

Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista*

Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists

Pérsio Roxo Júnior

Resumo

As imunodeficiências primárias são um grupo de doenças geneticamente heterogêneas que afetam diferentes componentes da imunidade inata e adaptativa, como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, proteínas do sistema complemento, células *natural killer* e linfócitos B e T. O estudo dessas doenças tem fornecido importantes entendimentos sobre o funcionamento do sistema imune. Mais de 120 diferentes genes já foram identificados, cujas anormalidades são responsáveis aproximadamente 180 diferentes formas de imunodeficiências primárias. Pacientes com imunodeficiências primárias são frequentemente reconhecidos pela sua elevada suscetibilidade a infecções; porém, esses pacientes podem apresentar também várias outras manifestações, como doenças autoimunes, doenças inflamatórias e câncer. O propósito deste artigo é atualizar os principais aspectos das imunodeficiências primárias, especialmente em relação às manifestações clínicas relacionadas ao diagnóstico, enfatizando a necessidade do reconhecimento precoce dos sinais de alerta para essas doenças.

Descritores: Infecções respiratórias; Ativação do complemento; Síndromes de imunodeficiência; Fagócitos; Imunoglobulinas.

Abstract

Primary immunodeficiency diseases comprise a genetically heterogeneous group of disorders that affect distinct components of the innate and adaptive immune system, such as neutrophils, macrophages, dendritic cells, complement proteins and natural killer cells, as well as T and B lymphocytes. The study of these diseases has provided essential insights into the functioning of the immune system. Primary immunodeficiency diseases have been linked to over 120 different genes, abnormalities in which account for approximately 180 different forms of these diseases. Patients with primary immunodeficiency diseases are most often recognized because of their increased susceptibility to infections. However, these patients can also present with a variety of other manifestations, such as autoimmune diseases, inflammatory diseases and cancer. The purpose of this article is to update the main aspects of primary immunodeficiency diseases, especially regarding the clinical manifestations related to the diagnosis, emphasizing the need for the early recognition of warning signs for these diseases.

Keywords: Respiratory tract infections; Complement activation; Immunologic deficiency syndromes; Phagocytes; Immunoglobulins.

Introdução

As imunodeficiências primárias (IDPs) são um grupo de doenças raras e com expressão heterogênea, sendo geralmente o produto de defeitos genéticos do sistema imunológico e do seu desenvolvimento.⁽¹⁾ Representam extensa área de estudo em imunologia, fornecendo conhecimentos sobre o funcionamento dos diversos setores do sistema imunológico e de suas interações, bem como sobre as relações

entre hospedeiro e agente agressor. Por exemplo, entre as décadas de 1950 e 1960, a descoberta da agamaglobulinemia congênita, da síndrome de DiGeorge e da imunodeficiência combinada grave foi um marco para a divisão da imunidade específica entre a resposta mediada por anticorpos (humoral) e a resposta mediada por células (celular) 15 anos antes da descoberta dos linfócitos B e T.⁽²⁾ De forma semelhante, recente-

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil. Endereço para correspondência: Pérsio Roxo Júnior. Av. Bandeirantes, 3900, CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Tel 55 16 3602-2478. E-mail: persiorj@fmrp.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 3/2/2009. Aprovado, após revisão, em 31/3/2009.

mente, a importância dos defeitos de função das células *natural killer*⁽³⁾ e de sinalização dos denominados *toll-like receptors*^(4,5) vem se tornando foco de atenção em IDPs.

Fenótipos clínicos derivados de um determinado genótipo podem ser muito variados, dependendo de diferentes fatores. Dessa forma, a relação existente entre as características genéticas e os fenótipos clínicos não é linear, mas uma complexa expressão de defeitos moleculares regulados por fatores endógenos e exógenos, o que pode justificar a grande heterogeneidade fenotípica observada.⁽⁶⁾ Nos últimos anos, um número substancial de genes envolvidos com a imunidade e suas funções tem sido identificado através do estudo de pacientes portadores de IDPs. Enquanto essas doenças são tradicionalmente consideradas como sendo predisponentes para infecções causadas por um grande número de diferentes patógenos, um número crescente de imunodeficiências com elevada suscetibilidade para infecções por germes específicos tem sido descrito.⁽⁷⁾

Essas doenças representam constantes desafios para os médicos que atuam em serviços de atenção primária, onde infecções recorrentes são causas muito frequentes de procura por atendimento médico. Isso reforça a observação de que o diagnóstico das IDPs tem sido tardio, provavelmente pelo pouco conhecimento dos médicos em relação a essas doenças, o que aumenta o risco de complicações e de morte secundárias às infecções e a outras comorbidades.⁽⁸⁾ Além disso, muitos casos têm sido diagnosticados de forma incorreta, resultando na adoção de medidas terapêuticas inapropriadas.⁽⁹⁾

Desde o relato da primeira IDP por Bruton,⁽¹⁰⁾ em 1952 (agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X ou agamaglobulinemia congênita), aproximadamente 180 diferentes tipos de IDPs já foram descritos, com a identificação de mais de 120 genes envolvidos,⁽⁷⁾ o que tem tornado a classificação dessas doenças cada vez mais complexa. Nesse sentido, desde 1970, um comitê internacional de especialistas em IDPs se reúne regularmente a cada 2 anos, com o objetivo de atualizar a classificação desse grande grupo de doenças, com enfoque em aspectos clínicos, genéticos e moleculares.^(2,7)

A despeito dessa grande complexidade, as IDPs podem ser didaticamente divididas em cinco grandes grupos, de acordo com o

setor da resposta imunológica comprometido: 1) imunodeficiências humorais ou de anticorpos; 2) imunodeficiências celulares ou de células T; 3) imunodeficiências combinadas, envolvendo o comprometimento tanto da imunidade humoral quanto celular; 4) defeitos de fagócitos; e 5) deficiências do sistema complemento.

O propósito desta revisão é fornecer ferramentas para o reconhecimento de pacientes com suspeita de IDP, para que os mesmos possam ser rapidamente investigados e encaminhados para tratamento em centros especializados.

Epidemiologia

Embora sejam consideradas doenças de incidência rara, estima-se que as IDPs ocorram em mais de 1 a cada 2.000 nascimentos.⁽⁸⁾ De acordo com Conley e Stiehm,⁽¹¹⁾ na faixa etária pediátrica, aproximadamente metade dos pacientes com infecções respiratórias recorrentes são saudáveis, 30% têm alergia, 10% possuem patologias crônicas, e 10% podem ter imunodeficiência.

Grandes variações geográficas e raciais na prevalência e distribuição das IDPs já foram demonstradas em vários estudos epidemiológicos, sendo que muitos países desenvolvidos apresentam casuísticas bem definidas. Essas variações podem estar relacionadas a características genéticas de cada população e a diferenças no tocante à disponibilidade dos recursos laboratoriais diagnósticos, especialmente de métodos de identificação molecular.⁽¹²⁾

Casuísticas de muitos locais do mundo apontam as imunodeficiências humorais como as mais frequentes, sendo responsáveis por aproximadamente metade dos casos,^(13,14) e as deficiências dos componentes do sistema complemento como as mais raras.^(15,16)

Há uma preponderância no sexo masculino (5:1), já que algumas IDPs são ligadas ao cromossomo X. A incidência de algumas doenças específicas é de 1:1.000 para deficiência de IgA (no Brasil); entre 1:66.000 e 1:75.000 para imunodeficiência comum variável; de 1:100.000 para agamaglobulinemia ligada ao X; entre 1:183.000 e 1:200.000 para doença granulomatosa crônica; entre 1:30.000 e 1:100.000 para imunodeficiência combinada grave; e entre 1:10.000 e 1:50.000 para angioedema hereditário.^(15,17)

Patogenia

A maioria das IDPs é determinada por herança autossômica ligada ao cromossomo X e herança autossômica recessiva, embora algumas delas não tenham padrão de herança definido e possam ser encontradas em mais de um membro da família. A identificação da herança genética envolvida é essencial para o posterior aconselhamento genético.

Esse grupo de doenças é resultante de distúrbios heterogêneos, envolvendo defeitos de vários setores do sistema imunológico ou defeitos em uma única proteína produzida por uma linhagem celular específica. Esses defeitos gênicos podem afetar enzimas, proteínas estruturais, moléculas de transdução de sinais ou proteínas de reparo do DNA.⁽¹⁸⁾

Diagnóstico

A primeira etapa para o diagnóstico das IDPs é o reconhecimento que, embora sejam consideradas doenças raras na população geral, elas representam uma realidade médica e não apenas

um mito. Seu espectro clínico é muito amplo e heterogêneo. Usualmente, suas manifestações clínicas iniciam-se na infância, embora algumas possam iniciar-se após a segunda ou terceira décadas de vida, como a imunodeficiência comum variável.⁽¹⁸⁾ Dessa forma, as IDPs não são doenças restritas à faixa etária pediátrica.

As manifestações mais típicas das IDPs são infecções de repetição. Essa elevada predisposição se apresenta em uma ou mais dimensões clínicas das infecções, como a virulência dos patógenos, sítio de infecção (localizado ou generalizado), gravidade (grau de lesão tecidual), persistência ou resistência à terapêutica e frequência de recaída ou de reinfecção.⁽¹⁹⁾ Predominam infecções por microorganismos específicos ou por germes de baixa virulência. Embora possam ter pequena expressão clínica, na maioria das vezes os quadros infecciosos apresentam evolução grave e prolongada, resposta inadequada à antibioticoterapia habitualmente utilizada e elevados riscos de complicações e hospitalizações.⁽²⁰⁾ No tocante a esses aspectos, muitas vezes é difícil estabelecer os limites entre

Quadro 1 – Características clínicas das imunodeficiências primárias.

Características	Defeito predominante de célula T	Defeito predominante de célula B	Defeito de fagócito	Defeito de complemento
Idade de início	Precoce	Após os anticorpos maternos serem catabolizados (5-12 meses) ou no final da infância	Precoce	Qualquer idade
Patógenos mais frequentes	Micobactérias, pseudomonas, CMV, EBV, varicela, enterovírus, <i>Candida</i> sp., <i>Pneumocystis jirovecii</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Hib, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> sp. enterovírus giárdia, criptosporidium	<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Serratia</i> sp., <i>Klebsiella</i> sp., <i>Candida</i> sp., <i>Nocardia</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp.	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Escherichia coli</i>
Alterações mais comuns	Crescimento inadequado, diarreia crônica, candidíase persistente	Infecções sinopulmonares, sintomas gastrointestinais, má absorção, artrites, meningoencefalite	Celulite, abscessos, adenite, periodontite, osteomielite	Meningite, artrite, septicemia, infecções sinopulmonares
Características especiais	Doença enxerto vs. hospedeiro causada pelas células maternas ou transfusão de sangue não irradiado, inflamação pós-vacinal por BCG, tetania hipocalcêmica	Autoimunidade, linfoma, timoma, paralisia pela vacina oral contra poliomielite	Retardo na queda do coto umbilical, dificuldade de cicatrização	Vasculites, lúpus sistêmico, dermatomiosite, glomerulonefrite, angioedema

CMV: citomegalovírus; EPV: Epstein-Barr vírus; e Hib: *Haemophilus influenzae* tipo B. Adaptado de Woroniecka & Ballow.⁽²³⁾

o que é e o que não é normal. As condições de higiene, a prevalência de determinados patógenos e a disponibilidade de vacinas devem ser considerados.⁽¹⁹⁾ Os critérios de normalidade são geralmente baseados em testes laboratoriais da competência imunológica; porém, nem sempre existe correlação clínico-biológica. Dessa forma, pacientes com doenças infecciosas específicas, mas sem alterações imunológicas detectáveis, são frequentemente negligenciados.⁽²¹⁾

A idade de início, o tipo de patógeno e a localização das infecções podem sugerir a natureza do distúrbio imunológico (Quadro 1).

A resposta imunológica mediada por anticorpos é o principal mecanismo de defesa contra patógenos respiratórios.⁽²²⁾ Dessa forma, imunodeficiências humorais cursam predominantemente com infecções sinopulmonares por bactérias extracelulares encapsuladas e, secundariamente, com infecções gastrointestinais por enterovírus e *Giardia lamblia*. Formas graves de agamaglobulinemia congênita ou de imunodeficiência comum variável podem evoluir com complicações, como bronquiectasias, doenças gastrointestinais, malignidade e autoimunidade.^(23,24) Também é comum a associação entre alterações da imunidade humoral e asma. Os padrões de disfunção da imunidade nesses casos são variáveis. Elevados níveis de IgG4,^(25,26) deficiência de IgG2⁽²⁷⁾ e deficiência de IgA⁽²⁸⁾ já foram descritos. Em nossa experiência, há associação, também, entre agamaglobulinemia congênita, imunodeficiência comum variável e deficiência específica de anticorpos aos polissacarídeos com níveis normais de imunoglobulinas com asma grave, com melhora clínica da mesma após reposição de gamaglobulina i.v. (dados não publicados). Possivelmente, essa melhora dos parâmetros clínicos seja decorrente da significativa redução das infecções respiratórias, as quais apresentam importante papel no desencadeamento de exacerbações e na intensificação do processo inflamatório brônquico nesses pacientes.

Deficiências específicas da imunidade celular ocasionam infecções graves por patógenos de replicação intracelular, como vírus, fungos, micobactérias e salmonelas.⁽⁸⁾ Crianças com infecções respiratórias causadas por *Pneumocystis jirovecii* podem ser portadoras de disfunções graves da imunidade celular, como síndrome de hiper-IgM ou imunodeficiência combinada

grave.⁽²⁹⁾ Deficiências específicas quantitativas ou da atividade citotóxica das células *natural killer* podem estar particularmente associadas a infecções fatais ou disseminadas causadas pelo vírus herpes zoster,^(30,31) embora haja a descrição, também, de outras infecções virais, como condilomatose vulvar recorrente associada a carcinoma cervical e infiltrado pulmonar.⁽³²⁾

Deficiências fagocíticas devem ser consideradas em pacientes com abscessos cutâneos e profundos, bem como infecções respiratórias, neurológicas e do sistema retículo-endotelial por estafilococos, bactérias gram negativas e fungos.⁽⁸⁾

Indivíduos portadores de deficiências dos componentes terminais do sistema complemento geralmente apresentam infecções por bactérias do gênero *Neisseria*.⁽¹³⁾

Dessa forma, quatro aspectos são essenciais para que o clínico possa suspeitar de IDP:

- História e exame físico sugestivos
- Infecções por patógenos específicos e/ou de baixa virulência
- Associação com síndromes genéticas
- História familiar positiva para IDP

São aspectos importantes da história clínica a idade de início, localização, etiologia provável, frequência e gravidade das infecções, bem como a presença de complicações pós-infecciosas, hospitalizações e reações pós-vacinais graves causadas principalmente por vacinas constituídas de agentes vivos atenuados, como BCG, polio-

Quadro 2 - Os “Dez Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária”.

1. Duas ou mais pneumonias no último ano
2. Quatro ou mais novas otites no último ano
3. Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses
4. Abscessos de repetição ou ectima
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia)
6. Infecções intestinais de repetição/diarreia crônica
7. Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

Adaptado da Fundação Jeffrey Modell.⁽¹⁷⁾

mielite oral, rotavírus, febre amarela, tríplice viral e varicela. Por exemplo, pacientes com doença granulomatosa crônica podem apresentar quadros sistêmicos por *Mycobacterium bovis* após o uso de BCG, e pacientes com agamaglobulinemia congênita podem desenvolver poliomielite após receber a vacina Sabin.⁽³³⁾

Embora infecções recorrentes sejam as manifestações mais frequentes, outras condições também podem estar associadas às IDPs, como quadros alérgicos graves, asma, neoplasias do sistema linfo-hematopoiético, autoimunidade, doença inflamatória crônica intestinal e endocrinopatias.^(34,35)

Com relação à história familiar, é importante questionar sobre consanguinidade entre os pais, antecedentes de infecções recorrentes, morte por infecções graves, neoplasias ou autoimunidade em outros membros da família e abortamento espontâneo de causa desconhecida na história materna. É comum a presença de doenças autoimunes em familiares de pacientes com imunodeficiência comum variável ou deficiência de IgA. A presença de consanguinidade aumenta as possibilidades de doenças de padrão autossômico recessivo, como algumas imunodeficiências combinadas graves e algumas formas de doença granulomatosa crônica. Por outro lado, uma história familiar negativa não exclui a possibilidade de IDP, uma vez que a doença do filho pode ter sido causada por uma nova mutação.⁽³⁶⁾

O exame físico deve ser completo, minucioso e sistematizado. O desenvolvimento ponderostatural está frequentemente comprometido devido às infecções recorrentes e crônicas ou à própria IDP, na dependência de sua gravidade. Dessa forma, a evolução ponderostatural pode ser normal em formas leves de IDP, como deficiência de IgA e deficiência específica de anticorpos aos polissacarídeos com níveis normais de imunoglobulinas. O clínico deve estar atento à presença de caracteres fenotípicos anormais (fácies, tipo de cabelo, presença de alterações cutâneas). Eczema crônico localizado em área não característica de atopia em pacientes com fronte proeminente e ponte nasal alargada sugere síndrome de hiper-IgE.⁽³⁷⁾ Petéquias e eczema em crianças do sexo masculino sugerem síndrome de Wiskott-Aldrich. Úlceras orais e gengivoestomatites recorrentes podem ser encontradas nos defeitos de fagócitos. Alterações sindrômicas,

como baixa implantação de orelhas, micrognatia, hipertelorismo e úvula bifida, associadas à cardiopatia congênita sugerem síndrome de DiGeorge.⁽³⁶⁾ O exame clínico do tecido linfoide é essencial. A ausência de tonsilas palatinas (na ausência de cirurgia) ou de gânglios linfáticos, mesmo em vigência de infecções graves, é um forte indício de agamaglobulinemia congênita ou de imunodeficiência combinada grave. Por outro lado, o hiperdesenvolvimento de tecido linfoide com hepatoesplenomegalia sugere doença granulomatosa crônica.⁽⁸⁾

Em 1999, a Fundação Jeffrey Modell em conjunto com a Cruz Vermelha Americana publicaram os “Dez Sinais de Alerta” para IDP com o objetivo de facilitar o raciocínio clínico acerca dos pacientes que necessitam de investigação laboratorial. Esse conjunto de pontos de alerta foram adaptados ao nosso meio pelo Grupo Brasileiro de Imunodeficiência⁽¹⁷⁾ e encontram-se no Quadro 2. A presença de um ou mais desses dez sinais de alerta torna obrigatória a investigação laboratorial para uma possível IDP.

No caso específico dos pneumologistas, deve-se suspeitar de IDP nas seguintes situações:

- Duas ou mais pneumonias no último ano
- Bronquite crônica sem histórico de tabagismo
- Manifestações respiratórias graves secundárias à vacina BCG
- Infecções respiratórias causadas por patógenos de baixa virulência (micobactérias típicas ou atípicas, fungos e protozoários)
- Complicações pulmonares pós-infecciosas (empiema, fístulas, bronquiectasias, pneumatoceles, abscessos, fibrose pulmonar)
- Asma grave ou de difícil controle

Quadro 3 – Principais exames de triagem para imunodeficiências primárias.

1. Hemograma completo
2. Dosagem de imunoglobulinas séricas (IgG, IgM, IgA e IgE)
3. Radiografias de cavum e tórax
4. Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia
5. Teste de redução do NBT
6. Complemento hemolítico total (CH50)
7. Sorologia para HIV

NBT: *nitroblue tetrazolium*.

Avaliação da competência imunológica

A avaliação da competência imunológica é essencial para a definição diagnóstica das IDPs. Porém, há duas grandes limitações para sua realização: o elevado custo dos exames laboratoriais e o pequeno número de laboratórios especializados disponíveis para a realização dos mesmos. Dessa forma, recomenda-se que a investigação laboratorial deva iniciar-se por testes de triagem, de baixo custo e fácil execução, de acordo com a história clínica e o exame físico.⁽³⁸⁾ Para tanto, é importante que se considere a realidade econômica de cada centro.

Os principais testes de triagem para a investigação de IDPs em nosso meio encontram-se no Quadro 3. Muito cuidado deve ser dispensado na interpretação dos resultados, que devem ser sempre comparados aos valores de referência para indivíduos da faixa etária correspondente.

O hemograma com contagem diferencial de células é essencial para todos os pacientes com suspeita de IDP e fornece importantes informações sobre possíveis citopenias (neutropenia, linfopenia ou plaquetopenia) ou alterações qualitativas celulares, como, por exemplo, presença de inclusões citoplasmáticas gigantes advindas do complexo de Golgi e lisossomos em neutrófilos e plaquetas, em pacientes com síndrome de Chediak-Higashi,⁽³⁹⁾ ou redução do tamanho e da função das plaquetas, sugerindo síndrome de Wiskott-Aldrich, a qual também vem acompanhada de plaquetopenia.⁽⁴⁰⁾ Uma redução importante de todas as séries celulares pode estar presente em algumas imunodeficiências combinadas graves, como a disgenesia reticular.

Linfopenia persistente (menos que 3.000 linfócitos/mm³ em crianças menores de 2 anos de vida) sugere deficiências da imunidade celular ou combinada.^(36,41)

A determinação de imunoglobulinas séricas (IgG, IgM, IgA e IgE) constitui o primeiro passo na avaliação da imunidade humoral e permite o diagnóstico de deficiências quantitativas de imunoglobulinas, como agamaglobulinemia congênita, imunodeficiência comum variável e deficiência de IgA, bem como de alterações humorais associadas a outros defeitos, como síndrome de hiper-IgE e síndrome de hiper-IgM.⁽³⁶⁾ Alguns pacientes podem não produzir anticorpos contra antígenos específicos, embora os níveis de imunoglobulinas sejam normais. Dessa forma, pacientes que permanecem soronegativos, mesmo com evidências de infecção, devem ser investigados.⁽⁴²⁾ A radiografia de cavum também tem utilidade na avaliação inicial da imunidade humoral, pois permite a visualização do tecido adenoideano, o qual pode estar ausente em algumas IDPs, como na agamaglobulinemia congênita e na imunodeficiência comum variável.⁽⁴³⁾

A imunidade celular pode ser inicialmente avaliada através do hemograma, que pode evidenciar linfopenia; da radiografia de tórax, objetivando a visualização da imagem tímica; e dos testes cutâneos intradérmicos de hipersensibilidade tardia. Os antígenos mais frequentemente utilizados são candidina, PPD, tricofitina, estreptoquinase-estreptodornase e caxumba. Esses testes não têm utilidade diagnóstica em crianças com menos de 1 ano de vida devido à grande possibilidade de resultados falso-negativos e são considerados normais

Quadro 4 – Principais condições clínicas relacionadas ao aumento de suscetibilidade a infecções.

Condições clínicas	Exemplos
Distúrbios circulatórios	Cardiopatias congênitas, doença falciforme, diabetes, nefrose
Distúrbios obstrutivos	Estenose uretral ou ureteral, asma, rinite alérgica, bloqueio de tuba auditiva, fibrose cística, corpo estranho
Defeitos tegumentares	Eczema, queimaduras, fratura de crânio, anormalidades ciliares
Fatores microbiológicos	Supercrescimento microbiano devido ao uso de antibióticos, infecções crônicas por organismos resistentes, reinfeção contínua (abastecimento de água contaminada, contato frequente com pessoas infectadas, equipamentos de inalação contaminados)
Colocação de dispositivos externos	<i>Shunt</i> ventricular, cateter venoso central, válvula cardíaca artificial, cateter urinário
Imunodeficiências secundárias	Desnutrição, prematuridade, linfoma, esplenectomia, uremia, terapia imunossupressora, enteropatia perdedora de proteínas

Adaptado de Conley & Stiehm.⁽¹¹⁾

quando da formação de pápula maior que 2 mm de diâmetro.⁽⁴⁴⁾

Os distúrbios de fagócitos podem ser inicialmente avaliados através do hemograma, que fornece ferramentas para o diagnóstico de neutropenia, e do teste de redução do *nitroblue tetrazolium*, o qual avalia o metabolismo oxidativo dos neutrófilos e encontra-se muito alterado em pacientes portadores de doença granulomatosa crônica.⁽⁴⁵⁾

O teste mais utilizado como triagem para a avaliação da atividade lítica global da via clássica do complemento é o CH50.⁽³⁶⁾

Considerando-se a elevada prevalência da AIDS, recomenda-se que todos os pacientes com infecções recorrentes sejam submetidos à sorologia para o HIV.

É importante ressaltar que a triagem laboratorial pode ser normal em algumas IDPs, como por exemplo, em defeitos seletivos da imunidade celular ou na disfunção de células *natural killer*.⁽¹³⁾ Apesar disso, pacientes com elevado grau de suspeita clínica devem ser encaminhados para a avaliação imunológica especializada.

Diagnóstico diferencial

A abordagem no diagnóstico diferencial das causas de infecções recorrentes deve ser abrangente, considerando-se que várias condições, além das IDPs, são responsáveis por aumento da suscetibilidade a infecções⁽¹¹⁾ e encontram-se listadas no Quadro 4.

Tratamento

Deve ser instituído assim que o diagnóstico for confirmado, evitando-se possíveis complicações. A abordagem multidisciplinar é essencial, envolvendo médicos (especialmente imunologistas, pediatras e clínicos, pneumologistas, infectologistas, reumatologistas, endocrinologistas, gastroenterologistas e onco-hematologistas), enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, assistentes sociais e fonoaudiólogos. O tratamento pode ser dividido em geral e específico.

As medidas terapêuticas gerais compreendem⁽⁴⁴⁾:

- Adotar padrões de higiene ambiental e pessoal rigorosos.
- Educar pacientes e familiares sobre a doença.

- Restabelecer as condições nutricionais e de micronutrientes,
- Adotar dietas sem alimentos crus e mal cozidos.
- Evitar aglomerações.
- Realizar lavagens nasais com solução fisiológica frequentemente.
- Realizar a drenagem das secreções através de fisioterapia respiratória. Drogas mucolíticas, como N-acetilcisteína, eventualmente podem ser utilizadas por via inalatória, a depender do grau de viscosidade das secreções.
- Evitar vacinas constituídas de agentes vivos atenuados (BCG, Sabin, rotavírus, tríplice viral, febre amarela e varicela) em algumas IDPs, especialmente nos casos de deficiências graves da imunidade celular e agamaglobulinemias. Nesses casos, parentes ou outros moradores do domicílio do paciente não devem receber a vacina Sabin, devido ao risco de transmissão das cepas vacinais. Por outro lado, vacinas de agentes inativados ou constituídas de subunidades podem ser administradas com segurança aos pacientes imunodeficientes,⁽⁸⁾ embora sua eficácia seja menor. Pacientes com deficiências de componentes terminais do sistema complemento podem se beneficiar da imunização contra bactérias encapsuladas, especialmente *Neisseria meningitidis*.
- Quando necessário, infundir hemoderivados somente se previamente irradiados, com o intuito de evitar reações enxerto vs. hospedeiro.
- Realizar tratamento agressivo e precoce das infecções com antimicrobianos, sempre que possível baseando-se no isolamento prévio dos patógenos de culturas de fluidos orgânicos e no antibiograma. As opções e doses são similares às utilizadas para pacientes imunocompetentes, mas geralmente o período de utilização é mais longo. Quadros graves devem ser preferencialmente tratados em ambiente hospitalar, optando-se por antibioticoterapia i.v.⁽⁴³⁾ A utilização de antibióticos profiláticos (com rodízios a cada 3 meses) está indicada para algumas IDPs, em pacientes que apresentam suscetibilidade a infecções por agentes específicos.^(13,46) Por exemplo,

pacientes com síndrome de hiper-IgM e deficiências graves da imunidade celular devem ser submetidos à profilaxia com sulfametoxazol e trimetoprim, por serem mais propensos à pneumonia causada por *P. jirovecii*.⁽⁸⁾

- Realizar o tratamento das comorbidades e de suas complicações.

As medidas terapêuticas específicas somente devem ser empregadas quando o diagnóstico estiver bem estabelecido e variam conforme a IDP. Os principais procedimentos disponíveis e suas indicações são os seguintes:

- Terapia de reposição de imunoglobulina: é o tratamento de escolha para pacientes com algumas imunodeficiências humorais, especialmente agamaglobulinemia congênita, imunodeficiência comum variável e casos graves de deficiência específica de anticorpos com níveis normais de imunoglobulinas. Também está indicada em pacientes portadores de imunodeficiências combinadas graves. Não há indicação de seu uso na deficiência de IgA, exceto em casos selecionados, cujos pacientes apresentem associação com deficiência específica de anticorpos aos polissacarídeos. A via de administração pode ser intravenosa (mais utilizada) ou subcutânea. As preparações contêm anticorpos neutralizantes contra uma grande variedade de patógenos bacterianos e virais, refletindo a memória imunológica dos doadores.⁽⁴⁷⁾ Essa modalidade de tratamento tem se mostrado muito eficaz, com significativa redução da incidência de infecções respiratórias, especialmente pneumonias, bem como das taxas de hospitalizações devido a infecções, repercutindo na redução da morbidade e da mortalidade.⁽⁴⁸⁾
- Transplante de medula óssea ou de células-tronco: é o tratamento de escolha para as imunodeficiências celulares e combinadas graves, embora possa ser uma terapia alternativa para outras IDPs, como deficiências de fagócitos (por exemplo, doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X), síndrome de Wiskott-Aldrich e síndrome de Chediak-Higashi.^(8,49)
- Imunomoduladores: são citocinas de grande aplicabilidade clínica em algumas imunodeficiências, como IFN- γ na doença

granulomatosa crônica e o fator estimulante de colônias de granulócitos em pacientes com neutropenias congênitas.⁽⁴⁴⁾

- Terapia de reposição enzimática: utilizada com sucesso em uma forma de imunodeficiência combinada grave, denominada deficiência de adenosina desaminase (ADA).⁽⁵⁰⁾
- Terapia gênica: representa o procedimento mais promissor para a maioria das IDPs graves. Há relatos de pacientes portadores de imunodeficiência combinada grave ligada ao cromossomo X, deficiência de ADA e doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X que foram beneficiados por essa modalidade de tratamento.^(51,52)

Prognóstico e seguimento

A expectativa e a qualidade de vida dos pacientes portadores de algumas IDPs têm melhorado significativamente, favorecidas principalmente pelo melhor manejo clínico das infecções e de outras comorbidades, bem como pelo desenvolvimento de antimicrobianos de elevada potência e de alternativas terapêuticas específicas,⁽³⁵⁾ como a infusão de imunoglobulinas e outras já discutidas.

A redução do número de infecções e de hospitalizações frequentemente faz com que os pacientes percam a regularidade do acompanhamento clínico, o que pode trazer graves consequências. A decisão sobre a frequência de avaliação dos pacientes com IDP depende de vários aspectos, como o tipo de IDP, as condições clínicas e a idade.⁽³⁵⁾ De um modo geral, os pacientes devem ser avaliados, com história clínica e exame físico completos, pelo menos a cada 6-12 meses regularmente, e, sempre que possível, por um imunologista clínico com treinamento em IDPs.⁽¹³⁾ Pacientes com complicações pulmonares devem ser submetidos à espirometria e a exames de imagem seriados. Recomenda-se vigilância para as doenças infecciosas, autoimunes e neoplásicas, devido ao elevado risco de associação das mesmas com IDPs.⁽⁵³⁾

Considerações finais

A despeito dos avanços obtidos, as IDPs ainda representam um grande desafio em seu diagnóstico e tratamento. Considerando-se que muitas dessas doenças manifestam-se primariamente

com infecções recorrentes do trato respiratório, é de extrema importância que o pneumologista esteja atento aos pontos de alerta para se pensar em IDP para que os casos suspeitos possam ser adequadamente encaminhados para centros especializados. O diagnóstico preciso e a adoção de medidas terapêuticas apropriadas precocemente poderão melhorar as condições clínicas, prevenir complicações e aumentar a expectativa de vida desses pacientes.

Referências

- Guzman D, Veit D, Knerr V, Kindle G, Gathmann B, Eades-Perner AM, et al. The ESID Online Database network. *Bioinformatics*. 2007;23(5):654-5.
- Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):883-96.
- Orange JS. Human natural killer cell deficiencies and susceptibility to infection. *Microbes Infect*. 2002;4(15):1545-58.
- Orange JS, Levy O, Brodeur SR, Krzewski K, Roy RM, Niemela JE, et al. Human nuclear factor kappa B essential modulator mutation can result in immunodeficiency without ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):650-6.
- Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science*. 2003;299(5615):2076-9.
- Buckley RH. Variable phenotypic expression of mutations in genes of the immune system. *J Clin Invest*. 2005;115(11):2974-6.
- Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):776-94.
- Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency overview. *Prim Care*. 2008;35(1):159-73, viii.
- Buckley RH. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):756-8.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722-8.
- Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children*. Philadelphia: W B Saunders; 1996. p. 201-49.
- Lee WI, Jaing TH, Hsieh MY, Kuo ML, Lin SJ, Huang JL. Distribution, infections, treatments and molecular analysis in a large cohort of patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in Taiwan. *J Clin Immunol*. 2006;26(3):274-83.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(5 Suppl 1):S1-63. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3):504.
- Smith CIE, Ochs HD, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. In: Ochs HD, Smith CI, Puck J, editors. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 3-11.
- Grumach AS, Silva Duarte AJ. Imunodeficiências primárias - noções gerais. In: Grumach AS, editor. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 519-32.
- Roxo Júnior P, Menezes UP, Ferriani VPL. Relative frequency between primary immunodeficiency groups in the primary immunodeficiency ward of Ribeirão Preto Clinics Hospital-USP, from 1994 to 2005. *Clinics*. 2005;60:55.
- Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria. [cited 2008 May 6]. Quando pensar em Imunodeficiência Primária; [about 8 screens]. Available from: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=89&id_detalhe=2667&tipo_detalhe=s
- Shearer WT, Fischer A. The last 80 years in primary immunodeficiency: how far have we come, how far need we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):748-52.
- Bonilla FA, Geha RS. Are you immunodeficient? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):423-5.
- Roxo Júnior P, Costa Carvalho BT, Tavares FS. Infecções de repetição: o que é importante para o pediatra. *Rev Paul Pediatr*. In press 2009.
- Casanova JL, Fieschi C, Bustamante J, Reichenbach J, Remus N, von Bernuth H, et al. From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):426-30.
- de Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, Kirschfink M, Grumach AS. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(3):195-202.
- Woroniecka M, Ballou M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am*. 2000;47(6):1211-24.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48.
- Schur PH. IgG subclasses--a review. *Ann Allergy*. 1987;58(2):89-96, 99.
- Heiner DC. Significance of immunoglobulin G subclasses. *Am J Med*. 1984;76(3A):1-6.
- Hoeger PH, Niggemann B, Haeuser G. Age related IgG subclass concentrations in asthma. *Arch Dis Child*. 1994;70(3):179-82.
- Plebani A, Monafa V, Ugazio AG, Monti C, Avanzini MA, Massimi P, et al. Comparison of the frequency of atopic diseases in children with severe and partial IgA deficiency. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1987;82(3-4):485-6.
- Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(6):373-84.
- Etzioni A, Eidenschenk C, Katz R, Beck R, Casanova JL, Pollack S. Fatal varicella associated with selective natural killer cell deficiency. *J Pediatr*. 2005;146(3):423-5.
- Levy O, Orange JS, Hibberd P, Steinberg S, LaRussa P, Weinberg A, et al. Disseminated varicella infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus, in a

- patient with a novel deficiency in natural killer T cells. *J Infect Dis.* 2003;188(7):948-53.
32. Ballas ZK, Turner JM, Turner DA, Goetzman EA, Kemp JD. A patient with simultaneous absence of "classical" natural killer cells (CD3-, CD16+, and NKH1+) and expansion of CD3+, CD4-, CD8-, NKH1+ subset. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(2):453-9.
 33. Sáfadi MA, Roxo Júnior P. Imunizações em pacientes imunocomprometidos. In: Roxo Júnior P, editor. *Alergia e imunodeficiências em pediatria - abordagem prática.* Ribeirão Preto: Tecmedd; 2006. p. 374-401.
 34. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood.* 2002;99(8):2694-702.
 35. Chinen J, Anmuth D, Franklin AR, Shearer WT. Long-term follow-up of patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):795-7.
 36. Roxo Júnior P, Ferriani VP, Grumach AS. Imunodeficiências primárias. In: Voltarelli JC, editor. *Imunologia clínica na prática médica.* São Paulo: Atheneu; 2009. p. 101-40.
 37. Condino-Neto A, Costa Carvalho BT, Roxo Júnior P. Imunodeficiências de fagócitos. In: Roxo Júnior P, editor. *Alergia e imunodeficiências em pediatria - abordagem prática.* Ribeirão Preto: Tecmedd; 2006. p. 330-51.
 38. Folz RJ, Routes JM. Pulmonary complications of organ transplantation and primary immunodeficiencies. In: Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine.* Philadelphia: Saunders; 2005. p. 2163-99.
 39. Nurden AT. Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1773-82.
 40. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev.* 2008;22(4):173-86.
 41. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:625-55.
 42. Padeh YC, Rubinstein A, Shliozberg J. Common variable immunodeficiency and testing for HIV-1. *N Engl J Med.* 2005;353(10):1074-5.
 43. Roxo Júnior P, Sorensen RU. Imunodeficiências predominantemente humorais. In: Roxo Júnior P, editor. *Alergia e imunodeficiências em pediatria - abordagem prática.* Ribeirão Preto: Tecmedd; 2006. p. 237-70.
 44. Vasconcelos DM, Nudelman V. Imunodeficiências predominantemente celulares. In: Roxo Júnior P, editor. *Alergia e imunodeficiências em pediatria-abordagem prática.* Ribeirão Preto: Tecmedd; 2006. p. 271-307.
 45. Prando-Andrade C, Agudelo-Florez P, Lopez JA, Paiva MA, Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A. Doença granulomatosa crônica autossômica: relato de caso a análise genético-molecular de dois irmãos brasileiros. *J Pediatr (Rio J).* 2004; 80(5):425-8.
 46. Cunningham-Rundles C. Immune deficiency: office evaluation and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2003;24(6):409-15.
 47. Simon HU, Späth PJ. IVIG--mechanisms of action. *Allergy.* 2003;58(7):543-52.
 48. Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighpour L, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39(2):114-20.
 49. Trigg ME, Schugar R. Chédiak-Higashi syndrome: hematopoietic chimerism corrects genetic defect. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(11):1211-3.
 50. Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, Buckley R, Hoenig M, Mahlaoui N, et al. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol.* 2007;123(2):139-47.
 51. Aiuti A, Slavin S, Aker M, Ficara F, Deola S, Mortellaro A, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science.* 2002;296(5577):2410-3.
 52. Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Siler U, Koehl U, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EV11, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med.* 2006;12(4):401-9.
 53. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):725-38; quiz 739.

Sobre os autores

Pérsio Roxo Júnior

Professor Assistente Doutor. Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia, Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.