu a sua investigação diagnóstica.

Esperamos assim que esta monografia possa ser útil, tanto como instrumento de sensibilização da importância das IDP, como de auxílio aos clínicos na sua prática clínica diária.

José Castela Torres da Costa

01

[DEFINIÇÃO E CONSIDERAÇÕES GERAIS]

1.

Definição e Considerações Gerais

Definem-se Imunodeficiências Primárias (IDP) como um conjunto de deficiências congênitas que afetam o desenvolvimento e/ou função do sistema imune, em geral como consequência de defeitos genéticos. Este(s) defeito(s) pode(m) afetar um ou mais componentes do sistema imune.

Nas últimas décadas, tem sido descoberto e caracterizado um grande número de alterações genéticas subjacentes às IDP. Em cerca de 75% dos casos, o diagnóstico pode ser efetuado com comprovação molecular.

Estas patologias são, na sua maioria, hereditárias e monogénicas, ou seja, com padrão de transmissão mendeliano simples, embora haja casos com alguma variabilidade fenotípica, representando interações entre alterações genéticas, fatores ambientais e características do próprio indivíduo.

As IDP traduzem-se clinicamente numa maior suscetibilidade às infeções, frequentemente por agentes oportunistas, com episódios recorrentes, graves e de difícil tratamento, pelo que o diagnóstico de IDP deve sempre ser considerado em qualquer indivíduo com estas características. Estas infeções surgem habitualmente no período pós-natal/infância, podendo ser fatais na ausência de um diagnóstico precoce. No entanto, a sua expressão clínica pode, por vezes, ser ligeira, efetuando-se o diagnóstico apenas na idade adulta. É disto exemplo a Imunodeficiência Comum Variável (IDCV), cujo diagnóstico apresenta um pico de incidência entre a 2ª e a 3ª décadas de vida.

O diagnóstico precoce e a identificação destes doentes trazem claras vantagens para o prognóstico da imunodeficiência, permitindo tratamento profilático e específico que mantenha a doença “controlada” e evite ou retarde o surgimento de complicações. Salientamos também a importância da pesquisa das alterações genéticas, pela possibilidade do diagnóstico definitivo da doença, mas essencialmente pelos grandes benefícios no aconselhamento genético futuro. O conhecimento das probabilidades de transmissão da doença e a possibilidade de seleção de embriões permitem esclarecer, tranquilizar e apoiar o doente e a sua família na tomada de decisões.

02

[EPIDEMIOLOGIA]

2.

Epidemiologia

Apesar da incidência mundial das IDP ter aumentado, e de novas formas terem sido descobertas nos últimos anos, devido aos avanços no diagnóstico e na caracterização genética, o seu reconhecimento ainda é limitado, muito provavelmente porque são patologias pouco frequentes e consequentemente pouco lembradas.

No entanto, apesar de serem patologias raras, são bastante numerosas e diversificadas. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde define mais de 150 tipos diferentes de IDP.

A sua prevalência é dependente do tipo de imunodeficiência, e é variável na população geral e em diferentes países e grupos populacionais. Vários fatores, como a raça, o sexo, e a consanguinidade, podem alterar as estimativas habitualmente descritas.

O défice seletivo de IgA é a IDP mais comum. Trata-se de uma imunodeficiência de anticorpos, nomeadamente de IgA, com níveis normais das restantes imunoglobulinas. A estimativa da sua prevalência na população geral é variável. Em indivíduos caucásianos têm sido apresentados valores entre 1:163 em Espanha, 1:252 em Inglaterra, e 1:965 no Brasil. Nas populações asiáticas, as prevalências referidas são ainda mais baixas. A variabilidade destes resultados pode ter várias explicações, nomeadamente, a seleção de diferentes grupos populacionais, diferentes métodos de deteção e diferentes *cut off* de normalidade. A grande variabilidade na prevalência desta imunodeficiência está ainda relacionada com o facto de o seu diagnóstico ser frequentemente acidental (análises de rotina em doadores de sangue). Estes números podem também estar subvalorizados pela existência de um número elevado de indivíduos assintomáticos (cerca de 2/3 dos casos), e por não existirem métodos ou programas de rastreio para uma correta avaliação da sua prevalência.

Em Portugal não existem estudos que abordem a questão da real prevalência do défice de IgA, pelo que reforçamos a necessidade de um trabalho conjunto de referenciação dos doentes

com suspeita de IDP para confirmação do diagnóstico e registo epidemiológico.

Relativamente à prevalência de outras imunodeficiências de anticorpos, entre as mais comuns encontram-se também o déficit isolado de subclasses de IgG, com estimativas de 1:1.000 indivíduos. A IDCV, cujo quadro clínico habitual se caracteriza por infeções recorrentes e potencialmente graves das vias aéreas superiores e inferiores e gastrointestinais, e por vezes em associação a doença alérgica, autoimune ou neoplásica, surge em aproximadamente 1:25.000 indivíduos. Salientamos ainda que esta imunodeficiência pode resultar da evolução de um déficit seletivo de IgA, reforçando assim a importância em identificar e avaliar periodicamente estes doentes.

A imunodeficiência de fagócitos mais comum é a deficiência de mieloperoxidase, descrita com uma prevalência de 1:2.000 indivíduos. Praticamente todas as outras IDP são mais raras, entre as quais se incluem as imunodeficiências de células T e combinadas e as imunodeficiências do complemento, apresentando prevalências de apenas 1:10.000 a 1:500.000 indivíduos.

03

[ETIOPATOGENIA]

3- Etiopatogenia

Desde o nascimento somos permanentemente confrontados com antígenos estranhos ao nosso organismo. Muitos destes antígenos são inocentes para o ser humano, mas outros há, como os agentes microbianos (bactérias, vírus, fungos e protozoários), em que o sistema imune desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade biológica. A função do sistema imune é assim reconhecer esses agentes e gerar mecanismos adequados de resposta que se oponham ao seu estabelecimento local e à sua disseminação sistêmica. Para a eficiência do sistema imune contribui a ação sinérgica de mecanismos específicos e não específicos de imunidade, de vários componentes celulares e humorais, os quais garantem a eliminação e neutralização dos agentes agressores.

No entanto, para além das funções de defesa que o sistema imune desempenha, este também exerce um papel importante em outras situações, nomeadamente: na rejeição de enxertos, como forma de resposta imune contra o tecido estranho; no surgimento de doenças autoimunes, por fenómenos de desregulação imunológica; e no surgimento de neoplasias, por incapacidade do sistema imune em eliminar células que se tornaram atípicas e que adquiriram “autonomia”.

Apesar de não ser necessário conhecer os mecanismos imunológicos e suas deficiências para diagnosticar uma IDP, é importante perceber que alterações imunitárias específicas desencadeiam padrões particulares de infeções.

Neste capítulo serão assim apresentados os aspetos principais das respostas imunes desenvolvidas contra os diferentes agentes infecciosos que envolvem uma série de interações entre o próprio hospedeiro e os microrganismos infetantes.

IMUNIDADE INATA

Resposta imediata
Inespecífica
Sem memória imunológica

Fatores mecânicos, químicos e fisiológicos

Tosse, espirros, movimentos ciliares/peristálticos, secreção de muco
- suor, saliva, lágrimas, secreções nasais, urina

Células fagocíticas

Neutrófilos, monócitos e macrófagos
- ingestão, destruição e eliminação de partículas

Fatores humorais

Proteínas do sistema do complemento, citocinas, interferões, ou proteínas de fase aguda
- opsonização, quimiotaxia, imunoaderência, lise celular, ativação de linfócitos B e interação com outros sistemas

Células linfocíticas

Linfócitos (não B e não T)
linfócitos T $\gamma\delta$, subpopulação de linfócitos NKT, linfócitos B-1 nas cavidades peritoneal e pleural e linfócitos B da zona marginal do baço

Outras células

Células dendríticas, mastócitos, basófilos e eosinófilos

IMUNIDADE ADAPTATIVA

Mecanismo de defesa específico
Com memória imunológica

Linfócitos T e B

Processamento do antígeno
Células apresentadoras de antígenos
Reconhecimento dos epítopos antigênicos pelos linfócitos T e B
Libertação de várias citocinas
> diferenciação de linfócitos B em plasmócitos
> produção de imunoglobulinas



3.1- Imunidade inata ou natural

Classicamente define-se a **imunidade inata**, ou natural, a que é determinada por mecanismos inespecíficos, isto é, que não possui especificidade para microrganismos nem guarda memória imunológica. A imunidade inata consiste assim numa resposta imediata e de primeira linha de defesa do organismo contra um agente agressor.

Os elementos do sistema imune inato incluem: fatores mecânicos, químicos e fisiológicos, células fagocíticas, fatores humorais, células linfocíticas e outras células como as células dendríticas, mastócitos, eosinófilos e basófilos.

Fatores mecânicos, químicos e fisiológicos

A pele e as mucosas formam uma barreira física que é bastante impermeável à maioria dos agentes infecciosos. A própria descamação do epitélio também ajuda a remover bactérias e outros

microrganismos que aderem às superfícies epiteliais. Fatores mecânicos como o reflexo da tosse, os espirros, os movimentos ciliares e peristálticos, bem como a secreção de muco pelas células epiteliais, também ajudam a manter as vias aéreas e o sistema gastrointestinal protegido contra as infeções.

Os ácidos gordos produzidos pelas glândulas sebáceas da pele, o suor, a saliva, as lágrimas, as secreções nasais, a urina e outros fluidos corporais, são também fatores químicos muito importantes na defesa do nosso organismo, dado que contêm substâncias como lisozimas e fosfolipases com ação bactericida e bacteriostática. O baixo pH da maior parte das secreções e a flora normal da pele, do sistema gastrointestinal e genitourinário também previnem o surgimento de infeções.

Ultrapassadas estas barreiras pode então ocorrer colonização dos tecidos do hospedeiro, com necessidade de ativação de outros mecanismos de resposta, nomeadamente celulares e humorais, como veremos a seguir.

Células fagocíticas

Na imunidade inata também ocorre a ativação de células, como os fagócitos, cuja função é a ingestão, destruição e eliminação de partículas, como bactérias, parasitas, células mortas e restos celulares. Os principais tipos de células fagocíticas são os neutrófilos, os monócitos e os macrófagos.

Os neutrófilos são células fagocíticas produzidas na medula óssea e que circulam no sangue periférico, mas que migram rapidamente para os tecidos quando surge um foco de inflamação ou infeção. Os monócitos também circulam no sangue periférico, embora em muito menor quantidade que os neutrófilos. Quando estes migram para os tecidos, transformam-se em macrófagos.

Para que ocorra a fagocitose (**Figura 1**), os fagócitos deixam a corrente sanguínea por migração transendotelial (diapedese), após a união de moléculas de adesão expressas na sua superfície e na superfície das células endoteliais dos vasos sanguíneos. Estes são atraídos para os locais de inflamação/infeção por meio da atuação de quimiocinas (quimiotaxia – fenómeno

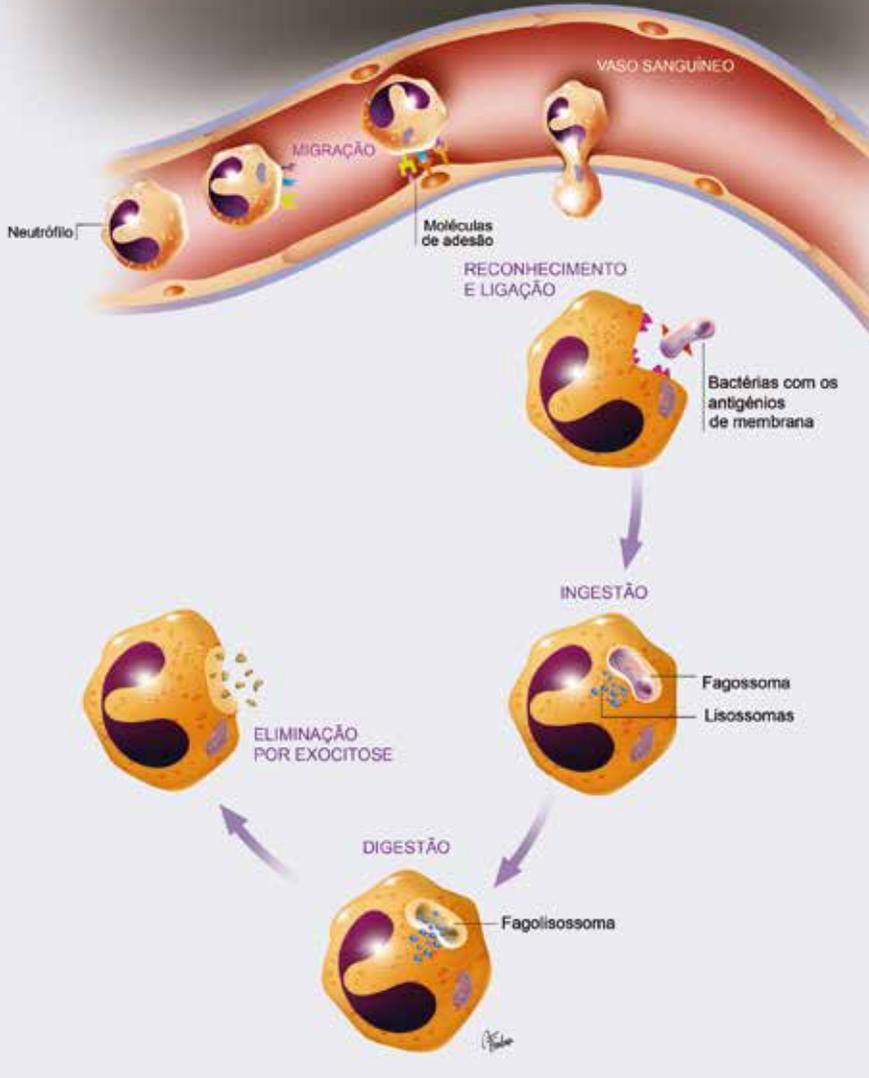


FIGURA 1
Etapas da fagocitose

Migração das células fagocíticas através das paredes dos vasos sanguíneos, facilitadas por moléculas de adesão existentes tanto nas próprias células fagocíticas como nas células de revestimento endotelial dos vasos sanguíneos. Reconhecimento e ligação dos antígenos bacterianos a receptores específicos da superfície dos fagócitos. O fagócito envolve a bactéria e captura-a no seu interior (ingestão), formando o fagossoma, que se funde com os lisossomas para formarem o fagolisossoma e decorrer o processo de digestão. Expulsão para o espaço extracelular do conteúdo do fagolisossoma, denominado de exocitose.

pele qual as células migram em direção ao fator que as atrai), como por exemplo o componente C_{5a} do complemento, leucotrienos e interleucinas (IL).

A fagocitose pode ser mediada por receptores que se ligam diretamente aos agentes patogênicos, ou pode ser mediada por opsoninas (**Figura 2**).

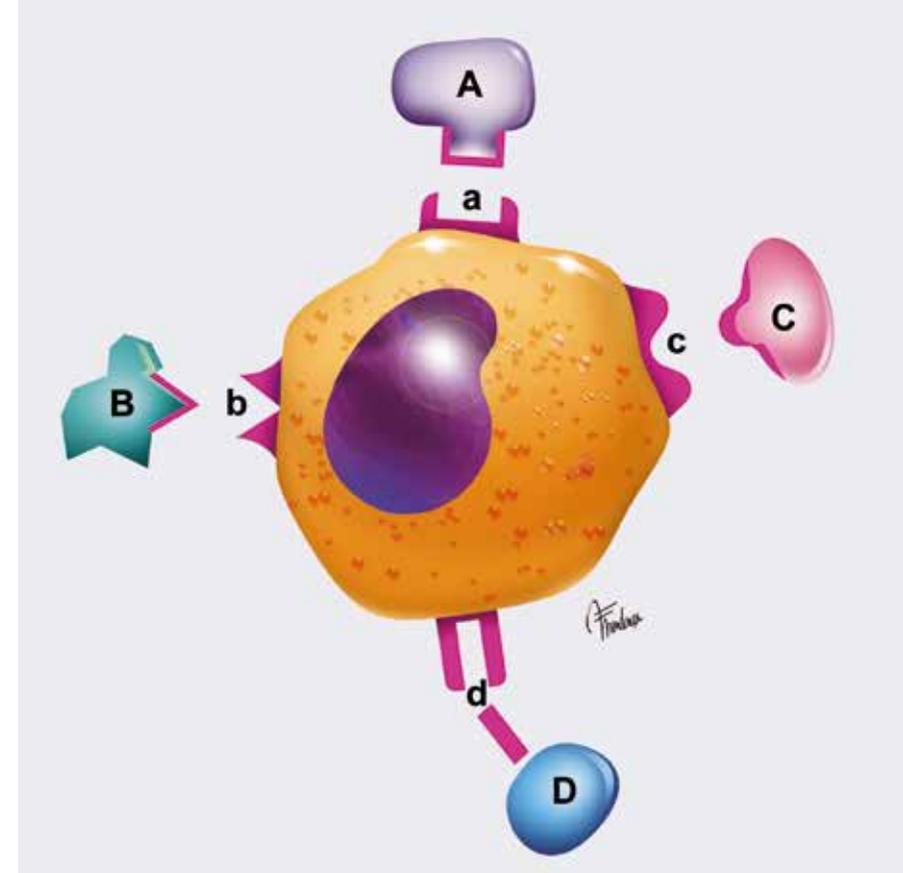


FIGURA 2
Reconhecimento de antígenos na imunidade inata

No reconhecimento não opsonico, as células fagocíticas reconhecem diretamente estruturas moleculares conservadas existentes em diferentes agentes patogênicos (A, B, C), através da sua ligação aos respectivos receptores de reconhecimento na superfície dos fagócitos, aqui ilustrados num macrófago (a, b, c). No reconhecimento opsonico, a fagocitose é facilitada através de vários mediadores como por exemplo fragmentos do complemento, que se ligam aos microrganismos (D) e aos respectivos receptores específicos do complemento nas células fagocíticas (d).

No reconhecimento não opsonico, as células fagocíticas reconhecem diretamente estruturas moleculares conservadas dos organismos invasores, designadas PAMP (do inglês *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), como carboidratos (resíduos de manose e frutose), lipopolissacarídeos das bactérias gram-negativas, ácidos lipoteicoicos das bactérias gram-positivas, proteínas modificadas, ácidos nucleicos, entre outras, através da sua ligação aos respectivos receptores de reconhecimento. Destacamos a família de receptores TLR (do inglês *Toll-like receptors*), que reconhece uma variedade de moléculas específicas de agentes patogênicos, como os lipopolissacarídeos, peptidoglicanos, ácidos teicoicos e ADN bacteriano. Os TLR podem

promover a fagocitose ou apenas funcionar como mecanismo de sinalização intracelular.

A opsonização consiste na facilitação da fagocitose, através de vários mediadores, como por exemplo fragmentos do complemento (C3b, C4b, C5b), anticorpos, proteína C-reativa, fibronectina, leucotrienos, entre outros.

No processo de fagocitose (**Figura 1**), a célula fagocítica ao entrar em contacto, por exemplo com uma bactéria, emite dois pseudópodes que a envolvem e depois se fundem formando um vacúolo que inclui a bactéria, chamado de fagossoma. Este vacúolo posteriormente funde-se com os “sacos” de enzimas hidrolíticas citoplasmáticas (lisossomas), ocorrendo a digestão e eliminação dos fragmentos bacterianos fagocitados. A etapa da digestão intracelular pode ocorrer por mecanismos dependentes ou independentes do oxigénio. Fora dos fagócitos também podem ocorrer fenómenos de destruição celular.

Fatores humorais

Da imunidade inata fazem parte fatores presentes na circulação, designados humorais, como por exemplo proteínas do sistema do complemento, citocinas, interferões, ou proteínas de fase aguda.

De todos os fatores humorais mencionados, um dos mais importantes é o **sistema do complemento**. Apesar do caráter inespecífico dos seus mecanismos de ação, constitui um elo de ligação fundamental para o estabelecimento da imunidade adquirida (“complemento às respostas mediadas por anticorpos”), pelo que o vamos abordar um pouco mais aprofundadamente.

Este sistema é constituído por uma série complexa de proteínas plasmáticas e de membrana, que apresentam vários efeitos biológicos, nomeadamente opsonização, quimiotaxia, imunoaderência, lise celular, ativação de linfócitos B e interação com outros sistemas (das cininas, coagulação e fibrinólise), com muita importância nos processos inflamatórios e respostas imunes.

As proteínas ou componentes do complemento são sintetizadas sobretudo no fígado, mas também pelos macrófagos tecidulares e fibroblastos.

Os componentes do complemento estão normalmente presentes no plasma numa forma inativa (zimogénios). Quando o sistema é ativado, as moléculas inativas são convertidas, por proteólise em enzimas ativas, que por sua vez têm a capacidade de clivar e ativar o componente seguinte da cadeia, estabelecendo-se assim uma cascata de ativação.

Os componentes do complemento são 9, designados pela letra “C” e um número (de 1 a 9), que não indicam exatamente a ordem de intervenção de cada componente na cadeia de ativação, mas sim a ordem por que foram descobertos e caracterizados. Os péptidos resultantes da cisão enzimática de cada componente são identificados por letras minúsculas: **a**, para o fragmento menor e **b**, para o fragmento maior. Alguns dos componentes que intervêm na ativação do complemento pela via alternativa são designados por letras maiúsculas (por exemplo: fator **B**, fator **D**, ...).

Existem 3 vias de ativação do complemento (**Figura 3**):

- » **Via clássica:** iniciada classicamente quando anticorpos IgM ou IgG se ligam a antigénios (maioritariamente de bactérias, mas também de vírus ou antiantigénios) – formando complexos antigénio-anticorpo. As subclasses IgG1 e IgG3 fixam muito eficazmente o complemento, enquanto a IgG4 não. A IgG2 é provida de capacidade de fixação embora menor que a IgG1 e IgG3. A sequência de ativação simplificada é: C1 → C4 → C2 → C3 → C5 → C6 → C7 → C8 → C9.
- » **Via alternativa:** iniciada por certos produtos e componentes bacterianos (por exemplo os lipopolissacarídeos das bactérias gram-negativas, ácidos teicoicos de algumas bactérias gram-positivas), alguns vírus e enzimas proteolíticas. Esta forma de ativação não requer a presença de C1, C4 e C2, nem a intervenção de anticorpos. A ativação desta via inicia-se a partir da hidrólise espontânea do C3b unido ao fator B.
- » **Via da lectina:** a ativação desta via é semelhante à da via clássica exceto no pormenor de que os anticorpos são “substituídos” por uma lectina, como a lectina de ligação à manose (MBL, do inglês *Mannose-Binding Lectin*). A manose corresponde a estruturas de carboidratos das paredes de vários

microrganismos. As lectinas estão associadas a proteases serínicas (MASP, do inglês *Mannose-Binding Lectin Associated Serine Proteases*), formando um complexo lectina de ligação à manose – protease serínica associada à lectina de ligação à manose tipo 2 (MBL-MASP-2). Quando o referido complexo se liga à superfície de um agente patogénico, a MASP-2 é ativada clivando o C4 e o C2 nativos. Forma-se assim uma C3 convertase idêntica à da via clássica, processando-se a ulterior cisão de C3 da mesma forma, bem como as seguintes sequências de ativação dos restantes fragmentos do complemento.

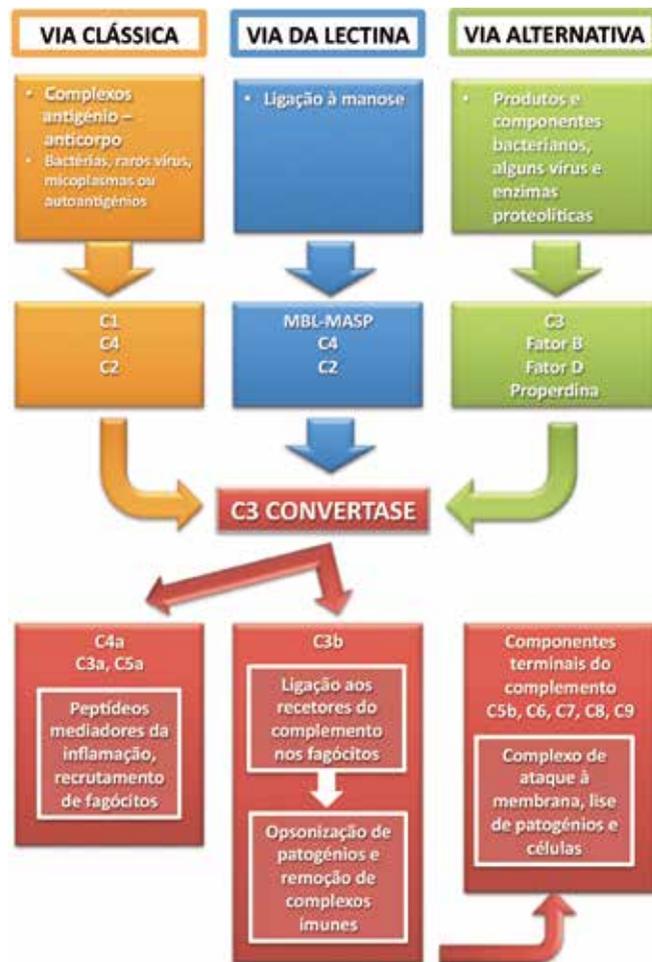


FIGURA 3
Ativação do complemento

Em qualquer uma destas vias consideram-se 3 fases, cujo objetivo principal é a deposição do fragmento C3b no alvo celular, para que possa ocorrer a aderência imune e a ingestão pelas células fagocíticas:

- » **Fase de iniciação:** com aspetos diferentes para cada via de ativação, abordados acima.
- » **Fase de amplificação:** terminando na ativação de C3 mas com diferenças para cada uma das vias.
- » **Fase de ataque à membrana:** comum a todas as vias, e terminando na lise celular. Os componentes terminais (C5 a C9) da cascata de ativação do complemento dão origem a um complexo de ataque à membrana celular, MAC (do inglês *Membrane Attack Complex*), que lesa as células-alvo produzindo poros ou canais na sua parede, levando à perda por extravasamento dos componentes citoplasmáticos e consequentemente à morte celular.

Cada via de ativação também promove a libertação de outros peptídeos mediadores da inflamação e do recrutamento de fagócitos, com propriedades designadas de anafilatoxinas (por ex.: o C3a, C4a e C5a).

Células linfocíticas

Algumas células classificadas como linfócitos (não B e não T) podem desempenhar funções essencialmente citotóxicas contra células-alvo, independentemente de qualquer exposição prévia. Citam-se como exemplo, as células *Natural Killer* (NK), cujas funções principais são de citotoxicidade para vírus, células tumorais e em apoptose. O mecanismo da sua atuação não é completamente compreendido, contudo sabe-se que resulta da indução de múltiplas perfurações (ou canais) nas membranas das células-alvo, através de moléculas chamadas perforinas, coadjuvadas pela libertação de enzimas e citocinas.

Certas subpopulações de linfócitos T e B não têm necessidade de entrar num processo de expansão clonal para desencadear uma resposta imunológica, pelo que podem ser considerados como pertencendo à imunidade inata (linfócitos $T\gamma\delta$, subpopulação de linfócitos NKT, linfócitos B-1 nas cavidades peritoneal e pleural e linfócitos B da zona marginal do baço).

Outras Células: células dendríticas, mastócitos, basófilos e eosinófilos

As células dendríticas imaturas residem nos tecidos periféricos, onde podem fagocitar microrganismos. Também têm a capacidade de produzir óxido nítrico, um importante composto com atividade antimicrobiana. A estimulação destas células é no entanto um passo indispensável para a iniciação das respostas adaptativas, como veremos adiante.

Os mastócitos são muito conhecidos pela sua intervenção nos mecanismos da alergia. A sua participação na imunidade inata reside na capacidade de fagocitar microrganismos invasores e de produzir grandes quantidades de mediadores inflamatórios (por exemplo, o TNF- α e o leucotrieno B₄) que promovem o recrutamento de leucócitos para o foco inflamatório.

Os basófilos também são mediadores dos fenómenos alérgicos, sendo ativados pela presença de estímulos como as anafilotoxinas (fragmentos do complemento C_{3a}, C_{4a} e C_{5a}) e os complexos IgE-antígeno. A resposta efetora dos basófilos traduz-se na sua desgranulação e libertação de histamina e na síntese e libertação dos produtos da cascata do ácido araquidónico: leucotrienos, tromboxanos e prostaglandinas.

Os eosinófilos residentes nos tecidos, principalmente nos sistemas respiratório, intestinal e genitourinário, à semelhança dos mastócitos, produzem uma série de citocinas e mediadores lipídicos do processo inflamatório. Salienta-se também o seu potencial tóxico contra parasitas.

3.2.

Imunidade adaptativa ou adquirida

Para além dos mecanismos inatos, o sistema imune dispõe de mecanismos de defesa que envolvem linfócitos B e T e que conferem um caráter específico à resposta imune e geração de memória imunológica. A especificidade é a capacidade de reconhecer e reagir a determinada molécula, e a memória é a capacidade de

voltar a reconhecer e reagir rapidamente a esta mesma molécula (antígeno), quando esta for reintroduzida no organismo. Estes mecanismos são denominados de **imunidade adaptativa**, ou adquirida, pela sua capacidade de discriminação antigénica para vários microrganismos, e não apenas de padrões moleculares conservados e que garantem proteção ao organismo contra uma reinfeção.

A natureza clonal ou oligoclonal deste tipo de resposta imune implica normalmente mecanismos de amplificação clonal, sendo necessários alguns dias ou até semanas para que o número de linfócitos específicos atinja a magnitude necessária à eliminação de um determinado agente infeccioso. As respostas imunológicas podem ocorrer através da produção de anticorpos (imunidade humoral) ou de células efetoras com atividade citolítica/citotóxica e de produção de citocinas (imunidade celular).

Linfócitos T e B

As células que estão envolvidas na resposta imune adquirida são linfócitos antígeno-específicos. Os linfócitos são oriundos das células-tronco pluripotenciais e incluem os linfócitos T, linfócitos B e os linfócitos NK.

Os linfócitos T e B recebem esta denominação devido aos órgãos linfoides primários onde ocorre a sua maturação (linfócitos T no timo e linfócitos B na bursa - nas aves, na medula óssea - nos mamíferos), capacitando-os para o reconhecimento de antígenos por meio de recetores específicos de membrana. A presença de determinadas moléculas ou marcadores de superfície em uma população celular permite a identificação das mesmas, sendo denominadas de CD (do inglês *Cluster of Differentiation*).

A imunidade humoral é mediada pelos linfócitos B e a imunidade celular é mediada pelos linfócitos T. As principais funções das subpopulações linfocitárias encontram-se resumidas no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Subpopulações linfocitárias e principais funções

Linfócitos	Marcadores	Funções
B	CD19 CD20	- Diferenciação em plasmócitos → produção de anticorpos (neutralização, opsonização/fagocitose, ativação do complemento, citotoxicidade dependente de anticorpos, desgranulação de mastócitos e basófilos e/ou eosinófilos)
T auxiliares/ <i>helper</i> (Th)	CD3 CD4	Th1 - Regulação de respostas celulares e produção de IL-2, IFN- γ , TNF- β - Ativação do complemento, macrófagos e neutrófilos - Hipersensibilidade retardada Th2 - Regulação de respostas humorais (proliferação/estimulação dos linfócitos B na produção de anticorpos) e produção de IL-4, 5, 9, 10, 13 - Produção de IgE, desgranulação de mastócitos, inibição Th1 e atividade dos macrófagos
T citotóxicos (Tc)	CD3 CD8	- Citotoxicidade (contra vírus e células tumorais) - Produção de citocinas (TNF- α e IFN- γ)
T reguladoras (Treg/Ts)	CD4 ou CD8	- Atividade supressora/reguladora das respostas mediadas por outros linfócitos T
NK	CD16, CD56 e CD57 (na maioria); CD8 (em algumas)	- Citotoxicidade (contra vírus, células tumorais e em apoptose) - Produção de citocinas que regulam respostas inatas e adaptativas (TNF- α e IFN- γ , IL-2)
NKT		- Regulação de doenças infecciosas, autoimunes e tumorais por produção de citocinas (Th1 e 2) e citotoxicidade

Os linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos para que ocorra a produção de anticorpos, cujas estratégias de combate às infecções incluem a neutralização, opsonização/fagocitose, ativação do complemento, citotoxicidade dependente de anticorpos, desgranulação de mastócitos e basófilos e/ou eosinófilos.

Os linfócitos T promovem a regulação das respostas celulares e humorais, apresentando também uma atividade citotóxica importante.

» *Funcionalmente existem três subtipos de linfócitos T:*

Os **linfócitos T auxiliares** (Th, do inglês *T helper*) ajudam outras células a desempenharem as suas funções, nomeadamente os linfócitos B na produção de anticorpos e os macrófagos nas suas atividades microbidas, sendo identificados pela expressão da molécula CD4. Estes linfócitos diferenciam-se em duas grandes subpopulações: os linfócitos Th1 e os linfócitos Th2, através de um processo conhecido como polarização. Esta classificação é baseada no padrão de citocinas produzido e que, em grande medida, determina a sua função. Os linfócitos Th1 medeiam a regulação das respostas celulares através da secreção de IL-2, IFN- γ e TNF- β . Os linfócitos Th2 estão envolvidos na regulação de respostas humorais, através da ação de várias citocinas como a IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13.

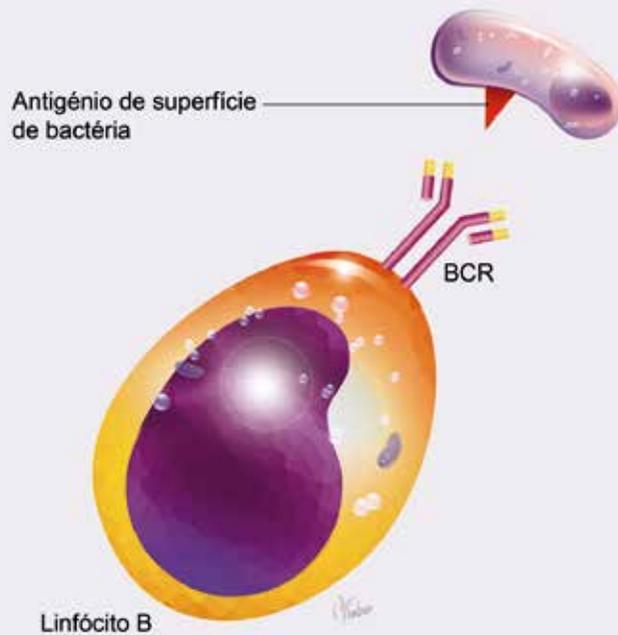
Os **linfócitos T citotóxicos** (Tc, do inglês *T cytotoxic*) promovem a destruição celular (exemplo das células infetadas por vírus e neoplásicas), sendo identificados, na sua maioria, pela molécula CD8.

Os **linfócitos T reguladores/supressores** (Treg/Ts) promovem a regulação/supressão de respostas imunológicas específicas, podendo ser CD4 ou CD8.

Existe ainda um terceiro grupo de linfócitos, os linfócitos NK (do inglês *Natural Killer*) com capacidade citotóxica direta e de produção de fatores solúveis (quimiocinas e citocinas) com efeitos microbidas ou de ativação de outras células do sistema imunológico. Este subgrupo de linfócitos não possui os recetores das células B ou T, embora possua outros recetores, tanto de natureza inibitória como de ativação. Existe no entanto, uma subpopulação de linfócitos que expressam à sua superfície o recetor da célula T e recetores das células NK, pelo que são designados linfócitos NKT, cujas funções principais são de regulação de doenças infecciosas, autoimunes e tumorais, através da produção de citocinas e de citotoxicidade.

A resposta imune adquirida inicia-se pelo processamento do antígeno e reconhecimento dos epitopos antigénicos pelos linfócitos T e B (**Figura 4**), seguida da proliferação ou expansão clonal desses linfócitos e diferenciação em células efetoras.

(A)



(A) - Os linfócitos B reconhecem antígenos nativos específicos do agente agressor diretamente através do receptor da célula B (BCR - *B cell receptor*).

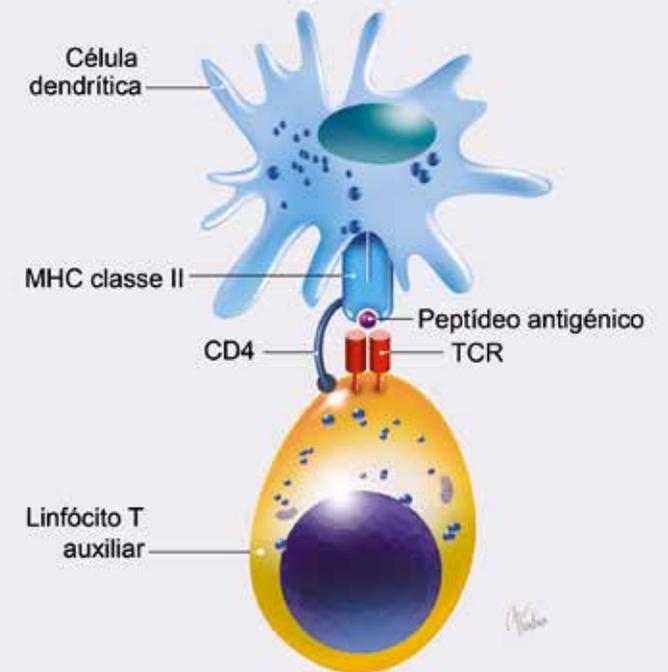
(B) - Os linfócitos T auxiliares CD4+, através do receptor da célula T (TCR - *T cell receptor*), reconhecem antígenos processados em associação ao complexo *major* de histocompatibilidade do tipo II (MHC-II), apresentado por uma célula apresentadora de antígenos (neste exemplo, uma célula dendrítica).

(C) - No caso dos linfócitos T citotóxicos CD8+, o receptor da célula T reconhece antígenos apresentados por moléculas do complexo *major* de histocompatibilidade do tipo I (MHC-I).

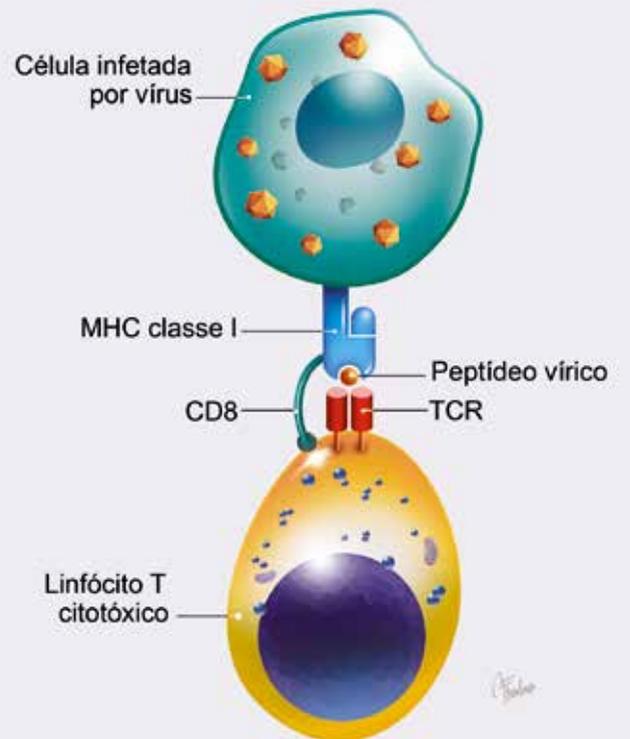
A estrutura molecular dos receptores dos linfócitos T e B é diferente. Os receptores dos linfócitos B interagem diretamente com as conformações moleculares espaciais dos epítopos de uma molécula de antígeno. Os receptores dos linfócitos T interagem com os aminoácidos de epítopos de antígenos que, para serem reconhecidos, devem estar posicionados na superfície de outras células, chamadas de células apresentadoras de antígenos (APC, do inglês *Antigen-Presenting Cell*). As APC (células dendríticas, macrófagos e linfócitos B), exteriorizam na sua membrana os mais variados antígenos, apresentando-os aos linfócitos T, em associação aos antígenos do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC, do inglês *Major Histocompatible Complex*). O antígeno processado pelas APC é apresentado às células T CD4+ (auxiliares), células essencialmente com atividades regu-

FIGURA 4
Reconhecimento de antígenos na imunidade adaptativa

(B)



(C)



ladoras das respostas celulares e humorais, em associação às moléculas de classe II do MHC, enquanto nas células T CD8+ o reconhecimento do antígeno se efetua por moléculas da classe I do MHC, células com atividade predominantemente citotóxica.

A interação entre linfócitos B e T promove a liberação de várias citocinas, as quais são muito importantes para a diferenciação do linfócito B em plasmócito, para que assim ocorra a produção de imunoglobulinas.

Imunoglobulinas

As imunoglobulinas podem existir numa forma membranar, onde exercem um papel fundamental no reconhecimento do antígeno pelos linfócitos B, ou numa forma solúvel (também denominada anticorpo), responsável pelas respostas humorais. A sua função fisiológica é assim reconhecer, neutralizar e eliminar os antígenos ou microrganismos que induziram a sua formação. Este processo requer vários mecanismos que são dependentes das várias classes ou isotipos de imunoglobulinas, e que incluem a opsonização, ativação do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos, entre outros.

A estrutura básica das imunoglobulinas é a de um tetrapeptídeo (**Figura 5**): duas cadeias peptídicas leves ou "L" (do inglês *Light*) idênticas e duas cadeias peptídicas pesadas ou "H" (do inglês *Heavy*) idênticas, unidas por pontes dissulfeto. Funcionalmente existem duas regiões principais: a região variável (V), responsável pelo reconhecimento do antígeno, e a região constante (C), com propriedades efetoras. Existem cinco classes ou isotipos de imunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgE e IgD, e que diferem entre si na sequência primária de aminoácidos da região constante das cadeias pesadas e com cadeias leves iguais em todas.

A **IgG** é a principal classe de imunoglobulinas, estando presente em maior concentração no soro (cerca de 75% das imunoglobulinas totais). Atravessa a barreira placentária, pelo que é a única imunoglobulina que garante proteção ao recém-nascido nos primeiros meses de vida. Possui especial importância na defesa contra a invasão microbiana, nomeadamente através da ativação do complemento, ligação aos macrófagos e outras cé-

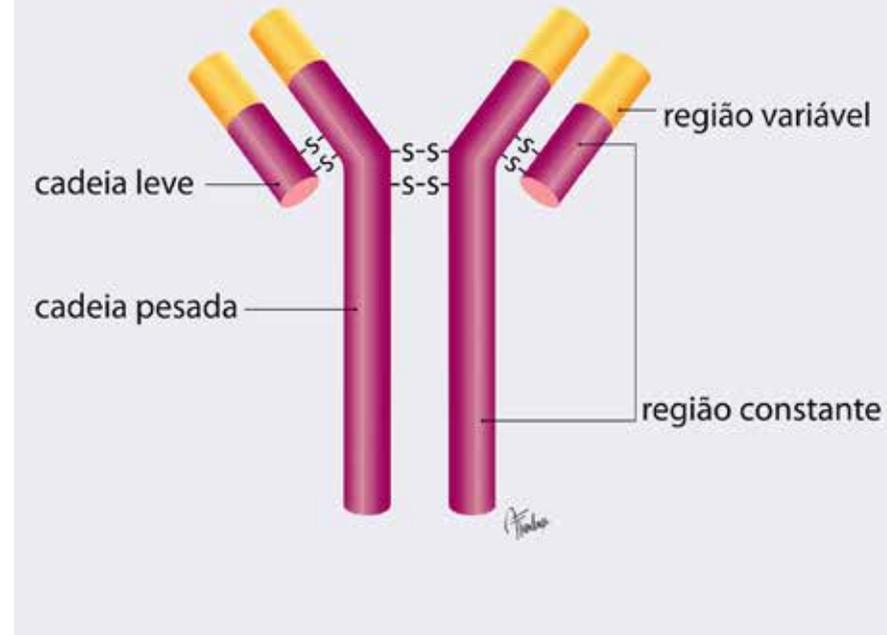


FIGURA 5
Estrutura
básica das
imunoglobulinas

lulas fagocíticas. Possui quatro subclasses: IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄, cujas designações numéricas correspondem a uma ordem decrescente da sua concentração no soro.

A quantificação das subclasses de IgG está particularmente indicada na suspeita de uma IDP, mesmo na presença de níveis normais de IgG total, para além das gamopatias monoclonais e infeções associadas a imunodeficiências secundárias.

A resposta imunológica contra antígenos proteicos é mediada pela IgG₁, IgG₃ e IgG₄. Quando o estímulo antigénico é polissacárido, como as cápsulas de bactérias, os anticorpos produzidos são principalmente do tipo IgG₂.

Sob o ponto de vista prático, a deficiência mais importante de subclasses associada a infeções respiratórias por bactérias capsuladas, nomeadamente por *Pneumococos* e *H. influenzae*, é a de IgG₂. Alguns casos de défices de IgA, associam-se a deficiência de IgG₂ e/ou IgG₄. Concentrações séricas diminuídas de IgG₃ têm sido descritas em alguns casos de infeções recorrentes das vias aéreas. A deficiência de IgG₁ está associada a

infecções pelo vírus Epstein Barr, difteria e tétano, entre outras.

A subclasse IgG4, embora represente uma fração menor no total da IgG sérica, não se liga ao complemento nem aos fagócitos, estando essencialmente envolvida na doença alérgica. Níveis elevados podem ser encontrados também em parasitoses.

A **IgM** encontra-se principalmente sob a forma de pentâmero, mas que é facilmente transformado em unidades monoméricas. Esta imunoglobulina é um ativador importante do complemento e da fagocitose, eliminando patógenos nos estádios iniciais da imunidade mediada pelas células B, antes que haja IgG suficiente. Contribui também para a imunidade associada às mucosas, embora em menor grau do que a IgA.

A **IgA** é o anticorpo produzido em maior quantidade no organismo humano, e o segundo isotipo mais comum na circulação sanguínea (após a IgG).

Possui 2 subclasses: IgA1 e IgA2. A IgA1 encontra-se sob a forma de monómero e é majoritariamente encontrada na circulação sanguínea, representando cerca de 10 a 15% da concentração total de imunoglobulinas. A IgA2 é formada por duas unidades de IgA (forma dimérica) e é a principal imunoglobulina das secreções, encontrando-se nas mucosas dos sistemas respiratório, gastrointestinal e genitourinário.

A IgA possui um papel muito importante na defesa contra a penetração de alérgenos, vírus e partículas microbianas no organismo, em particular a nível das mucosas, contribuindo de forma primordial para os mecanismos de exclusão imune dos agentes patogénicos e de manutenção da homeostasia intestinal. Exerce também funções de remoção de complexos imunes, com implicações na predisposição para alergias e doenças autoimunes no défice de IgA. Apesar das suas ações críticas, existem, no entanto, alguns mecanismos compensatórios que previnem as manifestações da doença em muitos dos indivíduos com défice de IgA.

A **IgE** é produzida principalmente pelos plasmócitos dos pulmões e da pele, exercendo um papel muito importante na doença alérgica. De todas as imunoglobulinas é a menos abundante e a que tem um tempo de semivida menor. A IgE fixa-se aos mastócitos tecidulares e basófilos sanguíneos para quando em contacto com os alérgenos desencadear a libertação de substâncias, como a histamina, leucotrieno e citocinas. Estes mediadores são responsáveis pelo broncoespasmo, vasodilatação, e atração de outras células inflamatórias, como por exemplo os eosinófilos, que ocorrem nas reações alérgicas e anafiláticas. Outras associações frequentemente encontradas são as de infeções parasitárias, por exemplo por helmintas e títulos elevados de IgE sérica. Nestes casos a IgE é produzida por ativação de mastócitos presentes na mucosa do sistema gastrointestinal na defesa contra o parasita.

A **IgD** é um monómero e está presente, em baixas quantidades, no soro de indivíduos normais. A IgD de membrana, juntamente com a IgM de membrana, associadas a outros componentes proteicos denominados Ig α e Ig β , constituem um conjunto de recetores de linfócitos com um papel primordial no reconhecimento específico de antígenos e ativação celular.

O conhecimento dos mecanismos básicos de atuação de cada um dos componentes humorais e celulares mencionados neste capítulo é muito importante para a compreensão global da etiopatogenia das IDP, dado que os defeitos que caracterizam cada uma delas podem ocorrer em qualquer uma das etapas dos processos de maturação, diferenciação e/ou ativação celular.

04

[CLASSIFICAÇÃO]

4.

Classificação

Classicamente, as IDP são classificadas de acordo com o componente do sistema imune primariamente envolvido:

- » **Deficiências na resposta imune inata**, que incluem as imunodeficiências dos fagócitos, imunodeficiências do complemento e deficiências na sinalização mediada por TLR e do eixo IFN- γ /IL-12.
- » **Deficiências na resposta imune adaptativa**, que incluem as imunodeficiências de células B (anticorpos) e as imunodeficiências de células T ou combinadas.
- » **Outras IDP**, cujas características e manifestações clínicas são mais complexas, sendo a imunodeficiência apenas um dos vários componentes da doença, incluindo-se neste grupo as imunodeficiências associadas a outros defeitos *major*, as síndromes autoimunes, autoinflamatórias e de imunodesregulação.

Geralmente há uma correlação entre o tipo de infecção e o componente/processo do sistema imune afetado que justifica a homogeneidade clínica e fenotípica dos grupos *major* definidos, e que se encontram sumariados no **quadro 2**. Por exemplo, as bactérias capsuladas extracelulares que causam as infecções das vias aéreas superiores e inferiores envolvem a ação conjunta de anticorpos específicos e de proteínas do complemento, para a opsonização e posterior eliminação das referidas bactérias por fagocitose. Fungos e bactérias presentes na pele e na superfície das mucosas são regulados por mecanismos de fagocitose locais. Os linfócitos T ativados produzem citocinas e outras substâncias citotóxicas com importantes funções no combate às infecções por microrganismos intracelulares (incluindo vírus) e de crescimento lento.

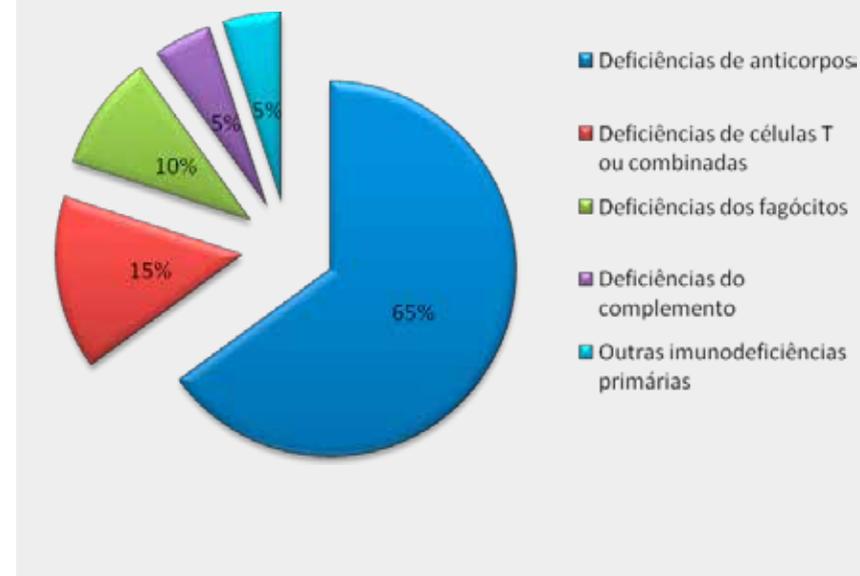
Quadro 2 - Principais grupos de Imunodeficiências Primárias

Grupos de Imunodeficiências Primárias	Tipos de Imunodeficiências Primárias
Deficiências na resposta imune inata	- Imunodeficiências dos fagócitos - Imunodeficiências do complemento - Deficiências na sinalização mediada por <i>Toll-like receptors</i> (TLR) e do eixo IL-12/IFN- λ .
Deficiências na resposta imune adaptativa	- Imunodeficiências de células B (anticorpos) - Imunodeficiências de células T/combinadas
Outras imunodeficiências primárias (grupo com um fenótipo mais complexo e em que a imunodeficiência é apenas um dos vários componentes da doença)	- Imunodeficiências associadas a outros defeitos <i>major</i> - Síndromes autoimunes, autoinflamatórias e de imunodesregulação

As frequências relativas dos vários tipos de IDP encontram-se na **figura 6**. Como se pode verificar, as mais frequentes são as imunodeficiências de anticorpos, sendo responsáveis por mais de metade dos casos (65%). As imunodeficiências de células T ou combinadas são muito menos prevalentes (cerca de 15% do total), seguidas das imunodeficiências dos fagócitos (10%) e das imunodeficiências do complemento (5%). As imunodeficiências associadas a outros defeitos *major*, as síndromes autoimunes, autoinflamatórias e de imunodesregulação, no seu conjunto, são responsáveis apenas por 5% da totalidade dos casos de IDP.

De forma a conjugar o conhecimento na área das IDP, em 1983 foi formado o grupo europeu para estudo das imunodeficiências primárias, que em 1994 deu lugar à Sociedade Europeia de Imunodeficiências (ESID – *European Society for Immunodeficiencies*). Esta sociedade possui uma plataforma na internet (www.esid.org), onde é possível obter várias informações acerca das IDP e ainda proceder ao registo de doentes, que se iniciou em 2004. Segundo o último relatório da ESID, datado de abril de 2012, encontravam-se registados 15.781 doentes com IDP, referenciados por 91 centros, dos quais 28 portugueses.

FIGURA 6
Prevalência estimada das Imunodeficiências Primárias



Em Portugal, este registo é coordenado pelo Grupo do Registo Português de Imunodeficiências Primárias (REPORID), em estreita colaboração com os elementos do Grupo de Interesse em IDP da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia e Clínica (SPAIC). Em ambos os sistemas de registo, as notificações são voluntárias, não traduzindo o número real de casos de IDP existentes. A necessidade de certificação da imunodeficiência, isto é, o cumprimento integral dos critérios de diagnóstico, que muitas vezes implica análises apenas disponíveis em centros especializados e com elevados custos, também poderão contribuir para esta subnotificação. Uma base atualizada e a colaboração de todos os médicos de diferentes especialidades com o Grupo do REPORID são assim de vital importância para promover o conhecimento das IDP em Portugal.

05

[DIAGNÓSTICO]

5- Diagnóstico

5.1. Manifestações clínicas

Em 2009, a *Jeffrey Modell Foundation*, uma organização com sede nos EUA, mas representada em 39 países, incluindo Portugal, dedicada à investigação e tratamento das IDP, lançou uma campanha de divulgação e sensibilização para o reconhecimento destas patologias através de vários cartazes, um dos quais difusamente conhecido como “os 10 sinais de alerta de imunodeficiência primária” (www.info4pi.org) (**Quadro 3**). Estes sinais incluem: infeções de repetição, nomeadamente otites, rinossinusites e pneumonias; infeções graves como por exemplo osteomielites, meningites, celulites e septicemia; necessidade de antibioterapia prolongada e endovenosa; atraso de desenvolvimento estaturoponderal na criança; abscessos cutâneos profundos e recorrentes ou em órgãos internos; candidíase oral persistente ou infeção fúngica cutânea e história familiar de imunodeficiência.

Quadro 3 - Os 10 sinais de alerta de Imunodeficiência Primária

- 1 Quatro ou mais novas otites no período de um ano
- 2 Duas ou mais sinusites graves no período de um ano
- 3 Antibioterapia por dois ou mais meses com pouca eficácia
- 4 Duas ou mais pneumonias no período de um ano
- 5 Atraso de desenvolvimento estaturoponderal na criança
- 6 Abscessos cutâneos profundos e recorrentes ou em órgãos internos
- 7 Candidíase oral persistente ou infeção fúngica cutânea
- 8 Necessidade de antibioterapia endovenosa para a resolução das infeções
- 9 Duas ou mais infeções invasivas, incluindo osteomielite, meningite, celulite, septicemia
- 10 História familiar de imunodeficiência

(Adaptado do *National Primary Immunodeficiency Resource Center/ Jeffrey Modell Foundation*).

Com este conjunto de 10 sinais pretender-se-ia diagnosticar todos os casos de IDP. No entanto, na realidade, verifica-se que muitos dos casos de imunodeficiência não apresentam nenhum dos sinais mencionados (falsos negativos), e que a sua existência por vezes também não corresponde a casos de verdadeiras IDP (falsos positivos). Em linguagem epidemiológica diríamos que a sensibilidade e a especificidade deste conjunto de 10 sinais para diagnóstico de IDP é de apenas 65% e 20%, respetivamente. Neste sentido, é importante atender a vários outros sinais e sintomas que possam ser relevantes na história clínica e exame físico (**Quadro 4**).

A primeira etapa do processo de diagnóstico consiste, assim, na colheita de uma história clínica detalhada, com especial atenção para as infeções apresentadas, sua frequência e gravidade, órgãos ou sistemas atingidos, microrganismos responsáveis, resposta ao tratamento (necessidade de tratamento prolongado ou endovenoso), sequelas e complicações das infeções.

As primeiras manifestações podem ocorrer logo na infância, embora algumas imunodeficiências se manifestem apenas na idade adulta, e outras podem ser transitórias (como a hipogamaglobulinemia transitória da infância). A expressão clínica é muito variável, podendo ser assintomática, como nalguns casos de défice de IgA, como também muito grave, com infeções difíceis de tratar, algumas potencialmente fatais ou com complicações daí decorrentes. Vários órgãos ou sistemas podem ser atingidos, como as vias aéreas (com sinusites, otites e pneumonias), o aparelho gastrointestinal (sendo a diarreia crónica a principal manifestação), a pele e mucosas (por ex. com candidíases, abscessos cutâneos e úlceras), entre outros, podendo mesmo haver atingimento sistémico, com quadros de sépsis. Podem também fazer parte das manifestações clínicas das IDP, outras patologias, como as doenças autoimunes, inflamatórias, alérgicas e neoplásicas – em particular as linfoproliferativas, quer integrando o quadro clínico inicial da IDP, quer surgindo no decorrer do seu processo evolutivo. Atenção especial deve ser dada ao atingimento do estado geral do doente e à evolução estaturoponderal nas crianças.

Quadro 4 - Outros sinais e sintomas relevantes na história clínica e exame físico de alerta para Imunodeficiência Primária

Infeção em local incomum ou por patógeno incomum (agentes oportunistas)
Diarreia crónica com perda de peso
Febre inexplicada ou recorrente prolongada
Dificuldade de cicatrização de feridas
Atraso na queda do cordão umbilical (>4 semanas)
Ausência de dentes ou queda precoce
Gengivite grave
Fácies síndromico
Anomalias cardíacas congénitas
Ataxia
Linfadenopatias ou ausência/ atrofia de gânglios linfáticos e de amígdalas palatinas
Hepatoesplenomegalia
Lesões cutâneas (exantema, seborreia, piodermite, abscessos, alopecia, eczemas, telangiectasias, petéquias, dermatomiosite, rash "lupus-like", úlceras orais, vasculite)
Bronquiectasias inexplicadas, pneumatoceles
Doenças autoimunes: tireoidite, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, anemia perniciosa, doença celíaca, vitiligo
Doenças inflamatórias: artrites, doença inflamatória intestinal, doenças do tecido conjuntivo
Angioedema (sem urticária)
Eosinofilia inexplicada
Outros

Causas secundárias de imunodeficiências, como por exemplo infeção HIV (**Quadro 4**), ou outras patologias ou condições (doença alérgica, refluxo gastroesofágico, fibrose cística, entre outras), devem ser desde logo excluídas.

Segue-se uma história familiar, com realce para a consanguinidade, história de infeções recorrentes, mortes na infância, neoplasias e patologias autoimunes. Antecedentes familiares de imunodeficiência são muito sugestivos do diagnóstico, embora estejam presentes em menos de 20% dos doentes, e a sua ausência não permite excluir o diagnóstico, pois podem ocorrer

mutações de novo, a transmissão pode ser autossômica recessiva, a penetrância das autossômicas dominantes pode ser incompleta e podem ainda haver portadores assintomáticos.

O exame objetivo do doente com suspeita de imunodeficiência deve ser exaustivo e a avaliação estaturoponderal é mandatória. Podem ser alterações sugestivas de IDP os seguintes sinais: lesões cutâneas, nomeadamente eczema, seborreia, piodermites, abscessos, alopecia, telangiectasias, petéquias, dermatomiosite, *rash* "lupus-like", úlceras orais, vasculite; angioedema (sem urticária); ausência de dentes ou queda precoce; gengivite, estomatite grave; fácies dismórfico; anomalias cardíacas congénitas ou outras alterações anatómicas; linfadenopatias ou ausência/atrofia de gânglios linfáticos e de amígdalas palatinas; hepatoesplenomegalia; alterações auscultatórias, entre outros achados.

Infeções de repetição em crianças

Quando a suspeita de IDP é colocada em crianças, merece particular atenção. As infeções recorrentes, em particular das vias aéreas, são uma preocupação geral de pais e médicos. Muitas vezes é difícil estabelecer limites entre as "infeções normais" que acompanham o crescimento de qualquer criança, e as que pela sua frequência elevada, gravidade, e/ou localização atípica, merecem, de facto, investigação adicional para exclusão ou confirmação de IDP.

Cerca de 4 a 8 infeções respiratórias agudas/ano podem ser consideradas dentro dos limites de normalidade para uma criança, em particular até aos 3 anos de idade. Este número pode inclusive ser superior (até 12/ano), em determinados contextos chamados de "risco", como sejam a frequência de infantários, escolas, a convivência com irmãos, baixo nível socioeconómico e o tabagismo passivo.

A maioria destas infeções é de natureza vírica, não exigindo, portanto, antibioterapia para a sua resolução, que habitualmente demora 1 a 2 semanas. Estas crianças são saudáveis entre os episódios e apresentam um exame físico e desenvolvimento estaturoponderal adequados.

Ao longo do tempo, o crescimento da criança vai sendo acompanhado da maturação do sistema imunitário e do desenvolvimento e diferenciação anatómica de certas estruturas em formas mais eficientes, como por exemplo a trompa de Eustáquio, com conseqüente redução do número de infeções.

A existência de doença alérgica assume-se muitas vezes como um diagnóstico diferencial difícil de ser realizado. O que distingue uma infeção das vias aéreas superiores de um episódio de rinite alérgica? O que distingue a presença de tosse e sibilância no contexto de infeções víricas de crises de asma? Por definição, a doença alérgica não é acompanhada de febre, sinal quase sinónimo de infeção. A doença alérgica apresenta fatores desencadeantes e agravantes que são muito característicos, nomeadamente a exposição a alérgenos ambientais, o exercício físico e a sintomatologia noturna. Ao exame físico são visíveis sinais de atopia, como o sulco nasal transversal, a dupla prega infraorbitária, "as olheiras" e a hipertrofia dos cornetos nasais inferiores com mucosa pálida. Apresenta também boa resposta a medicação específica antialérgica (anti-histamínicos e corticosteroides nasais) e antiasmática (broncodilatadores e anti-inflamatórios inalados), e não a antibióticos. No entanto, não queremos deixar de salientar que as crianças com alergia têm um risco maior de infeções respiratórias recorrentes e persistentes, contudo com um desenvolvimento estaturoponderal normal. É, assim, fundamental identificar as crianças com doença alérgica, sobretudo porque a correta instituição terapêutica traduz-se num benefício clínico.

A existência de outras doenças crónicas, como a fibrose cística e a doença de refluxo gastroesofágico, de cardiopatias congénitas, e de alterações anatómicas (hipertrofia das adenoides/amígdalas, disfunção tubar ou fistulas), cursando muitas vezes com atraso no desenvolvimento estaturoponderal, devem ser excluídas em caso de suspeita de IDP.

Importa ainda lembrar que na criança com doença crónica há uma maior vulnerabilidade para a ocorrência de infeções recorrentes e graves, sendo a pneumonia a mais comum, embora outras manifestações clínicas possam surgir.

Quadro 5 - Criança com infecções recorrentes – fenótipos principais

Fenótipo	Frequência	Caraterísticas
Criança normal	50%	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 6 infecções/ano - Situações de risco: frequência de infantários/escolas, irmãos mais velhos, baixo nível socioeconómico e tabagismo passivo - Maioria são infecções víricas das vias aéreas superiores (duração aproximada de 8 dias a 2 semanas) - Ausência de infecções graves noutras locais (p. ex. infecções cutâneas ou gastrointestinais) - Infecções com boa resposta ao tratamento e recuperação completa - Desenvolvimento estaturoponderal normal, saudáveis entre os episódios - Exame físico e exames complementares de diagnóstico normais
Doença atópica	30%	<ul style="list-style-type: none"> - História pessoal e/ou familiar de atopia (dermatite atópica, alergia alimentar, rinite e/ou conjuntivite alérgica, asma) - Diagnóstico diferencial de rinite alérgica com infecções das vias aéreas superiores: clínica semelhante mas com ausência de febre, obstrução nasal, prurido, esternutos e/ou rinorreia prolongadas - Diagnóstico diferencial de "asma" com tosse e sibilância no contexto de infecções víricas: clínica semelhante mas com ausência de febre, tosse mais frequente, com agravamento noturno e exacerbações no contexto de exercício físico e exposição alérgica - Episódios com má resposta a antibióticos, mas boa resposta a medicação antialérgica/antiasmática - Maior risco de infecções recorrentes e persistentes (p. ex. rinofaringites, otites e sinusites, devido à inflamação crónica subjacente) - Desenvolvimento estaturoponderal habitualmente normal - Exame físico com estigmas de atopia (p. ex. xerose cutânea, palidez da mucosa nasal, hipertrofia dos cornetos, sulco nasal transversal, dupla prega infraorbitária), prega nasal transversal)
Outra doença crónica	10%	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções graves e recorrentes, com evolução prolongada e necessidade de internamento - Predomínio de infecções das vias áreas inferiores (pneumonias) - Atraso do desenvolvimento estaturoponderal e exame físico com estigmas da doença (p. ex. deformidades torácicas, hipocratismo digital, alterações da auscultação pulmonar) - Outras manifestações clínicas dependentes da doença crónica subjacente. Considerar as patologias mais comuns (fibrose cística, doença de refluxo gastroesofágico, hipertrofia do tecido linfóide, cardiopatias e outras malformações congénitas, aspiração crónica, discinesia ciliar primária)

Imunodeficiência	10%	<ul style="list-style-type: none"> - 2 a 3% com IDP e 7 a 8% com imunodeficiência secundária - História familiar de imunodeficiência primária - Manifestações clínicas variáveis (desde ligeiras a muito graves), dependentes dos componentes do sistema imune afetados - Infecções por agentes oportunistas, com evolução atípica e resposta lenta ao tratamento - Infecções respiratórias e não respiratórias recorrentes (por ex. infecções cutâneas e gastrointestinais) - Associação a doenças neoplásicas e autoimunes - Pode haver atraso do desenvolvimento estaturoponderal - Exame físico frequentemente com alterações
------------------	-----	---

Em resumo, estima-se que entre as crianças com infecções de repetição encaminhadas para avaliação de imunodeficiência, 50% são normais, 30% apresentam doença alérgica, 10% apresentam outras patologias crónicas e apenas 10% são portadoras de imunodeficiência (**Quadro 5**).

5.2.

Diagnósticos diferenciais

Excluir causas secundárias de imunodeficiência e outras doenças crónicas é muito importante, e numa fase inicial do estudo, dado que são mais frequentes que as IDP (**Quadro 6**). Definem-se imunodeficiências secundárias como as patologias adquiridas em consequência ou associadas a doenças de outros órgãos ou sistemas sobre o sistema imune.

A nível mundial, a causa mais frequente de imunodeficiência é a malnutrição, que predomina em países subdesenvolvidos. Nos países desenvolvidos, as causas mais comuns são as infeções, em particular os vírus Herpes como o Epstein-Barr (EBV) e o citomegalovírus (CMV) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), neoplasias, doenças metabólicas (diabetes, insuficiência renal crónica e cirrose hepática), e determinadas terapêuticas, nomeadamente agentes antineoplásicos (quimioterapia, radiação) e imunossupressores.

Quadro 6 - Causas secundárias de imunodeficiência

Grupo etiológico	Exemplos de doenças/condições causais
Doenças metabólicas	Diabetes, insuficiência renal crónica, cirrose hepática
Malnutrição	Kwashiorkor, carências nutricionais
Infeções	Víricas: HIV, HBV, EBV, CMV, sarampo, rubéola Bacterianas: tuberculose, lepra Fúngicas: aspergilose, coccidioidomicose
Trauma	Cirurgia (anestesia), esplenectomia, queimaduras
Idade	Prematuridade, velhice
Doenças infiltrativas de órgãos hematopoiéticos e linfóides	Leucemias, linfomas
Doenças genéticas* (cujo defeito principal não é a imunodeficiência; congénitas)	Reparação cromossómica deficiente: anemia de Fanconi Defeitos cromossómicos: síndrome de Down Defeitos metabólicos hereditários: deficiência de transcobalamina-2
Doenças autoimunes	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico
Terapêutica	Fármacos citotóxicos, radiação, imunossupressores (p. ex. corticoides), antimaláricos, captopril, carbamazepina, fenitoína, sulfasalazina, ...

HIV – vírus da imunodeficiência humana; HBV – vírus da hepatite B; EBV – vírus Epstein Barr; CMV – citomegalovírus.

Os extremos da vida, infância e velhice, estão associados a imunodepressão de grau variável. Os recém-nascidos apresentam respostas T e B atenuadas, mas estão protegidos por anticorpos IgG maternos durante os primeiros meses de vida. Nos prematuros, quer pelo défice de anticorpos maternos, quer pela imaturidade dos linfócitos, pode haver uma imunodeficiência marcada. Os idosos podem igualmente apresentar imunossupressão de células T e B, em simultâneo com aumento de anticorpos autorreativos e imunoglobulinas oligoclonais ou monoclonais.

O trauma cirúrgico (potenciado pelos efeitos imunossupressores da anestesia) pode originar imunossupressão grave. Salienta-se a esplenectomia como causa de suscetibilidade aumentada a infeção por *Pneumococcus*, devido à diminuição da produção de anticorpos para o antígeno polissacarídeo capsular, cuja resposta é B dependente. As queimaduras podem também ser causa de imunodeficiência por sinergia de vários fatores, nomeadamente perdas proteicas, aumento do catabolismo e quebra na barreira de proteção física contra os agentes infecciosos.

5-3-

Principais fenótipos clínicos

5.3.1. Imunodeficiências de anticorpos

São as IDP mais frequentes e resultam de defeitos em diferentes estádios da maturação dos linfócitos B ou nas funções dos linfócitos B maduros, quer por mutações genéticas afetando moléculas de superfície, enzimas, ou cadeias de imunoglobulinas, quer por atraso no desenvolvimento do sistema imune, trazendo-se no défice da capacidade de produção de anticorpos e aumento da suscetibilidade às infeções.

A apresentação clínica e a sua gravidade são muito variáveis, divergindo entre formas assintomáticas, como em alguns casos de défice seletivo de IgA, e formas graves de agamaglobulinemia, em que o diagnóstico e tratamento devem ser estabelecidos nos primeiros anos de vida, para evitar uma morte precoce. As manifestações clínicas iniciam-se habitualmente após os 5/6 meses de vida, altura em que os níveis de IgG materna já não são suficientes para “proteção” das infeções. A forma clássica de apresentação caracteriza-se por infeções recorrentes, graves e de difícil tratamento, por bactérias piogénicas capsuladas, das vias aéreas superiores e inferiores, tais como sinusites, otites e pneumonias. Os agentes etiológicos mais frequentes são: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis* e *Mycoplasma pneumoniae*. Infeções víricas também podem ocorrer, salientando-se as causadas pelo grupo Enterovírus, podendo originar doenças graves tais como meningoencefalite ou miocardite. Em cerca de 25% dos casos pode haver diarreia crónica, cujo agente mais frequentemente implicado é a *Giardia lamblia*. Não são habituais as infeções por micobactérias ou fungos (**Quadro 7**). Na generalidade, associam-se a um maior risco de doenças autoimunes, nomeadamente anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica e doença celíaca, doença granulomatosa e neoplasias, em particular as linfoproliferativas.

Quadro 7 - Tipo de infecções associadas com os principais grupos de Imunodeficiências Primárias

Organismo	ID anticorpos	ID combinadas	ID fagócitos	ID complemento
Vírus	Enterovírus	Todos, em especial: CMV, VSR, EBV, Parainfluenza tipo 3	Não	Não
Bactérias	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Idênticas às ID de anticorpos, mais: <i>Salmonella typhi</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , flora entérica	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Salmonella typhi</i>	Idênticas às ID de anticorpos, em especial <i>Neisseria meningitidis</i> na deficiência dos últimos componentes do complemento
Micobactérias	Não	Não tuberculosas, incluindo BCG	Não tuberculosas, incluindo BCG	Não
Fungos	Não	Espécies de <i>Candida e Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasmosis capsulatum</i>	Espécies de <i>Candida e Aspergillus</i>	Não
Protozoários	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>	Não	Não

ID – imunodeficiência; CMV – citomegalovírus; VSR – vírus sincicial respiratório; EBV – vírus Epstein Barr

Seguidamente apresenta-se um resumo das imunodeficiências de anticorpos mais frequentes (**Quadro 8**), salientando-se as manifestações clínicas e a idade de início dos primeiros sintomas como pontos-chave no seu enquadramento. Encontram-se também sumariadas as causas genéticas conhecidas e tratamentos preconizados.

Quadro 8 - Principais imunodeficiências de anticorpos

Imunodeficiências de anticorpos
• Hipogamaglobulinemia transitória da infância
• Deficiência de subclasses de IgG
• Deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais
• Deficiência de IgA
• Imunodeficiência comum variável
• Agamaglobulinemia
• Deficiência de cadeias pesadas e de cadeias leves kappa das imunoglobulinas
• Síndrome de hiper-IgM não ligada ao X

Hipogamaglobulinemia transitória da infância

Imunodeficiência transitória, que se caracteriza por um atraso na produção de imunoglobulinas para além dos 6 meses de vida e que atinge cerca de 20% das crianças. A maioria apresenta um aumento gradual da concentração de imunoglobulinas, com normalização por volta do 1º ou 2º ano de vida, embora em certos casos só aconteça mais tardiamente (até aos 5 anos). O quadro clínico expressa-se por infeções respiratórias de repetição, geralmente de pequena gravidade. O número de células B é normal e há boa resposta à vacinação, o que permite estabelecer o diagnóstico diferencial com a agamaglobulinemia ligada ao X, nos doentes do sexo masculino.

Habitualmente esta situação não exige tratamento específico e o prognóstico é excelente.

Deficiência de subclasses de IgG

Esta imunodeficiência consiste no défice de uma ou mais subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), com IgG total normal e diminuição da resposta dos anticorpos à vacinação. Os indivíduos afetados podem ser assintomáticos ou apresentar infeções de repetição por bactérias capsuladas (mais frequentemente quando há défice de IgG2, défice simultâneo de duas subclasses ou diminuição concomitante de IgA). A deficiência de IgG2 é a mais frequente, com uma prevalência estimada de 1:1.000 indivíduos.

As infecções necessitam de ser tratadas atempadamente e pode ser necessária profilaxia antibiótica.

Deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais

Nesta condição particular verifica-se um déficit de produção de anticorpos a antígenos específicos, associada a níveis normais de IgG total e IgM. Clinicamente, os doentes com déficit de anticorpos específicos a antígenos polissacáridos (resposta T independente) apresentam maior risco de infecções recorrentes das vias aéreas superiores e inferiores por bactérias capsuladas. Uma forma útil de tratamento passa pela imunização a antígenos polissacáridos através de vacinas conjugadas com antígenos proteicos, dado que desencadeiam uma resposta dependente da cooperação entre linfócitos B e T.

Deficiência de IgA

É a imunodeficiência primária mais comum. Trata-se de uma imunodeficiência de anticorpos, nomeadamente de IgA, com níveis normais das restantes imunoglobulinas. Considera-se um déficit parcial de IgA um doseamento inferior a 2 desvios padrão do valor de referência (<78mg/dL), e um déficit seletivo um valor de IgA \leq 6mg/dL, ambos com IgG e IgM dentro da normalidade, em indivíduos com idade superior a 4 anos, e nos quais outras causas de hipogamaglobulinemia tenham sido excluídas. O número de linfócitos B e T do sangue periférico é normal. O(s) defeito(s) hereditário(s) subjacente(s) ao déficit de IgA ainda não foram caracterizados. Vários padrões de transmissão (autossômico recessivo, autossômico dominante e formas esporádicas) têm sido observados, fazendo com que o déficit de IgA seja muito provavelmente um grupo heterogéneo de anormalidades genéticas.

A estimativa da sua prevalência na população geral é variável. Em indivíduos caucasianos têm sido apresentados valores entre 1:163 em Espanha, 1:252 em Inglaterra e 1:965 no Brasil. Nas populações asiáticas, as prevalências referidas são ainda mais baixas.

Cerca de 80% dos indivíduos são assintomáticos. No entanto, alguns doentes podem apresentar maior incidência de infecções respiratórias e/ou gastrointestinais, pelos agentes típicos das

imunodeficiências de anticorpos já mencionados. O risco de desenvolvimento de neoplasias e de doenças autoimunes também é superior, bem como a associação a doenças alérgicas. Está descrita maior frequência de hiperplasia nodular linfoide, neoplasia gástrica e adenocarcinoma do cólon, bem como de doença celíaca, colite ulcerosa, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, artrite reumatoide juvenil, tiroidite e lúpus eritematoso sistémico, entre outras. O *screening* da doença celíaca deve ser realizado através do doseamento de anticorpos da classe IgG para a gliadina e transglutaminase tecidual, dada a ausência/deficiência marcada do isotipo IgA.

O diagnóstico do déficit de IgA é efetuado através do seu doseamento sérico, não sendo determinados os níveis de IgA secretora. É possível que indivíduos com diagnóstico de déficit seletivo de IgA possam apresentar quantidades suficientes de IgA a nível das mucosas que confirmam proteção adequada, aliada a mecanismos compensadores, por exemplo produção mais elevada de IgM secretora.

Alguns doentes podem ter um déficit de subclasses de IgG associado (particularmente de IgG2), com maior risco de infeção por bactérias capsuladas e da sua gravidade. Está também descrita a possibilidade de evolução para um diagnóstico de IDCV, com prognóstico mais desfavorável.

Estes doentes produzem anticorpos anti-IgA, podendo ocorrer reações anafiláticas após transfusões de hemoderivados. Quando estiver indicada a terapêutica de reposição com imunoglobulina esta deverá ser efetuada com preparações sem IgA, para evitar as referidas complicações.

Os doentes assintomáticos não necessitam de qualquer tipo de tratamento específico, apenas de vigilância clínica de rotina. Quando surgem complicações, como por exemplo infecções recorrentes, o tratamento poderá incluir profilaxia antibiótica ou reposição com imunoglobulina, no caso de déficit associado de subclasses de IgG e/ou de anticorpos específicos. A existência de doença alérgica ou autoimune pode também implicar terapêuticas dirigidas.

Imunodeficiência comum variável

É a imunodeficiência primária sintomática mais comum, com uma prevalência aproximada de 1:25.000. A sua expressão clínica é variável e heterogênea, caracterizando-se por déficit de IgG associado a diminuição de IgM e/ou IgA (de pelo menos 2 desvios padrão, para o grupo etário), ausência de isohemaglutininas e/ou deficiente resposta à vacinação, em doentes com idade superior a 2 anos e após exclusão de causas secundárias de hipogamaglobulinemia. É um defeito predominantemente humoral, com número normal de linfócitos B, mas com deficiente diferenciação em plasmócitos e possíveis alterações das subpopulações de células B de memória, caracterizado por uma suscetibilidade aumentada a infecções respiratórias por bactérias capsuladas (otites, sinusites, pneumonias). Nalguns casos há também atingimento de células T, o que pode explicar algumas infecções oportunistas. Nos doentes com maior número de complicações e pior prognóstico verifica-se uma diminuição do número de células B de memória, da razão de células T CD4/CD8 *naive* e de células T reguladoras.

A presença de bronquiectasias é comum (cerca de 50% dos casos) e o atingimento gastrointestinal frequente, sendo a *Giardia lamblia* a principal causa de diarreia crônica nestes doentes. Hipertrofia nodular linfoide, esplenomegalia, enteropatia crônica com síndrome de malabsorção, são outras das complicações associadas. Menos frequentemente ocorrem reações inflamatórias crônicas, manifestadas pela formação de granulomas múltiplos em diferentes órgãos. O enterovírus pode ser causador de infecções muito graves.

Estes doentes apresentam um risco aumentado de doenças autoimunes, principalmente hematológicas (como anemia hemolítica e púrpura trombocitopénica) e neoplasias (sendo as mais frequentes os linfomas e os carcinomas gástricos).

Alguns casos são diagnosticados entre os 2 e os 5 anos, enquanto muitos permanecem assintomáticos até à idade adulta, sendo o diagnóstico frequentemente tardio, ocorrendo apenas entre a segunda e terceira décadas de vida.

Vários defeitos genéticos têm sido identificados, como defeitos no ICOS, TACI, BAFF-R, CD19, entre outros.

O tratamento de primeira linha consiste na reposição de gama-globulina, podendo ser necessário associar profilaxia antibiótica. A cinesioterapia respiratória pode ser útil como adjuvante perante complicações pulmonares crônicas como as bronquiectasias. Outras terapêuticas poderão ser necessárias se surgirem complicações, por exemplo terapêutica imunossupressora no combate a doenças autoimunes.

Agamaglobulinemia

Carateriza-se pela diminuição marcada de todos os isotipos de imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), associada a uma “quase ausência” de linfócitos B no sangue periférico (<2%) e a infecções bacterianas de repetição, com início nos dois primeiros anos de vida.

A forma mais frequente é a de agamaglobulinemia ligada ao X (também designada de XLA), descrita em 1952 por Bruton, em rapazes, sendo considerada o arquétipo das deficiências de anticorpos. Resulta de mutações ou deleções no gene que codifica uma proteína (tirosina cinase), que é essencial para a diferenciação e maturação dos linfócitos B imaturos. Apesar de ser a forma mais frequente de agamaglobulinemia, a sua prevalência estimada é de 1:100.000 nascimentos.

Estes doentes apresentam amígdalas de pequenas dimensões, gânglios linfáticos não palpáveis e ausência de centros germinativos. O diagnóstico definitivo é estabelecido pela pesquisa da expressão da proteína por citometria de fluxo, com subsequente confirmação genética da mutação, essencial para o aconselhamento genético dos progenitores.

Alguns casos (até 20%), apesar de terem uma apresentação clínica semelhante, não apresentam a mutação característica e podem até ser do sexo feminino. Trata-se de uma forma de agamaglobulinemia congénita, de transmissão autossómica recessiva, que se distingue por uma redução ainda mais acentuada de linfócitos B periféricos (<0,01%), com infecções mais precoces e maior risco de complicações.

O tratamento consiste primariamente na reposição de gama-globulina.

Deficiência de cadeias pesadas e de cadeias leves kappa das imunoglobulinas

Nestas imunodeficiências específicas, de transmissão autossômica recessiva, pode ocorrer hipogamaglobulinemia associada a infecções recorrentes mas frequentemente de pouca gravidade. Mutações nos genes que codificam a região constante das cadeias pesadas das imunoglobulinas são as mais habituais. Foram também descritas mutações no gene que codifica as cadeias leves kappa (κ).

Síndrome de hiper-IgM não ligado ao X

Mutações no gene que codifica as enzimas AICDA ou UNG (ver abaixo – síndrome de hiper-IgM) são uma das causas de imunodeficiência de anticorpos, dado que intervêm nos mecanismos de hipermutação somática e recombinação associados ao *switch* (mudança) de classes de imunoglobulinas e suas funções efetoras.

5.3.2. Imunodeficiências de células T/combinadas

As IDP de células T/combinadas são mais raras e resultam de defeitos em diferentes estádios da maturação dos linfócitos T ou nas suas funções. Na sua maioria estão associadas a anormalidades de outras linhagens celulares (linfócitos B, células NK, e mais raramente células mieloides), sendo classificadas de acordo com o fenótipo imunológico.

Os sintomas geralmente ocorrem nos primeiros meses de vida, e podem ser fatais se o diagnóstico e tratamento não forem precoces.

A apresentação clínica deste grupo de IDP caracteriza-se por infecções recorrentes e de difícil resolução dos aparelhos respiratório e intestinal, por agentes habitualmente não patogênicos (oportunistas), ou com baixa virulência, quer vírus, fungos, bactérias intra ou extracelulares e protozoários (**Quadro 7**). Citam-se como exemplos mais comuns, doença sistêmica após vacinação com vírus atenuados ou BCG, complicações graves

após infecções por vírus benignos como a rubéola ou varicela, pneumonia intersticial por *Pneumocystis jiroveci*, CMV e adenovírus e candidíase mucocutânea/oral persistente. Atraso estaturoponderal, diarreia crônica, fenómenos de autoimunidade ou neoplasias podem surgir no decurso da doença.

As imunodeficiências de células T e combinadas são o grupo de doenças para as quais o maior número de alterações moleculares foi descrito.

Imunodeficiências severas combinadas

Este grupo de imunodeficiências pode apresentar-se com cinco fenótipos diferentes, de acordo com as linhas celulares afetadas (**Quadro 9**). Iremos abordar as mais frequentes.

Quadro 9 - Principais imunodeficiências de células T/combinadas

Fenótipos	Doenças
TB ⁺ NK ⁻	Deficiência de adenosina deaminase (ADA)
TB ⁺ NK ⁺	Deficiência de RAG 1/2 e Síndrome de Omenn Deficiência de DCLRE1C (Artemis) Deficiência de DNA PKcs Deficiência de DNA ligase IV Deficiência de Cernunnos
TB ⁺ NK ⁻	Deficiência da cadeia gama do recetor da IL-2 (γc) ou SCIDX1 Deficiência na tirosina cinase JAK 3
TB ⁺ NK ⁺	Deficiência de IL-7R α Deficiência de CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ Deficiência de CD45
T ⁺ B ⁺ NK ⁺	Deficiência de MHC Deficiência de TAP 1/2 Deficiência de CD8 Deficiência de CD40 (Síndrome de hiper-IgM tipo 3) Deficiência de CD40L (Síndrome de hiper-IgM tipo 1 ou síndrome de hiper-IgM ligada ao X)

» Deficiência de adenosina deaminase (ADA)

Esta deficiência é responsável por cerca de 15% dos casos de imunodeficiências severas combinadas (SCID). A ADA (do inglês *Adenosine Deaminase*) é uma enzima presente em quase todos os tecidos orgânicos e que medeia a conversão da adenosina e desoxiadenosina em inosina e desoxiinosina. A sua ausência resulta no aumento dos metabolitos tóxicos fosforilados da ade-

nosina e desoxiadenosina a nível intracelular, mas com danos *major* a nível das células do sistema imune, com consequente apoptose dos precursores linfoides na medula óssea e timo.

A sua apresentação clínica caracteriza-se pelo surgimento, nos primeiros anos de vida, de infeções bacterianas, víricas ou por fungos, diarreias persistentes e atraso de desenvolvimento estaturoponderal. Alguns doentes podem apresentar anomalias esqueléticas, alterações do comportamento ou toxicidade hepática, decorrentes da ausência de ADA em outros tecidos para além dos linfócitos.

O estudo laboratorial demonstra uma hipogamaglobulinemia com diminuição ou ausência de linfócitos T, B e NK.

A forma mais comum de tratamento consiste na administração intramuscular, semanal, de ADA bovina. Em alguns doentes o transplante de medula óssea de dador HLA idêntico tem sido efetuado com sucesso.

» Deficiência da cadeia gama do recetor da IL-2 (γC)

Os defeitos na sinalização mediada por citocinas são as causas mais comuns de SCID. Esta imunodeficiência é causada por mutações no gene que codifica para o recetor (cadeia gama) da IL-2 (CD132), localizado no cromossoma X, mas que é partilhado por vários recetores de citocinas como a IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. É a forma mais frequente de SCID (cerca de 40 a 50%), sendo também designada de SCIDX1. A estimativa da sua prevalência é da ordem de 1:50.000 – 100.000 nascimentos). As crianças afetadas são do sexo masculino. O início dos sintomas é variável, mas habitualmente entre os três e seis meses de idade, com o quadro clínico característico das imunodeficiências combinadas. O diagnóstico é confirmado pela hipogamaglobulinemia, ausência de células T e NK com número normal de linfócitos B numa criança do sexo masculino, com diminuição da expressão do recetor CD132 nos linfócitos B após estimulação *in vitro*.

» Deficiência na tirosina cinase JAK 3

A cadeia gama é fisicamente e funcionalmente acoplada a uma enzima intracelular JAK3 (do inglês *Tyrosine kinase Janus kinase*), que medeia a sinalização intracelular. Defeitos no JAK3 re-

sultam em formas recessivas de SCID, com fenótipo indistinguível do SCIDX1.

» Deficiências na recombinação dos recetores de antigénio

Mutações nos genes que codificam para as proteínas envolvidas nos processos de recombinação genética para formação dos recetores de antigénio dos linfócitos T e B, como por exemplo as RAG1 e 2 (do inglês *Recombinase Activation Genes*), resultam em SCID com ausência de linfócitos T e B. Estas mutações nos genes RAG podem resultar na ausência de proteínas, na síntese de proteínas não funcionantes ou de proteínas com atividade parcial.

Neste grupo salientamos a deficiência parcial de RAG1 e RAG2, associada a **síndrome de Omenn**. Esta síndrome é uma doença autossómica recessiva caracterizada por sintomas de SCID (fenótipo T⁻B⁻NK⁺, com presença de linfócitos T oligoclonais com padrão de citocinas Th2) e outros sintomas associados tais como eritrodermia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatias e níveis elevados de IgE sérica.

Noutro subgrupo de doentes, cujas manifestações clínicas e fenótipo imunológico são semelhantes às mutações nos genes RAG1 e RAG2, os defeitos ocorrem num gene localizado no cromossoma 10 (gene de Artemis), cujo produto é ativado por uma proteína cinase dependente de DNA, com um papel muito importante na reparação do DNA de cadeia dupla. Esta forma de SCID é designada **deficiência de Artemis**.

» Síndrome de hiper-IgM

A síndrome de hiper-IgM foi descrita pela primeira vez em 1961, em rapazes que apresentavam um quadro clínico semelhante ao da agamaglobulinemia ligada ao X, mas com valores elevados de IgM sérica e baixas concentrações de IgA e de IgG.

A IgM é o anticorpo que todas as células B produzem inicialmente, antes de ocorrer o *switch* de classe, em consequência da exposição a antigénios reconhecidos. Em indivíduos com síndrome de hiper-IgM, as células B continuam a produzir anticorpos IgM, mas não ocorre o *switch* para outro tipo de classes de anticorpos, resultando num excesso de produção de IgM e

subprodução de IgA, IgG e IgE. Os linfócitos B necessitam da ajuda e da interação com os linfócitos T, a fim de mudarem a produção de anticorpos IgM para IgG, IgA e IgE. A síndrome de hiper-IgM inclui, assim, um grupo heterogêneo de condições que resultam de uma variedade de defeitos genéticos que afetam a interação entre linfócitos T e B. Esta síndrome pode ainda ser secundária à infecção congênita por rubéola, uso de fenitoína, leucemia de células T ou linfomas.

A forma mais frequente é ligada ao cromossoma X (tipo 1), afetando apenas o sexo masculino. As outras formas descritas são na maioria hereditárias e autossômicas recessivas (tipo 2 a 5), afetando ambos os sexos. Cinco tipos já foram caracterizados:

- » **Tipo 1**, a forma mais comum, devido a mutações no gene (localizado no cromossoma X) que codifica para o ligando CD40, proteína que se encontra na superfície dos linfócitos T ativadas. Neste tipo, as células T não “transmitem” às células B a informação de que devem fazer a mudança de classes. O diagnóstico é confirmado pela ausência ou muito fraca expressão do CD40L (ou CD154) nos linfócitos T, por citometria de fluxo. Cerca de metade destes doentes desenvolvem neutropenia transitória ou persistente, cuja causa é desconhecida. A neutropenia é frequentemente associada com úlceras orais, proctite e infecções cutâneas. A hiperplasia ganglionar é observada com maior frequência em doentes com formas autossômicas recessivas. As doenças autoimunes e neoplasias também podem fazer parte do quadro clínico dos doentes com síndrome de hiper-IgM.
- » **Tipo 2**, devido a mutações no gene AICDA (do inglês *Activation Induced Cytidine Deaminase*). Neste contexto, as células B não conseguem proceder à recombinação do material genético para alterar a produção das cadeias pesadas, que é uma etapa fundamental no processo de *switch* de classes.
- » **Tipo 3**, devido a mutações no gene CD40, o que impede as células B de receberem o “sinal” das células T para mudarem de classe.

- » **Tipo 4**, resultante de hipermutações somáticas, mas cujas alterações moleculares permanecem indefinidas.
- » **Tipo 5**, devido a mutações no gene UNG (do inglês *Uracil Nucleoside Glycosylase*), enzima muito importante, à semelhança da AICDA, na modificação dos ácidos nucleicos.

A **displasia ectodérmica com imunodeficiência**, é uma outra forma de síndrome de hiper-IgM ligada ao X que deve ser investigada se o doente tem características de displasia ectodérmica (por ex.: cabelo raro e dentes cónicos) e infecções recorrentes, com níveis séricos normais e/ou elevados de IgM e baixa de IgG, IgA e IgE. Estes casos resultam de mutações no gene NEMO (do inglês *Nuclear Factor NF-κB Essential Modulator*), que é ativado pelo CD40 e é necessário para a via sinalizante que resulta no desvio de anticorpos.

Três das formas referidas (deficiência de CD40L, deficiência de CD40 e deficiência de NEMO) são mais apropriadamente classificadas como imunodeficiências combinadas. Os tipos 2 e 5, relacionados com mutações em enzimas modificadoras dos ácidos nucleicos, apresentam células T funcionantes, pelo que se podem enquadrar nas imunodeficiências de anticorpos, como referido acima.

O diagnóstico definitivo das diferentes formas de síndrome de hiper-IgM autossômica recessiva ou da displasia ectodérmica com imunodeficiência é possível através da análise das mutações dos genes conhecidos como a causa destas doenças.

Terapêutica substitutiva com imunoglobulina endovenosa ou subcutânea é eficaz na diminuição do número de infecções. Uma vez que estes doentes têm também uma maior suscetibilidade a pneumonias por *Pneumocystis jiroveci*, é recomendada a profilaxia para esta infecção. Nos casos de neutropenia persistente, esta pode melhorar com terapêutica com fator estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF). Nos últimos anos tem sido realizado, com sucesso, o transplante de medula óssea ou transplante de células estaminais do sangue umbilical.

5.3.3. Imunodeficiências dos fagócitos

Os fagócitos (neutrófilos, monócitos e macrófagos) constituem uma das primeiras e principais defesas contra as infeções. A eficácia dos seus mecanismos efetores requer a sua correta diferenciação desde os precursores mielóides, e depende de várias capacidades: reconhecimento de moléculas estranhas ao indivíduo, adesão a microrganismos, a outros leucócitos e ao endotélio, migração para os locais de infeção/inflamação, endocitose de microrganismos opsonizados, geração de substâncias microbicidas, uso intracelular e extracelular de enzimas líticas e secreção de citocinas que estimulam outras células imunes. A ação integrada destes mecanismos conduz à morte dos microrganismos e reparação dos tecidos lesados. Estão descritos defeitos congénitos dos fagócitos em um ou mais dos processos mencionados. As deficiências do eixo IFN- γ /IL-12 também se manifestam por alterações da capacidade fagocítica.

Os défices primários que causam quadros clínicos mais graves manifestam-se nos primeiros anos de vida (por vezes no período neonatal), no entanto, têm sido descritas formas mais moderadas, com apresentação clínica no jovem ou no adulto.

As manifestações clínicas habituais são infeções recorrentes, causadas sobretudo por bactérias e fungos (exemplos: *Staphylococcus aureus*, bacilos entéricos gram-negativos, espécies de *Candida* e *Aspergillus*), podendo estar ausentes os sinais típicos de alarme de uma infeção – febre, leucocitose, calor e rubor. Nestes doentes são frequentes úlceras orais, gengivites, periodontites, otites, adenites, infeções das vias aéreas superiores e inferiores, osteomielites, abscessos em órgãos profundos ou cutâneos e a dificuldade na cicatrização de feridas (**Quadro 7**). Uma boa higiene, um desbridamento de feridas ou abscessos e uma antibioterapia precoce e agressiva, são algumas das medidas ou tratamentos dirigidos aos défices de fagócitos.

Défices quantitativos de fagócitos

Neutropenias congénitas

Definidas por valores absolutos de neutrófilos inferiores a 1500/ μ L, com infeções graves a surgirem quando os níveis se encontram abaixo de 500.

Quadro 10 - Principais imunodeficiências de fagócitos

Défices quantitativos	Défices funcionais
Neutropenias congénitas Neutropenia cíclica	Doença granulomatosa crónica Deficiência de adesão dos leucócitos Deficiência de mieloperoxidase Deficiência de grânulos específicos Síndrome de Chediak-Higashi

A **Síndrome de Kostmann** consiste numa neutropenia muito grave, com neutrófilos abaixo de 200, em que há uma paragem na maturação dos progenitores mielóides, resultante de mutações no gene que codifica o recetor para o Fator Estimulador de Colónias dos Granulócitos (G-CSFR), e para o qual o tratamento com G-CSF é mandatário.

Neutropenia cíclica

Mutações no gene da elastase dos neutrófilos (ELA2) levam a uma apoptose acelerada dos precursores de neutrófilos, que resulta em oscilações periódicas (de cerca de 21 dias) na produção de neutrófilos. Períodos de neutropenia, com duração de 3 a 5 dias (com quadros de febre, aparecimento de úlceras orais e possibilidade de infeções graves), alternam com períodos assintomáticos e de normalidade no número de neutrófilos. Nas fases de neutropenia está indicado o tratamento com G-CSF.

Défices funcionais de fagócitos

» Doença granulomatosa crónica

Imunodeficiência dos fagócitos caracterizada pela diminuição da capacidade oxidativa dos granulócitos, necessária para a eliminação de bactérias (particularmente o *Staphylococcus*) e fungos intracelulares. A incapacidade de digestão destes microrganismos leva a um processo inflamatório crónico e formação de granulomas e abscessos em várias localizações, frequentemente com linfadenites. Existe uma forma ligada ao X (aproximadamente 70% dos casos) que habitualmente se manifesta em doentes mais jovens e de forma mais grave, e uma forma autossómica recessiva.

O tratamento pode incluir: profilaxia com cotrimoxazol, itracanazol (para *Aspergillus*, um agente frequente) e IFN- γ ; tratamento precoce das infecções agudas; e transplante de medula óssea ou de células hematopoiéticas. A terapia gênica está em fase experimental, com resultados promissores.

» *Deficiência de adesão dos leucócitos (LAD)*

A diminuição da marginalização e dificuldade na mobilização dos leucócitos para locais extravasculares resultam em leucocitose persistente, habitualmente acima de 20.000/ μ L. A transmissão é autossômica recessiva e a clínica é caracterizada por atraso na queda do cordão umbilical, onfalite, abscessos, úlceras cutâneas, gengivites, periodontites e atraso na cicatrização de feridas. Na LAD tipo 2 pode haver atraso de crescimento e mental, associado também a grupo sanguíneo de Bombay. O diagnóstico diferencial dos 2 subtipos pode ser efetuado por citometria de fluxo (deficiência de CD18 na LAD tipo 1 e de CD15 na LAD tipo 2). O transplante de medula óssea é curativo.

» *Deficiência de mieloperoxidase*

É a deficiência de fagócitos mais comum (prevalência estimada de 1:2.000 indivíduos), de fácil diagnóstico por citometria de fluxo, mas que raramente causa doença. Os neutrófilos apresentam uma atividade oxidativa exagerada e em doentes, por exemplo, com diabetes *mellitus*, este déficit pode causar candidíases disseminadas ou recorrentes.

» *Deficiência de grânulos específicos*

Esta imunodeficiência de transmissão autossômica recessiva é rara e grave, caracterizando-se por ausência de grânulos específicos (ou secundários) nos neutrófilos. Clinicamente são observadas infecções cutâneas e pulmonares, cujos agentes mais frequentes são o *Staphylococcus aureus* e *epidermidis* e *enterobacteriaceae*.

» *Síndrome de Chediak-Higashi*

Nesta síndrome, causada por mutações no gene que codifica para a proteína LYST (do inglês *Lysosomal Trafficking*), envolvida na formação de vacúolos e no transporte e regulação de proteínas, são observadas infecções recorrentes em várias locali-

zações. Fazem parte da síndrome outras manifestações clínicas tais como albinismo oculocutâneo parcial, neuropatia periférica, atraso mental e disfunção plaquetária, com equimoses fáceis. No decorrer do processo evolutivo da doença, surge infiltração tecidual por células T CD8 e macrófagos, que pode ser fatal.

5.3.4. Imunodeficiências do complemento

Apesar do caráter inespecífico dos mecanismos de ação do sistema do complemento, este constitui um elo de ligação fundamental para o estabelecimento da imunidade adquirida. Já foram abordados os seus efeitos biológicos, nomeadamente opsonização, quimiotaxia, imunoaderência, lise celular, ativação de linfócitos B e interação com outros sistemas (cininas, coagulação, fibrinólise).

As deficiências do complemento têm características clínicas semelhantes às imunodeficiências de anticorpos, e que incluem infecções recorrentes por bactérias suscetíveis à opsonização e lise pelo sistema do complemento, em particular por *Neisseria meningitidis* (**Quadro 7**). Doenças autoimunes, nomeadamente lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrites e vasculites também podem estar associadas às deficiências do complemento.

Deficiência do inibidor da esterase de C1

Esta deficiência origina o **angioedema hereditário**, caracterizado pela diminuição quantitativa ou funcional do C1 inibidor, com consequente aumento da produção de bradicinina. Cursa com episódios recorrentes de angioedema da face, membros ou parede abdominal, habitualmente assimétricos, com duração entre 1 a 5 dias e sem resposta a anti-histamínicos ou corticoides. Pode ocorrer angioedema da glote, potencialmente fatal. Traumatismos, infecções ou alterações hormonais (aumento endógeno ou exógeno dos estrogénios) são fatores precipitantes frequentes. Apesar de se tratar de uma imunodeficiência primária, não existe risco aumentado de infecções. Na maioria dos doentes existe história familiar de angioedema, embora possam ocorrer mutações de novo em 25% dos doentes. O tratamento dos episódios graves de angioedema consiste na administração de concentrado de C1 inibidor por via endovenosa ou icatibant

por via subcutânea. A profilaxia, quando indicada, é baseada em fármacos antifibrinolíticos ou androgénios.

Outras deficiências do complemento

A caracterização genética das deficiências congénitas do complemento é complexa, desconhecendo-se para muitas delas o tipo de mutação, a localização cromossómica e o modo de transmissão. Já foram identificadas deficiências dos componentes: C1q, C1r e C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, Properdina, Fator D, Fator I e Fator H.

As deficiências de proteínas das vias clássica e alternativa são muito raras, sendo as que envolvem a via das lectinas as mais comuns (variações alotípicas da MBL). Deficiências de proteínas de controlo também podem ocorrer.

No **quadro 11**, encontram-se sumariadas as características das principais deficiências do complemento.

As deficiências de **C2**, **C1** e **C4** associam-se a doenças autoimunes, como por exemplo lúpus eritematoso sistémico e glomerulonefrite, por inibição da ativação da via clássica. Infeções sinopulmonares recorrentes e meningite, por bactérias capsuladas, sobretudo por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* também podem ocorrer.

A deficiência de **C3** relaciona-se com doenças mediadas por imunocomplexos, diminuição da quimiotaxia, opsonização e fagocitose. Tal como outros fatores da via clássica, associa-se a infeções piogénicas recorrentes e a maior incidência de doenças autoimunes. Deficiências congénitas restritas de componentes da via alternativa, tais como a deficiência de **Properdina** e **fator D** estão associadas às mesmas manifestações clínicas.

A deficiência de **C5**, **C6**, **C7**, **C8** e **C9** implica a inibição da formação do complexo de ataque à membrana, cuja manifestação clínica mais comum é a de infeções recorrentes por *Neisseria meningitidis* ou *Neisseria gonorrhoea*.

A deficiência completa do **Fator H** (cofator para a clivagem do C3) está associada a glomerulonefrites. Deficiências parciais ou completas estão associadas a síndrome hemolítica urémica.

Quadro 11 - Imunodeficiências do complemento e principais manifestações clínicas

Fator deficiente	Mecanismo de ação	Manifestações clínicas
C1q, C1r, C1s C2 C4	Inibição da ativação da via clássica	- Doenças mediadas por imunocomplexos (por ex. LES) - Infeções piogénicas recorrentes
C1 inibidor	Ausência de controlo da atividade da C1 esterase	- Angioedema hereditário
C3 Fator H Fator I	Ausência ou consumo de C3	- Infeções piogénicas recorrentes
Fator H Fator I		- Síndrome hemolítico-urémica
C5 C6 C7 C8 C9	Inibição da ativação da via alternativa	- Infeções recorrentes por <i>Neisseria spp</i>
Properdina Fator D	Inibição da ativação da via alternativa	- Infeções recorrentes por <i>Neisseria spp</i>
MBL MASP-2 Ficolina-3	Inibição da ativação da via da lectina	- Infeções piogénicas recorrentes

LES – lúpus eritematoso sistémico; MASP-2 – Mannose-Binding Lectin Associated Serine Protease 2; MBL – Mannose-Binding Lectin.

Deficiência completa do **Fator I** (cofator para a clivagem do C4 e C3) está associada com baixos níveis de C3 e infeções recorrentes por bactérias capsuladas e síndrome hemolítico-urémica.

A abordagem dos doentes com deficiências do complemento envolve um plano educacional com vigilância de sinais precoces de infeção e vacinação contra os agentes mais frequentes, em particular *Pneumococcus* e *Meningococcus*.

5.3.5. Deficiências do eixo IFN- γ /IL-12

O IFN- γ estimula o mecanismo de ativação citotóxica das células mononucleares. A IL-12 estimula a produção de IFN- γ pelas células Th1 e NK. Se o eixo destas citocinas for alterado, o hospedeiro torna-se muito suscetível a infeções por organismos que se replicam intracelularmente, como os vírus e determinadas bactérias intracelulares.

5.3.6. Deficiências dos *toll-like receptors* (TLR)

Os TLR são uma família de recetores envolvidos no reconhecimento direto de componentes de patogéneos (fungos, bactérias e vírus). Doentes com deficiências nestes recetores (p. ex.: TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 e TLR9) ou nas suas vias de sinalização (p. ex.: MyD88, Mal, IRAK1, IRAK4, NEMO e IRF5) têm sido descritos.

O diagnóstico baseia-se nos seguintes critérios: história familiar de imunodeficiência caracterizada por infeções de repetição ou mortes precoces; quadro de infeções de repetição por micobactérias, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*; e outras manifestações como doença de Crohn, síndromes febris periódicas e doenças autoimunes.

Um dos métodos laboratoriais de diagnóstico baseia-se na avaliação da expressão da molécula CD62L por citometria de fluxo, após estímulo com os agonistas de TLR, definindo-se a percentagem da população celular que é ativada pelos ligantes de TLR (diminuição da expressão de CD62L).

5.3.7. Outras síndromes bem caracterizadas

Síndrome de DiGeorge

Esta síndrome surge como consequência de um defeito do desenvolvimento embriológico causando aplasia ou hipoplasia do timo e das glândulas paratiroides, anomalias cardíacas como *truncus arteriosus* ou tetralogia de Fallot, dismorfia facial (implantação baixa das orelhas e boca em forma de “peixe”), atraso na erupção dentária e hipoplasia do esmalte, fenda palatina, atraso do desenvolvimento psicomotor e hipocalcemia (por hipoparatiroidismo). A candidíase oral crónica é frequente. Deleção do cromossoma 22q11.2 tem sido observada em 35 a 90% dos doentes. Uma minoria apresenta deleção do cromossoma 10p13-14. Alguns casos estão relacionados com o consumo materno de álcool. A sua prevalência é estimada em 1:4.000 nascimentos.

Os defeitos imunitários mais comuns são uma imunodeficiência celular com diminuição do número de linfócitos T CD3+.

O tratamento é dirigido para as manifestações clínicas, podendo estar indicado um transplante do timo.

Ataxia telangiectásica

É uma doença genética, de transmissão autossómica recessiva, em que ocorrem mutações no gene ATM (localizado no cromossoma 11q22.3) e que se associam a deficiências nos mecanismos de reparação do DNA. A incidência estimada é de 1:20.000 a 100.000 nascimentos. Encontra-se também descrito um fenótipo raro designado de “ataxia telangiectásica variante”, com um curso mais benigno comparativamente à ataxia telangiectásica clássica.

As crianças homocigóticas apresentam um conjunto de manifestações clínicas características:

- » Doença neurológica progressiva, com dificuldades na marcha desde o fim do primeiro ano de vida (ataxia cerebelar); movimentos oculares anormais; outras alterações neurológicas, como a deterioração das capacidades motoras e disartria.
- » Telangiectasias oculocutâneas (que aparecem, em regra, depois dos seis anos de idade) e que tipicamente envolvem a face.
- » As deficiências imunes podem afetar tanto a imunidade celular (linfopenia por défice de linfócitos T) como a humoral (défice de imunoglobulinas), ocorrendo em cerca de 70% dos doentes. Manifestam-se essencialmente por infeções sinopulmonares recorrentes. Raramente ocorrem infeções por agentes oportunistas ou em outros sistemas para além do respiratório.
- » Doença pulmonar progressiva, sendo uma causa *major* de morbidade e mortalidade. O envolvimento pulmonar é consequência das infeções sinopulmonares recorrentes e bronquiectasias, doença intersticial pulmonar e fibrose e anomalias neurológicas (incluindo disfagia, aspiração e fraqueza muscular).
- » Associação com malignidade, em particular doenças linfoproliferativas (linfomas e leucemias agudas), ocorre em 10 a 15% dos doentes.

- » Sensibilidade à radiação e maior incidência de diabetes *mellitus*, causada por insulinoresistência.
- » A alteração laboratorial mais consistente é a elevação da α -fetoproteína sérica, não se correlacionando contudo, com a gravidade da doença, podendo também não subir ao longo do tempo. Outras alterações laboratoriais podem ser observadas, relacionadas com as deficiências imunes.

Não existe tratamento específico para esta doença e o prognóstico é reservado devido ao envolvimento multissistémico. As estratégias de abordagem baseiam-se essencialmente no tratamento das suas manifestações clínicas, incluindo antibioterapia apropriada para as infeções agudas e eventualmente profilaxia antibiótica, cursos de corticoterapia no contexto de doença intersticial pulmonar, cinesioterapia respiratória e/ou ventilação não invasiva se insuficiência respiratória crónica. Em casos de hipogamaglobulinemia ou de défice de produção de anticorpos específicos pode ser útil efetuar reposição com gamaglobulina por via endovenosa ou subcutânea.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

É uma imunodeficiência ligada ao cromossoma X, causada por mutações no gene WASP (do inglês *Wiskott-Aldrich Syndrome Protein*), que codifica a expressão de proteínas reguladoras do citoesqueleto de actina restritamente das células hematopoiéticas.

Carateristicamente, os doentes (do sexo masculino) apresentam-se com um quadro de trombocitopenia congénita e diminuição do tamanho das plaquetas, que pode causar diarreia sanguinolenta no primeiro mês de vida. Observa-se uma diminuição progressiva do número de linfócitos T e défice de IgM justificando a maior frequência de otites, rinosinusites e infeções pelos vírus HSV e EBV. A IgA e IgE podem estar elevadas. Clinicamente, os doentes apresentam frequentemente eczema e têm maior probabilidade de patologia autoimune (vasculites, anemia hemolítica, glomerulonefrites) e neoplasias (leucemias, linfomas, tumores cerebrais).

O tratamento consiste no transplante de células hematopoiéticas.

Síndrome de hiper-IgE

Também designada por síndrome de Job. É uma imunodeficiência complexa que se caracteriza por uma IgE sérica elevada (habitualmente superior a 2.000 UI/mL), infeções cutâneas e pulmonares recorrentes e graves, incluindo com formação de abscessos e pneumatoceles, cujos agentes mais frequentes são o *Staphylococcus aureus* e a *Candida albicans*, eczema, eosinofilia periférica e anomalias do tecido conjuntivo e esqueléticas. Entre estas anomalias citam-se dismorfia facial, escoliose, hiperextensibilidade das articulações, retenção da dentição primária, craniossinostoses, osteopenia e fraturas patológicas. As manifestações clínicas podem ser precoces, nomeadamente com o surgimento da “erupção vesiculopustular eosinofílica do recém-nascido”.

Nestes doentes, as respostas inflamatórias às infeções são tipicamente aberrantes, havendo destruição tecidular (formação de pus), mas não calor, rubor e febre.

Classicamente definem-se dois tipos de síndrome de hiper-IgE: o tipo 1 que inclui os casos de transmissão autossómica dominante e esporádicos, com as características acima descritas, e o tipo 2, que inclui as formas autossómicas recessivas e que clinicamente se diferencia em alguns aspetos do tipo 1, nomeadamente por maior associação a infeções recorrentes por *Herpes simplex*, *Herpes zooster* e *Molluscum contagiosum*, associação a anomalias do sistema nervoso central e doenças autoimunes, menor frequência de pneumatoceles e ausência de anomalias esqueléticas, dentárias e faciais. Já têm sido descritas algumas mutações genéticas associadas às síndromes de hiper-IgE (STAT3, TYK2, DOCK8).

Não existe tratamento específico para a síndrome de hiper-IgE. Pode ser útil a profilaxia antibiótica, a administração de gamaglobulina se défice associado ou o IFN- γ . O transplante de medula óssea não é eficaz.

5.4. Exames complementares de diagnóstico

Perante a suspeita clínica de um caso de imunodeficiência deve-se iniciar imediatamente o estudo do doente, no sentido de estabelecer o diagnóstico e iniciar rapidamente o tratamento adequado, com o objetivo de minimizar as manifestações e evitar complicações.

Investigação inicial

A história, manifestações clínicas e exame objetivo de cada doente fazem-nos habitualmente suspeitar de um dos grupos principais de imunodeficiências, apresentados anteriormente no **quadro 7**, para os quais variados exames podem guiar o diagnóstico.

Os exames complementares deverão ser realizados por etapas e, a investigação inicial (com estudo analítico alargado, exame de urina, doseamento de imunoglobulinas, Rx Tórax) a realizar a todos os doentes com suspeita de imunodeficiência, tem como objetivos uma avaliação global do doente e exclusão das causas secundárias de imunodeficiência (**Quadro 12**).

O estudo analítico contribui para o diagnóstico diferencial, exclusão de outras causas ou patologias e permite perceber se um processo inflamatório ou infeccioso poderá estar subjacente.

O doseamento de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) fornece informação particularmente importante para os défices humorais (de linfócitos B) e défices combinados (de linfócitos T e B). Nas crianças, os níveis de imunoglobulinas devem ser interpretados de acordo com a idade e não têm interesse antes dos 4 meses, visto a IgG, até essa altura, ser essencialmente materna.

É ainda ponto importante no estudo das imunodeficiências o documentar as infeções, sempre que possível com identificação do agente (serologias e exames culturais) e exames de imagem. Um Rx de tórax pode igualmente fornecer outras informações importantes, por exemplo, ausência de sombra tímica numa criança, bronquiectasias, hiperinsuflação pulmonar, entre outras.

Quadro 12 - Exames complementares de diagnóstico iniciais na suspeita de imunodeficiência primária

Exame	Alterações sugestivas de determinados grupos ou patologias
Hemograma com contagem diferencial de células*	- Linfopenia (<1500 linfócitos/ μ L em adultos e <2500-3000 linfócitos/ μ L em crianças): IDP de anticorpos ou celular combinada - Neutropenia: IDP de fagócitos, doenças dos neutrófilos com imunodeficiência secundária - Leucocitose: infeção crónica
Velocidade de sedimentação e/ou Proteína C-Reativa (PCR)	- Elevação: processo inflamatório/infeccioso subjacente
Bioquímica geral	- Avaliação de doenças metabólicas como causa de imunodeficiências secundárias - Hipoalbuminemia e hipoproteinemia: mal nutrição ou perda proteica - Hipoproteinemia: pista importante para IDP de anticorpos - Hiperproteinemia: gamopatias ou infeções crónicas
Sedimento urinário	- Existência de proteinúria, cristais e/ou células: nefrites subjacentes
Doseamento de imunoglobulinas* (IgA, IgG, IgM, IgE total)	- Défices humorais e défices combinados
Exames culturais, imagiológicos e serologias (em infeções específicas)	- Exames culturais de secreções traqueobrônquicas, fezes, líquido cefalorraquidiano, ... - Rx Tórax/TC Tórax

*comparação com valores de referência de acordo com a idade.

Após a realização dos exames iniciais e mantendo-se a suspeita de imunodeficiência, o doente deve ser encaminhado para uma consulta específica (consulta de imunodeficiências), onde poderá completar o estudo diagnóstico, receber acompanhamento regular e iniciar tratamento adequado.

Em seguida, e de acordo com o grupo de imunodeficiências suspeitas, outros exames, como os referidos no **quadro 13**, poderão ser realizados.

Suspeita de imunodeficiências de anticorpos

A avaliação da capacidade de produção de anticorpos específicos é efetuada através do estudo das serologias pós-infecciosas ou pós-vacinais (anti-tetânica, anti-diftérica, anti-pólio, anti-*Haemophilus* e anti-*Pneumococos*).

Quadro 13 - Exames a realizar de acordo com o grupo de imunodeficiência suspeita

Grupo de imunodeficiência suspeita	Exames a realizar
Défice de anticorpos	Avaliação da capacidade de resposta de anticorpos: - Serologias pós-infecciosas ou pós-vacinais - Anticorpos naturais
	Subclasses de IgG
	Imunofenotipagem de células B
Défice de células T ou combinadas	Imunofenotipagem de linfócitos
	Testes de hipersensibilidade cutânea retardada
	Exclusão de infecção HIV
	Testes funcionais <i>in vitro</i> (proliferação de células T e produção de citocinas)
	Avaliação de proteínas intracelulares ou de superfície por citometria de fluxo
	Pesquisa da deleção 22q11
Défice de fagócitos	Enzimoimunensaio (adenosina deaminase - ADA, purina nucleosídeo fosforilase - PNP)
	Contagem absoluta e morfologia de neutrófilos
	Avaliação da capacidade oxidativa
	Expressão de marcadores por citometria de fluxo
	Quimiotaxia e capacidade fagocítica
	Pesquisa de anticorpos antineutrófilos
Défice de complemento	Biópsia de medula óssea
	CH50
	AH50
	Doseamento de componentes específicos do complemento: C1q, C1r e C1s, C1 inibidor (doseamento e função), C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, Properdina, Fator B, Fator D, Fator I e Fator H

Esta avaliação consiste no doseamento de imunoglobulinas (IgG e IgM após infecção e IgG total e subclasses de IgG específicas após vacinação).

No caso da avaliação através da vacinação, doseiam-se os valores basais de IgG pré-vacina, que são depois comparados com

um novo doseamento, efetuado 3 a 4 semanas após a administração da vacina. Pretende-se com este método *in vivo* analisar a subida dos níveis das imunoglobulinas e, assim, concluir se há ou não capacidade de resposta imunológica à vacinação por parte do doente.

Os anticorpos específicos envolvidos nestas respostas podem ser anti-proteicos ou anti-polissacáridos. Os primeiros resultam de uma cooperação entre linfócitos T e B e são produzidos após infeções ou imunizações, como a vacina anti-tetânica, vacinas conjugadas anti-*Haemophilus* e anti-Pneumococos. Os anticorpos anti-polissacáridos resultam de uma resposta linfocitária B e são produzidos após uma infeção por um agente capsulado, como o pneumococo, ou após imunização com vacinas não conjugadas (anti-pneumocócica ou anti-meningocócica).

As isohemaglutininas são anticorpos anti-polissacáridos naturais, produzidos contra os antigénios dos grupos sanguíneos A e B. No entanto, a avaliação das isohemaglutininas não é útil nos doentes com tipagem sanguínea AB+, nem antes dos 2 anos de idade.

Qualquer avaliação serológica efetuada nos primeiros 6 meses de vida deve ser interpretada com prudência, pela possibilidade de persistência de imunoglobulinas maternas.

O doseamento de subclasses de IgG é particularmente importante nos doentes com défices de IgA e quadro de infeções bacterianas recorrentes.

A imunofenotipagem permite determinar a presença ou ausência de células B, alterações quantitativas de células T e NK, assim como caracterizar as subpopulações linfocitárias, nomeadamente em termos de células T CD4 ou CD8, células B de memória ou células imaturas.

Suspeita de imunodeficiências de células T/combinadas

Nos casos em que há suspeita de défices celulares, a infeção por HIV tem de ser excluída em todos os doentes. Em seguida deve ser dada especial atenção à contagem diferencial de leucócitos, interpretada de acordo com a idade.

A capacidade proliferativa de linfócitos T perante mitogénios ou antigénios pode ser avaliada através do teste de transformação linfoblástica. O mitogénio mais utilizado é a fitohemaglutinina. Os testes a antigénios exigem uma sensibilização anterior, por vacinação ou infeção. Várias proteínas de superfície ou intracelulares (como por exemplo o CD40 ligando) podem ser avaliadas através da marcação por citometria de fluxo.

Suspeita de imunodeficiências de fagócitos

O estudo de um défice de fagócitos inicia-se pela contagem e morfologia de neutrófilos. Se houver suspeita de neutropenia cíclica, a avaliação tem de ser repetida 2 a 3 vezes por semana, durante 4 a 6 semanas consecutivas.

As funções fagocitárias podem ser avaliadas através de vários testes: a capacidade de movimento e adesão através da quimiotaxia espontânea ou na presença de quimioestimulantes; a capacidade oxidativa pelo teste de redução ao nitroazul de tetrazólio (NBT) ou por citometria de fluxo; a capacidade de adesão através de imunofenotipagem (CD18, CD11 e CD15).

A biópsia de medula óssea permite excluir uma produção insuficiente por neoplasia ou outras causas.

Suspeita de imunodeficiências do complemento

A suspeita de um défice do complemento pode ser estudada através do doseamento de CH₅₀ (avaliação da atividade hemolítica total), AH₅₀ (avaliação da via alternativa), ou de componentes individuais.

Uma alteração da via clássica levará a diminuição do CH₅₀, enquanto um défice de Fator B, Fator D ou Properdina diminuirá o AH₅₀. Todos os 9 componentes do complemento da via clássica são necessários para obter um valor normal de CH₅₀. Se o CH₅₀ e AH₅₀ estiverem ambos diminuídos, os componentes de C₃ a C₉ devem ser avaliados.

O doseamento de CH₅₀ é assim uma forma muito útil de *screening* de deficiência da via clássica, que pode ocorrer por uma deficiência congénita de componentes (deficiência homozigótica com valores muito baixos, frequentemente ≤ 10 U/mL) ou por ativação excessiva da via, em consequência de processos inflama-

tórios que originem complexos imunes, citando como exemplos mais comuns o lúpus eritematoso sistémico, a síndrome de Sjögren, algumas formas de vasculites e glomerulonefrites.

Os doseamentos de C_{1q}, C₃ e C₄ são efetuados na maioria dos laboratórios, enquanto as restantes frações apenas em laboratórios especializados.

O estudo das imunodeficiências pode ser complexo e moroso, devendo ser realizado sequencialmente, tornando-se progressivamente mais específico de acordo com os resultados encontrados e com as hipóteses diagnósticas que se vão colocando. Em várias IDP já foram identificadas mutações genéticas, pelo que um **estudo genético** poderá ter interesse em casos selecionados, por exemplo no caso da IDCV.

Um diagnóstico precoce permite reconhecer a doença, estabelecer um tratamento e contribuir para uma evolução mais favorável e com maior controlo de complicações.

06

[TRATAMENTO]

6.

Tratamento

Embora as IDP constituam um vasto grupo de patologias, as opções terapêuticas existentes são limitadas e devem ser efetuadas no âmbito de uma consulta de especialidade.

6.1.

Substituição com gamaglobulina

O tratamento de eleição e que constitui, para algumas imunodeficiências, a melhor profilaxia, é o tratamento de substituição com gamaglobulina, que consiste em dar ao doente um concentrado de IgG humana, a imunoglobulina que está em falta (porque os doentes não são capazes de produzir ou manter níveis adequados de IgG), no sentido de o capacitar para responder adequadamente aos vários agentes infecciosos a que diariamente está exposto.

Com a substituição com gamaglobulina, pretende-se assim diminuir o número e gravidade das infeções e reduzir a ocorrência de complicações autoimunes.

Este tipo de tratamento está indicado nas imunodeficiências humorais e em casos selecionados de imunodeficiências combinadas.

Todos os doentes com critérios de IDCV e com quadro de infeções de repetição têm indicação para iniciar o tratamento substitutivo. Nos doentes que apresentam défices parciais de imunoglobulinas, nos com critérios de IDCV mas sem infeções de repetição, ou naqueles com manifestações autoimunes ou linfoproliferativas também sem quadro de infeções, a decisão de iniciar este tipo de tratamento torna-se mais problemática. Nestes casos é necessário ter em conta a resposta à vacinação (se a IgG é funcionante ou não) e se já existe atingimento pulmonar (presença de bronquiectasias, por exemplo), uma complicação que beneficia com o tratamento.

A administração de IgG pode ser efetuada por via endovenosa, habitualmente de 3 em 3, ou 4 em 4 semanas, ou por via subcutânea, com periodicidade semanal. As duas vias de aplicação são semelhantes em termos de eficácia. A dose pode variar entre 400 a 600mg/Kg de peso (na aplicação endovenosa) e 100-150mg/Kg (na subcutânea), pretendendo-se atingir com o tratamento um nível pré-infusional de IgG acima de 500mg, considerado na maioria dos casos como um nível protetor. Alguns doentes exigem níveis mais elevados (acima de 700 ou 800mg de IgG pré-infusional) para um adequado controlo das infeções. No início do tratamento poderá ser necessário administrar uma dose mais elevada ou repetir em intervalos menores, para um melhor e mais rápido controlo do quadro clínico.

A presença de bronquiectasias, doença autoimune, infeção enterovírica (pela gravidade da situação) e a gravidez (pela maior instabilidade e descida nos valores de IgG) são situações que podem motivar ajuste da dose e/ou dos intervalos de tratamento.

Os níveis de IgG devem ser monitorizados, através da avaliação da IgG pré-infusional, isto é, colhida no momento antes de fazer nova aplicação do tratamento. A eficácia do tratamento pode ser avaliada pela ocorrência de infeções (frequência, gravidade, localização, agente responsável), necessidade de tratamento concomitante (antibioterapia ou outros) e necessidade de internamento. O estado geral do doente, o desenvolvimento estaturoponderal nas crianças e a repercussão da doença no trabalho ou escola são outros parâmetros importantes.

A aplicação endovenosa é geralmente bem tolerada e permite um intervalo maior entre tratamentos. A imunoglobulina subcutânea tem como vantagens a manutenção de níveis mais estáveis de IgG entre aplicações, maior autonomia e qualidade de vida do doente, embora exija colaboração do doente e uma maior frequência de administrações.

Reações adversas podem ocorrer com este tratamento e são mais frequentes com a administração endovenosa (**Quadro 14**). As reações ligeiras, entre as quais as cefaleias, são as mais frequentes, ocorrendo geralmente nos primeiros 20 minutos após

iniciar a infusão e podem ser ultrapassadas com pré-medicação com analgésicos, anti-inflamatórios ou anti-histamínicos, assim como com a diminuição da velocidade de perfusão da gamaglobulina durante os primeiros 30 minutos. As reações moderadas devem ser logo tratadas e podem obrigar à suspensão do tratamento. As reações graves, embora raras, exigem tratamento imediato e suspensão da terapêutica de substituição. Algumas situações ainda mais raras podem ocorrer, como exemplificadas no **quadro 13**. A aplicação por via subcutânea provoca reações mais raras e menos graves. As reações locais são as mais frequentes, desaparecendo habitualmente em menos de 24 horas e com tendência a diminuir com a administração repetida do tratamento.

A maioria das gamaglobulinas disponíveis no mercado não contém ou contém apenas quantidades mínimas de IgA. No entanto, nos doentes em que há associadamente défice de IgA pode ocorrer reação por produção de anticorpos anti-IgA, sendo necessário ter esse dado em conta e utilizar produtos que não contenham IgA.

A presença de infeção na altura da administração não é uma contraindicação ao tratamento, reforçando até a necessidade deste ser efetuado.

Quadro 14 - Reações à administração de imunoglobulina endovenosa e subcutânea

Via de administração	Reações	Sinais e sintomas	Medidas gerais e tratamento
Endovenosa	Ligeiras	Cefaleias Mialgias Febre Náuseas	Não requerem suspensão do tratamento Diminuir a velocidade de perfusão nos primeiros 15-30 min. Pré-medicação com anti-inflamatórios ou anti-histamínicos podem ser necessários para minimizar os sintomas
	Moderadas	Artralgias Tremores Alterações da tensão arterial Dor lombar moderada Broncoespasmo	Analgésicos, anti-inflamatórios Anti-histamínicos H2 Corticosteroides Hidratação /Fluidoterapia
		Reações nos doentes com déficit de IgA	Se usados produtos com alguma quantidade de IgA, substituir por produtos sem IgA
	Graves	Anafilaxia Síndrome de Stevens-Johnson Hipotensão Enfarte agudo do miocárdio Trombose Citopenia Edema pulmonar	Suspender tratamento
Raras (<1%)	Meningite asséptica reversível Anemia hemolítica/hemólise reversível Aumento das transaminases Reações cutâneas Aumentos da creatinemia Falência renal aguda Eventos trombóticos	Tratar as reações	
Subcutânea	Mais raras e leves	Febre Reações cutâneas Reações locais (tumefação, ulceração, rubor ou prurido no local da administração)	Antipirético Anti-histamínicos Aplicação de gelo no local

Alguns fatores podem predispor a reações sistêmicas como a presença de infeções, a fase inicial do tratamento ou o reinício após pausa prolongada, a substituição de uma “marca” de gamaglobulina por outra, o uso de alta concentração ou uma infusão demasiado rápida.

A primeira aplicação de imunoglobulina ao doente deve ser realizada sob vigilância. Também a primeira hora das aplicações seguintes devem ser acompanhadas e monitorizadas, especialmente se ocorreram reações anteriores, se houve substituição de gamaglobulina ou se o tratamento anterior decorreu há pelo menos 8 semanas.

6.2.

Tratamento precoce e adequado das infeções

Como complemento da terapêutica substitutiva com imunoglobulina deve ser efetuado um tratamento precoce e adequado das infeções.

Sempre que possível devem ser colhidas amostras (por exemplo de secreções traqueobrônquicas ou fezes), para pesquisa do agente responsável, a qual deverá ser realizada, idealmente, por técnicas de biologia molecular. O tratamento deve ser iniciado, desde logo, de forma empírica (e não protelado, pois no caso de exames culturais, por exemplo, o resultado pode levar vários dias ou semanas), para os agentes habitualmente implicados nestas infeções. O tratamento deve ser prolongado por um período de 10 a 14 dias em casos de infeções das vias respiratórias inferiores. Após resultado das colheitas efetuadas poderá ser necessário ajustar o tratamento, agora dirigido ao agente identificado.

Nas infeções respiratórias, como já anteriormente referido, os agentes mais frequentes são o *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*, enquanto nas infeções gastrointestinais os mais comuns são a *Giardia*, *Campylobacter* e *Salmonella*. No entanto, muitas vezes é necessário pensar em agentes mais raros ou atípicos que poderão ser a causa da infeção. Nos casos em que há gastrite crónica com

Helicobacter pylori presente, deve proceder-se à erradicação deste agente.

6.3. Profilaxia antibiótica

A profilaxia antibiótica pode funcionar como adjuvante no tratamento das IDP na prevenção de complicações comuns, as infeções. Este tratamento está indicado nos doentes sem diagnóstico, naqueles que apresentem infeções recorrentes antes de iniciarem tratamento de substituição ou que as mantenham apesar deste, nas sinusites de repetição ou nos casos em que existe progressão de lesões pulmonares, como bronquiectasias. A profilaxia deve ser prescrita igualmente em doentes submetidos a cirurgias – tratamento antes e durante as intervenções cirúrgicas – e também antes de procedimentos dentários, pelo risco acrescido de infeções derivadas destes manuseamentos. A administração pode ser efetuada por períodos, como alguns meses no ano, ou perianual, com a possibilidade de rotação mensal ou anual da medicação. Amoxicilina, azitromicina e cotrimoxazol (Trimetoprim-sulfametoxazol) são alguns dos antibióticos mais utilizados e geralmente bem tolerados, existindo vários esquemas disponíveis, como os seguintes:

- » Amoxicilina 500mg/dia ou 250-500mg (2x dia)
- » Trimetoprim-sulfametoxazol 160mg/dia ou 80-160mg (2x dia)
- » Azitromicina 500mg/semana ou 3x semana

Os esquemas e fármacos devem ser selecionados e adaptados a cada situação clínica e evolução do doente, prestando especial atenção às resistências que vão surgindo e aos efeitos adversos da medicação.

6.4. Vacinação

As vacinas vivas atenuadas estão contraindicadas nos doentes com imunodeficiências (VASPR, BCG e febre amarela), pelo maior risco de infeção. Em geral, as vacinas mortas ou inativadas são seguras para estes doentes.

A vacinação e a sua resposta são usadas tanto para tratamento como para diagnóstico, nomeadamente na avaliação da IgG funcional, como referido anteriormente. No entanto, a vacinação dos doentes com imunodeficiências gera alguma controvérsia pelo facto de, nalguns casos, poder não ter eficácia, já que os doentes podem não ter imunoglobulinas suficientes ou funcionantes para adquirir proteção. De qualquer forma, nas vacinas em que não há risco para o doente, se este conseguir gerar alguma resposta, nem que seja parcial, adquire alguma proteção contra a doença infecciosa, tendo benefício na sua aplicação.

Anualmente, deve ser prescrita a vacina da gripe, causa comum de doença respiratória aguda e, de 5 em 5 anos, a vacina anti-pneumocócica para 23 polissacáridos diferentes. Posteriormente também poderá ser dada a vacina anti-pneumocócica conjugada, que tem a vantagem de ser mais imunogénica, podendo levar a uma maior resposta do hospedeiro.

A vacina do tétano, para além de ser usada para o diagnóstico da IgG funcionante, deve ser administrada de 10 em 10 anos, como na restante população. As vacinas anti-meningocócica, anti-*Haemophilus influenzae* e Hepatite A também poderão ter interesse em casos selecionados.

6.5. Terapia génica

Os défices imunológicos são excelentes candidatos a terapia génica, já que as células hematopoiéticas podem ser removidas e manipuladas *in vitro*. O objetivo é corrigir o defeito genético causador, através da introdução celular, de uma cópia funcional desse gene. Os obstáculos são as dificuldades técnicas e os riscos que podem advir da manipulação genética, como o surgimento de doenças linfoproliferativas. Algumas experiências já foram realizadas, por exemplo, em doentes com SCID ligada ao X (com mutação IL-2RG) e em doentes com doença granulomatosa crónica, com algum sucesso. No entanto, vários doentes desenvolveram leucemias, pelo que mais avanços são necessários nesta área de tratamento.

6.6.

Transplante de medula óssea

Ao longo das últimas décadas, o transplante de medula óssea e de células hematopoiéticas tem emergido como um tratamento válido e bastante eficaz, apesar do seu elevado risco, nos doentes com imunodeficiências mais graves, como por exemplo, na imunodeficiência severa combinada, doença granulomatosa crónica, síndrome de linfocitose hemofagocítica familiar, défice de adesão leucocitária e síndrome de Wiskott-Aldrich. O objetivo do transplante é repor o número e/ou função de linfócitos ou fagócitos, através da obtenção de células da medula óssea, sangue do cordão ou sangue periférico. Os resultados são tanto mais benéficos quanto mais precocemente for realizado o transplante e menos complicações/infeções tenham ocorrido previamente. Nas imunodeficiências severas combinadas, o transplante é de facto uma emergência! Enquanto se procede ao diagnóstico e se vão tratando as infeções, já se deve estar a programar o transplante.

Tanto o transplante de células hematopoiéticas como a terapia génica têm o potencial de curar estas imunodeficiências.

6.7.

Outros tratamentos e abordagem multidisciplinar

Em relação a outros tratamentos ou abordagens, a experiência é diminuta e as indicações menos formais.

Embora de mais rara utilização, iniciar **tratamento imunossupressor** poderá ter interesse em doentes a fazer substituição com gamaglobulina e que apresentem manifestações gastrointestinais crónicas de difícil controlo, nos que desenvolvam doenças autoimunes ou naqueles com sarcoidose ou granulomatose associadas, entre outros. Vários fármacos, como a ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato-mofetil, infliximab ou rituximab, já têm sido utilizados com sucesso. Simultaneamente a este tipo de tratamento deve ser iniciada profilaxia adjuvante,

pelo risco acrescido de infeções. Em citopenias idiopáticas imunes graves pode ser necessário, como último recurso, proceder à esplenectomia terapêutica, após a qual é necessário iniciar profilaxia antibiótica.

Os doentes com imunodeficiência e sob terapêutica de substituição com gamaglobulina podem realizar **tratamentos cirúrgicos**, quando indicado. É, contudo, aconselhável efetuar uma administração de IgG anterior à cirurgia, associada a profilaxia antibiótica.

Outros tratamentos adjuvantes, como **cinesioterapia, higiene broncopulmonar e terapias físicas** (drenagem postural, treino de músculos inspiratórios e programas de reabilitação pulmonar), com o objetivo de remover secreções e aumentar a tolerância ao esforço, têm particular interesse nos doentes com bronquiectasias, assim como o **suporte nutricional**, naqueles que têm manifestações gastrointestinais predominantes. A qualidade de vida dos doentes e seus familiares poderá ser melhorada com **apoio psicológico e social**.

Os doentes com imunodeficiências apresentam múltiplos fenótipos e manifestações clínicas diversas, pelo que uma **abordagem multidisciplinar**, com a participação de várias especialidades pode ser importante, entre as quais Imunoalergologia, Pneumologia, Medicina Interna, Gastrenterologia, Reumatologia, Nutrição e Psicologia.

Conclui-se este capítulo com um quadro resumo das principais hipóteses terapêuticas das imunodeficiências primárias (**Quadro 15**).

Quadro 15 - Resumo das hipóteses terapêuticas das Imunodeficiências Primárias

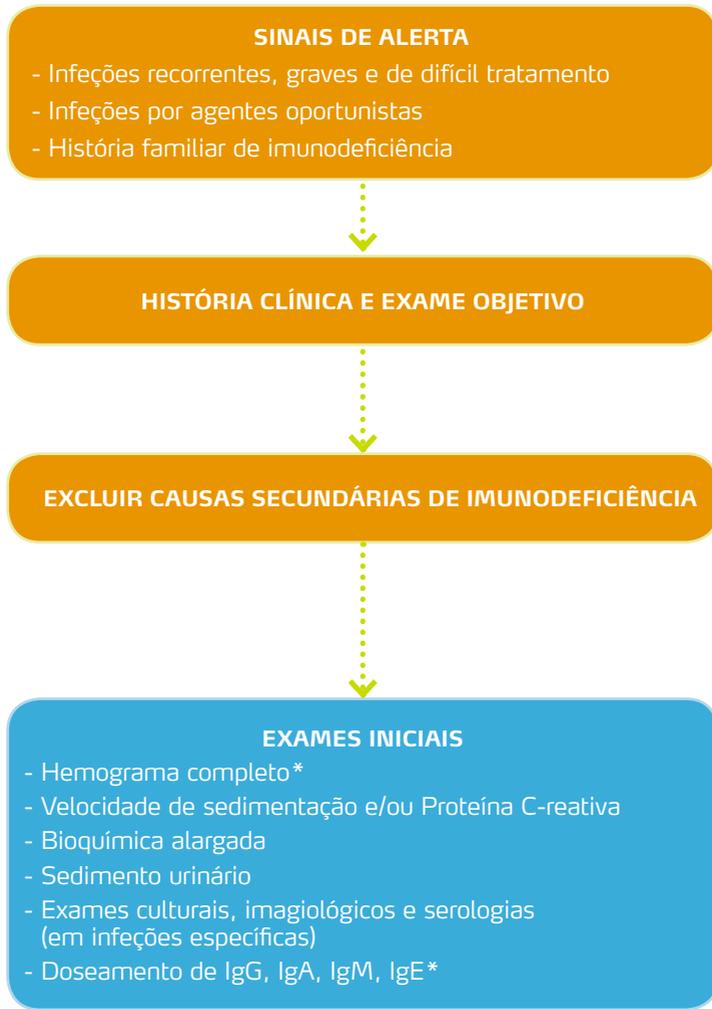
Terapêutica	Indicações e características gerais
Substituição com gamaglobulina	Indicada nas imunodeficiências de anticorpos ou em casos selecionados de imunodeficiências combinadas 2 vias de administração: endovenosa ou subcutânea
Tratamento das infecções	Colher amostras para pesquisa do agente responsável Iniciar tratamento empiricamente Ajustar tratamento conforme agente responsável identificado
Profilaxia antibiótica	Tratamento adjuvante Indicado em casos de infecções recorrentes, lesões pulmonares, intervenções cirúrgicas e procedimentos dentários Vários esquemas antibióticos disponíveis
Vacinação	Controversa Vacinas vivas atenuadas estão contraindicadas Vacinas mortas ou inativadas podem ser prescritas
Outros tratamentos	Menor evidência clínica
- Imunossupressão	Maior controvérsia
- Cirurgias	Indicações mais restritas
- Terapia gênica	
- Transplante de células hematopoiéticas	
- Cinesiterapia, higiene broncopulmonar, terapias físicas	
- Suporte nutricional	
- Apoio psicológico e social	
Abordagem multidisciplinar	Imunoalergologia, Pneumologia, Medicina Interna, Gastroenterologia, Reumatologia, Nutrição e Psicologia

07

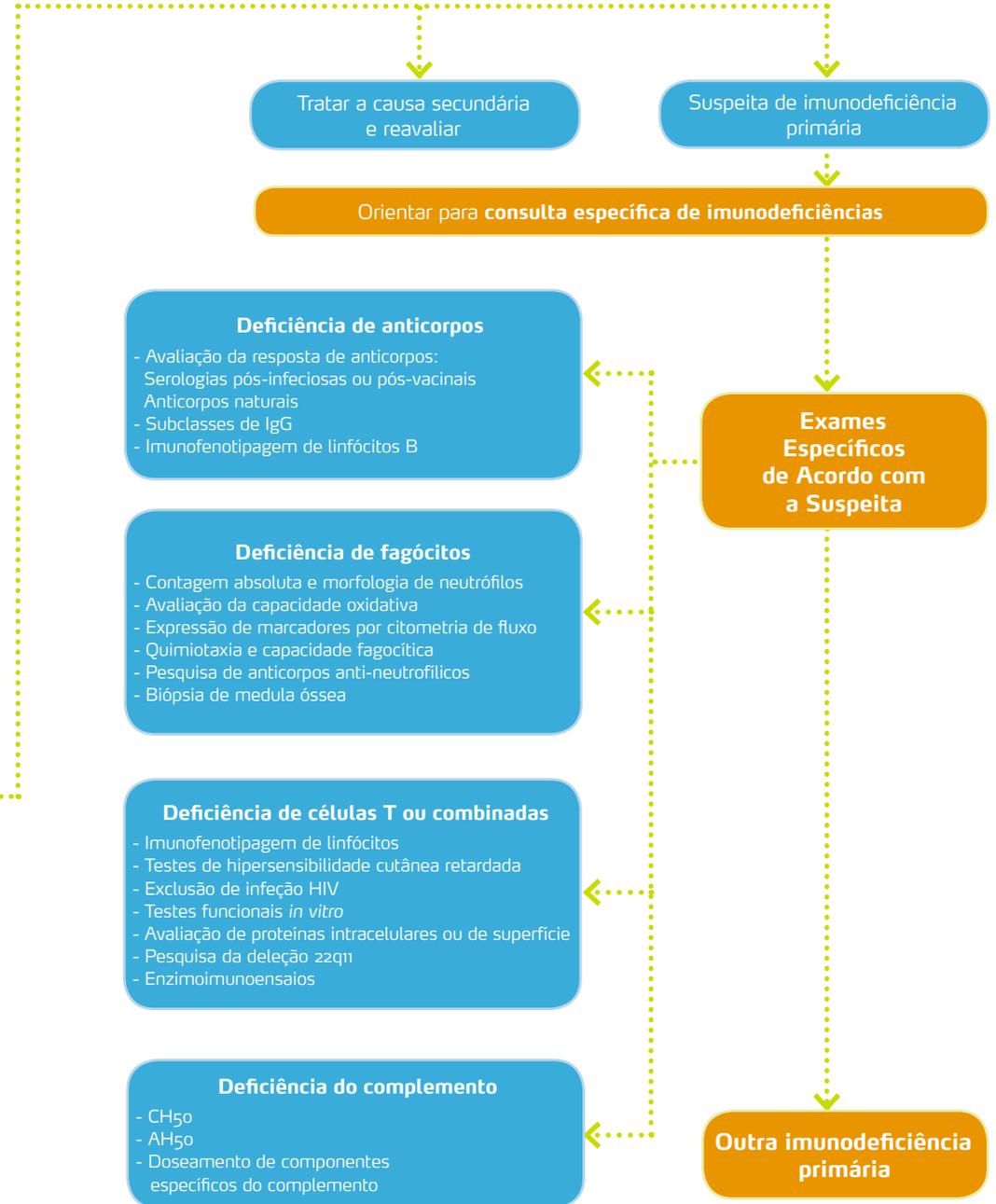
[PROCOLO DE ATUAÇÃO
NA SUSPEITA DE
IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA]

7- Protocolo de Atuação na Suspeita de Imunodeficiência Primária

Segue-se um fluxograma que pretende resumir as etapas de atuação perante a suspeita clínica de uma IDP. Os principais sinais de alerta são as infeções recorrentes, graves e de difícil tratamento, as infeções por agentes oportunistas e história familiar de imunodeficiência. A história clínica deve ser minuciosa, bem como o exame objetivo. A etapa seguinte consiste na exclusão de causas secundárias de imunodeficiência ou de outras patologias crónicas que possam mimetizar quadros de IDP. Neste sentido é necessário realizar um conjunto de exames complementares iniciais a todos os doentes. Se a suspeita clínica se mantiver, o doente deve então ser orientado para uma consulta específica de imunodeficiências, onde realizará exames dirigidos de acordo com a suspeita, e tratamento apropriado.



* Comparação com valores de referência de acordo com a idade



08

[CASOS CLÍNICOS]

8.

Casos clínicos

Após a revisão teórica do tema em análise, propomos agora uma reflexão sobre 4 casos clínicos cujos diagnósticos diferenciais incluíram a suspeita de uma IDP. Esta discussão pretende reforçar a importância de uma história clínica e exame físico pormenorizados que conduza ao pedido de exames completos de diagnóstico apropriados, para estabelecimento de um diagnóstico definitivo e plano terapêutico otimizado.

Caso clínico 1

Doente de 32 anos, sexo feminino, professora, seguida habitualmente em Consulta de Medicina Geral e Familiar. Antecedentes de rinosinusites de repetição desde a adolescência, uma pneumonia aos 28 anos de idade, 3 episódios autolimitados de diarreia com duração média de um mês nos últimos 5 anos, com cerca de quatro dejeções por dia, sem sangue, pus ou muco, ou febre associada, e uma síndrome depressiva diagnosticada há 1 ano, encontrando-se medicada com paroxetina e alprazolam. Sem internamentos ou cirurgias prévias. Sem hábitos tabágicos ou alcoólicos. Sem alergias conhecidas. Sem antecedentes familiares de infeções de repetição, imunodeficiência ou neoplasias.

A doente recorre ao seu médico assistente para reavaliação na sequência de um internamento no mês anterior por uma pneumonia do lobo médio, com isolamento de *Streptococcus pneumoniae* na cultura da expectoração, para a qual tinha sido medicada com amoxicilina-ácido clavulânico endovenoso durante 14 dias. Nesse internamento foi também detetada uma anemia hipocrômica e microcítica (Hg=10,2g/dL), com ligeira diminuição da ferritina e restante cinética do ferro normal, com vitamina B12 e ácido fólico normais. As análises laboratoriais do internamento revelaram também uma discreta diminuição das proteínas totais (5,8g/dL, para valores de normalidade >6,1), com albumina normal e sem outras alterações bioquímicas.

Nessa consulta de reavaliação, realizada três semanas após o internamento, a doente apresentava melhoria da dispneia e da

dor torácica no hemitórax direito, mantendo ainda tosse com secreções mucopurulentas, embora em menor quantidade. Ao exame físico observava-se ligeira palidez, crepitações grossas na metade inferior do hemitórax direito, um abdômen mole e depressível, mas doloroso à palpação profunda dos quadrantes direitos, baço palpável, bem como alguns gânglios pericentimétricos nas cadeias cervicais. Sem outras alterações relevantes.

Como efetuar a reavaliação desta doente?

Que diagnósticos diferenciais colocaria?

Que exames complementares consideraria importante realizar?

O contexto de uma pneumonia com necessidade de antibio-terapia prolongada e de resolução lenta, e a deteção de uma anemia e hipoproteinemia podem ser considerados como critérios de gravidade, impondo uma investigação diagnóstica que integre também os antecedentes de rinosinusites e diarreias intermitentes, até à data não valorizadas dada a sua resolução espontânea, embora demorada.

A presença da anemia hipocrômica e microcítica sem perdas hemáticas visíveis e da hipoproteinemia, dificilmente poderiam ser explicadas apenas pelo processo infeccioso pneumónico autolimitado. A existência de uma doença crónica com atingimento sistémico, nomeadamente respiratório e gastrointestinal, assume-se como a causa mais provável.

Os exames pedidos incluíram análises sanguíneas, prova do suor, sedimento urinário, imagiologia do tórax e dos seios perinasais, ecografia abdominopélvica, exame microbiológico de fezes, endoscopia digestiva alta e colonoscopia com biópsias.

A cinética do ferro e os doseamentos de vitamina B₁₂ e ácido fólico já tinham sido realizados, com exclusão de défices vitamínicos. A prova do suor apresentava valores dentro da normalidade, permitindo excluir fibrose cística.

Para caracterização da hipoproteinemia foi pedida uma eletroforese das proteínas séricas que revelou hipogamaglobulinemia. O diagnóstico diferencial de hipogamaglobulinemia inclui imu-

nodeficiências humorais (de anticorpos), neoplasias hematológicas, enteropatia perdedora de proteínas e síndrome nefrótica. Estas duas últimas patologias foram imediatamente excluídas perante albuminemia normal e ausência de proteinúria. A existência de uma doença linfoproliferativa seria pouco provável, na ausência de alterações da fórmula leucocitária e de adenopatias palpáveis ou visíveis nas imagens ecográficas e do TC torácico. O doseamento posterior de imunoglobulinas, revelou valores baixos de IgG, IgM, e ausência de IgA.

O TC dos seios perinasais confirmou sinusopatia crónica e observaram-se sinais incipientes de doença pulmonar crónica no TC torácico, com bronquiectasias discretas no campo pulmonar direito.

A ecografia realizada não apresentou alterações relevantes, nomeadamente hepato ou esplenomegalia.

Não se identificaram agentes infecciosos intestinais, ou lesões a nível dos exames endoscópicos e histológicos, afastando as hipóteses de diarreia provocada por doença inflamatória intestinal, doença celíaca, doença de Whipple, linfoma ou enterite eosinofílica.

A doente foi entretanto orientada para a consulta de imunoalergologia pela evidência de uma imunodeficiência de anticorpos. Este grupo inclui várias entidades com manifestações clínicas diferentes. Uma imunodeficiência que atinge apenas linfócitos B tem uma apresentação clínica menos grave e um início dos sintomas mais tardio, essencialmente infeções por bactérias capsuladas, como no caso em discussão. Se se tratasse de uma imunodeficiência de células T ou combinada esperaríamos um conjunto de manifestações clínicas muito mais exuberante e nos primeiros meses de vida, incluindo infeções por agentes oportunistas ou com baixa virulência. Os exames complementares a serem realizados seriam assim no sentido da confirmação de uma imunodeficiência de células B, nomeadamente uma imunofenotipagem de linfócitos, que nos permite avaliar as diferentes subpopulações linfocitárias e a sua quantidade. Uma redução marcada do número de linfócitos B confirmaria a

hipótese diagnóstica de agamaglobulinemia. Se se tratasse de um doente do sexo masculino poder-se-ia colocar o diagnóstico de agamaglobulinemia ligada ao X. No entanto, relembra-se que alguns doentes com fenótipo característico de agamaglobulinemia ligada ao X não possuem mutações no gene BTK e alguns são do sexo feminino, sugerindo a existência de formas de agamaglobulinemia congénita de transmissão autossómica recessiva.

No caso em estudo, constatou-se um número normal de linfócitos B (e de linfócitos T), excluindo qualquer tipo de agamaglobulinemia. A avaliação da capacidade de produção de anticorpos específicos revelou uma resposta deficiente a antigénios após a vacina anti-tetânica e anti-pneumocócica.

Foi assim estabelecido o diagnóstico de Imunodeficiência Comum Variável, cujas manifestações clínicas mais frequentes são, conforme já referido, as infeções bacterianas recorrentes, sobretudo das vias aéreas (sinusite, otite média e pneumonia). Até 50% dos doentes apresentam doença gastrointestinal, estando descritos casos de infeção crónica e recorrente por *Giardia lamblia*, surgimento de doença inflamatória intestinal ou linfoproliferativa, que foram excluídas na nossa doente. Os critérios de diagnóstico foram a hipogamaglobulinemia marcada, com valores inferiores a dois desvios padrão da média para a idade de pelo menos dois dos principais isotipos de Ig (IgG, IgA, IgM), com linfócitos B em quantidades normais e resposta deficiente a antigénios de imunização (por deficiência na diferenciação em plasmócitos e consequente diminuição de Ig). A análise molecular (estudo genético) não é necessária para o diagnóstico, no entanto, em alguns casos é muito útil, quer para exclusão de outras imunodeficiências de causa genética, quer para fornecer pistas sobre a sua forma de transmissão, permitindo um aconselhamento genético integrado.

A doente iniciou terapêutica de reposição com gamaglobulina endovenosa a cada 4 semanas com diminuição do número e gravidade das infeções respiratórias, sem novos episódios de diarreia. As alterações pulmonares detetadas conduziram à realização do estudo funcional respiratório, que revelou débitos e

volumes pulmonares dentro da normalidade. Não foi também evidenciada doença alérgica concomitante, tendo realizado testes cutâneos por picada para aeroalergénios comuns, que foram negativos. Excluíram-se ainda as principais patologias autoimunes associadas, nomeadamente anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica e doença celíaca. Mantém seguimento regular em Consulta de Imunoalergologia – Imunodeficiências.

Dado o envolvimento multissistémico que estas patologias frequentemente apresentam, como evidenciado no presente caso, a doente passou também a ser acompanhada em Consulta de Gastroenterologia para vigilância das manifestações gastrointestinais e realização de exames endoscópicos periódicos, e em Consulta de Psicologia, como forma de ajuda na aceitação do diagnóstico e na capacidade de adaptação à doença.

Caso clínico 2

Criança de 6 anos, sexo masculino, observada em consulta programada de Medicina Geral e Familiar para exame global de saúde dos 5-6 anos.

Os pais referem desde há cerca de 1 ano quadro de obstrução nasal, prurido, espirros e rinorreia seromucosa com duração superior a 4 dias por semana e 4 semanas por ano, sobretudo no outono e inverno, identificando também como fatores desencadeantes o brincar no seu quarto por longos períodos em cima de um tapete. Negam alteração do sono ou das atividades escolares e melhora parcial com anti-histamínico de segunda geração (não sedativo). Durante o ano anterior teve 4 infeções respiratórias altas febris, de provável etiologia vírica e 1 amigdalite pultácea, com boa resposta ao tratamento com amoxicilina oral durante 8 dias. São ainda referidos cerca de 2 a 3 episódios por mês de diarreia fétida e cólicas abdominais autolimitadas, bem como emagrecimento de 3kg nos últimos 6 meses. A criança não tem internamentos prévios ou outros antecedentes pesoais de relevo. Bom crescimento estaturoponderal prévio (peso e estatura no percentil 50) e bom desenvolvimento psicomotor. Sem antecedentes familiares de patologia alérgica, respiratória ou gastrointestinal, incluindo um irmão de 8 anos saudável.

Ao exame objetivo a criança apresentava razoável estado geral mas boa vitalidade, com interação adequada à faixa etária, mucosa conjuntival pálida, pele hidratada, olhos sem eritema ou exsudados, rinoscopia anterior com cornetos pálidos e hipertróficos, orofaringe com hipertrofia amigdalina grau 3. Auscultação pulmonar e cardíaca sem alterações. Distensão abdominal, sem outras alterações ao exame do abdômen. A avaliação do peso demonstra uma desaceleração do crescimento ponderal desde a última determinação aos 4 anos, atualmente no percentil 25, com manutenção da estatura no percentil 50.

Perante o quadro clínico apresentado que hipóteses de diagnóstico coloca?

Que exames complementares consideraria importante realizar?

Os sintomas nasais referidos sugerem um diagnóstico provável de rinite alérgica, podendo colocar-se como outras hipóteses, hipertrofia das adenoides ou outras causas de rinite não alérgica. A referência a episódios de diarreia e cólicas abdominais associados a palidez mucosa, distensão abdominal e desaceleração do crescimento ponderal devem levar a um estudo etiológico mais aprofundado, nomeadamente a exclusão de doença celíaca e fibrose cística, esta última frequentemente associando um quadro gastrointestinal e respiratório, nomeadamente com rinossinusite e polipose nasal.

Os exames pedidos incluíram hemograma com velocidade de sedimentação, função hepática e renal, glicemia, ionograma, proteínas totais, IgE total, Phadiatop inalatório, IgA antitransglutaminase e anti gliadina, análise sumária de urina e urocultura, exame parasitológico de fezes, radiografia do *cavum* e prova do suor.

Foi iniciado corticosteroide tópico nasal e agendada reavaliação em 4 semanas.

Na consulta de reavaliação, os pais e a criança referem melhoria das queixas nasais com o corticoide nasal instituído. O estudo analítico demonstrou uma discreta anemia (H_g=10,5g/dL), microcítica e hipocrômica, ausência de eosinofilia, IgE total

elevada (170KU/L, para valores de normalidade <104), Phadiatop inalatório positivo, e IgA antitransglutaminase e anti gliadina indoseáveis, sem outras alterações. A radiografia do *cavum* mostrou hipertrofia adenoideia com obstrução de cerca de 50% da coluna aérea e a prova do suor foi negativa.

Estes dados são compatíveis com a suspeita de rinite alérgica, com provável sensibilização a ácaros dada a sazonalidade das queixas e os fatores desencadeantes, como a hipótese de diagnóstico mais provável dos sintomas nasais, tendo sido orientado para consulta de Imunoalergologia para realização de testes cutâneos e otimização terapêutica. Para melhor esclarecimento da anemia, foram pedidas ferritina e transferrina séricas. Foram também pedidas imunoglobulinas G, A e M dada a indoseabilidade dos autoanticorpos IgA para a doença celíaca, bem como IgG antitransglutaminase e anti gliadina.

O estudo analítico mostrou diminuição da ferritina, aumento da transferrina, IgA indoseável, IgG e IgM dentro dos valores de referência para a faixa etária e IgG antitransglutaminase e anti gliadina aumentadas, suportando os diagnósticos de anemia ferropénica, défice de IgA e doença celíaca.

O doente iniciou dieta com evicção do glúten e reposição de ferro por via oral, sem novos episódios de diarreia e com recuperação hematológica e ponderal.

Na consulta de Imunoalergologia realizou testes cutâneos, que foram positivos para os ácaros do pó da casa *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, confirmando assim a rinite alérgica a ácaros, persistente ligeira. Foi repetido o do-seamento das imunoglobulinas, incluindo também as subclasses de IgG. A IgA mantinha-se indoseável, com todos os outros valores dentro da normalidade, sendo assim confirmado o diagnóstico de défice seletivo de IgA.

O **defício seletivo de IgA** é uma imunodeficiência humoral com diminuição dos níveis séricos de IgA (<6KU/L), mas IgG e IgM dentro da normalidade, em doentes acima dos 4 anos de idade. Podem ser assintomáticos ou apresentar uma maior predisposição para infeções respiratórias, patologia alérgica e autoimune.

A incidência de déficit de IgA em doentes com doença celíaca é de cerca de 2 a 3%, apresentando uma frequência 10 a 15 vezes superior à da população geral. No caso de suspeita de doença celíaca nos doentes com déficit de IgA, deve ser determinada a IgG antitransglutaminase e IgG anti gliadina. Alguns doentes podem ter um déficit de subclasses de IgG associado, com maior risco de infecção por bactérias capsuladas. Está também descrita a possibilidade de evolução para um diagnóstico de IDCV. Nestes doentes é importante manter uma vigilância clínica regular, enfatizando o diagnóstico precoce e tratamento atempado das infecções, que pode também incluir profilaxia antibiótica, bem como vacinação antigripal e imunostimulantes inespecíficos, se o quadro clínico o justificar. No caso do doente descrito, o tratamento da rinite alérgica subjacente permitiu diminuir o número de episódios de infecções das vias aéreas superiores, pelo que não foi iniciada terapêutica preventiva anti-infecciosa.

A existência de um déficit de IgA e a doença celíaca não são contra-indicações para realização de imunoterapia específica (vacina antialérgica). No entanto, este doente não apresentava critérios de prescrição dada a boa resposta aos fármacos instituídos, com o controlo da doença. Foi orientado para Consulta de Nutrição para um correto aconselhamento dietético e recuperação ponderal. Posteriormente manteve vigilância clínica de infecções respiratórias e doenças autoimunes pelo seu médico de família, com doseamentos de IgG, IgA e IgM a cada 1-2 anos de forma a avaliar a possível progressão para IDCV.

Caso Clínico 3

Doente de 19 anos, do sexo feminino, que recorre ao seu médico assistente por angioedema da mão direita na semana anterior, sem aparente fator desencadeante e sem urticária, febre ou queixas articulares associadas. Foi observada no serviço de urgência e tratada com corticoides e anti-histamínicos endovenosos, com resolução em 3 dias. Refere ainda um episódio de angioedema dos lábios cerca de 6 meses antes, sem urticária ou dispneia associada, que atribui a alergia alimentar embora não consiga especificar nenhum alimento com possível relação causal. Nesse episódio foi também observada no serviço de ur-

gência e medicada com corticoides e anti-histamínicos orais, com resolução em 3 a 4 dias.

Antecedentes pessoais de dor abdominal recorrente desde os 12 anos, cerca de 3 no último ano, com duração média de 2 a 3 dias, sem náuseas, vômitos, diarreia, febre ou outros sintomas acompanhantes, sem relação com o ciclo menstrual ou outros fatores desencadeantes, e com melhoria parcial com analgésicos. Medicada com anticontraçetivo oral desde os 17 anos com aumento da frequência dos episódios desde essa altura. Apendicectomia aos 14 anos. Sem outras cirurgias ou internamentos. Sem hábitos tabágicos ou alcoólicos. Sem outra medicação habitual para além do contraçetivo oral. Mãe, de 41 anos, com episódios de angioedema recorrente da face e membros desde os 15 anos, assimétricos, não acompanhados de urticária, com duração de 2 a 3 dias, associados a traumatismos e infecções, sem melhoria com corticoides ou anti-histamínicos, e com uma média de 7 a 8 episódios por ano. Sem outros antecedentes de relevo.

Quais as possibilidades diagnósticas para os episódios de angioedema da mãe e da filha?

Poderão os episódios de dor abdominal ser integrados no mesmo diagnóstico do angioedema?

O angioedema pode ser classificado tendo em conta o mecanismo fisiopatológico em angioedema histaminodependente, como ocorre no angioedema alérgico, frequentemente associado a urticária e com melhoria em minutos a poucas horas após o tratamento com corticoides e anti-histamínicos, ou angioedema não dependente de histamina, causado por aumento da bradicinina.

A ocorrência de episódios de angioedema não associados a urticária e com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento com corticoide e anti-histamínico enquadra-se melhor num angioedema relacionado com o aumento de bradicinina.

Possíveis causas de angioedema não histaminodependente incluem fármacos como inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou, menos frequentemente, antagonistas dos re-

100 cetores da angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio, bem como alterações do complemento, como as que ocorrem no angioedema hereditário e adquirido. Existem ainda formas de angioedema associados aos estrogénios.

Os episódios de angioedema por inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem ocorrer de uma semana até anos após o início do fármaco e surgem sobretudo na face, enquanto no angioedema hereditário, adquirido e associado aos estrogénios atingem com maior frequência os membros e a parede abdominal, por vezes com dor abdominal incapacitante e vômitos, mimetizando um quadro de abdómen agudo. Podem ainda ocorrer edema da glote, potencialmente fatal. Estes episódios são frequentemente desencadeados no contexto de traumatismos, infeções ou aumento dos estrogénios endógenos ou exógenos, como acontece durante a gravidez ou na toma de anticontraçtivos orais.

No angioedema hereditário, os episódios habitualmente têm início na infância ou adolescência e existe frequentemente uma história familiar de angioedema. O angioedema adquirido ocorre sobretudo em adultos e pode associar-se a doença linfoproliferativa.

Dado que nem a mãe nem a filha se encontram medicadas com os fármacos mencionados, a hipótese diagnóstica mais provável é a de um defeito no sistema do complemento.

Que exames complementares pediria para avaliar esta hipótese diagnóstica?

Foi pedido hemograma com leucograma, função renal, hepática, eletroforese das proteínas séricas, velocidade de sedimentação, CH₁₀₀ e C₄.

O estudo analítico mostrou níveis de C₄ reduzidos na mãe e filha (6mg/dL para valores de referência 12-36mg/dL), sem outras alterações analíticas, pelo que as doentes foram orientadas para consulta de Imunoalergologia.

Na consulta, foi pedida a quantificação do C₁ inibidor e C_{1q}. Os níveis de C₁ inibidor eram de 8 e 12mg/dL respetivamente para a

filha e a mãe (valores de referência 26-39mg/dL) com C_{1q} dentro dos limites da normalidade (18-45mg/dL). Este contexto analítico (diminuição do C₄ e C₁ inibidor com C_{1q} normal) é sugestivo do diagnóstico de angioedema hereditário tipo 1. No contexto de angioedema adquirido tanto os níveis de C₄ e C₁ inibidor, bem como de C_{1q}, se encontram diminuídos. No angioedema hereditário tipo 2 o nível de C₁ inibidor está normal, encontrando-se a sua atividade (estudo funcional) diminuído. No angioedema associado a estrogénios, também denominado por alguns autores como angioedema hereditário tipo 3, tanto os níveis de C₄ como de C₁ inibidor e C_{1q} estão normais, sendo o diagnóstico apenas passível de ser confirmado por estudo genético, com mutações do gene do fator XII da coagulação.

O angioedema hereditário é uma doença que se caracteriza pela diminuição quantitativa (tipo 1) (85%) ou funcional (tipo 2) (15%) do C₁ inibidor, um inibidor de proteases de serina codificado no gene SERPING₁ do cromossoma 11q, que inibe várias proteases do complemento e do sistema de contacto, e cuja diminuição causa um aumento da bradicinina com conseqüente vasodilatação e angioedema. Cursa com episódios recorrentes de angioedema da face, membros ou parede abdominal, habitualmente assimétricos, com duração entre 1 a 5 dias e sem resposta a anti-histamínicos ou corticoides. Apesar de se tratar de uma imunodeficiência primária, não existe risco aumentado de infeções. Na maioria dos doentes confirma-se história familiar de angioedema, embora possam ocorrer mutações de novo em 25% dos doentes. O tratamento dos episódios graves de angioedema consiste na administração de concentrado de C₁ inibidor por via endovenosa ou icatibant por via subcutânea, disponíveis apenas em alguns centros especializados. No caso de episódios graves, incapacitantes ou frequentes, deve ser iniciada profilaxia a longo prazo com medicamentos antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, ou androgénios como o estanozolol. Deve também ser realizada profilaxia a curto prazo antes de intervenções cirúrgicas, procedimentos dentários ou trabalho de parto.

Na doente em questão foi alterado o anticontraçtivo oral para um contraçtivo sem estrogénios, com diminuição do número

de episódios. A mãe iniciou profilaxia a longo prazo com ácido tranexâmico, com diminuição do número e intensidade dos episódios de angioedema. Ambas mantêm seguimento em consulta de Imunoalergologia.

Caso clínico 4

Jovem de 23 anos, sexo masculino, estudante de engenharia informática, que recorre à consulta de Medicina Geral e Familiar para reavaliação após internamento por asma agudizada no contexto de pneumonia pneumocócica com hipoxemia.

Antecedentes pessoais de sibilância recorrente e infeções respiratórias de repetição (~6/ano, incluindo rinofaringites, otites e amigdalites) até aos 5 anos idade. Posteriormente episódios de tosse não produtiva, sensação de opressão torácica e sibilância associada ao exercício físico, sem contexto infeccioso, que conduziram ao diagnóstico de asma e rinite alérgicas persistentes ligeiras aos ácaros do pó da casa, aos 13 anos de idade.

Medicado com propionato de fluticasona 250µg 2 vezes por dia, furoato de fluticasona 27,5mg 2 aplicações em cada narina 1 vez por dia, terbutalina 500µg em SOS e rupatadina 10mg em SOS. Sem cirurgias ou outros internamentos prévios. Sem alergia conhecida a fármacos. Mãe, de 47 anos, com asma alérgica. Sem antecedentes familiares de infeções de repetição, imunodeficiência ou neoplasias.

Relatório médico do internamento com informação de febre com temperatura axilar máxima de 39°C, tosse com expectoração mucopurulenta de cor amarela e dispneia de agravamento progressivo, com início 3 dias antes do recurso ao Serviço de Urgência (SU). À observação no SU apresentava quadro de dificuldade respiratória em repouso, pieira audível, polipneia (frequência respiratória de 25 ciclos por minuto), taquicardia (frequência cardíaca de 135 batimentos por minuto), saturação periférica de oxigénio de 89%, auscultação pulmonar com sibilos bifásicos bilateralmente e crepitações no 1/3 inferior do hemitórax esquerdo. Gasimetria arterial com pH=7,35, pO₂=58mmHg e pCO₂=45mmHg. Radiografia de tórax com condensação na base pulmonar esquerda. Analiticamente com leucocitose e

neutrofilia, proteína C-reativa de 142mg/dL e antígeno do pneumococo na urina positivo. Medicado com broncodilatador β₂ de curta ação inalado, corticoide endovenoso e oxigenoterapia. Por manter necessidade de oxigenoterapia foi decidido internamento, tendo cumprido 8 dias de antibioterapia com amoxicilina-ácido clavulânico endovenoso. À data da alta com melhoria clínica, sem sinais de dificuldade respiratória e sem necessidade de oxigenoterapia. Indicação para manter a medicação habitual e corticoide oral em esquema de redução durante 1 semana.

Na consulta de reavaliação, realizada 4 semanas após o internamento, o doente referia cerca de 2 a 3 episódios de dificuldade respiratória e pieira por semana, com agravamento noturno e limitação para grandes esforços, com necessidade frequente de broncodilatador β₂ de curta ação inalado. Sintomas nasais essencialmente de obstrução e prurido.

A última consulta de seguimento tinha ocorrido há mais de 3 anos e o doente confirmou incumprimento terapêutico nos últimos 2 anos. Referiu também 2 episódios de rinosinusite com necessidade de antibioterapia no último ano.

No questionário de controlo de asma e rinite (CARAT®) obteve uma pontuação global de 23 em 30 e de 11 em 18 na avaliação parcial dos sintomas de asma. Ao exame objetivo, apresentava-se sem sinais de dificuldade respiratória e sem alterações à auscultação pulmonar. O débito expiratório máximo instantâneo (DEMI), determinado como o melhor valor de 3 medições, era de 520L/min, para um melhor valor pessoal de 560L/min.

Como considera o controlo da asma neste doente?

Como adequaria a sua abordagem diagnóstica e/ou terapêutica?

De acordo com as recomendações do *Global Initiative for Asthma* (GINA), a asma do doente estaria não controlada (**Quadro 16**). Relativamente ao resultado do CARAT®, considera-se que a asma e rinite estão controladas para uma pontuação >24 e a asma controlada para uma pontuação parcial ≥16, pelo que se confirma o não controlo da asma neste doente.

Quadro 16 - Níveis de controlo da asma nas últimas 4 semanas

Caraterísticas	Controlada (todos os seguintes)	Parcialmente controlada (pelo menos uma das seguintes)	Não controlada
Sintomas diurnos	Nenhuns (≤ 2 vezes/semana)	Mais de 2 vezes/semana	(3 ou mais caraterísticas da asma parcialmente controlada)
Limitação das atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas noturnos/despertares	Nenhuns	Quaisquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma	Mais de 2 vezes/semana	
Função pulmonar (DEMI ou FEV ₁)	Normal	<80% do previsto ou do melhor valor pessoal	

Adaptado de www.ginasthma.org

DEMI – Débito expiratório máximo instantâneo; FEV₁ – Volume expiratório máximo no primeiro segundo.

Após revisão da técnica inalatória, foi decidido subir um nível na medicação de controlo da asma, de acordo com as recomendações do GINA. Tendo em conta que o doente estava já medicado com corticoide inalado numa dose média, foi adicionado um broncodilatador β_2 de longa ação. De forma a manter uma boa adesão à terapêutica, foi preferida uma associação em inalador único, o furoato de fluticasona e salmeterol 250+50 μ g, 2 inalações por dia.

Foi pedida uma espirometria para avaliação objetiva da função pulmonar e dada a história de pneumonia com necessidade de internamento e de 2 rinosinusites tratadas com antibiótico no ano anterior, foi também efetuada uma avaliação sumária da imunidade humoral através do doseamento das imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) complementado com proteínas totais, albumina e eletroforese das proteínas.

Em reavaliação após 2 meses, o doente encontrava-se sem quaisquer queixas brônquicas (incluindo noturnas ou com o esforço), ou nasais, e sem novas intercorrências infecciosas. O estudo imunológico não apresentava alterações e os parâmetros da espirometria encontravam-se dentro dos valores previstos para a idade.

É sabido que nos doentes com alergia respiratória, as infeções são desencadeantes comuns de exacerbações de asma. Adicionalmente, as modificações locais dos órgãos-alvo afetados pela inflamação alérgica também propiciam um aumento do número, gravidade e duração dos sintomas. É neste contexto que muitas vezes surgem dúvidas se se trata apenas de doença alérgica ou se existem indicadores de possível doença crónica ou imunodeficiência subjacente. Uma história de 2 rinosinusites e de uma pneumonia com necessidade de internamento e antibioterapia endovenosa no ano anterior enquadram-se nos “sinais de alarme” de IPD, nomeadamente de anticorpos. O doseamento de imunoglobulinas integra o conjunto de exames de *screening* a realizar, e embora valores dentro dos limites de normalidade não excluam totalmente a hipótese de uma IDP (podem existir casos em que apenas se verifica uma deficiência na resposta dos anticorpos contra as infeções/ou pós-vacinação, com níveis normais de imunoglobulinas), tornam-na efetivamente muito menos provável.

Com este caso clínico pretendemos salientar que a doença alérgica, em particular a asma e rinite, podem mimetizar sintomas compatíveis com IDP, e que mesmo quando o seu diagnóstico é confirmado, pode coexistir com uma IDP. O outro aspeto fundamental na abordagem dos doentes com alergia respiratória é a promoção do “controlo da doença” para minimização de riscos futuros. A falta de adesão à terapêutica é o fator explicativo da maioria dos casos de asma não controlada.

Do plano terapêutico devem assim constar reavaliações periódicas que incluam as doses otimizadas de medicação (preventiva e de crise), a correta utilização dos dispositivos inalatórios e a própria adesão à terapêutica, acrescidas às medidas de evicção alérgica, de identificação de desencadeantes e medidas de autocontrolo adequadas.

09

[BIBLIOGRAFIA]

9-

Bibliografia

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S182-94.
2. de Vries E *et al.* Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol*. 2006;145:204-14.
3. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1161-78.
4. Arosa FA, Cardoso EM, Pacheco FC. *Fundamentos de Imunologia*. Lidel. Lousã 2007.
5. Bonilla FA *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:S1-S50.
6. Picard C. Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire? *La Revue du Practicien*. 2007;57(15):1671-6.
7. Garcia JM *et al.* Diagnosis and Management of Immunodeficiencies in Adults by Allergologists. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010; Vol 20(3):185-194.
Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S297-S305.
8. Detková D, Español T. An update on treatment strategies for common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5(4):381-390.
9. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1238-9.
10. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. *Primary Immunodeficiency Diseases. Definition, Diagnosis and Management*. Springer. 2008.
11. García JM, Español T, Gurbindoc MD, Casas C. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol et Immunopathol*. 2007;35(5):184-92.
12. Bordigoni P. Traitement substitutif des déficits primitifs de l'immunité humorale par immunoglobulines. *LA Revue du Practicien*. 2007;57:1691-1698.
13. Orange JS *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:S525-53.
14. Bloch-Michel *et al.* Le déficit immunitaire commun variable de l'adulte: étude clinique, biologique et immunologique chez 17 patients. *La revue de médecine interne*. 2003;24:640-650.

