

Imunodeficiências primárias

(ou erros inatos da imunidade)

para o não
especialista

COORDENADORAS

Ekaterini Simões Goudouris
Maria Luiza Oliva-Alonso

COLABORADORAS

Albertina Varandas Capelo
Aluce Loureiro Ouricuri
Elisabete da Silva Blanc
Fernanda Pinto Mariz

Flavia A. Anísio de Carvalho
Monica Soares de Souza
Simone Pestana da Silva



ASBAIRJ
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

www.asbairj.org.br

Imunodeficiências primárias (ou erros inatos da imunidade) para o não especialista

Coordenadoras

Ekaterini Simões Goudouris
Maria Luiza Oliva-Alonso

Colaboradoras

Albertina Varandas Capelo
Aluce Loureiro Ouricuri
Elisabete da Silva Blanc
Fernanda Pinto Mariz
Flavia Amendola Anisio de Carvalho
Monica Soares de Souza
Simone Pestana da Silva

Realização:

*Comissão de Imunodeficiências da ASBAI – Regional
Rio de Janeiro – Gestão 2021/2022*

Apoio:

CSL Behring

Copyright do texto © 2023 by Ekaterini Simões Goudouris

Capa e projeto gráfico
Maurício Domingues / Modo Comunicação

Preparação e revisão
Glair Pícolo Coimbra

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Imunodeficiências primárias (ou erros inatos da imunidade) para o não especialista / coordenação Ekaterini Simões Goudouris, Maria Luiza Oliva-Alonso; colaboradoras Albertina Varandas Capelo, Aluce Loureiro Ouricuri, Elisabete da Silva Blanc, Fernanda Pinto Mariz, Flavia Amendola Anísio de Carvalho, Monica Soares de Souza, Simone Pestana da Silva. -- São Paulo : Modo!, 2023.

Bibliografia
ISBN 978-65-981597-0-2

1. Imunologia 2. Medicina e saúde I. Goudouris, Ekaterini Simões. II. Oliva-Alonso, Maria Luiza. III. Capelo, Albertina Varandas. IV. Ouricuri, Aluce Loureiro. V. Blanc, Elisabete da Silva. VI. Mariz, Fernanda Pinto. VII. Carvalho, Flavia Amendola Anísio de. VIII. Souza, Monica Soares de. IX. Silva, Simone Pestana da.

23-176476

CDD-616.079

Índices para catálogo sistemático:

1. Imunologia : Medicina 616.079

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

[2023]

Todos os direitos desta edição reservados à
Comissão de Imunodeficiências da ASBAI – Regional Rio de Janeiro
Rua Siqueira Campos, 43, Salas 927/928 – Copacabana
22031-070 – Rio de Janeiro, RJ
WhatsApp: (21) 99520-8185
<https://www.asbaij.org.br/>

*Dedicamos este livro aos pacientes e seus familiares,
que muito nos ensinam no dia a dia.*



ASBAI RJ

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

A ASBAI-RJ (Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia – Regional Rio de Janeiro), fundada nos anos 1970, é uma sociedade civil de caráter científico, sem fins lucrativos, sem vinculação político-partidária, com sede e foro na cidade do Rio de Janeiro, representando uma das 23 regionais da ASBAI Nacional.

Entre suas atividades destacam-se eventos científicos, incluindo cursos, simpósios, congressos, reuniões locais e itinerantes, visando à discussão e divulgação de temas relacionados à Alergia e Imunologia Clínica, no Estado do Rio de Janeiro.

DIRETORIA

Biênio 2021-2022

Cláudia Soïdo Falcão do Amaral

PRESIDENTE

Mara Morelo Rocha Félix

DIRETORA SECRETÁRIA

Maria Luiza Oliva-Alonso

DIRETORA TESOUREIRA

João Negreiros Tebyriçá

DIRETOR CIENTÍFICO

Maria Inês Perelló Lopes Ferreira

DIRETORA DE ÉTICA E DEFESA PROFISSIONAL

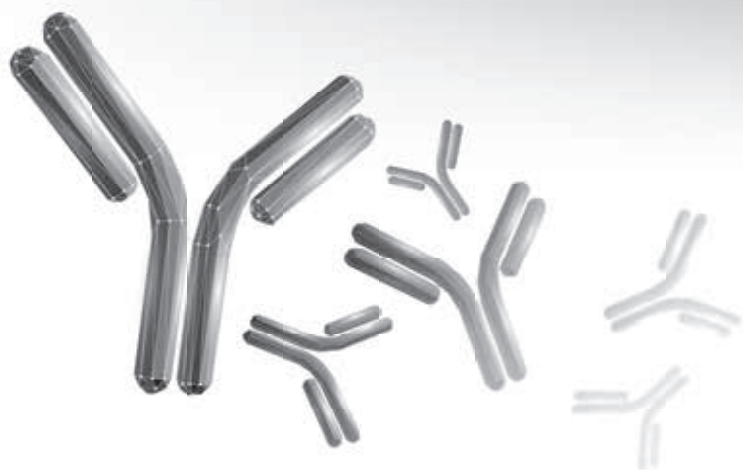
ASBAI-RJ

Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia – Regional Rio de Janeiro

Rua Siqueira Campos, 43 – Salas 927/928

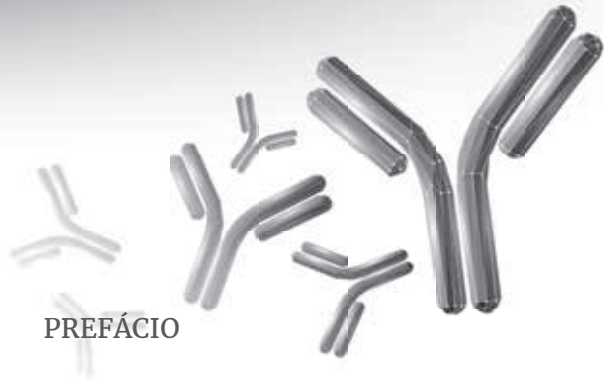
Copacabana, Rio de Janeiro - RJ – CEP 22.031-072

www.asbairj.org.br



SUMÁRIO

	Prefácio	9
CAPÍTULO 1	Introdução aos erros inatos da imunidade	11
CAPÍTULO 2	Manifestações clínicas e sinais de alerta	15
CAPÍTULO 3	Defeitos combinados de células T e B	29
CAPÍTULO 4	Imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômicas	41
CAPÍTULO 5	Deficiências predominantemente de anticorpos	55
CAPÍTULO 6	Doenças de desregulação imune	67
CAPÍTULO 7	Defeitos de fagócitos	75
CAPÍTULO 8	Defeitos da imunidade inata e intrínseca	85
CAPÍTULO 9	Doenças autoinflamatórias	95
CAPÍTULO 10	Deficiências do sistema complemento	111
CAPÍTULO 11	Falência da medula óssea	115
CAPÍTULO 12	Fenocópias	119
	Anexos	123



Recebi o convite para escrever o prefácio deste livro eletrônico e fiquei muito lisonjeada, pois sou uma apaixonada por Alergia e Imunologia e, consequentemente, por tudo o que diz respeito a nossa especialidade.

As imunodeficiências primárias, mais recentemente denominadas erros inatos da imunidade (EIIs), representam um grupo bastante heterogêneo de doenças que ocorrem por alterações no desenvolvimento ou na função do sistema imunológico, com diferentes manifestações clínicas, que poderão se iniciar em qualquer faixa etária, da criança ao idoso, mas mais comumente na infância.

Periodicamente é realizada a reavaliação da classificação dessas doenças, com base nos aspectos fenotípicos e laboratoriais específicos, de tal forma que se torna cada vez maior o número de doenças enquadradas como EII.

Portanto, é fundamental que estejamos muito atentos aos sinais e sintomas que nos farão suspeitar da possibilidade do diagnóstico, pois somente assim conseguiremos reduzir tanto a morbidade quanto a mortalidade dos nossos pacientes. Devemos suspeitar quando houver maior número de infecções como sinusites, otites e pneumonias, seja por agentes comuns ou oportunistas; quando houver resposta inadequada ao tratamento, excluídas, obviamente, outras causas possíveis ou mais prováveis; e, também, diante de manifestações não infecciosas, como processos autoinflamatórios, autoimunes e quadros de malignidade.

Tem sido objetivo da nossa Sociedade, no caso em questão, da ASBAI-RJ, divulgar sempre e cada vez mais os sinais de alerta, abordar o tema nas reuniões científicas, organizar eventos médicos específicos e sensibilizar os colegas especialistas e não especialistas para a importância do diagnóstico precoce, permitindo, assim, uma melhor condução clínica de cada pessoa que está sendo cuidada por nós.

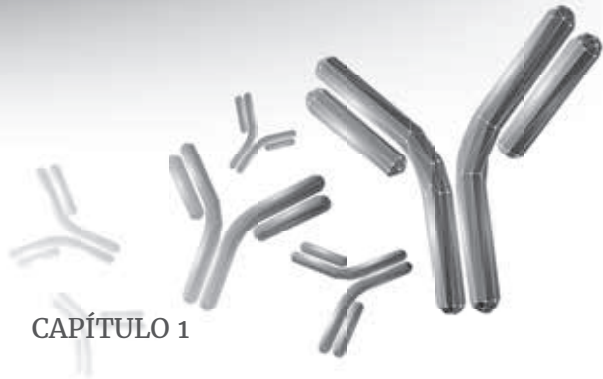
Melhorar a qualidade de vida do paciente e da sua família é a nossa principal meta, sempre!

Este *e-book* editado de forma clara e objetiva traz uma abordagem que, embora resumida, é ampla e, como esperado, muito atualizada. Ele vem coroar o excelente trabalho que a Comissão de Imunodeficiências Primárias da ASBAI-RJ tem executado ao longo dos anos. Encerra também com chave de ouro o biênio 2021-2022, cuja diretoria buscou manter o alto nível científico da nossa regional, com pluralidade de assuntos e sempre focando na educação médica continuada dos nossos colegas.

É uma honra prefaciá-lo este maravilhoso projeto.

Claudia Soïdo Falcão do Amaral

Presidente da ASBAI Regional RJ – 2021/2022



CAPÍTULO 1

Introdução aos erros inatos da imunidade

As imunodeficiências primárias (IDPs) constituem um grupo de doenças bastante heterogêneas que afetam primariamente a função do sistema imune. A maioria delas apresenta determinante genético conhecido e cursa com manifestações que se iniciam na infância. Há, no entanto, algumas imunodeficiências, justamente as mais comuns (deficiência seletiva de IgA e imunodeficiência comum variável), nas quais o defeito genético não é conhecido ainda. Além disso, algumas doenças podem se manifestar em crianças mais velhas, adolescentes ou mesmo adultos, inclusive idosos.⁽¹⁾

Dentro do grupo, há aquelas muito raras e outras menos raras, de maneira que a prevalência geral é estimada em torno de 1 a cada 2.000 pessoas.⁽¹⁾

As principais manifestações clínicas são infecções, que podem ser repetidas e/ou graves, por germes comuns e/ou oportunistas, decorrentes de deficiências em diversos setores do sistema imune. Nos últimos anos, foram descritas muitas doenças relacionadas a defeitos com ganho de função e muitas doenças associadas a outras manifestações, como alergia, linfoproliferação, autoimunidade, inflamação ou malignidade, que muitas vezes são as primeiras

manifestações que os pacientes apresentam.⁽¹⁾ Nesse cenário, há alguns anos, propôs-se denominar esse grupo de doenças de erros inatos da imunidade (EIIs).⁽²⁾

Desde os anos 1970, periodicamente se publica uma classificação dessas doenças. Desde os anos 1990, essa classificação é publicada pela *International Union of Immunological Societies* (IUIS). Desde 2013, além das tabelas da classificação, propôs-se uma classificação baseada em fenótipos-chave clínicos e laboratoriais. Essas classificações, atualmente, compõem-se de 10 tabelas, que serão apresentadas nesta publicação de modo resumido, em capítulos.^(2,3)

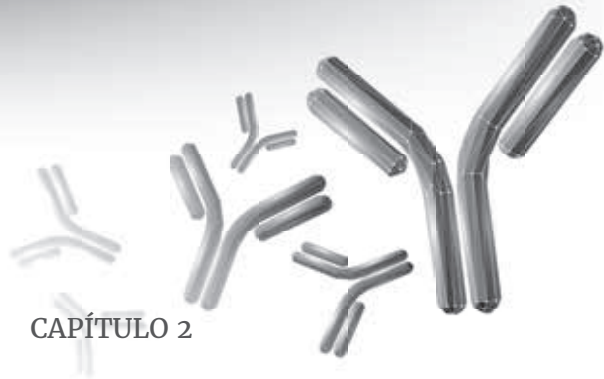
As doenças mais frequentes no mundo todo (entre 50% e 60%) são aquelas relacionadas a deficiências predominantemente na produção de anticorpos.⁽¹⁾

O número de EIIs e o número de genes associados cresceram muito nos últimos anos, principalmente por conta dos avanços em processos de investigação genética e molecular. A classificação mais recente é constituída por 485 doenças.⁽²⁾ Algumas doenças são causadas por defeitos em mais de um gene. Por outro lado, diferentes mutações em um mesmo gene podem causar diferentes doenças. Uma mesma doença pode se manifestar de modo diverso em diferentes pacientes, inclusive em uma mesma família.^(2,3)

Diante dessa complexidade, muitos profissionais podem ter contato com pacientes com algum EII antes do imunologista clínico. O objetivo da presente publicação é apresentar esse grupo de doenças de maneira resumida para médicos não especialistas em imunologia clínica e para outros profissionais da área da saúde. Não abordaremos procedimentos diagnósticos nem terapêuticos, mas apresentamos ao final, como anexos, valores de referência para imunoglobulinas séricas e populações de linfócitos.

REFERÊNCIAS

1. Rezaei N, de Vries E, Gambineri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations, and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune deficiencies – Inborn Errors of Immunity*. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 1, p. 3-69.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [published online ahead of print, 2022 Jun 24]. *J Clin Immunol*. 2022;1-35. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
3. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-20. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.



CAPÍTULO 2

Manifestações clínicas e sinais de alerta

O sistema imune atua na proteção contra agentes externos e na vigilância interna. A imunidade inata é composta por muitas células, estruturais e do sistema imune (como macrófagos, células dendríticas, células *natural killer* [NK], células inatas linfoides), e componentes solúveis (como o sistema do complemento). Na imunidade inata está a resposta mais imediata a um agente externo, sendo menos específica e com memória limitada. A imunidade adaptativa, composta basicamente por anticorpos e células T e B, representa a defesa mais especializada e que promove memória específica e prolongada.

Considerando as funções do sistema imune, é fácil compreender que as infecções sejam a principal manifestação dos erros inatos da imunidade (EIIs). Podem ser infecções repetidas comuns ou incomuns, causadas por germes comuns ou oportunistas, ou ainda infecções graves que necessitam tratamento intra-hospitalar, em muitas ocasiões com trocas de antibióticos, para que se resolvam.⁽¹⁾

O tipo de agente infeccioso identificado e/ou a localização da infecção, assim como a idade em que se inicia, dão dicas sobre o setor

do sistema imune provavelmente acometido (Quadro 1). Algumas infecções são características de alguns defeitos e as denominamos de infecções sentinela (Quadro 2).

Apesar de serem a manifestação inicial, se suspeitarmos de um EII apenas diante de infecções repetidas e/ou graves, talvez percamos a chance de diagnosticar 25% dessas doenças. As manifestações iniciais de alguns EIIs são alérgicas e/ou autoimunes e/ou inflamatórias e/ou linfoproliferativas e/ou malignas. Portanto, muitas outras especialidades médicas, ou mesmo outros profissionais da área da saúde, podem ter contato com esses pacientes antes dos imunologistas clínicos.

Essas manifestações não infecciosas decorrem de defeitos do sistema imune que se caracterizam por uma desregulação e têm sido chamados de *Primary Immune Regulatory Disorders* (PIRD). Os mecanismos dessa desregulação são vários, como defeitos no processo de seleção negativa no timo, alterações de células T regulatórias periféricas ou inflamação crônica. A descrição detalhada desses mecanismos foge do objetivo desta publicação. As manifestações não infecciosas mais frequentes nos EIIs são apresentadas no Quadro 3.

Alguns EIIs apresentam fenótipos clínicos/laboratoriais bem característicos e estão descritos no Quadro 4.

Existem diversas propostas de sinais de alerta para a suspeita dos EIIs. Sinais de alerta para adultos e para crianças modificados para o Brasil, propostos pelo Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID), e sinais mais recentes, propostos pela Fundação Jeffrey Modell, estão nos Quadros 5 e 6. Sinais de alerta específicos para o primeiro ano de vida estão descritos no Quadro 7.

No entanto, a eficiência desses sinais de alerta é questionada com frequência. Em uma das tentativas de superar essa limitação, um grupo latino-americano criou sinais de alerta por especialidade, publicados em 2012.⁽¹⁰⁾ No Quadro 8, apresentamos uma modificação dessa proposta.

Quadro 1. Grupo de EII suspeito de acordo com o tipo de infecção, agente infeccioso e idade de início

Localização da infecção	Tipo de agente infeccioso	Idade de início	Setor do sistema imune comprometido
Trato respiratório, trato gastrointestinal, articulações, sistema nervoso central	Bactérias encapsuladas Enterovírus Mycoplasma, ureaplasma	Após seis meses de vida	Produção de anticorpos (imunidade humoral)
Trato respiratório, trato gastrointestinal, pele, sepsse	Vírus – CMV, adenovírus, EBV Bactérias encapsuladas Fungos – <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> sp., <i>P. jirovecii</i> Protozoários – toxoplasma, criptosporídio	Precoce, primeiros meses de vida	Imunidade celular ou imunidade de células T e B
Pele e subcutâneo, linfonodos, trato respiratório, trato gastrointestinal, ossos, fígado, gengiva	Bactérias – estafilococos, <i>Serratia</i> sp., <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> sp. Fungos – <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> sp., <i>Nocardia</i> sp.	Precoce, primeiro ano de vida	Fagócitos
Pele, pulmões, trato gastrointestinal, infecções disseminadas	Vírus – CMV, EBV, VZV, HSV, HPV	Qualquer idade	Células NK
Meningites, infecções sistêmicas	Bactérias encapsuladas	Qualquer idade	Sistema do complemento

EII: erro inato da imunidade; CMV: citomegalovírus; EBV: vírus Epstein-Barr; VZV: vírus varicela-zóster; HSV: herpes-vírus simples; HPV: papilomavírus humano; NK: *natural killer*.

Fonte: Puck JM, Fleischer TA (2023).⁽²⁾

Quadro 2. Infecções sentinela, aquelas que sugerem EIIs específicos

Agente infeccioso	Tipo de EII
Bactérias encapsuladas	Defeitos de anticorpos Defeitos do complemento Asplenia
<i>Neisseria</i> spp.	Defeitos do complemento
<i>Mycoplasma</i> spp. ou <i>Ureaplasma</i> spp.	Defeitos de anticorpos
Estafilococos e bactérias Gram-negativas	Defeitos de fagócitos
<i>Pseudomonas</i> spp.	Defeitos de fagócitos e outros defeitos da imunidade inata
Micobactérias não tuberculosas	Defeitos da imunidade inata (suscetibilidade mendeliana a micobactérias, deficiência de GATA2)
<i>Legionella</i> spp.	Defeitos da imunidade inata (TLR5) Defeitos da imunidade celular
Herpes simples (encefalite)	Defeitos da imunidade inata
<i>Toxoplasma gondii</i>	Defeitos da imunidade celular
HPV	Defeitos da imunidade inata Defeitos combinados T e B
EBV	Defeitos com desregulação imune Defeitos celulares Defeitos da imunidade inata
CMV	Defeitos da imunidade celular Defeitos de célula NK
<i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Isospora</i> spp.	Defeitos combinados T e B (hiper-IgM) Defeitos de anticorpos (IDCV)

EIIs: erros inatos da imunidade; HPV: papilomavírus humano; NK: *natural killer*; EBV: vírus Epstein-Barr; CMV: citomegalovírus; IDCV: imunodeficiência comum variável.

Fonte: Rezaei N, et al. (2017).⁽³⁾

Quadro 3. Principais manifestações não infecciosas dos EIIs

Tipo de manifestação	Alguns EIIs associados
ALERGIA	
Eosinofilia e IgE elevada com eczema	Síndrome de hiper-IgE AD e outros defeitos na via de STAT3
Atopia, alergia alimentar, anafilaxia	Hiper-IgE AR (DOCK8) Síndrome de Wiskott-Aldrich
Eczema/eritrodermia extensa	Síndrome de Omenn Síndrome de Comel-Netherton
Urticária/anafilaxia	Triptasemia-alfa hereditária Urticária vibratória familiar
AUTOIMUNIDADE/INFLAMAÇÃO	
Citopenias autoimunes	Defeitos de anticorpos Defeitos com desregulação imune Defeitos combinados T e B não graves
Artrite (idiopática juvenil, reumatoide)	Defeitos de anticorpos Defeitos do complemento
LES	Defeitos de anticorpos Defeitos do complemento
Dermatomiosite	Defeitos do complemento
Doença inflamatória intestinal	Defeitos de fagócitos Defeitos de anticorpos
Enteropatia autoimune	Defeitos com desregulação imune
Endocrinopatias autoimunes (<i>diabetes mellitus</i> , hipotireoidismo, hipoparatiroidismo)	Defeitos com desregulação imune
Vitiligo	Defeitos com desregulação imune
Febre recorrente	Doenças autoinflamatórias
Urticária neutrofílica	
Exantema pustular asséptico	
Meningite asséptica	
Osteomielite asséptica	
Paniculite/lipodistrofia	
Vasculite	
LINFOPROLIFERAÇÃO BENIGNA	
Adenomegalias/esplenomegalia	Defeitos combinados T e B não graves Defeitos de anticorpos (IDCV) Defeitos com desregulação imune





Relacionada ao EBV	APDS Síndromes linfoproliferativas ligadas ao X
CÂNCER	
Linfomas e leucemias	Defeitos combinados T e B com alteração de reparo de DNA (ataxia telangiectasia) Defeitos combinados T e B não graves Defeitos de anticorpos Defeitos com desregulação imune
Síndrome mielodisplásica	Neutropenia congênita Deficiência de GATA2 Síndromes com falência de medula óssea
Trato gastrointestinal	Defeitos de anticorpos
Pele	Defeitos da imunidade inata (epidermodisplasia verruciforme, WHIM)
Carcinomas de fígado, vias biliares, pâncreas	Síndrome de hiper-IgM

Ells: erros inatos da imunidade; AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva; LES: lúpus eritematoso sistêmico; IDCV: imunodeficiência comum variável; EBV: vírus Epstein-Barr; APDS: *activated PI3Kδ syndrome*; WHIM: síndrome com verrugas, hipogamaçlobulinemia, infecções e mielocatexia.

Fonte: Goudouris ES (2021).⁽⁴⁾

Quadro 4. Fenótipos clínico-laboratoriais característicos de alguns EIIs

Manifestações clínico-laboratoriais	EII
Trombocitopenia com plaquetas pequenas, eczema, infecções	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Telangiectasias oculocutâneas, ataxia do tipo cerebelar, aumento de alfafetoproteína	Ataxia-telangiectasia
Baixa estatura, dismorfismos faciais, fotossensibilidade, hipogamaglobulinemia	Síndrome de Bloom
Hipoparatiroidismo, malformação cardíaca conotruncal, dismorfismos faciais, insuficiência velopalatal, hipoplasia do timo	Síndrome velocardiofacial (DiGeorge)
Coloboma, malformação cardíaca, atresia de coanas, anomalias de orelhas e genitais, malformações de sistema nervoso central	Síndrome CHARGE
Alargamento da base do nariz, eczema, pneumonias com pneumatoceles, hipermotilidade articular, retenção de dentes primários, escoliose, fraturas, aneurismas coronários e cerebrais, infecções cutâneas e pulmonares	Síndrome de hiper-IgE
Ictiose congênita, cabelo em bambu, alergias, infecções	Síndrome de Comel-Netherton
Albinismo parcial oculocutâneo, infecções, linfo-histiocitose hemofagocítica, sangramentos, disfunção neurológica progressiva	Síndrome de Chédiak-Higashi
Albinismo parcial oculocutâneo, linfo-histiocitose hemofagocítica, infecções	Síndrome de Griscelli tipo 2
Verrugas, neutropenia (mielocatexia) infecções com hipogamaglobulinemia	Síndrome WHIM
Eritrodermia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, infecções graves precoces	Síndrome de Omenn

EIIs: erros inatos da imunidade; WHIM: síndrome com verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatexia.

Fonte: Tangye SG, *et al.* (2022).⁽⁵⁾ Bousfiha A, *et al.* (2022).⁽⁶⁾ Bardou MLD, *et al.* (2021).⁽⁷⁾

Quadro 5. Sinais de alerta de EIIs para crianças e adultos modificados para o Brasil

Crianças	Adultos
Duas ou mais pneumonias no último ano	Duas ou mais otites médias no período de um ano
Quatro ou mais otites médias no último ano	Duas ou mais novas sinusites na ausência de alergia respiratória no período de um ano
Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses	Uma pneumonia por ano por mais de um ano
Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, sepse)	Diarreia crônica com perda de peso
Abscessos de repetição ou ectima	Infecções virais de repetição (herpes, verrugas ou condiloma)
Infecções intestinais de repetição ou diarreia crônica	Necessidade de uso de antibiótico intravenoso para melhora das infecções
Asma grave, doenças do colágeno ou doenças autoimunes	Abscessos de pele e/ou profundos de repetição
Efeito adverso à vacina BCG e/ou infecção grave/recorrente por micobactérias	Monilíase persistente ou infecção fúngica invasiva
Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência	Infecção grave por <i>M. tuberculosis</i> ou micobactéria atípica
História familiar de imunodeficiência	História familiar de imunodeficiência

EIIs: erros inatos da imunidade.

Fonte: Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID) – <https://www.bragid.org.br/novo/>

Quadro 6. Sinais de alerta de EIIs para crianças e adultos da Fundação Jeffrey Modell

Crianças	Adultos
Quatro ou mais novas otites médias em um ano	Duas ou mais novas otites médias em um ano
Duas ou mais sinusites graves em um ano	Duas ou mais novas sinusites em um ano, na ausência de alergia
Dois ou mais meses em uso de antibióticos com pouco resultado	Uma pneumonia por ano por mais de um ano
Duas ou mais pneumonias em um ano	Diarreia crônica com perda de peso
Dificuldade para ganhar peso ou crescer normalmente	Infecções virais recorrentes (gripes, herpes, verrugas, condiloma)
Abscessos de pele e/ou profundos recorrentes	Necessidade recorrente de antibioticoterapia venosa para tratar infecções
Candidíase oral persistente ou infecção fúngica persistente em pele	Abscessos de pele e/ou profundos recorrentes
Necessidade de antibioticoterapia venosa para tratar infecções	Candidíase ou outra infecção fúngica recorrente em pele ou outros sítios
Duas ou mais infecções sistêmicas, incluindo sepse	Infecção por micobactérias atípicas
História familiar de imunodeficiência primária	História familiar de imunodeficiência primária

EIIs: erros inatos da imunidade.

Fonte: Jeffrey Modell Foundation (JMF) – <https://info4pi.org>. Pinto-Mariz F (2021).⁽⁸⁾

Quadro 7. Sinais de alerta de EIIs no primeiro ano de vida

Infecções graves e/ou persistentes por bactérias, vírus ou fungos
Reações adversas à vacina BCG
Doença autoimune e/ou inflamatória
Quadro de sepse-símile/febre sem identificação de agente infeccioso
Lesões cutâneas extensas (eritrodermia, eczema)
Diarreia crônica
Cardiopatia congênita, afetando principalmente vasos da base
Atraso na queda do coto umbilical (acima de 30 dias)
Linfopenia abaixo de $2.500/mm^3$, outra citopenia persistente ou leucocitose persistente sem infecção
Hipocalcemia, com ou sem convulsões
Ausência de timo
História familiar de erro inato da imunidade ou de óbito precoce por infecção

EIIs: erros inatos da imunidade.

Fonte: Carneiro-Sampaio M (2011).⁽⁹⁾

Quadro 8. Sinais de alerta por especialidades médicas

Gastroenterologia
Diarreia crônica, principalmente se há perda ponderal
Giardíase crônica ou recorrente
Abscesso hepático por estafilococos
Infecção hepatobiliar por <i>C. parvum</i>
Hepatite autoimune
Hiperplasia regenerativa nodular hepática
Doença inflamatória intestinal, principalmente se precoce, grave ou resistente ao tratamento
Enteropatia autoimune
Dor abdominal simulando quadro de abdome agudo, principalmente se recorrente
Hematologia
Trombocitopenia com microplaquetas
Citopenias autoimunes, principalmente se associadas (síndrome de Evans) e precoces
Neutropenia persistente ou cíclica
Febre e esplenomegalia na ausência de infecções e malignidades
Linfadenomegalias e esplenomegalia na ausência de infecções e malignidades
Linfo-histiocitose hemofagocítica, principalmente se precoce e/ou repetida e/ou não associada a infecções
Linfoma precoce ou recorrente
Pneumologia
Reações à vacina BCG
Pneumonias repetidas, principalmente se em locais diferentes e/ou associadas a otites médias/sinusites
Pneumatoceles
Pneumonia necrosante ou abscesso pulmonar
Pneumonias por estafilococos e/ou fungos
Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>
Tuberculose pulmonar e/ou extrapulmonar, grave ou recorrente
Infecções por micobactérias atípicas
Doença pulmonar intersticial e/ou granulomatosa sem etiologia identificada
Proteinose alveolar





Reumatologia
Doenças autoimunes de início precoce e/ou resistentes ao tratamento habitual, principalmente se associadas a infecções repetidas
Linfadenopatia, febre e/ou esplenomegalia sem evidências de infecção ou malignidades
Redução persistente dos níveis de fatores do complemento e/ou IgM, mesmo após controle clínico
Endocrinologia
Baixa estatura sem causa identificada
Poliendocrinopatias, principalmente se precoces e/ou associadas a candidíase
Endocrinopatia autoimune precoce e grave
Dermatologia
Eczema, principalmente se grave, precoce, pouco responsivo ao tratamento ou associado a infecções repetidas (de pele e outros)
Eritrodermia ictiosiforme precoce
Infecção por micobactérias atípicas
Abscessos recorrentes
Dermatoses neutrofílicas
Pioderma gangrenoso
Acne conglobata
Hidradenite supurativa
Albinismo parcial, cabelos de cor cinza
Telangiectasias oculocutâneas
Verrugas, condiloma e/ou molusco recorrentes ou disseminados
Displasia ectodérmica anidrótica ou não, dentes cônicos
Cabelos em bambu
Vitiligo
Psoríase extensa e precoce
Hematomas recorrentes
Alopecia
Candidíase mucocutânea crônica
Infecções fúngicas repetidas e/ou extensas
Lesões semelhantes a eritema pérmio





Infectologia
Infecções por patógenos comuns em qualquer localização, recorrentes e/ou graves e/ou necessitando de antibioticoterapia venosa
Infecções por patógenos oportunistas na ausência de infecção pelo HIV
Reações à vacina BCG
Complicações após vacinas de vírus vivo atenuado
Infecções por micobactérias repetidas e/ou difíceis de tratar
Infecções por fungos ou vírus recorrentes e/ou extensas e/ou com apresentações atípicas
Meningites ou encefalites recorrentes
Sepse sem identificação de agente infeccioso

Adaptada de: Costa-Carvalho BT (2014).⁽¹⁰⁾

REFERÊNCIAS

1. Rezaei N, de Vries E, Gambineri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations, and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune deficiencies – Inborn Errors of Immunity*. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 1, p. 3–69.
2. Puck JM, Fleischer TA. Approach to the Evaluation of the Patient with Suspected Immunodeficiency. In: Rich RR, Fleischer TA, Schroeder HW, Wryand CM, Corry DB, Puck JM (Eds.). *Clinical Immunology – Principles and Practice*. 6th ed. London: Elsevier; 2023. Chapter 32.
3. Rezaei N, Bonilla FA, Seppänen M, de Vries E, Bousfiha AA, Puck J, et al. Introduction on Primary Immunodeficiency Diseases. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (Eds.). *Primary Immunodeficiency Diseases*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2017. Chapter: 1, p. 1–81.
4. Goudouris ES. Immunodeficiencies: non-infectious manifestations. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97 Suppl 1(Suppl 1):S24–S33. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.10.004
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [published online ahead of print, 2022 Jun 24]. *J Clin Immunol*. 2022;1–35. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
6. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1508–20. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
7. Bardou MLD, Henriques MT, Grumach AS. Inborn errors of immunity associated with characteristic phenotypes. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97 Suppl 1(Suppl 1):S75–S83. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.10.015
8. Pinto-Mariz F. Failure of immunological competence: when to suspect? *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97 Suppl 1(Suppl 1):S34–S38. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.10.007

9. Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:345-6.
10. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol.* 2014;34(1):10-22. doi: 10.1007/s10875-013-9954-6

LINKS RECOMENDADOS

Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID) – <https://www.bragid.org.br/novo/>

Clinical Immunology Society (CIS) – <https://cis.clinimmsoc.org>

European Society for Immunodeficiencies (ESID) – <https://esid.org>

Immune Deficiency Foundation (IDF) – <https://primaryimmune.org>

International Patient Organization for Primary

Immunodeficiencies (IPOPI) – <https://ipopi.org>

Jeffrey Modell Foundation (JMF) – <https://info4pi.org>



CAPÍTULO 3

Defeitos combinados de células T e B

Neste capítulo estão agrupados os erros inatos da imunidade (EII) em que há comprometimento do desenvolvimento e/ou função das células T. Devido à diminuição da atividade das células T *helper*, a função das células B é invariavelmente prejudicada, com produção inadequada de anticorpos. Portanto, esses defeitos são chamados de combinados, envolvendo células T e B.⁽¹⁻³⁾

Neste capítulo são incluídas as doenças que cursam com deficiência profunda das células T, configurando as imunodeficiências combinadas graves (SCIDs) e outras imunodeficiências combinadas menos graves que as SCIDs.

IMUNODEFICIÊNCIAS COMBINADAS GRAVES (SCIDs)

As SCIDs compreendem um grupo de doenças monogênicas caracterizadas pelo bloqueio acentuado e precoce do desenvolvimento dos linfócitos T.⁽³⁾ Afetam aproximadamente 1:55.000 recém-nascidos.⁽⁴⁾ Alguns dos defeitos genéticos identificados nas SCIDs também afetam as células B e/ou *natural killer* (NK) e, de acordo com a ausência ou presença dessas, diferentes fenótipos imunológicos podem ser observados: T-B+NK+; T-B-NK+; T-B+NK-; T-B-NK-.⁽⁴⁾ Ademais, dentro de um mesmo gene, mutações diferentes podem

causar fenótipos diversos, resultando em formas típicas e atípicas de SCIDs.⁽⁵⁾

As SCIDs típicas são definidas pela contagem de células T < 50/μL, função de células T ausente ou bem abaixo da normalidade nos ensaios de linfoproliferação e presença de células T maternas enxertadas. Habitualmente, é encontrada mutação deletéria em um gene sabidamente relacionado à SCID. Nas SCIDs atípicas, ou *leaky* SCID, há deficiência profunda, mas não completa, de células T. Geralmente, ocorre mutação hipomórfica de um gene associado à SCID típica, o que resulta na expressão e função residuais das proteínas envolvidas, levando a manifestações clínicas mais leves ou de início mais tardio e, por vezes, diferenciadas, como autoimunidade, granulomas ou linfoproliferação.^(3,5)

Os bebês com SCID nascem saudáveis, porém, devido à abolição da imunidade mediada por células T, braço fundamental da imunidade adaptativa, são suscetíveis a infecções que se iniciam precocemente, antes dos 6 meses de vida, por diversos tipos de patógenos, desde os comuns até os oportunistas. As infecções recorrentes são especialmente graves e persistentes, com destaque para as virais e fúngicas, além das piogênicas.⁽³⁾ A predisposição às infecções ocorre conforme os anticorpos maternos vão declinando.⁽⁴⁾ Podem ocorrer infecções por vírus comuns, como adenovírus, vírus sincicial respiratório, vírus da influenza e parainfluenza, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus herpes simples, com quadros geralmente mais persistentes, graves e frequentemente fatais.^(3,6) Também podem ocorrer infecções por bactérias comuns, como pneumococo, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, estafilococo e meningococo, que levam a quadros mais graves e persistentes de otites e pneumonias, além de meningites e septicemia. Candidíase oral persistente e diarreia intratável são frequentes nos lactentes com SCID, que não ganham peso e não se desenvolvem satisfatoriamente. Se não adequadamente conduzidos e tratados, os pacientes com SCID morrem no primeiro ano de vida. A ocorrência de infecção oportunista pelo *Pneumocystis jirovecii* com pneumonia intersticial insidiosa e progressiva é peculiar na SCID. Ademais, os pacientes podem desenvolver doença grave, sistêmica ou fatal, quando recebem vacinas de organismos vivos atenuados,

como BCG, existindo risco também com as vacinas contra rotavírus, poliomielite oral, febre amarela e sarampo.⁽³⁾

Caracteristicamente, os gânglios periféricos não são palpáveis no exame físico dos pacientes, e as amígdalas não são visualizadas (ausência do tecido linfoide). Com a progressão dos quadros infecciosos, comumente são observadas desnutrição e alteração persistente da ausculta pulmonar. Um achado típico de SCID é a ausência da sombra do timo na radiografia de tórax. Entretanto, esse não é um sinal radiológico obrigatório, pois o timo pode ser visível em algumas formas de SCID ou, por outro lado, pode eventualmente envolver em lactentes não portadores de SCID que apresentam desnutrição ou infecção graves. Em sua maioria, o hemograma dos pacientes com SCID aponta linfopenia, com contagem de linfócitos menor que 3.000 células/mm³.⁽⁶⁾

Alguns pacientes com SCID típica podem ter contagem de linfócitos periféricos normal e apresentar *rash* cutâneo ou pele descamativa e eritrodérmica, pela persistência das células T maternas enxertadas, as quais são capazes de causar doença do enxerto *versus* hospedeiro de grau variável, inclusive com alopecia e hepatoesplenomegalia.⁽⁵⁾ Esse quadro deve ser diferenciado de SCID atípica com fenótipo de síndrome de Omenn (SO).

A SO é ocasionada por mutações hipomórficas em alguns genes relacionados à SCID típica. Sendo assim, não há enxertia de células T maternas. O que ocorre é a expansão de poucos clones de linfócitos T autólogos, com infiltração de vários tecidos-alvo. Clinicamente, a SO é caracterizada por eritrodermia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, edema e alopecia. Laboratorialmente, há aumento da IgE e eosinofilia, muitas vezes sem linfopenia no hemograma.^(3,5,7)

SCID T-B+NK-

IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE LIGADA AO X (SCID-X1)

Aproximadamente metade dos casos de SCID ocorre por um defeito no gene IL2RG, que codifica a cadeia gama comum (γ c) dos receptores de várias citocinas, como IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Essa mutação genética tem herança ligada ao X, afetando

bebês do sexo masculino, os quais apresentam o quadro clínico típico de SCID, devido à ausência da sinalização celular mediada por essas citocinas. A falta da sinalização de IL-7 leva ao bloqueio na diferenciação precoce dos progenitores de linfócitos T no timo, causando grave linfopenia. A falta de sinalização de IL-4 e de IL-21, que têm papel na diferenciação de células B e na produção de imunoglobulinas, leva ao defeito funcional das células B, com grave redução nos níveis séricos de imunoglobulinas, ainda que o número de células B esteja preservado. Já a sinalização de IL-15 abolida causa deficiência de células NK, pela perda da sua produção a partir dos progenitores hematopoiéticos. Algumas mutações que não abolem completamente a expressão ou função da proteína γ podem resultar numa apresentação clínica de SCID atípica.⁽⁵⁾

DEFICIÊNCIA DE JAK 3

Menos frequente, a mutação do gene que codifica a proteína JAK 3, a qual se associa à cadeia γ dos receptores de citocinas, também priva a sinalização desencadeada por IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Assim sendo, ocorre o mesmo fenótipo clínico e imunológico da SCID-X1, porém a herança é do tipo autossômica recessiva (AR) e, portanto, pode acometer bebês do sexo feminino.⁽⁵⁾

SCID T-B+NK+

DEFICIÊNCIA DA CADEIA ALFA DO RECEPTOR DE IL-7 (IL7R α)

O defeito no gene IL7R causa a terceira forma mais frequente de SCID, a deficiência da proteína IL7R α , constituinte do receptor celular de IL-7. Assim, ocorre comprometimento da sinalização de IL-7, levando a grave linfopenia. A herança é AR e o quadro clínico apresentado é típico de SCID.^(3,5)

Cabe ressaltar que defeitos na sinalização celular mediada por citocinas estão implicados na patogênese das principais SCIDs. Nesse contexto, os três tipos de SCIDs acima descritos são protótipos de

doenças associadas às citocinas e, juntos, contribuem com aproximadamente 67% a 74% de todos os casos de SCIDs.⁽¹⁾

SCID T-B-NK-

DEFICIÊNCIA DE ADENOSINA DEAMINASE 1 (ADA)

A deficiência de ADA, enzima habitualmente presente em todos os tipos de células, leva ao acúmulo dos substratos por ela catalisados, adenosina e desoadenosina, subprodutos da degradação da purina, resultando em efeitos tóxicos celulares que afetam principalmente os progenitores dos linfócitos, incluindo as células T, B e NK.^(3,8)

Dos pacientes com SCID, 10% a 20% apresentam deficiência de ADA, que representa sua segunda forma mais frequente. A herança é AR e, dependendo do efeito deletério que a mutação genética cause sobre a atividade enzimática da ADA, formas heterogêneas de imunodeficiência ocorrem, variando desde SCID típica a fenótipos mais leves, com progresso gradual da deficiência de células T e que apenas se apresentam na idade adulta.^(1,5)

Ainda que as principais manifestações da deficiência de ADA se relacionem ao sistema imune (com infecções fúngicas, virais e oportunistas), manifestações não imunológicas também ocorrem. Nesse contexto, podem ser observados distúrbios cognitivos e comportamentais, surdez neurossensorial, anormalidades esqueléticas, como alargamento das junções costocodrais e alterações pulmonares não infecciosas, como proteinose alveolar.^(5,8) Em alguns casos, o paciente apresenta linfadenopatia, adenomegalia e eritrodermia, mimetizando a apresentação da SO. Na imunodeficiência de início tardio ou no adulto, pode ocorrer desregulação imune, sendo observadas manifestações autoimunes, como hipotireoidismo, *diabetes mellitus*, anemia hemolítica e trombocitopenia idiopática.⁽⁵⁾

DISGENESIA RETICULAR (DR)

É uma SCID com herança AR e ocorre pela interrupção precoce da diferenciação das linhagens mieloide e linfoide. É considerada a forma mais grave de SCID, que compromete tanto a imunidade inata quanto a adaptativa.⁽¹⁾ Ocorre mutação no gene que codifica

a adenilato quinase 2 (AK2), enzima localizada no espaço intermembranoso da mitocôndria, responsável pelo transporte de ADP para dentro da matriz mitocondrial, de modo a permitir a síntese de ATP. A enzima também é especificamente expressa na orelha interna. Na DR, ocorre ausência da expressão de AK2, assim, as células progenitoras ficam desprovidas de ATP e não sobrevivem. A síndrome é caracterizada pela ausência de granulócitos e linfócitos no sangue periférico e por infecções graves, além de surdez neurossensorial.^(4,3)

SCID T-B-NK+

DEFICIÊNCIA DE RAG1 E RAG2 (GENES ATIVADORES DA RECOMBINASE 1 E 2)

Os genes ativadores da recombinase (RAG 1 e RAG2) iniciam o processo de recombinação V(D)J, fundamental para a expressão de um grande repertório de receptores de células T (TCR) e B (BCR), com habilidade de responder a ampla variedade de patógenos estranhos e manter a tolerância a antígenos próprios. As mutações nulas AR de RAG1 e RAG2 causam SCID típica. Já as mutações hipomórficas, que permitem a produção residual de linfócitos T e B, levam à SCID atípica, com início mais tardio das manifestações clínicas e presença de autoimunidade, especialmente citopenias, além da formação de granulomas. Em comum, ocorre suscetibilidade às mesmas infecções oportunistas e graves. As mutações hipomórficas também podem ser apresentadas como SO, que deve ser diferenciada do fenótipo Omenn-like da SCID típica, em que há enxertia de células T maternas. A presença de células T maternas é fenômeno comum na SCID típica associada à deficiência de RAG, podendo ser assintomática ou cursando com a doença do enxerto *versus* hospedeiro.⁽⁵⁾

SCID T-B-NK+ COM DEFEITO NO REPARO DO DNA

No processo de diversificação do TCR e BCR, ocorrem quebras no DNA de dupla-hélice introduzidas por RAG 1 e RAG2, as quais são reparadas em diversos processos consecutivos pela via de junção de extremidades não homólogas (NHEJ). Os fatores dessa via também têm papel em preservar a estabilidade genômica de células expostas

a danos no DNA por raios X.⁽¹⁾ Assim sendo, a perda da atividade de qualquer fator dessa via resulta em marcada radiosensibilidade e imunodeficiência.

DEFICIÊNCIA DE ARTEMIS (DCLRE1C)

Embora rara na população geral, tem incidência elevada de 1:2.000 entre índios Navajos que habitam o sudoeste da América do Norte, do Arizona ao México.⁽³⁾ A apresentação clínica e o fenótipo imunológico são indistinguíveis daqueles da deficiência de RAG, diferenciando-se pelo aumento da radiosensibilidade e presença de úlceras orais e genitais.⁽⁵⁾

DEFICIÊNCIA DE LIGASE IV

Outra forma de SCID radiosensível ocorre por mutação no gene *LIG 4*, levando à deficiência da DNA ligase IV, a qual participa do processo final de religação do DNA durante seu reparo. Os pacientes têm retardo do crescimento intrauterino e nascem com microcefalia, evoluem com déficit do crescimento e desenvolvimento, e apresentam dismorfismos faciais, com aspecto típico de face de passarinho, testa e mandíbula retraídas e nariz em bico. A presença de infecções graves ou recorrentes é variável. Existe em amplo espectro de apresentação clínica, desde SCID completa com desenvolvimento neurológico normal até distúrbios do desenvolvimento graves com anormalidades imunológicas menores. Frequentemente desenvolvem pancitopenia com aplasia de medula óssea.^(5,9)

IMUNODEFICIÊNCIAS COMBINADAS MENOS PROFUNDAS QUE SCID

De modo diferente do que ocorre com os genes associados às SCIDs, mutações em vários outros genes permitem a sobrevivência e a circulação de células T, mas prejudicam suas funções, de modo que resultam em imunodeficiências combinadas (IDC) menos profundas que as SCIDs.⁽³⁾ Os níveis de linfócitos T são moderadamente reduzidos, refletindo defeitos genéticos que interferem em etapas mais tardias do seu desenvolvimento e função.⁽¹⁾

Em geral, as manifestações clínicas podem se assemelhar àquelas das SCIDs, entretanto, devido à função residual de células T, os pacientes com IDC costumam ter o início dos sintomas mais tardiamente, após 1 ano de idade, e/ou apresentam quadros menos graves. Infecções respiratórias e gastrointestinais recorrentes causadas por ampla variedade de bactérias, fungos, parasitas e vírus podem ocorrer. É notável a dificuldade para controle das infecções virais, o que pode levar a um risco maior de malignidades, em especial linfoma associado ao EBV. Infecções por patógenos intracelulares, como micobactérias, ou oportunistas, como *Candida* spp. e *Pneumocystis jirovecii* também ocorrem. Nas IDCs, autoimunidade, alergia, autoinflamação e neoplasia somam-se aos quadros infecciosos e podem ser explicadas pela desregulação imune ocasionada por células T disfuncionais. Além disso, pode haver manifestações não imunes que afetam outros tecidos, produzindo fenótipos sindrômicos.⁽⁹⁾

DEFICIÊNCIA DO LIGANTE DE CD40 (CD40L)

Mutação no gene CD40L, com herança ligada ao X, é a causa mais frequente de deficiência de recombinação de troca de classes (RTC) de imunoglobulinas, conhecida também como síndrome hiper-IgM (SHIGE). No centro germinativo dos órgãos linfoides secundários, a interação entre CD40 e CD40L, expressos respectivamente nas superfícies de células B e T, é o primeiro passo para a ativação das células B para RTC e hipermutação somática, resultando na geração dos isotipos de imunoglobulinas, assim como na produção de anticorpos de alta afinidade e células B de memória. Portanto, a deficiência de CD40L é caracterizada por níveis séricos baixos ou ausentes de IgG, IgA e IgE, enquanto os níveis de IgM, já produzida por células B *naïve*, são normais ou aumentados. Além disso, a coestimulação defeituosa das células T leva à imunodeficiência combinada.⁽¹⁰⁾ Assim sendo, desde o primeiro ou segundo ano de vida, os meninos acometidos apresentam suscetibilidade a infecções sinopulmonares recorrentes por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, além de grande risco para infecções oportunistas, como por *Pneumocystis jirovecii* ou *Cryptosporidium parvum*. Esse último é causa comum de infecção

e associa-se a maior risco de doença do trato biliar, incluindo colangite esclerosante e colangiocarcinoma. Frequentemente, ocorre diarreia crônica ou recorrente. Complicações hepáticas devido à hepatite crônica viral e infecções do sistema nervoso central por *Cryptococcus* e *Toxoplasma* têm sido relatadas. Acometimento mucoso é comum, com úlceras orais recorrentes e proctite, muitas vezes associadas à neutropenia crônica ou cíclica. Em alguns casos ocorre autoimunidade, como anemia hemolítica.⁽¹¹⁾

DEFICIÊNCIA DE CD40

Bem mais rara, é um dos tipos autossômicos recessivos de síndrome de hiper-IgM (HIgM), com clínica semelhante à da deficiência de CD40L, porém com a particularidade de poder acometer também o sexo feminino.

DEFICIÊNCIA DE ICOS (INDUCIBLE CO-STIMULATOR)

O defeito AR no gene ICOS foi inicialmente reconhecido como uma das primeiras causas monogênicas de imunodeficiência comum variável (IDCV). ICOS é uma molécula coestimulatória secundária expressa na superfície da célula T ativada, e sua interação com seu receptor nas células B leva ao desenvolvimento e à ativação de células T *helper* foliculares, essenciais na formação do centro germinativo e diferenciação terminal das células B.^(11,12) A deficiência de ICOS é agora caracterizada como IDC, em que há falha na resposta de anticorpos T dependentes. A idade de início das manifestações clínicas é variável e a gravidade do defeito é diversa, apresentando infecções bacterianas, virais e oportunistas, enteropatia, linfoproliferação e autoimunidade.^(11,12)

DEFICIÊNCIA DE ZAP 70

O defeito no gene ZAP 70 é uma forma AR de IDC. A proteína ZAP 70 é uma tirosina quinase que, sob estimulação antigênica, é recrutada para o receptor de célula T (TCR). Portanto, sua deficiência leva à alteração na sinalização intracelular a partir do TCR. Clinicamente, há infecções graves desde os primeiros meses de vida,

porém com tecidos linfoides detectáveis e contagem de linfócitos totais normais, sendo os níveis de CD8 muito baixos e os de CD4 normais ou elevados, ainda que não funcionais. Autoimunidade e malignidade podem ocorrer, pois um defeito na sinalização de linfócitos T afeta a ativação, sobrevivência e apoptose deles. Diferentes mutações levam à heterogeneidade clínica, desde SCID a IDC de início tardio.^(3,5)

DEFICIÊNCIA DA CADEIA CD3 GAMA (CD3 γ)

Diferentemente da deficiência das outras cadeias CD3 (δ , ϵ , ζ), as quais levam ao quadro de SCID, a deficiência da cadeia γ leva a um quadro de linfopenia parcial de células T e um fenótipo variável, incluindo autoimunidade.⁽⁷⁾

DEFICIÊNCIA DE DOCK8

A deficiência de DOCK8 foi inicialmente descrita como uma forma AR da SHIGE. Apesar de não desenvolverem as anormalidades do tecido conectivo, ossos e dentição, características da forma autossômica dominante (AD) da SHIGE, os pacientes deficientes de DOCK8 também apresentam abscessos cutâneos estafilocócicos recorrentes, infecções frequentes das vias aéreas superiores e inferiores, eczema, candidíase mucocutânea, eosinofilia e níveis séricos elevados de IgE. Entretanto, o comprometimento significativo das células T na deficiência de DOCK8 a define como uma IDC, sendo atualmente reconhecida como entidade única, com características clínicas e imunológicas distintas.^(9,13) A proteína DOCK8, altamente expressa nos linfócitos, regula o citoesqueleto de actina e a ativação do fator de transcrição STAT3. Sua deficiência prejudica a migração, a ativação e a sobrevivência das células do sistema imune, impactando tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. Há prejuízo na circulação das células dendríticas, inclusive daquelas produtoras de IFN- α , importante citocina de resposta viral. Há também comprometimento da formação das sinapses imunológicas, com perda da citotoxicidade mediada por células NK e CD8. A diferenciação de células TH17 diminui, e parte da sinalização para produção de anticorpos e células B de memória é afetada.⁽¹³⁾

Na deficiência de DOCK8, manifestações clínicas peculiares se destacam, como: atopia importante, com alergias alimentares múltiplas e eczema de início precoce e de grande gravidade; suscetibilidade a infecções virais cutâneas recorrentes, persistentes e disseminadas, como molusco contagioso, verrugas, condiloma, herpes simples e varicela-zóster; malignidade, particularmente de origem viral, como carcinoma de células escamosas relacionado ao papiloma-vírus humano (HPV) e linfoma associado ao EBV; autoimunidade, como anemia hemolítica, coriorretinite, enteropatia e vasculite.^(9,13) Diarreia crônica pode ser uma característica proeminente. Associada à má absorção, seja pela enteropatia alérgica, autoimune ou infecciosa, costuma comprometer o estado nutricional. O sistema nervoso central é frequentemente afetado, tanto por complicações infecciosas, como abscessos bacterianos e fúngicos, quanto por não infecciosas, como vasculites e acidentes vasculares.⁽¹³⁾

DEFICIÊNCIA DE IKKB

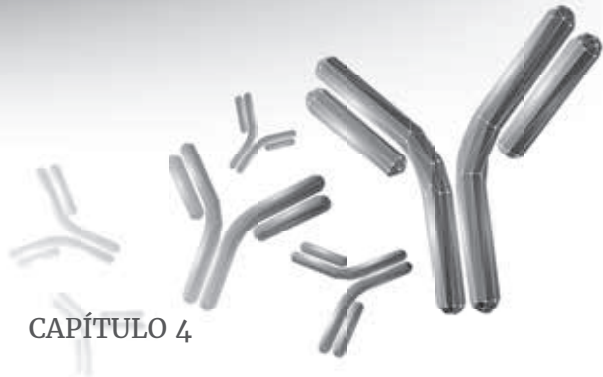
NFκB corresponde a um grupo de fatores de transcrição com papel central na inflamação, ativação de linfócitos, sobrevivência celular e formação de órgãos linfoides secundários. Ele permanece inativado no citoplasma das células em repouso, associado a proteína inibitória IκB. Após estímulo celular, IκB é fosforilada pela subunidade IKKβ do complexo enzimático trimérico IκB quinase (complexo IKK), do qual fazem parte a proteína IKKγ, também denominada NEMO (modulador essencial de NFκB), e a subunidade IKKα. A fosforilação de IκB resulta na sua degradação, permitindo a translocação de NFκB ao núcleo, onde se liga ao DNA e regula a transcrição de genes.

A mutação homozigótica de IKKB causa a deficiência da subunidade IKKβ do complexo IKK, resultando em quadro grave de IDC com início precoce, desde o primeiro mês de vida. Ocorrem infecções recorrentes graves por bactérias (*Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Serratia marcescens*), micobactérias (BCG disseminado), fungos e vírus (*Parainfluenzae* III e rotavírus) no primeiro ano de vida, além de infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e candidíase mucocutânea crônica. Níveis normais de células T e B são identificados, mas elas são exclusiva-

mente *naïve*, com proliferação em resposta a mitógeno reduzida e hipogamaglobulinemia grave, com ausência de produção de anticorpos específicos.⁽⁹⁾

REFERÊNCIAS

1. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, et al. Severe combined immunodeficiency – an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1356:90-106.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81.
3. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15061.
4. Aranda CS, Guimaraes RR, Pimentel mg. Imunodeficiências combinadas. *J Pediatr.* 2021;97:539-48.
5. Kathleen E, Sullivan ERS. Severe combined immune deficiency. In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Academic Press; 2020. Chapter 7.
6. Bustamante Ogando JC, Partida Gaytán A, Aldave Becerra JC, Álvarez Cardona A, Bezrodnik L, Borzutzky A, et al. Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):897-905.
7. Notarangelo LD, Leung D, Akdis C, Bacharier L, Cunningham-Rundles C, Sicherer S, et al. T cell Immunodeficiencies. In: Leung D, Akdis CA, Bacharier L, Cunningham-Rundles C, Sicherer S, Sampson HA (Eds.). *Pediatric Allergy: Principles and Practice.* 4th ed Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 44-54.
8. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):65.
9. Kathleen E, Sullivan ERS. Combined immune deficiencies (CID). In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity.* London: Academic Press; 2020. Chapter 8.
10. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol.* 2019;198:19-30.
11. Smith T, Cunningham-Rundles C. Primary B-cell immunodeficiencies. *Hum Immunol.* 2019;80(6):351-62.
12. Abolhassani H, Yasser ES, Arumugakani G, Clive, Richards S, Lawless D, et al. Expanding Clinical Phenotype and Novel Insights into the Pathogenesis of ICOS Deficiency. *J Clin Immunol [Internet].* 2020 [citado 27 de junho de 2022];40(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858365/>
13. BlGGs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clin Immunol.* 2017;181:75-82.



CAPÍTULO 4

Imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômicas

As imunodeficiências combinadas podem ser parte de um fenótipo sindrômico complexo com anomalias em vários sistemas, incluindo defeitos congênitos múltiplos. Nas imunodeficiências sindrômicas, o defeito da imunidade é muitas vezes identificado apenas após o diagnóstico da síndrome e pode não ser o principal problema clínico ou não estar presente em todos os casos.^(1,2) Entretanto, algumas síndromes como Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia e hiper-IgE têm imunodeficiência primária bem definida e consistente, além das características clínicas peculiares não relacionadas ao sistema imunológico.⁽²⁾

IMUNODEFICIÊNCIA COM TROMBOCITOPENIA CONGÊNITA

A síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) tem padrão de herança ligada ao X e ocorre por mutação no gene WAS, que codifica uma proteína reguladora do citoesqueleto de actina, necessária para muitas funções celulares imunes e hematopoiéticas, incluindo a reorganização do citoesqueleto, a formação da sinapse imunológica e a sinalização intracelular. Assim, sua deficiência afeta tanto a imunidade inata quanto a adaptativa.⁽³⁾

A síndrome é caracterizada pela tríade clínica clássica de sangramento, infecção e eczema, não necessariamente simultâneos. Os achados mais característicos são trombocitopenia e plaquetas pequenas. As manifestações mais precoces são petéquias e hematomas, presentes desde o nascimento, podendo também ocorrer diarreia sanguinolenta, sangramento oral e epistaxe. Durante o primeiro ano de vida, eczema de gravidade variável costuma ser observado, podendo ser petequial ou com lesões típicas de dermatite atópica. Otite média recorrente é comum, frequentemente complicada com supuração, otorragia ou mastoidite. Outras infecções causadas por germes usuais, porém recorrentes e de maior gravidade, como pneumonia, sinusite, meningite e septicemia, podem ocorrer, devido à produção inadequada de anticorpos antipolissacarídeos. Infecções cutâneas por bactérias, vírus herpes simples ou molusco contagioso podem se sobrepor ao eczema. Infecções virais graves e disseminadas também ocorrem, como pelo vírus varicela-zóster, vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) ou herpes simples. Manifestações autoimunes, como anemia hemolítica, neutropenia, vasculite, nefropatia por IgA, artrite e doença inflamatória intestinal são descritas, assim como doenças malignas, especialmente linfomas.^(3,4) Os linfócitos diminuem progressivamente em número, e as imunoglobulinas séricas são variáveis, com IgE frequentemente aumentada.

A trombocitopenia ligada ao X corresponde a um fenótipo mais leve da SWA, com início mais tardio, mas que eventualmente apresenta as mesmas complicações. A mutação de *WIP* (*WASp-interacting protein*), autossômica recessiva (AR), também causa ausência da proteína WAS com quadro clínico semelhante ao da SWA, com ou sem plaquetas pequenas.⁽⁵⁾

DEFEITOS DO REPARO DO DNA. OUTROS QUE NÃO OS CITADOS NO CAPÍTULO 3

Entre esses defeitos, a ataxia-telangiectasia (AT) é causada por mutação AR no gene ATM, o qual codifica a proteína ATM, que detecta e repara quebras no DNA de dupla hélice e controla o ciclo celular e a apoptose. Sua deficiência leva à sensibilidade das células a agentes que geram dano oxidativo do DNA e compromete as funções mitocondriais. Clinicamente, ocorre ataxia progressiva devido à neurodegeneração, telangiectasias oculocutâneas, imunodeficiência, especialmente com infecções respiratórias recorrentes, radiosensibilidade e alto risco de câncer.^(6,7) Os pacientes nascem sem alterações e permanecem bem no primeiro ano de vida, com desenvolvimento motor e neurológico normais. Aos 2 a 3 anos, iniciam os problemas motores relacionados à ataxia cerebelar, com andar cambaleante e quedas frequentes. Conforme a criança cresce, a fala arrastada, a disartria e a apraxia oculomotora tornam-se evidentes. Telangiectasia oculocutânea costuma aparecer entre os 3 e 6 anos de idade, geralmente observada na conjuntiva bulbar, mas também na ponte nasal, pavilhão auricular, fossa cubital e poplíteia e articulações dos dedos. As habilidades motoras finas e grossas deterioram-se em torno dos 7 anos, e a ataxia piora progressivamente, de maneira que muitos pacientes necessitam de cadeira de rodas na idade de 10 a 15 anos. Não ocorre deficiência das habilidades mentais. Há predisposição ao câncer, que chega a ter incidência 60 a 184 vezes maior que na população da mesma idade, sendo usualmente de origem linfoide. Nos casos avançados, a disfunção na deglutição traz problemas alimentares, com risco de desnutrição e broncoaspiração. Frequentemente ocorrem infecções pulmonares, doença pulmonar crônica com bronquiectasia e infecções recorrentes por imunodeficiência. A maioria dos pacientes morre na adolescência ou no início da vida adulta por complicações. Porém, o fenótipo clínico é variável, podendo ter início mais tardio e evolução mais lenta. Essa variabilidade deve-se mais comumente ao nível de expressão da proteína ATM, mas também às características do ambiente, como o grau de exposição à irradiação. Quanto ao sistema imune, níveis variáveis de imunoglobulina são vistos, porém a alteração mais comum é a deficiência associada de IgA e IgG2, com relatos de deficiência na produção de anticorpos antipolissacarídeos.

As infecções mais frequentes são cutâneas, otites médias e pneumonias. É observada linfopenia progressiva de células T com CD4 diminuído, mas não são características as infecções oportunistas, virais ou fúngicas graves.⁽⁷⁾

A síndrome de Nijmegen é uma síndrome rara, caracterizada por microcefalia, atraso no crescimento, insuficiência ovariana prematura, imunodeficiência, infecções recorrentes, risco aumentado de câncer, radiosensibilidade e instabilidade cromossômica. A microcefalia está presente no nascimento e é associada a distúrbios faciais que caracterizam a face tipo pássaro, incluindo centro da face proeminente, com testa inclinada e mandíbula retraída, fendas palpebrais oblíquas para cima e nariz comprido, em bico, com narinas antevertidas. A baixa estatura é percebida na infância, porém parte dos adultos atinge altura normal. As mulheres apresentam características sexuais secundárias pouco desenvolvidas. As infecções recorrentes são principalmente do trato respiratório, incluindo sinusites, otites médias, mastoidites e pneumonias, por vezes resultando em bronquiectasias. Mais da metade dos pacientes desenvolve malignidade por volta dos 20 anos de idade, mais frequentemente de origem linfóide, especialmente linfoma não Hodgkin. Os defeitos imunológicos variam em gravidade e afetam tanto o compartimento humoral quanto o celular.⁽⁷⁾

A síndrome de Bloom é outra síndrome de instabilidade cromossômica rara, caracterizada por deficiência grave do crescimento pré e pós-natal, com baixa estatura proporcional, escassez do tecido subcutâneo, lesões cutâneas eritematosas na face com fotossensibilidade e predisposição ao câncer em idade precoce. A aparência da face inclui crânio desproporcionalmente pequeno e estreito, com orelhas e nariz proeminentes. O grau de imunodeficiência é variável e não costuma ser grave, havendo baixos níveis de imunoglobulinas, mas com resposta normal de anticorpos às vacinas.⁽⁷⁾

DISPLASIA IMUNO-ÓSSEA

Uma das doenças relacionadas é a hipoplasia cartilagem-cabelo. Sua apresentação clínica é variável, sendo tipicamente caracterizada por condrodisplasia metafisária, com baixa estatura marcante

e desproporcional, configurando o nanismo de membros curtos, associado à hipoplasia de cabelo, que se mostra esparsa e clara. Também podem ocorrer falência de medula óssea, suscetibilidade a malignidades, hiperfrouxidão ligamentar e doença de Hirschsprung. O sistema imune varia desde normal até um fenótipo de SCID, sendo observadas também desregulação imune e autoimunidade.⁽⁸⁾

DEFEITOS DO TIMO COM ANOMALIAS CONGÊNITAS ADICIONAIS

A síndrome de DiGeorge (SDG) é caracterizada pela hipoplasia do timo com contagem de células T abaixo do percentil 10 para a idade, malformação cardíaca congênita, especialmente conotruncal, e/ou hipoplasia de paratireoide, com hipoparatiroidismo e hipocalcemia.⁽⁹⁾ Esse conjunto de manifestações é embriologicamente relacionado ao defeito no desenvolvimento da terceira e da quarta bolsas faríngeas.⁽²⁾ As malformações cardíacas mais frequentes são tetralogia de Fallot com ou sem atresia pulmonar, *truncus arteriosus*, interrupção do arco aórtico e defeito do septo interventricular. O hipoparatiroidismo pode ser observado em pouco mais da metade dos pacientes, com apresentação mais grave, assinalada por tetania e convulsões, ou mais sutil, identificada por dificuldade na alimentação, estridor e fadiga.⁽¹⁰⁾ Tipicamente, o paciente com SDG apresenta dismorfismos faciais como micrognatia, hipertelorismo, pálpebras redundantes com inclinação antimongolóide dos olhos, ponta do nariz bulbosa com anteversão das narinas, baixa implantação das orelhas, malformação do pavilhão auricular, fissura labiopalatal e boca relativamente pequena. Além disso, podem ser observados déficit intelectual, atraso no desenvolvimento e na linguagem e problemas neurocomportamentais, como transtorno do espectro autista, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade ou mesmo transtorno bipolar.^(6,9) A causa genética mais comum de defeito do timo é a síndrome de deleção do cromossomo 22q11.2

A síndrome de CHARGE é o acrônimo em inglês para coloboma, defeito cardíaco, atresia de coana, retardo mental e de crescimento, hipoplasia genital e anormalidades na orelha e/ou surdez. A maioria dos casos é causada por mutação no gene *CDH7*. Algumas crianças

com esses defeitos genéticos possuem níveis normais de células T. Por outro lado, muitos pacientes com SDG apresentam uma dessas duas alterações genéticas, sendo em sua maioria a deleção 22q11.2. Entre os pacientes com SDG, também podem ser identificados lactentes de mães diabéticas e outros pacientes sem causas genéticas detectadas.⁽⁹⁾

Os pacientes apresentam a SDG parcial ou completa, se suas células T *naïve* na citometria de fluxo se encontram abaixo ou acima de 50/mm³, respectivamente.⁽⁹⁾ Os casos parciais da síndrome são a grande maioria, e os pacientes apresentam um timo residual com imunodeficiência mais leve.⁽⁶⁾ Os níveis de TREC (círculos de excisão de rearranjo do receptor de células T) na triagem neonatal quase sempre são baixos, porém os níveis de imunoglobulinas são geralmente normais, com poucos pacientes apresentando IgA ou IgM baixas e mais raramente IgG. As infecções recorrentes são comuns, como sinusites, otites e pneumonias. Entretanto, as infecções repetidas de vias aéreas superiores podem não ser justificadas por imunodeficiência, e sim pelas anormalidades anatômicas dos canais auditivos e seios da face, que geralmente integram a síndrome. A SDG completa compreende cerca de 1% dos casos, nos quais ocorre atimia, incluindo no quadro clínico infecções oportunistas, como por *Pneumocystis jirovecii*, e infecções virais graves, como por vírus sincicial respiratório, CMV e EBV. Doenças autoimunes, especialmente citopenias e atopia, podem fazer parte das manifestações da SDG.^(4,9)

SÍNDROMES DE HIPER-IgE (SHIGE)

A mutação heterozigótica com efeito dominante negativo no gene transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) leva à forma autossômica dominante (AD) da SHIGE. Sua tríade clássica inclui dermatite, infecções recorrentes pulmonares e cutâneas e níveis séricos elevados de IgE. Em conjunto, ocorrem anormalidades do tecido conjuntivo, envolvendo ossos, dentes, ligamentos e vasos sanguíneos.^(11,12) A apresentação de abscessos cutâneos recorrentes justifica a denominação inicial de síndrome de Jó, inspirada no personagem bíblico. Tipicamente, os abscessos carecem dos sinais de inflamação, como rubor, calor e dor, sendo descritos como abscessos frios.⁽¹³⁾ Frequentemente, a primeira manifestação clínica

ocorre já no período neonatal, com o aparecimento de *rash* cutâneo pustular ou eczematoso, em geral acometendo face e couro cabeludo. A dermatite que se estabelece é comumente exacerbada por *Staphylococcus aureus*, que também são os agentes etiológicos dos abscessos e da maioria das pneumonias, as quais costumam evoluir com formação de pneumatoceles, lesões císticas e bronquiectasias, por anormalidades na cicatrização. As pneumonias também podem ser causadas por pneumococo e espécies de hemófilos, e o diagnóstico delas pode ser dificultado pela falta de sinais inflamatórios sistêmicos. As cavidades pulmonares que se formam podem ser colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus fumigatus*, com risco de desenvolvimento de doença invasiva. É comum a presença de candidíase mucocutânea crônica, com envolvimento de orofaringe, esôfago, unhas e mucosa vaginal.^(12,13)

A perda de função de STAT3 leva ao prejuízo da ação pró-inflamatória de IL-6 e da anti-inflamatória de IL-10, citocinas que atuam em fino ajuste e sinalizam através dessa mesma via. A supressão da ação de IL-6 leva à redução de células Th17, com baixa produção das citocinas IL-17 e IL-22. Em consequência, ocorre diminuição da produção de peptídeos antimicrobianos por células epiteliais e queratinócitos, e o recrutamento de neutrófilos é dificultado, o que contribui para as infecções pulmonares e cutâneas, por bactérias extracelulares e fungos.^(11,13)

Além das manifestações imunológicas, a SHIGE é caracterizada pelo aparecimento gradativo de anormalidades do esqueleto e tecido conectivo, que não costumam estar presentes nos primeiros anos da infância. As características sindrômicas típicas incluem assimetria facial, fronte proeminente, alargamento interalar do nariz, olhos afastados e espessamento dos tecidos moles das orelhas, nariz e bochechas, conferindo aspecto grosseiro à face. Comumente, são verificadas hiperextensibilidade articular, escoliose, craniossinostose e fraturas ósseas aos mínimos traumas, especialmente nos ossos longos e costelas, as quais podem passar despercebidas, já que ocorrem com menos dor e edema. A retenção de múltiplos dentes primários, com atraso da troca dentária, é uma característica clínica marcante. A maioria dos adultos tem alterações vasculares, com tortuosidade e dilatação dos vasos, como coronárias e artérias cerebrais, o que pode levar a eventos

sintomáticos. Há risco aumentado de malignidade, especialmente de linfoma. Embora sejam detectados níveis altos de IgE e eosinofilia, não ocorre maior propensão a alergia alimentar ou anafilaxia.⁽¹³⁾

Nos últimos anos, outras doenças monogênicas com fenótipo de SHIGE foram descritas, expandindo a heterogeneidade genética da síndrome.⁽¹¹⁾ A mutação AR no gene do fator de transcrição ZNF341 leva à deficiência na transcrição de STAT3, ocorrendo infecções bacterianas do trato respiratório e da pele, infecções fúngicas, resposta inflamatória atípica, como abscessos frios, além de anormalidades no tecido conectivo, que diferem um pouco daquelas da forma AD da SHIGE.⁽¹³⁾ Os pacientes com mutação AR do gene da enzima fosfoglicomutase 3 (PGM3) compartilham características tanto da SHIGE AD quanto da deficiência de DOCK8, que foi inicialmente identificada como a forma AR da SHIGE. O quadro clínico inclui infecções bacterianas respiratórias, cutâneas e de tecidos moles, infecções cutâneas virais, doenças alérgicas significativas, como dermatite atópica grave refratária, asma, esofagite eosinofílica e anafilaxia, e manifestações não imunológicas, como escoliose e outras anormalidades esqueléticas, além de dismorfismos faciais, que são distintos dos da SHIGE AD.⁽¹³⁾ Adicionalmente, de maneira análoga a outras doenças de glicosilação, as manifestações neurológicas da deficiência de PGM3 são preponderantes, notavelmente atraso no desenvolvimento, comprometimento intelectual e sintomas motores, como ataxia e hipotonia.⁽¹¹⁾

DEFEITOS DO METABOLISMO DA VITAMINA B12 E DO FOLATO

Os defeitos genéticos relacionados a esse grupo de doenças têm herança AR e normalmente apresentam manifestações clínicas e laboratoriais semelhantes entre si, tais como deficiência intelectual, *failure to thrive*, infecções bacterianas recorrentes, cursando com hipogamaglobulinemia e resposta diminuída a antígenos polissacarídeos.⁽⁵⁾ Essas condições geralmente têm manifestações primárias de anemia megaloblástica, leucopenia e hipersegmentação de neutrófilos. Alguns sinais são importantes para sugerir o diagnóstico, como: manifestações neurológicas que respondem ao tratamento com B12 intramuscular, elevações de ácido metilmalônico e homocisteína.⁽¹⁴⁾

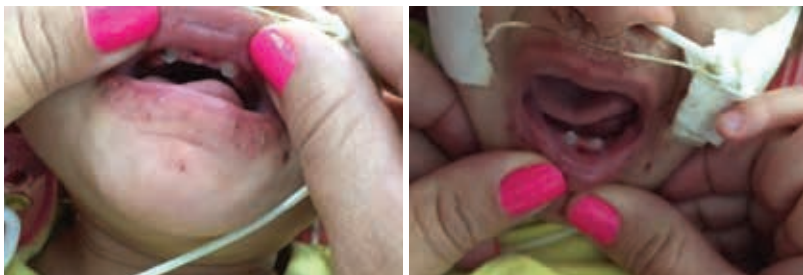
DISPLASIA ECTODÉRMICA COM IMUNODEFICIÊNCIA

A displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID) ou deficiência de NEMO/I κ BKG é uma doença com origem genética AD ou recessiva ligada ao X.⁽⁵⁾ A ocorrência do tipo recessivo ligado ao X de EDA-ID é estimada em 1 em 250.000 indivíduos.⁽⁴⁾

Os pacientes apresentam características de displasia ectodérmica, incluindo incisivos cônicos (hipodontia ou dentes pequenos e afiados) (Figura 1), hipo/anidrose (menor número de glândulas sudoríparas e glândulas com função prejudicada) e pele ou cabelos finos.⁽⁴⁾ Alguns pacientes com anidrose apresentam hipertermia, especialmente em climas quentes e durante o exercício.⁽⁴⁾

Esses indivíduos iniciam suas manifestações na primeira infância com infecções graves e recorrentes, principalmente em trato respiratório inferior, pele, tecidos moles, ossos e trato digestivo, levando a doença pulmonar crônica, diarreia intratável e problemas de ganho de peso e crescimento.^(4,15)

Os achados laboratoriais de EDA-ID geralmente são inespecíficos, dificultando o diagnóstico a partir da avaliação imunológica de rotina. Hanson e colaboradores observaram que a maioria dos pacientes com EDA-ID apresenta hipogamaglobulinemia com níveis aumentados de IgA e IgM, um fenótipo que lembra a SHIGE. Além disso, há descrição de defeitos na produção de anticorpos específicos, principalmente contra *Streptococcus pneumoniae*.^(15,16) Foi observado também que os números de células T e B são geralmente



Fonte: Arquivo das autoras.

Figura 1. Hipodontia e dentes cônicos. Paciente com mutação no gene NFKBIA (IKB α - IkappaBalpha) associada à displasia ectodérmica anidrótica autossômica dominante

normais, mas podem ser aumentados (especialmente de células T CD4+CD45RA+ virgens), além de células B de memória com defeito na troca de classes e produção prejudicada de IL-10 após ativação com fator de necrose tumoral α (TNF- α).^(15,16)

O quadro clínico desse grupo de pacientes é variável, e os exames laboratoriais podem ser semelhantes aos de outros EIIs como SCIDs mais leves, SHIGE e outras displasias ectodérmicas. Sendo assim, o diagnóstico só pode ser firmado por testes genéticos.

DEFICIÊNCIA DE PNP

A deficiência de PNP (do inglês *purine nucleoside phosphorylase*) tem herança AR e está envolvida na mesma via de degradação e recuperação de purinas da deficiência de ADA.⁽⁵⁾ Essa deficiência geralmente se apresenta após 1 ano de idade. A maioria dos pacientes apresenta anormalidades neurológicas (hipotonia, espasticidade, ataxia e atraso mental), que muitas vezes se desenvolvem antes dos problemas imunológicos. Autoimunidade e malignidade estão presentes na maioria dos casos.⁽¹⁷⁾ As infecções geralmente se apresentam como otite média recorrente e infecções do trato respiratório inferior, principalmente pelos seguintes patógenos: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, vírus parainfluenza tipo 3, adenovírus, vírus sincicial respiratório, *Bordetella pertussis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* e *P. jirovecii*. As infecções virais podem se apresentar com maior gravidade, como: varicela grave causada pelo vírus varicela-zóster, encefalite por herpes e meningoencefalite por enterovírus. Outras manifestações também podem ocorrer, como abscesso hepático por *Aspergillus fumigatus*, infecção disseminada por BCG, verrugas (papilomavírus humano – HPV), sepse por *Salmonella* spp. e leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC).⁽⁴⁾

O hemograma completo mostra anemia megaloblástica e neutropenia. A dosagem de ácido úrico pode ser baixa ou indetectável, no entanto níveis normais não excluem a doença. O timo está ausente na radiografia de tórax, com a avaliação de TREC diminuídos. As amígdalas estão ausentes ou se encontram com tamanho bastante reduzido para a idade. O número de células T está baixo e parece diminuir com a idade. Já as dosagens de anticorpos séricos totais e células B geralmente são normais.⁽³⁾

A definição de SCID do *Primary Immunodeficiency Treatment Consortium* (PIDTC) mais atualizada se encontra na Tabela 1.⁽¹⁸⁾

Tabela 1. Definições atualizadas de imunodeficiências combinadas graves (SCID)

SCID típico ou clássico
<p>Valores muito baixos de células T (CD3+ < 50/μL) + Mutação em gene associado à SCID</p> <p>OU</p> <p>Valores muito baixos de células T (CD3+ < 50/μL) + ausência de explicação alternativa para redução de células T + um dos seguintes: TREC ausente ou muito baixo; <20% de células TCD3+CD4+CD45RA+ (TCD4+ <i>naïve</i>)</p> <p>OU</p> <p>Presença de linfócitos maternos na circulação do paciente</p>
SCID atípico ou leaky
<p>Dois ou mais dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número reduzido de células T (CD3+) (<50/μL) • Células T oligoclonais • TREC baixo ou < 20% células TCD3+CD4+CD45RA+ (TCD4+ <i>naïve</i>) <p>+ um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutação em gene associado a SCID • <50% de proliferação de linfócitos em resposta a PHA, anti-CD3 ou anti-CD3/CD28 <p>Na ausência de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Outro subtipo de SCID • Defeito combinado não grave • Desordem tímica • Outra doença com células T reduzidas
Síndrome de Omenn
<p>>80% das células CD3+CD4+ são CD45RO+ (células de memória) + mutação em gene associado à SCID + Eritrodermia icctiosiforme na ausência de linfócitos maternos circulantes</p> <p>+ Dois ou mais dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (>800 células/mm³) • IgE aumentada • TREC diminuído • Linfadenopatia • Hepatomegalia e/ou esplenomegalia • Células T oligoclonais

PHA: fito-hemaglutinina.

Fonte: Dvorak CC (2022).⁽¹⁸⁾

REFERÊNCIAS

1. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15061.
2. Kathleen E, Sullivan ERS. Genetic syndromes with evidence of immune deficiency. In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. London: Academic Press; 2020. Chapter 2.
3. Kathleen E, Sullivan ERS. Combined immune deficiencies (CID). In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. London: Academic Press; 2020. Chapter 8.
4. Bardou MLD, Henriques MT, Grumach AS. Inborn errors of immunity associated with characteristic phenotypes. *J Pediatr*. 2021;97:S75-83.
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020.
6. Notarangelo LD, Leung D, Akdis C, Bacharier L, Cunningham-Rundles C, Sicherer S, et al. T cell Immunodeficiencies. In: Leung D, Akdis CA, Bacharier L, Cunningham-Rundles C, Sicherer S, Sampson HA (Eds.). *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 4th ed Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 44-54.
7. Kathleen E, Sullivan ERS. DNA stability defects. In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. London: Academic Press; 2020. Chapter 10.
8. Kathleen E, Sullivan ERS. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. London: Academic Press; 2020. Chapter 1.
9. Kathleen E, Sullivan ERS. Defects in thymic development. In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. London: Academic Press; 2020. Chapter 13.
10. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunol Rev*. 2019;287(1):186-201.
11. Al-Shaikhly T, Ochs H. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunology and cell biology* [Internet]. 2019 [citado 27 de junho de 2022];97(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30264496/>
12. Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):49-61.
13. Kathleen E, Sullivan ERS. Primary immune deficiencies associated with a Th2 diathesis. In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. London: Academic Press; 2020. Chapter 15.
14. Kathleen E, Sullivan ERS. Metabolic disorders with immunologic consequences. In: Sullivan KE, Stiehm RE (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. London: Academic Press; 2020. Chapter 12.
15. Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. Educational paper. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):295-308.
16. Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA, Madge LA, Banerjee PP, May MJ, et al. Hypomorphic nuclear factor- κ B essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1169-77.e16.

17. Torun B, Bilgin A, Orhan D, Gocmen R, Kilic SS, Kuskonmaz B, et al. Combined immunodeficiency due to purine nucleoside phosphorylase deficiency: Outcome of three patients. *Eur J Med Genet.* 2022;65(3):104428.
18. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, Dunn E, Buckley RH, Kohn DB, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions [published online ahead of print, 2022 Nov 28]. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;S0091-6749(22)01479-8. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.022



CAPÍTULO 5

Deficiências predominantemente de anticorpos

Atualmente são descritos 485 erros inatos da imunidade (EIIs), segundo a classificação do Comitê de Especialistas em Erros Inatos da Imunidade da União Internacional das Sociedades de Imunologia (*International Union of Immunological Societies [IUIS] – IEI Committee*),⁽¹⁾ e aproximadamente 50% representam defeitos na produção de anticorpos.⁽²⁾

A deficiência de anticorpos foi descrita pela primeira vez por Ogden Bruton, em 1952, em uma criança do sexo masculino que apresentava infecções invasivas recorrentes. Por conta da descoberta da técnica de eletroforese, foi observada a ausência na fração gama (onde estão as imunoglobulinas), sendo, assim, identificado que se tratava de uma agamaglobulinemia. Casos subsequentes revelaram um defeito ligado ao X, com histórico familiar positivo em 40% dos indivíduos afetados.⁽³⁾

Outros defeitos na produção de anticorpos foram identificados ao longo dos anos e nessa classificação estão incluídas as principais doenças:⁽¹⁾

- Agamaglobulinemia ligada ao X (ALX);
- Agamaglobulinemia autossômica recessiva (AR) e autossômica dominante (AD);
- Imunodeficiência comum variável (IDCV);
- Síndrome de hiper-IgM;
- Deficiência seletiva de IgA (DsIgA);
- Hipogamaglobulinemia transitória da infância;
- Deficiência de subclasses de IgG (com ou sem deficiência de IgA);
- Deficiência seletiva de IgM;
- Defeito de anticorpos específicos;
- Deficiência de CARD11.

A prevalência varia de acordo com o tipo de defeito imunológico, sexo, idade e localização geográfica. A DsIgA é o EII mais frequente, com prevalência estimada de 1:600 em caucasianos. Habitualmente é assintomática ou oligossintomática.⁽⁴⁾ O defeito sintomático mais frequente desse grupo é a IDCV, com prevalência estimada entre 1:20.000 e 1:50.000 indivíduos.⁽⁵⁾

As doenças do grupo se caracterizam por infecções recorrentes por bactérias encapsuladas, acometendo principalmente o trato respiratório, muitas vezes com formação de bronquiectasias, mas também por infecções do sistema nervoso central e articulações. Giardíase recorrente ou persistente também ocorre com frequência. Na ALX há maior suscetibilidade para infecções por enterovírus, incluindo o vírus da pólio vacinal, com encefalite e sequelas motoras. Manifestações não infecciosas também ocorrem nesse grupo de EIIs.⁽³⁾

O reconhecimento tardio dessas doenças ocorre geralmente após múltiplas infecções e internações prolongadas, o que pode deixar sequelas definitivas. Pacientes diagnosticados precocemente têm maior chance de sobreviver e ter melhor qualidade de vida.

Na avaliação diagnóstica, sempre devem ser excluídas as causas secundárias de hipogamaglobulinemia, descritas no Quadro 1.^(5,6)

Quadro 1. Causas de hipogamaglobulinemia secundária

Causas	Exemplos
Medicamentos	
Anticonvulsivantes	Valproato, fenitoína, lamotrigina, carbamazepina
Imunossupressores	Corticoide sistêmico em altas doses Micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina
Imunomoduladores	Sulfasalazina, cloroquina, sais de ouro, d-penicilamida
Imunobiológicos	Rituximabe, belimumabe
Pequenas moléculas e outras imunoterapias	Imatinibe, dasatinibe, ibrutinibe, CAR-T células
Outros medicamentos	Fenclofenaco, captopril, clorpromazina
Doenças	
Infecções	HIV, infecções congênitas por rubéola, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, toxoplasmose
Malignidades	Mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica
Perda de proteínas	Síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteínas, grandes queimados
Alteração da circulação linfática	Linfangiectasia intestinal, quilotórax, síndrome de Proteus
Aumento do catabolismo de imunoglobulinas	Hiperesplenismo, distrofia miotônica
Síndromes genéticas	Trissomia do 18, trissomia do 21, deleções Ch22q, síndrome do cromossomo 18q

CAR-T: *chimeric antigen receptor T-cell*; Ch: *chromosome*.

Fonte: Cunningham-Rundles C, Warnatz K (2020).⁽⁵⁾ Quinti I, *et al.* (2020).⁽⁶⁾

AGAMAGLOBULINEMIAS

A forma ligada ao X (ALX) corresponde a cerca de 85% dos casos de agamaglobulinemia.⁽⁷⁾ Várias mutações genéticas que causam a forma AR foram descritas e, até o momento, três mutações resultam em agamaglobulinemia AD.^(1,7)

São causadas por defeitos de diferenciação da linhagem de células B na medula óssea, resultando em níveis séricos muito baixos ou ausentes de IgG, IgM, IgA e IgE, níveis muito baixos ou ausentes de células B (<1% a 2% células CD19+), falha na resposta vacinal e ausência ou diminuição de amígdalas, adenoides, baço, placas de Peyer e linfonodos.

AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO X (ALX)

O defeito ocorre no gene BTK, que codifica a enzima tirosina quinase de Bruton (BTK), expressa principalmente em células hematopoiéticas. A ativação da BTK é essencial para a ativação e maturação das células B. A mutação no gene que codifica a BTK afeta o desenvolvimento do complexo receptor de células pré-B (pré-BCR) e a maturação é interrompida antes do estágio de células B.⁽⁷⁾

AGAMAGLOBULINEMIAS AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS E AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

Correspondem a 15% de todos os pacientes com parada na diferenciação de linfócitos B, causada por defeitos na própria estrutura do receptor de célula B (BCR), sendo a maioria de herança AR.

Esse tipo de agamaglobulinemia está relacionado a mutações em vários genes levando a fenótipos semelhantes ao da ALX.⁽¹⁾ De herança AR, são: deficiência de cadeia pesada μ (gene IGHM); deficiência de $Ig\alpha$ (gene CD79A); deficiência de $Ig\beta$ (gene CD79B); deficiência de BLNK; deficiência de $\lambda 5$ (gene IGLL1); deficiência de fator de transcrição E47 (gene TCF3), que leva a uma falha de crescimento; deficiência de P85 (gene PIK3R1), que leva a citopenia; deficiência de P110 δ (gene PIK3CD), com doença inflamatória intestinal; deficiência de ZIP7 (gene SLC39A7), com dermatose bolhosa e trombocitopenia; deficiência de FNIP1, com pneumonia intersticial, neutropenia, atraso do desenvolvimento, hipotonia e doença de Crohn. Com herança AD, foram descritas: deficiência de fator de transcrição E47 (gene TCF3); síndrome de Hoffman (gene TOP2B), com dismorfismos faciais e anormalidade nos membros e deficiência de PU1 (gene SPI1).

IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL (IDCV)

Descrita pela primeira vez em 1954, constitui-se em um conjunto heterogêneo de distúrbios caracterizados por hipogamaglobulinemia de início mais tardio, a maioria com defeito genético desconhecido. A IDCV é diagnosticada em pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 4 anos, apresentando diferentes fenótipos de infecções bacterianas de repetição, linfoproliferação, citopenia autoimune e/ou doença granulomatosa. Os critérios diagnósticos propostos pela *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) se encontram no Quadro 2.

Quadro 2. Critérios diagnósticos de IDCV propostos pelo registro da ESID

Paciente do sexo masculino ou feminino, com 4 anos de idade ou mais, e pelo menos UM dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> • Infecções recorrentes • Manifestações de autoimunidade • Doença granulomatosa • Linfoproliferação policlonal sem causa esclarecida • História familiar de defeito na produção de anticorpos
E redução importante de IgG e de IgA, com ou sem redução de IgM (pelo menos duas dosagens, <2 DP para a faixa etária)
E pelo menos UM dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> • Resposta pobre de anticorpos a vacinas e/ou ausência de iso-hemaglutininas • Redução de linfócitos B de memória com troca de classes (<70% do valor para a faixa etária)
E excluídas causas de hipogamaglobulinemia secundária
E ausência de defeito importante de células T

IDCV: imunodeficiência comum variável; ESID: *European Society for Immunodeficiencies*; DP: desvio-padrão.

Fonte: Cunningham-Rundles C, Warnatz K (2020).⁽⁵⁾

As infecções respiratórias por germes comuns como sinusites, otites médias e pneumonias são recorrentes. As principais manifestações de autoimunidade são as citopenias, mas também podem ocorrer vitiligo, alopecia, uveíte ou artrite, mais raramente lúpus eritematoso sistêmico (LES). Outras manifestações não infecciosas que podem ocorrer são hiperplasia nodular regenerativa no fígado,

hiperplasia nodular linfoide sem plasmócitos no trato digestório, linfoproliferação com adenomegalias e esplenomegalia, e doença granulomatosa acometendo diversos órgãos. Doença pulmonar crônica com infiltrado intersticial linfocítico e granulomatoso (GLILD) ocorre em muitos pacientes, devido a uma desregulação imune que ocorre independentemente das infecções, e é responsável por significativa morbimortalidade.⁽⁵⁾

São descritos vários defeitos de herança autossômica dominante ou recessiva que apresentam fenótipo semelhante ao da IDCV, com ou sem outras características:⁽¹⁾

- Síndrome de p110δ ativado (APDS) – gene PIK3CD com ganho de função (*gain of function* – GOF) (APDS1) – infecções bacterianas graves, linfadenopatias, linfoproliferação, linfoma, viremia por citomegalovírus ou vírus Epstein-Barr, autoimunidade); ou gene PIK3R1 (APDS2), com os mesmos sintomas descritos no APDS1, mais retardo de desenvolvimento;
- Deficiência de PTEN com perda de função (gene PTEN), com níveis de imunoglobulinas normais/diminuídos;
- Deficiência de ARHGEF1;
- Deficiência de SH3KBP1;
- Deficiência de SECG1A;
- Deficiência de RAC2: RAC2 – glomerulonefrite pós-estreptocócica, urticária e alguns com hipogamaglobulinemia progressiva;
- Deficiência de CD20;
- Deficiência de TACI (gene TNFRFF13B) – penetrância variável;
- Deficiência de receptor de BAFF (gene TNFRFF13C) expressão clínica variável;
- Deficiência de TWEAK (gene TNFSF12) – com verrugas, trombocitopenia e neutropenia;
- Deficiência de IRFBP2 – com autoimunidade e doenças inflamatórias;
- Deficiência de CD19 – pode ter glomerulonefrite;

- Deficiência de CD81 – pode ter glomerulonefrite;
- Deficiência de CD21;
- Deficiência de TNRT1 – SIFD: anemia sideroblástica congênita, surdez, atraso do desenvolvimento, hipogamaglobulinemia, inflamação;
- Deficiência de NFK β 1 – doença pulmonar obstrutiva crônica, proliferação de vírus Epstein-Barr, citopenias autoimunes, alopecia e tireoidite autoimune;
- Deficiência de NFK β 2 – com alopecia e endocrinopatias;
- Haploinsuficiência de IKAROS (gene IKZF1) – com autoimunidade e maior risco de leucemia linfocítica aguda;
- Deficiência de ATP6AP1 (gene ATP6AP1) – leucopenia, hepatopatia com cobre baixo;
- Deficiência de manosil-oligossacáride glucosidase (gene MOGS) – desordem de glicosilação tipo IIb, alteração neurológica grave;
- Deficiência de PIK3CG – citopenias, linfoproliferação, linfo-histiocitose hemofagocítica;
- Deficiência de BOB1 (gene POU2AF1) – infecção viral progressiva do sistema nervoso central com tetraparesia.

SÍNDROME DE HIPER-IgM

Compõe-se de defeitos genéticos que evoluem com grave redução nos níveis séricos de IgG e IgA, mas com IgM normal ou elevada, assim como células B normais: deficiência de AID, UNG, INO80, MSH6, APRIL e CTNBL1.⁽¹⁾

Cursam com infecções de repetição típicas das deficiências na produção de anticorpos, sem defeito celular, ao contrário da síndrome de hiper-IgM por mutações em CD40L e CD40, que são defeitos combinados de células T e B. Há também linfoproliferação com aumento dos centros germinativos.⁽¹⁾

DEFICIÊNCIA SELETIVA DE IgA (DSIgA)

EII mais prevalente, sendo caracterizado pelo baixo nível de IgA sérica (menor que 7 mg/dL) e por níveis normais de IgG e IgM, em indivíduos de 4 anos ou mais de idade, excluídas as causas secundárias.⁽⁴⁾

A maioria dos indivíduos com DsIgA permanece assintomática durante a vida. Alguns, no entanto, apresentam infecções bacterianas respiratórias recorrentes e giardíase recorrente/persistente. Há descrição de manifestações não infecciosas, principalmente alergias, assim como doenças autoimunes/inflamatórias (LES, artrite reumatoide, retocolite ulcerativa, doença de Crohn), distúrbios gastrointestinais (doença celíaca, hiperplasia nodular linfoide) e alguns tipos de câncer (carcinomas ou linfomas, especialmente em indivíduos mais velhos).⁽⁴⁾

Os indivíduos com deficiência de IgA que apresentem infecções mais graves/recorrentes podem apresentar também uma deficiência de subclasses de IgG, e alguns podem evoluir para IDCV.⁽⁴⁾

HIPOGAMAGLOBULINEMIA TRANSITÓRIA DA INFÂNCIA

Os indivíduos apresentam IgG e IgA diminuídas e, mais raramente, IgM também reduzida, com melhora progressiva com a idade e resolução, em geral, entre os 2 e 4 anos de idade. O diagnóstico, portanto, é retrospectivo.⁽⁶⁾ As causas de hipogamaglobulinemia secundária devem ser excluídas.

O defeito é desconhecido. Usualmente não há infecções graves, e a resposta vacinal é normal para a idade.

DEFICIÊNCIA DE SUBCLASSES DE IgG

A deficiência de subclasse de IgG é definida como redução (<2 DP [desvio-padrão]) para a faixa etária de uma ou mais subclasses de IgG, com valores normais de IgG total.⁽⁴⁾

Alguns pacientes apresentam deleções no gene IGHC, que codifica a região constante da cadeia pesada da imunoglobulina, mas na maioria o defeito genético é desconhecido.⁽⁴⁾

A grande maioria dos indivíduos é assintomática, principalmente aqueles com deficiência de IgG4. Em alguns casos, pode haver comprometimento da resposta a antígenos específicos, com infecções recorrentes, geralmente em associação à deficiência de IgA e em casos que evoluem para IDCV. Portanto, a dosagem de subclasses está indicada em pacientes com deficiência de IgA com infecções recorrentes e em pacientes com IgG total normal com infecções recorrentes e resposta inadequada às vacinas.⁽⁴⁾

DEFICIÊNCIA SELETIVA DE IgM

É definida como IgM abaixo de 2 DP para a faixa etária em, pelo menos, duas dosagens. Em geral, a IgM é < 20 mg/dL em crianças e < 30 mg/dL em adultos.⁽⁴⁾

Pode ser assintomática ou evoluir com infecções bacterianas do trato respiratório e alergia respiratória. Algumas manifestações de autoimunidade têm sido descritas, incluindo tireoidite de Hashimoto, LES, trombocitopenia imune e artrite reumatoide, assim como malignidades, como linfomas e sarcomas.⁽⁴⁾

DEFICIÊNCIA DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS ANTIPOLISSACARÍDEOS

Nessa imunodeficiência ocorre uma resposta inadequada de anticorpos a antígenos polissacarídeos, com linfócitos B normais, níveis normais de imunoglobulinas e suas subclasses, e resposta adequada a vacinas proteicas.⁽⁸⁾ Os pacientes apresentam infecções bacterianas respiratórias recorrentes e/ou graves, muitas vezes com sepse.⁽⁸⁾

O diagnóstico deve ser feito por meio da avaliação da quantidade de anticorpos específicos contra os sorotipos de *S. pneumoniae* ausentes nas vacinas conjugadas. Deve-se utilizar a dosagem de 14 ou, idealmente, 23 sorotipos de pneumococos, que tornam possível analisar, respectivamente, a resposta a 3 ou 10 sorotipos não presentes nas vacinas conjugadas disponíveis.⁽⁸⁾ Caso o paciente não tenha recebido vacina conjugada previamente, todos os sorotipos podem ser utilizados na análise.⁽⁸⁾

A vacina pneumocócica não conjugada 23-valente deve ser utilizada para o diagnóstico. O diagnóstico deve ser feito dosando-se os níveis de IgG específica para 14 ou, idealmente, 23 sorotipos de pneumococos, antes e quatro a oito semanas após a aplicação da vacina pneumocócica não conjugada (23-valente).

Sorotipos de pneumococos presentes nas vacinas conjugadas não devem ser utilizados. Considera-se uma resposta adequada, em menores de 6 anos de idade, valores acima de 1,3 µg/mL ou aumento de duas vezes ou mais em relação aos valores pré-vacinais de no mínimo 50% dos sorotipos analisados; e acima dos 6 anos de idade, no mínimo 70% dos sorotipos avaliados.⁽⁸⁾

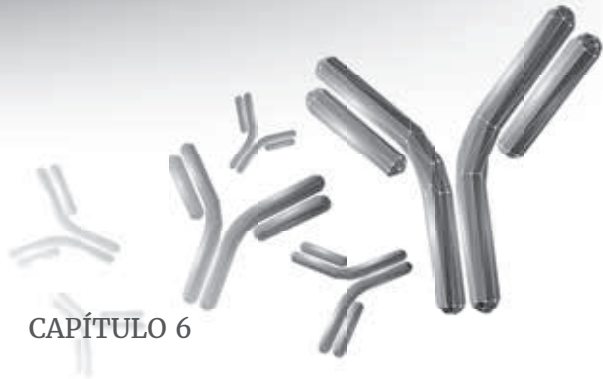
DEFICIÊNCIA DE CARD11

Mutações no gene CARD11 com GOF produzem a síndrome BENTA (*B cell Expansion with NF-κB and T cell Anergy*), um distúrbio linfoproliferativo que se caracteriza por esplenomegalia, linfadenopatia, infecções recorrentes, prejuízo da resposta vacinal e intensa linfocitose B, que aumenta o risco de malignidade de células B. Em geral, não há hipogamaglobulinemia.^(1,9)

REFERÊNCIAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [published online ahead of print, 2022 Jun 24]. *J Clin Immunol.* 2022;1-35. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res.* 2018;66(3):367-80. doi: 10.1007/s12026-018-8996-5
3. Vilela MM. Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): Predominantly antibody deficiencies. *J Pediatr.* 2021;97(S1):67674.
4. van der Burg M, Dalm VASH, Weemaes CMR. Isotype defects. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 20, p. 523-36.
5. Cunningham-Rundles C, Warnatz K. Hypogammaglobulinemia and common variable immune deficiency. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 18, p. 467-97.

6. Quinti I, Pulvirenti F, Pentimalli TM, Milito C. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity*. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter p. 543-8.
7. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(1):22-35.
8. Forte WCN, Konichi RYL, Sousa FM, Mosca T, Rego AM, Goudouris ES. Deficiência de anticorpos específicos polissacarídeos. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(2):111-22.
9. Stinson JR, Dorjbal B, McDaniel DP, David L, Wu H, Snow AL. Gain-of-function mutations in CARD11 promote enhanced aggregation and idiosyncratic signalosome assembly. *Cell Immunol*. 2020;353:104129. doi: 10.1016/j.cellimm.2020.104129.



CAPÍTULO 6

Doenças de desregulação imune

Neste capítulo estão descritas doenças cuja principal característica são as diversas manifestações decorrentes de defeitos que promovem desregulação, com ou sem a presença de infecções ou outras manifestações clínicas.⁽¹⁾ A desregulação do sistema imune pode se manifestar como alergia, autoimunidade, inflamação, linfoproliferação e malignidades, principalmente do sistema linforreticular.⁽²⁾

O capítulo é composto por sete grupos: síndromes de linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (LHHF), síndromes de linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) com hipopigmentação, defeitos de célula T regulatória (Treg), autoimunidade com ou sem linfoproliferação, colite, síndrome linfoproliferativa com autoimunidade (ALPS), doenças com suscetibilidade ao vírus Epstein-Barr e linfoproliferação.^(1,3)

SÍNDROMES DE LHHF

Defeitos genéticos que promovem alterações na citotoxicidade são os principais responsáveis pelo desenvolvimento precoce (em geral, nos primeiros seis meses de vida) de uma síndrome de ativação celular (linfócitos T e macrófagos) com intensa inflamação, em geral desencadeada por patógenos intracelulares (bactérias, fungos, parasitas e, principalmente, vírus). Há relatos de primeira

manifestação de LHHF em pacientes mais velhos, mas em adultos mais de 50% dos casos de LHH estão relacionados a malignidades, principalmente linfomas e leucemia.⁽⁴⁾ Os seguintes defeitos cuja principal manifestação clínica é a LHH estão relacionados neste grupo: deficiência de perforina (defeito mais comum), deficiência de Munc13-4, deficiência de Munc18-2 e deficiências de sintaxina11, FAAP24, SLC7A7 e RHOG.⁽¹⁾

Os critérios diagnósticos da LHH se encontram no Quadro 1.

Quadro 1. Critérios diagnósticos da LHH em menores de 15 anos de idade

a) Defeito genético que predisponha a LHH OU
b) 5 entre 8 dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> • Febre • Esplenomegalia • Citopenia acometendo pelo menos 2 linhagens celulares <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 9 g/dL (<10 g/dL em recém-nascidos) • Plaquetas < 100.000/mm³ • Neutrófilos < 1.000/mm³ • Hipertrigliceridemia (≥265 mg/dL) ou hipofibrinogenemia (≤150 mg/dL) • Aumento de ferritina (>500 µg/L)* • Aumento de CD25 solúvel (>2.400 U/mL) • Identificação de hemofagocitose em medula óssea, baço ou linfonodos • Citotoxicidade de células NK reduzida ou ausente

LHH: linfo-histiocitose hemofagocítica; NK: *natural killer*.

Fonte: Henter JJ, *et al.* (2007).⁽⁵⁾

*Ferritina acima de 10.000 µg/L produz sensibilidade de 90% e especificidade de 96%.⁽⁶⁾

Em adultos, outros sete critérios podem estar presentes: LDH (desidrogenase láctica) aumentada (93%), hipoalbuminemia (93%), insuficiência renal aguda (71%), coagulopatia (71%), hepatite (63%), monocitose (24%) e hepatomegalia (15%). Há descrição de que 93% dos pacientes adultos apresentavam 8 dos 15 critérios (oito da linfo-histiocitose hemofagocítica 2004 + esses sete).^(5,7)

Podem cursar com LHH muitos outros EIs classificados em outros capítulos (defeitos combinados T e B, doença granulomatosa crônica, defeito de GATA2, doenças autoinflamatórias, por exem-

plo) e outras doenças como erros inatos do metabolismo, doenças autoimunes e doenças autoinflamatórias poligênicas.⁽⁴⁾

SÍNDROMES DE LHHF COM HIPOPIGMENTAÇÃO

Neste grupo estão doenças que cursam com albinismo oculocutâneo parcial e risco de desenvolvimento de LHH, por prejuízo na liberação de melanossomos e alterações na citotoxicidade de células T e *natural killer* (NK).⁽⁴⁾

A mais comum delas é a síndrome de Chédiak-Higashi, caracterizada por grandes corpos de inclusão lisossômicos identificados em neutrófilos por meio de esfregaço de sangue periférico, que também pode se manifestar com alterações neurológicas progressivas, neutropenia e sangramentos leves.⁽¹⁾

A síndrome de Griscelli tipo 2 também pode cursar com citopenias, enquanto na síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2 fibrose pulmonar, neutropenia e sangramentos são relatados. Outra doença do grupo é a síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 10, na qual estão descritos atraso do desenvolvimento neurológico, convulsões, neutropenia grave e perda auditiva. Nessas doenças, não são identificados corpos de inclusão em neutrófilos.^(1,4)

DEFEITOS DA CÉLULA TREG

A principal doença deste grupo é a desregulação imune com poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX, em inglês) causada por mutações em *FOXP3*. As manifestações são precoces e incluem eczema difuso, enteropatia com diarreia aquosa profusa e desnutrição, *diabetes mellitus*, tireoidite, anemia e plaquetopenia, em geral, com IgE e IgA aumentadas. O quadro cutâneo pode ser alternativamente psoriforme ou de pênfigo nodular, e pode haver alopecia.⁽⁸⁾

Outros defeitos genéticos deste grupo apresentam manifestações clínicas semelhantes às da IPEX, além de linfoproliferação: deficiências de CD25, CD122, LRBA e DEF6, mutações com ganho de função de STAT3 e haploinsuficiência de CTLA4.^(1,8)

Doença com ganho de função em IKAROS se apresenta com diversas manifestações de autoimunidade (*diabetes mellitus*, tireoidite, colite, síndrome de Evans), de alergia, além de linfoproliferação e aumento de IgG4.⁽¹⁾

Outros EIIs descritos em outros capítulos podem se manifestar como uma síndrome IPEX-símile: defeitos do epitélio intestinal, síndrome de Wiskott-Aldrich e defeitos de STAT5b, RAG1/2 e APDS, por exemplo.⁽⁸⁾

AUTOIMUNIDADE COM OU SEM LINFOPROLIFERAÇÃO

APECED (ou APS-1), síndrome com poliendocrinopatia autoimune, candidíase e distrofia ectodérmica causada por mutações em *AIRE*, é a principal doença deste grupo. As principais manifestações são hipoparatiroidismo, hipotireoidismo, insuficiência adrenal, *diabetes mellitus*, candidíase mucocutânea crônica, hipoplasia de esmalte dentário, alopecia, vitiligo e diarreia crônica com má absorção. A autoimunidade é de natureza multifatorial, sem alterações em células Treg.^(1,9)

COLITE

Os principais defeitos deste grupo são as deficiências de IL-10 e IL-10R, que cursam com doença inflamatória intestinal de início bem precoce como principal manifestação clínica. Podem estar presentes lesões cutâneas pustulares, artrite e infecções respiratórias repetidas.⁽¹⁾

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVA COM AUTOIMUNIDADE

Neste grupo estão defeitos na apoptose de células T e B, mecanismo de morte celular que promove a homeostase do sistema imune, garantindo a redução da população de linfócitos após o controle de um quadro infeccioso, assim como a eliminação de células autorreativas com manutenção da tolerância imunológica.⁽¹⁰⁾

Intensa linfoproliferação crônica com risco aumentado para o desenvolvimento de linfomas, além de citopenias autoimunes e

aumento das células T $\alpha\beta$ duplo negativas (CD4-CD8-) de início precoce (idade média de início: 3 anos de idade), caracteriza ALPS por defeitos no FAS, no ligante de FAS (FASL; FASLG), em caspase 10 e deficiência de FADD. Os critérios diagnósticos para ALPS se encontram no Quadro 2.

Os defeitos em caspase 8 podem não apresentar aumento importante de células T duplo negativas e costumam cursar com infecções respiratórias, hipogamaglobulinemia leve e herpes simples cutâneo recorrente.^(1,10)

Quadro 2. Critérios diagnósticos da síndrome de linfoproliferação com autoimunidade (ALPS)

Critérios necessários
<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatia e/ou esplenomegalia não infecciosa não maligna crônica (por > seis meses) • Aumento de células TCD3+TCR$\alpha\beta$+CD4-CD8- (células T duplo negativas) (>1,5% do total de linfócitos ou >2,5% dos linfócitos T (CD3+)*
Critérios acessórios
<p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defeito da apoptose de linfócitos em dois ensaios • Mutação germinativa ou somática em FAS, FASLG ou CASP10
<p>Secundários</p> <p>Aumento dos níveis plasmáticos de FASL solúvel (>200 pg/L), IL-10 (>10 pg/L), vitamina B12 (>1.500 ng/L) ou IL-18 (>500 pg/L)</p> <p>Achados imuno-histológicos típicos**</p> <p>Citopenias autoimunes com hipergamaglobulinemia policlonal</p> <p>História familiar de linfoproliferação não maligna e não infecciosa com ou sem autoimunidade</p>
<p>Diagnóstico definitivo: ambos os critérios necessários + um critério acessório primário</p> <p>Diagnóstico provável: ambos os critérios necessários + um critério acessório secundário</p>

Fonte: Oliveira Filho JB (2020).⁽¹⁰⁾

*De acordo com os critérios da *European Society for Primary Immunodeficiencies* (ESID), na ausência de diagnóstico genético, o valor de células T duplo negativas a ser utilizado para o diagnóstico de ALPS é > 6% dos linfócitos TCD3+.⁽¹¹⁾

**Hiperplasia folicular, transformação progressiva focal de centros germinativos, expansão paracortical com infiltrado misto contendo células T duplo negativas e plasmocitose policlonal.

Outros EIIs descritos em outros capítulos podem se manifestar de modo semelhante, como ALPS-símile: GOF (ganho de função) de STAT3 e STAT1, deficiência de PRKCD, APDS (síndrome de ativação de PI3K delta), deficiências de LRBA e CARD11 e haploinsuficiência de CTLA4.⁽¹⁰⁾

DOENÇAS COM SUSCETIBILIDADE AO VÍRUS EPSTEIN-BARR E LINFOPROLIFERAÇÃO

As doenças mais importantes deste grupo são as síndromes linfoproliferativas ligadas ao X (XLP) dos tipos 1 e 2, causadas por mutações em *SH2D1A* (SAP) e *XIAP*, respectivamente. O quadro clínico é desencadeado por infecções pelo vírus Epstein-Barr e se compõe de esplenomegalia, adenomegalias e LHH.⁽¹²⁾

Na XLP do tipo 1 também são descritos colite, hipo ou disgama-globulinemia progressiva, vasculite, granulomatose linfomatoide (pulmões e cérebro), pneumonia intersticial, anemia aplástica e elevado risco de desenvolver linfoma. Não há descrição de linfoma na XLP do tipo 2, que cursa principalmente com LHH, colite e hipo ou disgamaglobulinemia.⁽¹²⁾

REFERÊNCIAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(6):582-90. doi: 10.1097/ACI.0000000000000689
3. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508-20. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z
4. Ehl S, Marsh RA, Saint Basile G. Genetic diseases predisposing to HLH. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 23, p. 549-72.
5. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-31. doi: 10.1002/pbc.21039
6. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:177-82. doi: 10.1182/asheducation-2015.1177
7. Pandey Y, Atwal D, Konda M, Bimali M, Middleton D, Yarlagadda N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020;33(3):326-30. Published 2020 Apr 3. doi: 10.1080/08998280.2020.1740052
8. Torgerson TR. IPEX and IPEX-like disorders. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 26, p. 617-31.
9. Squire JD, Leiding JW. Primary immune deficiency diseases with prominent autoimmunity. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 27, p. 633-42.
10. Oliveira Filho JB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 24, p. 573-89
11. Pinto-Mariz F, Costa ES, Goudouris ES. Células T ab duplo negativas para o diagnóstico de ALPS e ALPS-like – os valores do critério diagnóstico de ALPS de 2010 são adequados? *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6(1):144-5.
12. Nichols KE, Marsh RA. EBV susceptibility. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 25, p. 591-616.



Defeitos de fagócitos

Os fagócitos são importante linha de defesa do organismo, participando da imunidade inata. Eles são responsáveis por agir de forma inespecífica contra os microrganismos intracelulares. Os defeitos de fagócitos, tanto quantitativos (neutropenias) quanto funcionais, resultam em maior suscetibilidade a infecções em órgãos de barreira, como a pele, trato respiratório e gastrointestinal, e também em ossos e outros órgãos, principalmente por estafilococos e bactérias Gram-negativas. Geralmente os pacientes são diagnosticados na infância.⁽¹⁾

Os defeitos específicos de células fagocíticas (monócitos, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos) representam cerca de 6% dos erros inatos da imunidade (EIIs).⁽²⁾

NEUTROPENIAS

A neutropenia é caracterizada pela redução da contagem absoluta de leucócitos polimorfonucleares neutrofílicos. A gravidade da neutropenia é determinada pelo número de neutrófilos no sangue periférico. Um nível de neutrófilos abaixo de 1.500 por mm^3 é considerado neutropenia leve, e níveis abaixo de 1.000/ mm^3 e de 500/ mm^3 são considerados, respectivamente, neutropenia moderada e grave.⁽³⁾

A principal causa da neutropenia é medicamentosa e a segunda é por alo ou autoautoanticorpos, e algumas infecções virais também podem ser responsáveis.⁽³⁾

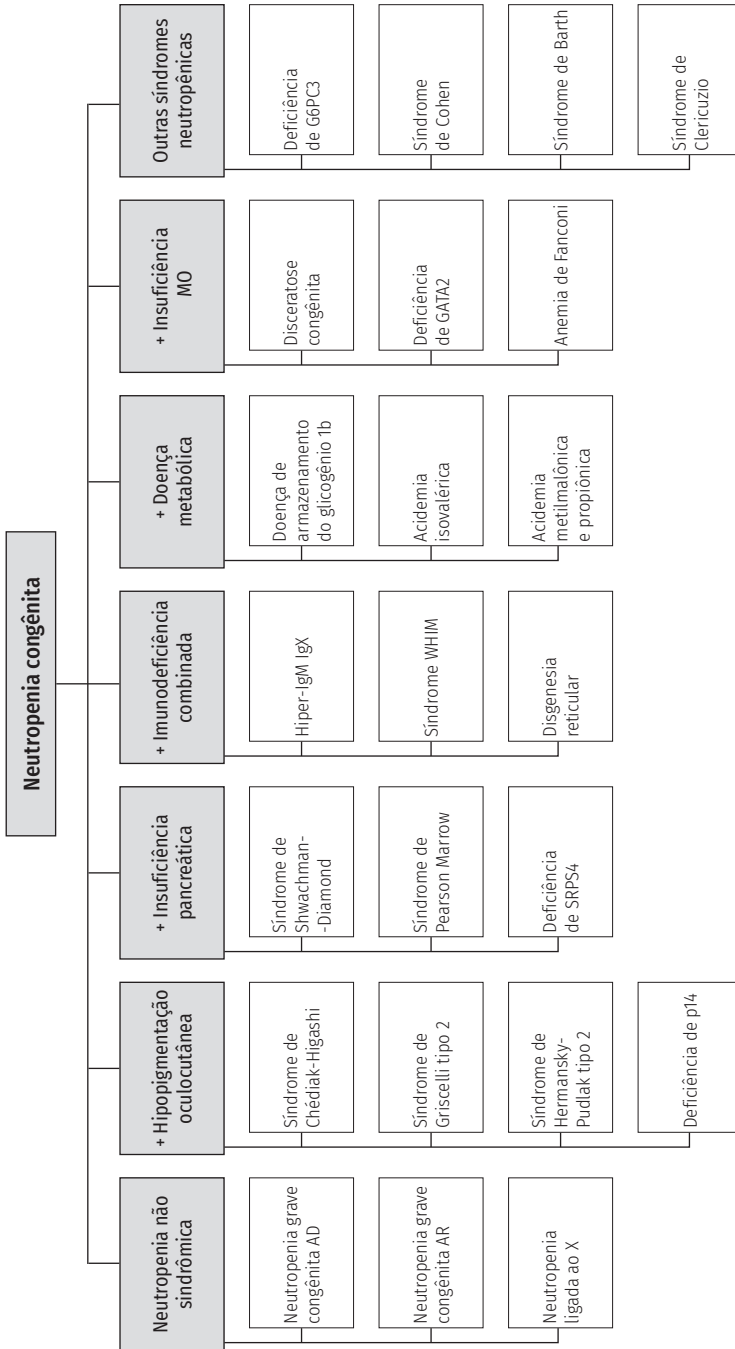
A neutropenia aloimune, causada por incompatibilidade materno-fetal pela sensibilização da mãe com antígenos derivados de neutrófilos, é observada durante o nascimento, sendo inicialmente grave (<100 neutrófilos/ mm^3 de sangue), e a contagem costuma se normalizar após 3 a 6 meses de idade.⁽³⁾

Outra causa comum de neutropenia em crianças é a autoimune primitiva ou neutropenia crônica benigna. Nesse caso, os pacientes podem apresentar ou não infecções com monocitose, eosinofilia e esplenomegalia. Essa neutropenia pode desaparecer espontaneamente após 12 a 36 meses de vida.⁽³⁾

Outras causas de neutropenia são de natureza autoimune e incluem lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide ou síndrome de Evans. Há ainda a neutropenia idiopática e a neutropenia étnica benigna. Essa segunda ocorre em grupos étnicos não brancos que apresentam contagem de leucócitos e neutrófilos mais baixa, variando entre 500 e 1.500 neutrófilos/ mm^3 no sangue periférico, na ausência de infecções ou outros sintomas.⁽³⁾

Os EIIs são causas mais raras de neutropenia. As neutropenias congênitas descritas na Tabela 5 da classificação dos EIIs da *International Union of Immunological Societies* (IUIS) se apresentam apenas com valores baixos de neutrófilos e suas consequências infecciosas ou podem se apresentar em síndromes, com deficiência intelectual, dismorfismos faciais, malformações renais ou cardíacas ou insuficiência pancreática, por exemplo.⁽⁴⁾ No entanto, há outros EIIs que constam de outras tabelas da classificação que cursam com neutropenia congênita. A Figura 1 mostra as doenças de EIIs que cursam com neutropenias congênitas.⁽⁵⁾

Além das infecções acometendo pele, ossos, pulmões, aparelho urinário, fígado e sistema nervoso central, são frequentes alterações orais como estomatite erosiva e hemorrágica, gengivite e úlceras. Também ocorrem com frequência dor abdominal e diarreia, por vezes mimetizando doença de Crohn, associadas a infecção e ulceração perianal. Os principais agentes infecciosos são: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Burkholderia cepacia*, *Nocardia asteroides*, *Pneumococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos Gram-negativos, *Candida albicans* e *Aspergillus* spp.⁽⁴⁾



Fonte: Spoor J, et al. (2019).⁽⁶⁾

Figura 1. Erros Inatos da Imunidade e neutropenias congênicas

A neutropenia congênita grave (NCG) é causada por diferentes defeitos genéticos (ELANE, GFI1, HAX1, VPS45, WAS) de herança autossômica dominante ou recessiva, ou ligada ao X, que afetam a maturação da série mieloide, produzindo níveis de neutrófilos menores que 500 células/mm³. Alguns desses defeitos cursam com atraso no desenvolvimento e alteração cognitiva.⁽⁶⁾

Na neutropenia cíclica (NC), que decorre de mutações em ELANE, uma redução grave do número de neutrófilos ocorre em ciclos com intervalos de aproximadamente 21 dias (variando entre 14 e 36 dias), durante os quais podem surgir infecções, febre e úlceras orais. Durante a redução dos neutrófilos, ocorre aumento dos níveis de monócitos, além de eosinofilia e hipergamaglobulinemia, que podem contribuir para menor gravidade das infecções.^(7,8)

Mais da metade dos casos de NCG e praticamente todos os casos de NC são causados por mutações no gene ELANE. No entanto, as doenças neutropênicas graves foram originalmente denominadas pelo médico sueco Rolf Kostmann, em 1956, como agranulocitose infantil hereditária. O que atualmente chamamos de síndrome de Kostmann é um defeito por mutação no gene HAX1, caracterizado por início precoce de neutropenia extremamente grave (<200 neutrófilos/mm³ de sangue), infecções bacterianas graves e morte de crianças com menos de 3 anos de idade. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam diminuição da densidade óssea e osteoporose. A deficiência de VPS45, além da neutropenia, pode cursar com fibrose de medula óssea e nefromegalia.^(9,10)

A mutação no gene que codifica o transportador 1 da glicose-6-fosfatase (G6PT1) é responsável pela doença de armazenamento de glicogênio tipo Ib, uma síndrome metabólica na qual os pacientes apresentam hepatoesplenomegalia, hipoglicemia, acidose láctica com atividade latente normal de glicose-6-fosfato no fígado, hiperlipidemia, doença inflamatória intestinal, estomatite, abscessos e neutropenia.⁽¹¹⁾

Neutropenias sindrômicas são aquelas nas quais a neutropenia está associada a diferentes manifestações. Entre os defeitos associados à hipopigmentação cutânea (albinismo parcial), apenas um deles

está descrito na Tabela 5 da classificação dos EIIs: a deficiência de P14/LAMTOR2.⁽¹²⁾

Há defeitos com neutropenia associada à insuficiência pancreática, dois deles descritos na Tabela 5: a síndrome de Shwachman-Diamond (pancitopenia, condrodisplasia) e a deficiência de SRP54.⁽¹²⁾

As neutropenias sindrômicas nas quais há dismorfismos e malformações incluem principalmente as síndromes de Barth, Cohen e Clericuzio e a deficiência de G6PC3.⁽⁵⁾

A síndrome de Barth é caracterizada por neutropenia, miocardiopatia dilatada, miopatia e atraso do crescimento. Na síndrome de Cohen há, principalmente, déficit intelectual, assim como dismorfismos, obesidade e surdez. Atraso do desenvolvimento, retinopatia, poiquilodermia e dismorfismos faciais se associam à neutropenia na síndrome de Clericuzio. Na deficiência de G6PC3, além da neutropenia, estão descritas malformações cardíacas e urogenitais, além de surdez e dilatação de vasos sanguíneos de tronco e membros.⁽¹²⁾

Um defeito interessante, pela possibilidade de diagnóstico pela hematoscopia de sangue periférico, é o defeito específico de grânulos, no qual identificamos neutrófilos com núcleos bilobulados.⁽¹²⁾

Há ainda outros defeitos quantitativos congênitos, bem mais raros.

DEFEITOS DE MOTILIDADE DE FAGÓCITOS

Neste grupo estão os defeitos de adesão e de quimiotaxia.

Defeitos associados a leucocitose intensa/persistente, infecções cutâneas repetidas sem pus e dificuldade para cicatrização são, principalmente, os defeitos de adesão leucocitária (LAD) 1, 2 e 3 e deficiência de Rac2. No LAD 1 geralmente há atraso na queda do coto umbilical, além de periodontite grave. O LAD 3 apresenta fenótipo muito semelhante ao do LAD1 associado a sangramentos. No LAD 2, o fenótipo é mais leve, com leucocitose e infecções, mas inclui déficit intelectual, atraso do crescimento e presença de tipo sanguíneo hh.⁽¹²⁾

Periodontite grave é uma característica das mutações em FPR1 (periodontite juvenil localizada) e da síndrome de Papillon-Lefèvre (periodontite com intensa hiperkeratose palmoplantar).⁽¹²⁾

DEFEITOS DO BURST RESPIRATÓRIO

Os defeitos nos quais existe comprometimento da capacidade de fagócitos em gerar espécies reativas de oxigênio capazes de destruir microrganismos intracelulares são: a doença granulomatosa crônica (DGC) e a deficiência de G6PD.

DGC é uma condição genética heterogênea, de herança ligada ao X ou autossômica recessiva (AR), causada por defeitos no complexo de fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH), que constitui a chamada oxidase de fagócitos ou *burst* oxidativo. Essas falhas resultam na incapacidade dos fagócitos (neutrófilos, monócitos e macrófagos) em destruir microrganismos de proliferação intracelular.^(13,14)

A DGC costuma se apresentar desde o primeiro ano de vida, mas, em alguns pacientes, os sintomas só surgem mais tarde e até na fase adulta. Mutações em *CYBB* (defeito em *gp91^{phox}*), de herança ligada ao X, são a causa mais comum (65% dos casos) e tendem a ter início mais precoce e curso clínico de maior gravidade que as formas autossômicas recessivas (mutações em *CYBA*, *CYBC1/EROS*, *NCF1*, *NCF2* e *NCF4*). O segundo defeito mais comum é o de *gp47^{phox}* (*NCF1*).⁽¹³⁻¹⁵⁾

Os pacientes com DGC apresentam infecções recorrentes e/ou graves causadas por bactérias catalase-positivas, micobactérias e fungos, e podem exibir poucos sinais e sintomas, independentemente da gravidade da infecção. Podem ocorrer reações graves à vacina BCG. A resposta a vírus permanece normal.^(13,15)

Os agentes infecciosos mais comuns na DGC são apresentados no Quadro 1.

Os pulmões, a pele, os linfonodos, os ossos e o fígado são os locais mais acometidos pelos quadros infecciosos, com pneumonias, piodermites, abscessos de subcutâneo e profundos e osteomielite. Abscessos são mais comuns em pulmões, região perianal e fígado.^(13,15,16)

Complicações inflamatórias, principalmente no trato gastrointestinal, além de pulmões, trato geniturinário e olhos, são comuns. Uma colite Crohn-símile pode estar presente em 30% dos pacientes. Os pacientes com DGC ligada ao X têm risco duas vezes maior de apresentar complicações inflamatórias do que aqueles com as formas

Quadro 1. Agentes infecciosos que mais comumente afetam pacientes com DGC

Bactérias	Micobactérias	Fungos
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>M. bovis</i>	<i>Aspergillus nidulans</i>
<i>Pseudomonas</i> spp.	Micobactérias não tuberculosas	<i>Aspergillus viridinutans</i>
<i>Nocardia</i> spp.		<i>Aspergillus tanneri</i>
<i>Salmonella</i> spp.		<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Chromobacterium violaceum</i>		<i>Trichosporum</i> spp.
<i>Francisella philomiragia</i>		<i>Candida</i> spp.
<i>Granulibacter bethesdensis</i>		
<i>Burkholderia gladioli</i>		

DGC: doença granulomatosa crônica.

Fonte: Song E, et al. (2011).⁽¹⁵⁾ Arnold DE, et al. (2017).⁽¹⁶⁾

AR de DGC. Granulomas em vários órgãos e maior predisposição a doenças autoimunes são usuais.^(13,17)

A maioria dos pacientes apresenta início dos sintomas gastrointestinais na primeira década de vida, embora eles possam surgir em qualquer idade. É importante considerar a DGC como diagnóstico em todos os pacientes que apresentem doença inflamatória intestinal nos primeiros anos de vida. Em geral, os sintomas são inespecíficos e incluem dor abdominal, diarreia não infecciosa, aftas orais, náuseas, vômitos e *failure to thrive*. O cólon é o sítio mais acometido. Fístulas anais, abscessos perirretais e perianais e formação de granulomas com obstrução intestinal são descritos.^(13,17)

Granulomas de bexiga, obstrução ureteral e infecções do trato urinário também são relatados, assim como ceratite, uveíte e lesões coriorretinianas.^(13,17)

O envolvimento hepático pode conduzir a uma hiperplasia nodular regenerativa, hipertensão portal não cirrótica, hepatoesplenomegalia e sequestro esplênico com o avançar da idade.^(13,17)

As manifestações pulmonares não infecciosas incluem granulomas e fibrose intersticial.^(13,17)

Pacientes com DGC, assim como as carreadoras do sexo feminino de mutações em CYBB, podem apresentar maior incidência de doenças autoimunes. Artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, *miastenia gravis* e nefropatia por IgA estão descritos, assim como reações de fotossensibilidade, *rash* malar/discoide e fenômeno de Raynaud.^(13,16,17)

OUTROS DEFEITOS

DEFICIÊNCIA DE GATA2

Mutações de herança autossômica dominante no fator de transcrição hematopoietica GATA2 estão associadas a infecções por micobactérias, papilomavírus humano e *Histoplasma* spp., com monocitopenia e defeitos nas células dendríticas, células B e células *natural killer*. Há ainda descrição de linfedema, proteinose alveolar e síndrome mielodisplásica. Na síndrome de Emberger, há linfedema e mielodisplasia. Na síndrome MonoMAC, a monocitopenia está associada a infecção pelo complexo *Mycobacterium avium*.^(5,18)

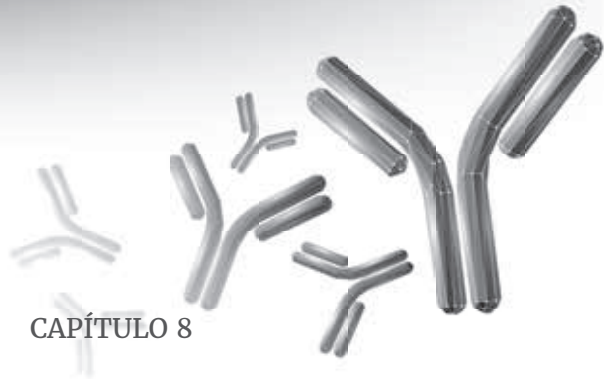
PROTEINOSE ALVEOLAR PULMONAR (PAP)

A PAP pode ter três etiologias: autoimune (antes chamada primária ou idiopática), secundária e genética (também chamada de congênita ou hereditária). A PAP genética é a mais rara, ocorrendo geralmente em crianças por mutação do gene da proteína B da substância surfactante, da proteína C da substância surfactante ou dos genes ABCA3 e NKX2-1; além de mudanças no receptor de GM-CSF; e outras mutações, como a de GATA2 e do complexo de telomerase. A doença evolui com dificuldade de ganho de peso, hipoxemia, dispneia, insuficiência respiratória e padrão ventilatório restritivo.^(19,20)

REFERÊNCIAS

1. Malech HL, Nauseef WM. Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment. *Semin Hematol.* 1997;34:279-90.
2. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res.* 2018;66(3):367-80. doi: 10.1007/s12026-018-8996-5
3. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms, and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(6):596-606.
4. Rezaei N, Bonilla FA, de Vries E, Sullivan KE, Orange J, Seppänen M, et al. Introduction on primary immunodeficiency diseases. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (Eds.). *Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management.* Heidelberg: Springer; 2017. Chapter 1, p. 1-81.
5. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia, and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;133:149-62.
6. Klein C. Congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:344-50.
7. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat. Res.* 2011;157:97-108.
8. Errante PR, VMD, Frazão JB, Condino Neto A. Neutropenia congênita. *Braz J Allergy Immunol.* 2013;1(1):23-38.
9. Boztug K, Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(1):21-6.
10. Lkstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med.* 2000;343(23):1703-14.
11. Yuen YP, Cheng WF, Tong SF, Chan YT, Chan YW, Lam CW. Novel missense mutation (Y24H) in the G6PT1 gene causing glycogen storage disease type 1b. *Mol Genet Metab.* 2002;77(3):249-51.
12. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
13. Leiding JW, Holland SM. Chronic granulomatous disease. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 37, p. 829-47.
14. Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic granulomatous disease: Epidemiology, pathophysiology, and genetic basis (BASIS) of disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(S1):52-5.
15. Song E, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy.* 2011;9:10-23. doi: 10.1186/1476-7961-9-10
16. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-57. doi: 10.1007/s12325-017-0636-2
17. Henrickson SE, Jongco AM, Thomsen KF, Garabedian EK, Thomsen IP. Noninfectious Manifestations and Complications of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(Suppl 1):S18-S24. doi: 10.1093/jpids/piy014

18. Dotta L, Badolato R. Primary immunodeficiencies appearing as combined lymphopenia, neutropenia, and monocytopenia. *Immunol Lett.* 2014;161(2):222–5.
19. Athayde RAB, Arimura FE, Kairalla RA, Carvalho CRR, Baldi BG. Proteinose alveolar pulmonar: caracterização e desfechos em uma série de casos no Brasil *J Bras Pneumol.* 2018;44(3):231–6.
20. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508–20. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z



CAPÍTULO 8

Defeitos da imunidade inata e intrínseca

A imunidade inata consiste em mecanismos de defesa do hospedeiro prontos para combater agentes agressores, constituindo a primeira linha de defesa às infecções. Os principais componentes do sistema imune inato são: barreiras físicas e químicas, como epitélio e peptídeos antimicrobianos; células hematopoiéticas, como fagócitos (neutrófilos e macrófagos), células dendríticas, mastócitos, células *natural killer* (NK) e células linfóides inatas; proteínas sanguíneas, como componentes do complemento e citocinas. A resposta protetora imune inata ocorre por meio da inflamação ou pelo bloqueio da replicação viral e destruição de células infectadas por vírus.⁽¹⁾ Os patógenos são inicialmente detectados por receptores ou sensores do sistema imune inato (receptores de reconhecimento padrão, como, por exemplo, os *Toll-like receptors* – TLR), que são codificados na linha germinativa e reconhecem um número limitado de estruturas microbianas compartilhadas entre diferentes patógenos.⁽²⁾

Este capítulo inclui erros inatos da imunidade (EIIs) com deficiências da imunidade inata e intrínseca, excluindo defeitos congênitos de fagócitos e do complemento, que são descritos em outras tabelas da classificação (respectivamente 5 e 8). A maioria dos pacientes

com defeitos da imunidade inata tem suscetibilidade seletivamente aumentada a um único patógeno ou a uma estreita variedade deles. As particularidades dessas infecções dependem do gene que sofreu a mutação e do quanto esta é deletéria.⁽²⁾

Os defeitos da imunidade inata presentes neste capítulo compreendem: suscetibilidade a doenças por micobactérias; suscetibilidade predominante a infecções virais; predisposição a infecções fúngicas e parasitárias; predisposição a infecções bacterianas piogênicas invasivas; outros EIIs relacionados a tecidos não hematopoiéticos; e outros EIIs relacionados a leucócitos.⁽³⁾

SUSCETIBILIDADE MENDELIANA A DOENÇA POR MICOBACTÉRIAS (MSMD)

Em condições normais, os macrófagos ativados produzem IL-12, que age sobre células T e NK, levando à produção de IFN- γ . O IFN- γ atua sobre os macrófagos, aumentando a produção de TNF e IL-12. A sinalização intracelular pelas citocinas IL-12 e IFN- γ ocorre a partir dos seus receptores e segue com participação de *Janus kinases* (JAKs) e fatores de transcrição STATs. Tanto o IFN- γ quanto o TNF têm importante papel na imunidade contra micobactérias. Desse modo, mutações nos genes envolvidos na via IFN- γ /IL-12 levam ao fenótipo de MSMD. A mutação no gene do receptor 1 do IFN- γ é a mais frequentemente identificada. A forma de herança autossômica recessiva (AR) completa leva à total irresponsividade ao IFN- γ , com início mais precoce das infecções, que costumam ser mais frequentes e de maior gravidade. Já a forma de herança autossômica dominante (AD) parcial leva à diminuição, mas não à ausência, da resposta celular ao IFN- γ , causando quadro clínico que pode se iniciar mais tarde e ser menos exuberante.⁽⁴⁾ Na Índia, a mutação mais encontrada é a AR completa da subunidade β 1 do receptor de IL-12.⁽⁵⁾

As manifestações clínicas dos pacientes com MSMD podem se iniciar na infância ou na vida adulta. As infecções disseminadas pelo bacilo de Calmette-Guérin após a vacina BCG são as manifestações mais frequentemente observadas nos países que adotam a vacinação logo após o nascimento.⁽⁵⁾ A osteomielite por micobactérias não

tuberculosas (MNT) também sugere a presença de um defeito genético que leve à *MSMD*. Outras infecções por MNT podem ocorrer, como abscessos, celulites, linfadenites e pneumonias. Entretanto, o indício de comprometimento imune é maior se essas infecções forem disseminadas ou multifocais.⁽⁴⁾ Nos países onde a tuberculose é um problema de saúde pública, as infecções por *Mycobacterium tuberculosis* são comumente observadas, geralmente disseminadas, extrapulmonares, recorrentes ou de difícil tratamento.^(4,5)

Para alguns defeitos genéticos associados à *MSMD*, a apresentação clínica revela suscetibilidade adicional a infecções por um estreito espectro de outros patógenos, como *Salmonella* spp., *Candida* spp. (candidíase mucocutânea) e alguns vírus.^(2,4)

PREDISPOSIÇÃO A INFECÇÕES VIRAIS GRAVES

A presença de defeitos imunes inatos que levem à suscetibilidade isolada a infecções virais deve ser considerada nos indivíduos aparentemente saudáveis, com perfil imunológico normal em exames de triagem e que apresentem: complicações graves de infecções por vírus comuns, doenças virais graves recorrentes ocasionadas por vírus distintos ou pelo mesmo vírus, doença disseminada por vírus de vacinas vivas atenuadas ou história de casos em familiares.⁽⁶⁾

Os defeitos da imunidade inata na resposta aos vírus são relacionados às vias do IFN tipos I e III. Defeitos em genes relacionados a sensores virais intracitoplasmáticos ou à sinalização intracelular pelo IFN tipo I/III foram relatados em alguns pacientes. Os quadros clínicos abrangem doença disseminada, com encefalite e pneumonia pelo vírus da vacina do sarampo, infecção grave por influenza A com necessidade de suporte mecânico, doença grave por vírus vacinal da febre amarela e infecções graves por varicela-zóster.^(3,6)

A mutação de STAT1 na sua forma AR implica mau prognóstico, pois interfere não só na sinalização intracelular desencadeada por IFN- α e β , mas também por IFN- γ , de modo que são observadas infecções virais graves, como encefalite por herpes simplex tipo 1, em adição às infecções por micobactérias. Já a mutação AD de STAT1 se caracteriza pelo prejuízo seletivo da atividade antimicobacteriana dependente de IFN- γ , com fenótipo de *MSMD*.^(4,6)

ENCEFALITE RECORRENTE POR HERPES SIMPLEX

A infecção pelo vírus herpes simples tipo 1 (HSV1) é comum, geralmente ocorre pela primeira vez na infância, sendo assintomática ou se manifestando como gengivoestomatite, com bom prognóstico. Já a encefalite por HSV1 é rara e grave, tem alta mortalidade e acomete, na maior parte das vezes, crianças de 3 a 36 meses. Embora habitualmente esporádica, pode ser causada por mutações em genes que codificam o TLR-3 ou outros membros da sua via de sinalização (*UNC93B1*, *TRAF3*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *SNORA31*, *DBR1*). Essas mutações prejudicam a produção de IFN- α/β e IFN- γ pelo sistema nervoso central a partir de TLR3 em resposta ao HSV-1.⁽⁷⁾ O fenótipo clínico dominante é a encefalite recorrente causada por esse patógeno, habitualmente com o primeiro quadro entre os 3 meses e os 6 anos de idade.⁽³⁾

EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME (EV)

A EV é uma genodermatose rara, um EII com espectro clínico restrito à suscetibilidade ao papilomavírus humano (HPV). É caracterizada pela predisposição exclusiva a infecções pelo HPV- β com tropismo por queratinócito (geralmente HPV-5, HPV-3 e HPV-10). Enquanto esses vírus são responsáveis por infecções benignas ou assintomáticas em indivíduos saudáveis, naqueles portadores dos defeitos genéticos associados a EV eles causam doença grave, com início na infância, caracterizada por verrugas planas disseminadas e resistentes ao tratamento ou lesões semelhantes à pitiríase versicolor. As lesões começam nas extremidades, face ou tronco e rapidamente se espalham pelo corpo e coalescem em placas. As lesões podem se sobrepor, tomar aspecto mais verrucoso e até formar chifres cutâneos. Há alto risco de malignização precoce, mais frequentemente com desenvolvimento de carcinoma de células escamosas. Em 75% dos pacientes, há mutação nos genes *EVER1* e *EVER2*. Pacientes com deficiência de *DOCK8* e outros EIIs podem ter fenótipos semelhantes à EV, porém associados com suscetibilidade aumentada a outras infecções marcantes.^(7,8)

A síndrome de verrugas, hipogamaglobulinemia, imunodeficiência e mielocatexia (*WHIM*, em inglês) é um EII no qual a presença

das verrugas cutâneas é muito frequente, representando uma importante característica clínica.⁽⁷⁾ A doença associada ao HPV na síndrome de *WHIM* também inclui condiloma acuminado e displasia cervical.⁽⁸⁾ O defeito genético identificado leva ao ganho de função de *CXCR4*, que é expresso em neutrófilos e atua como receptor para a quimiocina *CXCL12*, que é expressa na medula óssea. Em consequência, a manifestação quase patognomônica da síndrome *WHIM* é a mielocatexia, caracterizada pela retenção de neutrófilos maduros e a degeneração na medula óssea, levando a um quadro de neutropenia grave.⁽⁹⁾ Também fazem parte da síndrome a contagem de células B bastante reduzida e a hipogamaglobulinemia. Assim, os pacientes apresentam infecções sinopulmonares recorrentes por bactérias como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Proteus mirabilis*, que podem complicar com bronquiectasias.⁽⁸⁾ Durante as infecções, os neutrófilos podem ser mobilizados para o sangue periférico, o que difere da neutropenia congênita grave, e podem até mesmo abrandar a apresentação clínica das infecções.⁽⁹⁾

PREDISPOSIÇÃO A INFECÇÕES FÚNGICAS

INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

O defeito genético reconhecido em associação com doenças fúngicas invasivas é a mutação de *CARD9*, uma molécula adaptadora que participa da sinalização intracelular a partir de receptores do sistema imune inato, regulando a produção de citocinas pró-inflamatórias e contribuindo com a resposta antifúngica. A deficiência de *CARD9* predispõe à candidíase sistêmica, particularmente com acometimento do sistema nervoso central, ocorrendo quadros de meningoencefalite e abscessos intracranianos, com destoante pobreza de neutrófilos nos materiais coletados, como liquor e exsudatos. Em alguns casos, a candidíase mucocutânea crônica (CMC) está presente. Dermatofitoses profundas, aspergilose extrapulmonar e outras doenças fúngicas invasivas também podem ocorrer.^(7,10)

CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA

A CMC é caracterizada por infecção grave, recorrente ou persistente de mucosas, pele e unhas por fungos do gênero *Candida*. Ela pode ser apenas uma das manifestações de um quadro clínico mais abrangente de um EII, a exemplo do que ocorre na forma AD da síndrome de hiper-IgE ou na APECED (Tabelas 2 e 4 da classificação, respectivamente). Entretanto, na Tabela 6 da classificação estão os defeitos nos quais a CMC se constitui como a principal manifestação clínica. Os principais são defeitos genéticos que resultam na deficiência da imunidade mediada por IL-17, citocina que tem papel essencial na defesa contra *Candida albicans*.⁽⁷⁾ Entre as mutações encontradas, as que ocorrem nos genes que codificam IL-17F ou seus receptores podem também causar infecções cutâneas estafilocócicas do tipo foliculite.^(3,7) Já a mutação com ganho de função (GOF) na STAT1, a causa genética mais comum de CMC, apresenta manifestações clínicas mais amplas que incluem outras infecções, autoimunidade e alterações vasculares. Cerca de 95% dos pacientes com GOF de STAT1 apresentam CMC, e os sítios acometidos são a cavidade oral, esôfago, vulva/vagina, pele, especialmente o couro cabeludo, e unhas. A candidíase esofagiana é fator de risco para estreitamento do esôfago e malignização. Infecções bacterianas sinopulmonares típicas acometem grande parte dos pacientes, e episódios recorrentes de pneumonia podem evoluir com formação de bronquiectasias. Infecções por micobactérias também são relatadas. Em alguns casos, pode ocorrer infecção fúngica invasiva, particularmente pneumonia por *Aspergillus*, *P. jirovecii*, *Cryptococcus* e *Histoplasma*. Candidíase sistêmica não é característica e ocorre apenas quando associada a outros fatores de risco. Contudo, os pacientes são suscetíveis a quadros disseminados de histoplasmoze, coccidioidomicose e criptococose. Ademais, são observadas doenças autoimunes, como doença tireoidiana, diabetes, alopecia e vitiligo, além de aneurismas intracranianos em idade precoce.⁽¹⁰⁾

PREDISPOSIÇÃO A INFECÇÕES BACTERIANAS INVASIVAS

DEFICIÊNCIAS NA VIA DE SINALIZAÇÃO TLR

A detecção dos patógenos por receptores tipo *Toll* (TLR) ativa a via intracelular de transdução de sinais que utiliza MyD88 como molécula adaptadora, a qual ativa o complexo IRAK, que inclui IRAK-4, e desencadeia a ativação do fator de transcrição NF- κ B, resultando na expressão de genes de citocinas inflamatórias, como IL1 β , IL-6, IL-12, IL-18 e TNF- α . O TLR3 é uma exceção, pois sinaliza por uma via diferente, utilizando outra molécula adaptadora e ativando outros fatores de transcrição que resultam na produção de IFN tipo I, com importância na resposta imune a vírus.⁽¹¹⁾

Neste grupo de doenças, as mais conhecidas são as deficiências de MyD88 e IRAK4, que são indistinguíveis clinicamente e se caracterizam por infecções piogênicas graves invasivas por *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os pacientes podem se apresentar com meningite, osteomielite, artrite, abscesso, sepse e celulite. Não há suscetibilidade particular a infecções por fungos, parasitas e vírus.⁽¹¹⁾ Tipicamente, a resposta inflamatória é pobre, com incapacidade de gerar febre no início das infecções e de aumentar os marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa. Há formação de pus nos sítios de infecção, porém ela pode ser tardia. A maioria dos pacientes começa a apresentar as infecções antes dos 2 anos. O quadro clínico melhora com a idade, e as infecções bacterianas invasivas não costumam ocorrer nos pacientes a partir da adolescência. No entanto, as deficiências de MyD88 e IRAK4 também conferem predisposição a infecções bacterianas piogênicas não invasivas, principalmente cutâneas e do trato respiratório, que persistem apesar da idade.⁽¹²⁾

OUTROS ERROS DA IMUNIDADE RELACIONADOS A TECIDOS NÃO HEMATOPOIÉTICOS

Estão neste grupo, principalmente: asplenia congênita (bacteremia por germes encapsulados), defeito em APOL1 (tripanossomíase), osteopetrose e hidradenite supurativa (mutações em *NCSTN*, *PSEN* e *PSENE1*, com doença de Verneuil).^(3,13)

Deficiência de NBAS está relacionada a insuficiência hepática aguda, que cursa após episódio febril, enquanto encefalopatia aguda induzida por febre ocorre em defeitos de *RANBP2*.^(3,13)

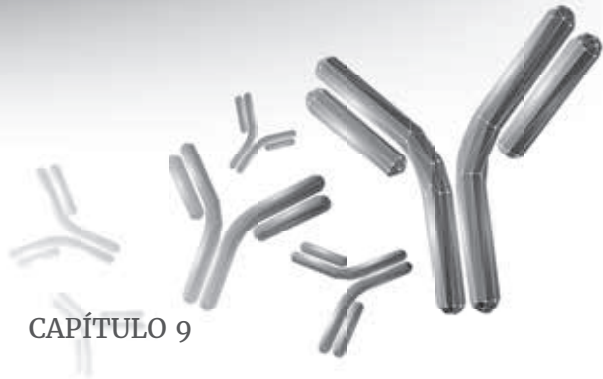
OUTROS ERROS DA IMUNIDADE RELACIONADOS A LEUCÓCITOS

Haploinsuficiência de *IRF4* afetando monócitos e leucócitos causa doença de Whipple. Hepatite viral fulminante ocorre na deficiência de *IL-18BP*.^(3,13)

REFERÊNCIAS

1. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Properties and Overview of Immune Responses. In: Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. Chapter 1, p. 1-11.
2. Bucciol G, Moens L, Bosch B, Bossuyt X, Casanova JL, Puel A, et al. Lessons learned from the study of human inborn errors of innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):507-27. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.013
3. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508-20. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z
4. Rosenzweig S, Holland SM. Macrophage defects. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 38, p. 840-68.
5. Taur PD, Gowri V, Pandrowala AA, Iyengar VV, Chougule A, Golwala Z, et al. Clinical and Molecular Findings in Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases: Experience from India. *Front Immunol.* 2021;12:631298. Published 2021 Feb 25. doi: 10.3389/fimmu.2021.631298
6. Duncann C, Hambleton S. Innate defects with isolated susceptibility to viral disease. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 41, p. 905-17.
7. Rezaei N, de Vries E, Gambineri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 1, p. 3-59.
8. Henrickson S. Susceptibility to papillomavirus. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 40, p. 885-903.
9. Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao JL, McDermott DH, Murphy PM. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure. *J Clin Immunol.* 2019;39(6):532-56. doi: 10.1007/s10875-019-00665-w
10. Abers M, Lionakis M. Chronic mucocutaneous candidiasis and invasive fungal infection susceptibility. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 44, p. 961-89.

11. Gobin K, Hintermeyer M, Boisson B, Chrabieh M, Ghandil P, Puel A, et al. IRAK4 Deficiency in a Patient with Recurrent Pneumococcal Infections: Case Report and Review of the Literature [published correction appears in Front Pediatr. 2018 Mar 02;6:42]. *Front Pediatr.* 2017;5:83. doi: 10.3389/fped.2017.00083
12. Boisson B, Zhang S, Casanova JL, Puel A. Inherited disorders of TLR, IL-1R, and NFkB immunity. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity*. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 39, p. 869–83.
13. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473–507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3



CAPÍTULO 9

Doenças autoinflamatórias

As doenças autoinflamatórias constituem um grupo heterogêneo de doenças causadas por desregulação do sistema imune inato. Clinicamente, manifestam-se com acometimento multissistêmico envolvendo especialmente a pele, o sistema osteoarticular, os olhos, o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal, podendo ou não estar associado à febre, na ausência de infecções e de autoimunidade.⁽¹⁾

Em algumas doenças do grupo, as manifestações clínicas podem ser desencadeadas por estresse, menstruação, infecção, vacinação e até mesmo pelo frio.⁽¹⁾

A maioria dessas doenças é de herança monogênica, mas recentemente algumas poligênicas bem conhecidas, como a doença de Behçet, a doença de Crohn, a síndrome de Schnitzler, a doença de Still do adulto e a artrite idiopática juvenil sistêmica, foram incluídas no grupo das doenças autoinflamatórias.^(2,3)

Apesar de serem mais frequentes na infância, também podem ter início na adolescência e na vida adulta.^(2,4)

O diagnóstico desse grupo de doenças requer alto nível de suspeição clínica. De forma geral, os exames laboratoriais realizados durante as crises evidenciam provas de atividade inflamatória elevadas (hemograma com leucocitose, neutrofilia, aumento de

VHS, PCR, ferritina e proteína sérica amiloide A), sendo essas normais entre as crises em alguns casos e persistentemente elevadas em outros. O diagnóstico definitivo requer sequenciamento genético.⁽⁵⁾

Neste capítulo serão abordadas as principais doenças autoinflamatórias monogênicas com foco nas manifestações clínicas, além da PFAPA (febre periódica, aftas orais, faringite e adenite cervical), doença poligênica relativamente frequente.

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS MONOGÊNICAS

Atualmente podem ser classificadas de acordo com o mecanismo imunológico envolvido ou de acordo com o fenótipo clínico, o que facilita o raciocínio e o direcionamento do diagnóstico. Dessa forma, considerando as principais manifestações clínicas envolvidas, elas podem ser divididas em:⁽⁶⁾

- Febre episódica/recorrente com ou sem *rash* cutâneo;
- Urticária neutrofílica;
- Exantema pustular e febre episódica;
- Vasculopatia e paniculite/lipodistrofia;
- Vasculopatia com ou sem vasculite e livedo;
- Granulomatose cutânea;
- Síndrome de ativação macrofágica;
- Outras.

GRUPO 1: DOENÇAS COM FEBRE EPISÓDICA/RECORRENTE COM OU SEM RASH CUTÂNEO

Neste grupo de doenças autoinflamatórias encontram-se a febre familiar do Mediterrâneo (FFM), a síndrome periódica associada ao receptor de TNF (fator de necrose tumoral; TRAPS) e a deficiência de mevalonato quinase (MKD), sendo a FFM a doença autoinflamatória monogênica mais comum da infância.⁽⁵⁾

A deficiência de mevalonato quinase apresenta dois espectros clínicos distintos de gravidade: síndrome de hiper-IgD (HIDS) e

acidúria mevalônica (AM).⁽⁶⁾ Durante os episódios de crise, pacientes com AM podem apresentar quadros graves de diarreia, dor abdominal e vômitos associados a febre e leucocitose, mimetizando quadro de sepse.⁽⁷⁾

O Quadro 1 resume as principais características das doenças deste grupo.

Quadro 1. Principais características da FFM, MKD e TRAPS

Doença	Início dos sintomas	Febre e frequência das crises	Manifestações clínicas associadas a febre	Outras características
FFM	<5 anos	Febre: 38,5-40°C, súbita Duração: 1-3 dias Frequência: variada, inclusive no próprio indivíduo	Dor abdominal, pleurite, dor testicular aguda, artrite (especialmente grandes articulações de membros inferiores), mialgia e lesão cutânea erisipela-símile	Dor abdominal: manifestação + comum associada a febre Lesão erisipela-símile: característica, mas presente em < 50% dos pacientes Amiloidose secundária: frequente, principalmente renal
MKD	<1 ano; <4 anos em 94%	Febre > 39°C Duração: 3-7 dias Frequência: 4-6 semanas	Adenomegalia cervical bilateral (em mais de 90% dos pacientes), lesões cutâneas (exantema maculopapular, púrpura), poliartralgia, poliartrite aguda, dor abdominal, vômito, diarreia, hepatoesplenomegalia, aftas ou úlceras orais	Crises deflagradas por infecções, estresse e vacinas são classicamente descritas. Manifestações clínicas graves mimetizando sepse podem ocorrer na AM. Amiloidose secundária: pode ocorrer.





			Atraso do desenvolvimento psicomotor, ataxia cerebelar progressiva, disartria, hipotonia muscular e catarata: podem ser observados na AM	IgD > 100 U/mL ou 10 mg/dL e níveis elevados de ácido mevalônico urinário sugerem o diagnóstico de MKD. Níveis elevados de IgD (geralmente < 10 mg/dL) podem ocorrer também em FFM, TRAPS e PFAPA.
TRAPS	3 e 10 anos. Pode ocorrer: 1-63 anos	Duração da febre: > 7 dias Frequência: semanas a meses	Dor abdominal (77% dos pacientes) geralmente importante e de início súbito, mialgia migratória acompanhada de placa eritematosa no local da dor, <i>rash</i> (eritema anular, serpiginoso, urticária) centrífugo, artralgia, artrite não erosiva, cefaleia, edema periorbitário, conjuntivite e meningite asséptica (raro)	Febre pode ser a única manifestação clínica em crianças pequenas. Amiloidose secundária: 14%-18% dos pacientes e parece estar relacionada com o genótipo e o tipo de mutação envolvida.

FFM: febre familiar do Mediterrâneo; Ig: imunoglobulina; AM: acidúria mevalônica; MKD: deficiência de mevalonato quinase; PFAPA: síndrome de febre periódica, aftas orais, faringite e adenite cervical; TRAPS: síndrome periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral.

Fonte: Di Donato G, et al. (2021).⁽⁵⁾ Goudouris ES (2021).⁽⁶⁾ Zhang S (2016).⁽⁷⁾ Goldbach-Mansky R, de Jesus AA (2019).⁽⁸⁾ de Jesus AA, et al. (2020).⁽⁹⁾ Ferguson PJ, et al. (2020).⁽¹⁰⁾

GRUPO 2: URTICÁRIA NEUTROFÍLICA

Este grupo de doenças caracteriza-se pela presença de lesões urticariformes, migratórias, não pruriginosas, que cursam com sensação de queimação ou ferroadada. Na análise histopatológica, observa-se infiltrado neutrofílico, diferentemente do que ocorre nos quadros alérgicos.⁽⁸⁾ São também conhecidas como síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS).

Quadro 2. Principais manifestações clínicas de FCAS, MWS e NOMID/CINCA

Doença	Manifestações clínicas mais comuns
FCAS	Sintomas induzidos pelo frio (início: geralmente 2 horas após exposição); febre baixa, com duração entre 12-48 horas, rash urticariforme, conjuntivite, cefaleia, náuseas, poliartralgia.
Síndrome de Muckle-Wells	Febre prolongada ou contínua, rash urticariforme, artralgia, conjuntivite, cefaleia, surdez neurosensorial (início na segunda/terceira década de vida), meningite asséptica.
NOMID/CINCA	Febre baixa e contínua, rash urticariforme de início neonatal, meningite asséptica crônica, papiledema, surdez neurosensorial, irritabilidade, cefaleia, aumento de patela, “bossa frontal” e deformidades articulares (supercrescimento ósseo), atraso cognitivo.

FCAS: síndrome inflamatória familiar associada ao frio; NOMID: do inglês, *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*; CINCA: do inglês, *chronic infantile neurological cutaneous and articular*.

Fonte: Goldbach-Mansky R, de Jesus AA (2019).⁽⁸⁾ de Jesus AA, et al. (2020).⁽⁹⁾

O início dos sintomas costuma ser precoce, e a gravidade, assim como as manifestações clínicas associadas, varia de acordo com a doença. O Quadro 2 ilustra as principais manifestações clínicas de cada uma delas.⁽⁸⁾

GRUPO 3: EXANTEMA PUSTULAR E FEBRE EPISÓDICA

Além das manifestações cutâneas e febre episódica, as doenças deste grupo podem associar-se a osteomielite (DIRA – deficiência do antagonista do receptor de IL-1 e síndrome de Majeed) e artrite piogênica (PAPA – artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne) estéreis, doença inflamatória intestinal (ex.: deficiência de IL-10 ou receptor de IL-10) ou manifestações clínicas que simulam doença de Behçet (HA-20 – haploinsuficiência de A20) ou psoríase (ex.: DITRA – deficiência do antagonista do receptor de IL-36; CAMP – *caspase activation and recruitment domains (CARD)14-mediated psoriasis*).⁽¹⁰⁾

Pacientes com DIRA apresentam lesões pustulares, geralmente em uma base eritematosa, de início na primeira semana de vida. O quadro pode ser leve e transitório ou disseminado.⁽¹¹⁾ Onicomadese (descolamento da lâmina ungueal), fenômeno de Koebner

e patergia são frequentemente observados. Acometimento ósseo também costuma ocorrer precocemente e pode se manifestar com edema localizado ou dor/desconforto, especialmente com a movimentação. O exame radiológico evidencia osteomielite multifocal com periostite importante (podendo ocorrer mesmo na ausência de manifestações clínicas), e as provas de atividade inflamatória são elevadas. Febre, hepatoesplenomegalia e *failure to thrive* também podem estar presentes.⁽¹⁰⁾

A síndrome de Majeed é caracterizada pela tríade de osteomielite (asséptica) crônica multifocal recorrente, anemia diseritropoiética congênita e dermatose neutrofílica, entretanto menos de 10% dos pacientes apresentam a tríade completa. Apesar de o início dos sintomas geralmente ocorrer antes dos 2 anos de idade, recentemente vem sendo descrito que em alguns pacientes o quadro pode se iniciar mais tardiamente.⁽¹⁰⁾ Os pacientes costumam apresentar dor óssea recorrente, com períodos de exacerbações, que são geralmente acompanhados de febre. A dor costuma ser pior à noite e pode estar associada a edema e calor na topografia do osso acometido. A epífise dos ossos longos é acometida com maior frequência, o que pode mimetizar um quadro de artrite devido ao edema periarticular. Exames de imagem evidenciam lesões líticas com halo de esclerose.⁽¹²⁾ A anemia caracteriza-se por ser hipocrômica e microcítica, podendo ser assintomática, leve ou grave, com necessidade de transfusões. O aspirado de medula óssea confirma o diagnóstico de anemia diseritropoiética.⁽¹²⁾ Hepatoesplenomegalia e atraso de crescimento também são descritos na maioria dos casos. As provas de atividade inflamatória encontram-se elevadas nesses pacientes.⁽¹⁰⁾

A síndrome PAPA é uma doença autossômica dominante caracterizada por artrite piogênica estéril, pioderma gangrenoso e acne.⁽¹³⁾ A manifestação articular costuma ter início precoce, podendo ser mono ou oligoarticular, caracterizando-se por episódios recorrentes de artrite, geralmente afebris, que acarretam destruição articular, anquilose e micrognatia.⁽¹⁰⁾ Tais episódios costumam diminuir em relação à gravidade e à frequência na adolescência, quando as manifestações cutâneas se tornam predominantes.⁽¹⁰⁾ Pseudoabscessos também podem fazer parte das manifestações clínicas e são de-

correntes do comprometimento da região periarticular, incluindo pele, músculo e tecido subcutâneo.⁽¹³⁾ A patergia é comum nesses pacientes, podendo ser observada a formação de pústulas e abscessos estéreis após vacinação ou pequenos traumas.⁽¹³⁾

A deficiência de IL-10 e do receptor de IL-10 (IL-10R) é caracterizada pela tríade de colite granulomatosa, doença perianal (abscessos, fístulas) e foliculite (artrite também pode estar presente). A maioria dos pacientes apresenta-se com doença inflamatória intestinal resistente ao tratamento convencional e com início nos primeiros meses de vida.⁽¹⁴⁾ Pacientes com diarreia recorrente/persistente ou doença inflamatória intestinal de início precoce e/ou resistente aos tratamentos usuais sempre devem ser encaminhados ao imunologista. Além das doenças autoinflamatórias (ex.: deficiência de mevalonato quinase e deficiência de IL-10 ou IL-10R), outros erros inatos da imunidade também podem cursar com tais manifestações clínicas, sendo o diagnóstico precoce fundamental para o manejo terapêutico.^(15,16)

A haploinsuficiência de A20 é uma doença autossômica dominante caracterizada por episódios recorrentes de úlceras orais, genitais e em trato gastrointestinal geralmente com início antes dos 10 anos de idade. As lesões são dolorosas, com recorrência mensal, podendo permanecer por semanas ou meses e ser acompanhadas ou não de febre. As provas de atividade inflamatória encontram-se elevadas durante as crises.⁽¹⁰⁾ Outros sintomas acometendo articulações (artrite ou artralgia), pele (pseudofoliculite, eritema nodoso), olhos (uveíte anterior, úlceras conjuntivais e epiesclerite), sistema cardiovascular (pericardite) e sistema nervoso (vasculite) podem estar presentes.⁽¹⁷⁾ Autoimunidade também vem sendo descrita em alguns pacientes com HA-20, incluindo tireoidite, púrpura trombocitopênica imune e lúpus eritematoso sistêmico.⁽¹⁰⁾

A DITRA manifesta-se com início precoce de psoríase pustular generalizada (episódios recorrentes de *rash* eritematoso e pustular difuso, associado a placas) acompanhada de febre, mal-estar e aumento das provas de atividade inflamatória.⁽¹⁸⁾ Pacientes com formas graves de psoríase, especialmente de início precoce e associadas a manifestações sistêmicas, devem ser encaminhados ao imunologista para investigação de doenças autoinflamatórias.⁽¹⁸⁾

GRUPO 4: VASCULOPATIA E PANICULITE/LIPODISTROFIA

A síndrome autoinflamatória associada ao proteassoma (PRAAS) e a dermatose neutrofilica atípica crônica com lipodistrofia e temperatura elevada (CANDLE) são doenças autossômicas recessivas que abrangem fenótipos que estão associados a disfunção proteossômica e indução de interferon (IFN) tipo I e fazem parte do grupo de doenças chamadas de interferonopatias.^(19,20)

A maioria dos pacientes apresenta, no período perinatal, febre, citopenia, exames de atividade inflamatória aguda elevados e lipodistrofia progressiva induzida por paniculite recorrente e grave principalmente nas áreas das lesões cutâneas.⁽²¹⁾ Os achados cutâneos incluem espessamento esclerodérmico progressivo, com hiperpigmentação e hipertricose sobrejacentes, acometendo inicialmente a parte interna das coxas, mas que pode progredir para o resto do corpo.⁽²²⁾ As lesões cutâneas são anulares, eritematosas e violáceas, e têm duração de alguns dias ou semanas e presença de púrpura residual.⁽²⁰⁾ A presença de miosite e artrite não erosiva pode resultar em contraturas, que ocorrem principalmente em cotovelos, dedos, mãos e pés. Outras características proeminentes incluem calcificações dos gânglios da base, eritema e edema periorbital persistente, edema dos dedos, mãos ou pés, hepatomegalia e esplenomegalia, linfadenopatia com anemia e déficit de crescimento. Os níveis de transaminases hepáticas podem estar moderadamente elevados, assim como o nível sérico de creatina quinase e/ou aldolase devido a miosite.⁽²³⁾ Síndrome metabólica precoce, com hipertensão sistêmica, resistência insulínica, esteatose hepática e dislipidemia, ocorre em 40%-80% dos pacientes.⁽²⁴⁾ Pacientes com CANDLE apresentam maior risco de desenvolver hipertensão pulmonar primária.⁽²⁵⁾

Os diagnósticos diferenciais principais desse grupo de pacientes incluem ORAS (síndrome autoinflamatória relacionada à OTULIN/otulipenia), síndrome de Sweet, eritema nodoso, dermatomiosite juvenil, CAPS, doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID), síndromes de lipodistrofia familiar e doença infecciosa.^(26,27)

GRUPO 5: VASCULOPATIA COM OU SEM VASCULITE E LIVEDO

As interferonopatias são doenças genéticas raras que apresentam seus fenótipos em resposta à ativação da via do IFN tipo I, caracterizadas por autoinflamação e autoimunidade. Neste grupo, as doenças decorrentes da ativação do IFN tipo I são: SAVI (gene estimulador de IFN [STING] associado a vasculopatia com início na infância), SPENCD (espondiloencondrodisplasia com desregulação imune) e AGS (síndrome de Aicardi-Goutières). A deficiência de adenosina desaminase 2 (DADA2) é responsiva à inibição de TNF.⁽⁸⁾

Geralmente, este grupo de doenças se apresenta com inflamação sistêmica, vasculite e vasculopatia de gravidade variável e habitualmente de início precoce.⁽⁸⁾ Algumas exibem sintomas que simulam infecção congênita, com trombocitopenia, hepatoesplenomegalia e anormalidades das enzimas hepáticas e calcificações intracranianas como AGS causada por mutações em TREX1.⁽²⁸⁾ Manifestações neurológicas (paraparesia espástica, calcificação dos gânglios da base e atraso no desenvolvimento) e autoimunidade (citopenias autoimunes, lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite autoimune) estão presentes.⁽²⁹⁾ Manifestações hematológicas como hipogamaglobulinemia, aplasia eritrocitária pura, trombocitopenia imune e neutropenia são observadas em DADA2.⁽³⁰⁾

No Quadro 3 estão descritas as manifestações clínicas mais relacionadas a este grupo.

GRUPO 6: DERMATITE GRANULOMATOSA

A dermatite granulomatosa é uma das manifestações da síndrome de Blau familiar e da sarcoidose, ambas caracterizadas histologicamente por granulomas não caseosos e consideradas doenças diferentes com características clínicas e epidemiológicas particulares. A síndrome de Blau e a sarcoidose de início precoce (SIP) ocorrem associadas a mutações por ganho de função do gene *CARD15* (NOD2), sendo a síndrome de Blau uma doença autoinflamatória monogênica com a maioria das mutações ocorrendo no domínio NOD/NACHT. Já na sarcoidose sistêmica, numerosos genes foram identificados, e acredita-se que a doença resulte de uma exposição ambiental em

Quadro 3. Vasculopatia com ou sem vasculite e livedo

	SAVI	AGS	SPENCD	DADA2
Idade de início	Infância precoce	Neonatal tardio: SMS	Infância	Infância precoce
Pele	Úlceras predominantes em áreas expostas ao frio (bochechas, nariz, dedos das mãos e dos pés).	Livedo reticular, paniculite, lipodistrofia e erupções necróticas na bochecha.	Livedo reticular, vasculite digital com alterações esclerodermatosas ou acrocianóticas em mãos e pés.	Livedo reticular/racemoso, lesões purpúricas e lesões isquêmicas e necróticas.
SNC	Sem desmielinização significativa.	Encefalomielite subaguda, desmielinização, paraplegia espástica.	Tetraparesia espástica progressiva e calcificações intracranianas.	Acidentes vasculares cerebrais.
Autoimunidade/ alteração imunológica	Poliartrite com anticorpos antinucleares e fator reumatoide positivos. Linfopenia. Hipergamaglobulinemia.	Trombocitopenia, hipotireoidismo e DM I são pouco comuns.	Trombocitopenia e anemia hemolítica autoimunes, tireoidite. Pode ocorrer deficiência humoral e celular leve.	Citopenias linfopenia variável e hipogamaglobulinemia.
Outras manifestações	Doença pulmonar intersticial progressiva.	Síndrome de Singleton-Merten (SMS): anormalidades dos vasos sanguíneos, dentes e osso.	Displasia óssea com lesões metafisárias e vertebrais. Baixa estatura. Infecções pulmonares com fibrose intersticial.	Febre recorrente, hepatoesplenomegalia, manifestações oftalmológicas e mialgia.

DM1: *diabetes mellitus* tipo 1; SNC: sistema nervoso central; SAVI: gene estimulador de IFN (STING) associado a vasculopatia com início na infância; AGS: síndrome de Aicardi-Goutières; SMS: síndrome de Singleton-Merten; SPENCD: espondilocondrodysplasia com desregulação imune; DADA2: deficiência de adenosina deaminase 2.

Fonte: Goudouris ES (2021).⁽⁶⁾ Goldbach-Mansky R, de Jesus AA (2019).⁽⁸⁾ Jéru I, *et al.* (2019).⁽²⁶⁾ Frémond ML, Crow YJ (2020).⁽³¹⁾

um hospedeiro geneticamente suscetível, com envolvimento pulmonar na maioria das vezes e afetando adolescentes e adultos.^(32,33)

O início ocorre, geralmente, antes dos 4 anos de idade, acometendo crianças de ambos os sexos, sem preferência étnica, sendo as manifestações cutâneas geralmente o primeiro sintoma da doença.⁽³³⁾

Clinicamente é caracterizada por sinovite poliarticular, uveíte anterior recorrente e exantema maculopapular ictiosiforme ou múltiplos nódulos subcutâneos, com apresentação simétrica localizada principalmente no tronco e extremidades. Além da uveíte, podem ocorrer outras manifestações oculares como catarata e glaucoma. Os granulomas são não caseosos. As lesões papulares são pequenas e de coloração variável, do amarelo ao acastanhado, podendo se agrupar. A erupção cutânea ocorre de forma intermitente e pode se resolver espontaneamente, deixando cicatriz. Também pode ocorrer paniculite semelhante a eritema nodoso e vasculite leucocitoclástica. Em ambas as formas da doença pode ocorrer acometimento sistêmico, incluindo pulmonar e cardíaco.⁽³³⁾

GRUPO 7: SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma forma secundária de linfo-histiocitose hemofagocítica que ocorre, por exemplo, como complicação de doenças autoinflamatórias e reumatológicas.⁽³⁴⁾ É caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica excessiva e grave, potencialmente fatal, desencadeada pela ativação e proliferação inapropriada de linfócitos T e macrófagos, hemofagocitose e produção excessiva de citocinas.⁽³⁵⁾

A SAM caracteriza-se clinicamente por febre elevada persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, disfunção hepática, coagulopatia, exantema e, ainda, encefalopatia. O quadro clínico é semelhante a um quadro de sepse, o que pode ser explicado pela elevada quantidade de citocinas pró-inflamatórias em circulação. As alterações laboratoriais típicas incluem pancitopenia, hipofibrinogenemia, alterações da coagulação, níveis elevados de ferritina, enzimas hepáticas, LDH e triglicerídeos.^(36,37)

Em termos histopatológicos, é típico encontrar macrófagos bem diferenciados com atividade hemofagocítica, isto é, fagocitose de células sanguíneas (sejam elas eritrócitos, leucócitos ou plaquetas), no aspirado de medula óssea. A hemofagocitose nem sempre se encontra presente nas fases iniciais da doença.^(36,37)

Por ser um quadro inespecífico, com grande variabilidade interindividual, pode se confundir com outras doenças que se manifes-

tam com um quadro febril arrastado, como infecções e neoplasias, levando a um atraso do diagnóstico, com agravamento do estado clínico e potencial morbidade e mortalidade associadas.^(36,37)

Atualmente são descritos diferentes fenótipos clínicos associados a mutações acarretando ganho de função em genes relacionados ao inflamassoma NLRC4, as *síndromes autoinflamatórias associadas ao NLRC4*. Uma vez ativado, esse inflamassoma é capaz de ativar a caspase-1, que, por sua vez, ativa IL-1 β e IL-18. Dessa forma, tais mutações estão relacionadas ao aumento dessas citocinas pró-inflamatórias.⁽³⁸⁾

O fenótipo mais grave dessas síndromes é conhecido como NLRC-4/SAM, no qual os pacientes apresentam episódios recorrentes de inflamação sistêmica e febre, enterocolite de início precoce (podendo ser leve ou grave) e maior predisposição para a síndrome de ativação macrófágica (SAM).⁽⁹⁾

Por outro lado, pacientes com o espectro mais brando da doença, conhecido como FCAS4 (síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio 4), apresentam manifestações clínicas semelhantes às da síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS), sendo descritos urticária induzida pelo frio, artrite e eritema nodoso.⁽⁹⁾

A análise histopatológica das lesões cutâneas desses pacientes evidencia infiltrado linfo-histiocitário, ao contrário do predomínio de neutrófilos observado em outras doenças do grupo, incluindo as interferonopatias.⁽⁹⁾

DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS POLIGÊNICAS

Além da PFAPA, algumas doenças poligênicas bem conhecidas, como doença de Behçet, doença de Crohn, síndrome de Schnitzler, doença de Still do adulto e artrite idiopática juvenil sistêmica, foram recentemente incluídas no grupo das doenças autoinflamatórias.^(2,3) Conforme previamente mencionado, neste capítulo abordaremos a PFAPA, considerando sua frequência e a importância do diagnóstico, especialmente em crianças e adolescentes.

A síndrome de PFAPA é uma doença autoinflamatória poligênica que geralmente se inicia entre 2 e 5 anos de idade, sendo a causa

mais comum de febre periódica na infância. Apesar da evolução benigna e da resolução espontânea na maioria dos casos, ela acarreta comprometimento importante na qualidade de vida dos pacientes e familiares.⁽³⁹⁾ É caracterizada por episódios recorrentes de febre (alta, podendo ser acompanhada de calafrios) com duração entre três e seis dias, faringoamigdalite, aftas e linfadenite cervical, geralmente bilateral e dolorosa.⁽³⁹⁾ Esses episódios geralmente ocorrem em intervalos entre três e quatro semanas, podendo haver pródromos de anorexia e mal-estar, com completa resolução dos sintomas entre as crises. Intervalos mais prolongados podem ser observados com o passar do tempo.⁽⁴⁰⁾ A estomatite aftosa costuma ser observada em 40%–70% dos pacientes, iniciando-se alguns dias antes da febre, geralmente caracterizada por pequenas lesões autolimitadas na gengiva labial.⁽⁴⁰⁾

De acordo com a classificação proposta pelo Eurofever/Printo, deve-se considerar PFAPA na presença de sete dos seguintes oito critérios: periodicidade dos episódios, duração entre três e seis dias, faringoamigdalite, linfadenite cervical e ausência de diarreia, dor torácica, exantema e artrite.⁽³²⁾

Os principais diagnósticos diferenciais são amigdalite estreptocócica, infecções virais, neutropenia cíclica e algumas doenças autoinflamatórias como FFM e síndrome de hiper-IgD (deficiência de mevalonato quinase).⁽⁴¹⁾

Diante de um paciente com suspeita de PFAPA, devem-se solicitar hemograma, PCR, VHS e cultura de *swab* de orofaringe durante a crise. Leucocitose, aumento das proteínas de fase aguda e cultura de orofaringe negativa corroboram o diagnóstico de PFAPA.⁽³⁹⁾ Vale ressaltar que pacientes com neutropenia deverão seguir a investigação de neutropenia cíclica por meio de hemogramas seriados.

O tratamento das crises consiste no uso de prednisona ou prednisolona em dose única de 1 mg/kg, podendo essa mesma dose ser repetida 12 horas após. A boa resposta ao corticoide corrobora o diagnóstico de PFAPA.⁽³⁹⁾ O uso de colchicina de forma profilática é indicado em alguns pacientes, dependendo da frequência das crises e do comprometimento da qualidade de vida.⁽³⁹⁾

REFERÊNCIAS

1. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020;109:102421.
2. Borges T, Barbosa A, Silva S. Adult-onset systemic autoinflammatory disorders: a clinical approach. *Reumatismo.* 2020;71(4):177-88.
3. Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, Rebollo-Polo M, Hernández JC, Navarro OM. Autoinflammatory diseases in childhood, part 2: polygenic syndromes. *Pediatr Radiol.* 2020;50(3):431-44.
4. Staels F, Collignon T, Betrains A, Gerbaux M, Willemsen M, Humblet-Baron S, et al. Monogenic Adult-Onset Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:753978.
5. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic Autoinflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6360.
6. Goudouris ES. Immunodeficiencies: non-infectious manifestations. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97 Suppl 1:S24-33.
7. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):30.
8. Goldbach-Mansky R, de Jesus AA. Classification of Genetically Defined Autoinflammatory Diseases. In: Hashles PJ, Laxer RM, Simon A (Eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Cham: Springer; 2019. p. 167-201.
9. de Jesus AA, Ferguson PJ, Goldbach-Mansky R. IL-1 mediated autoinflammatory diseases – the “classic” hereditary recurrent fever syndromes and the inflammasomopathies. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm’s Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 28, p. 643-84.
10. Ferguson PJ, de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory diseases affecting bone and joints, and autoinflammatory interferonopathies. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm’s Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 29, p. 685-720.
11. Carneiro-Sampaio M, de Jesus AA, Bando SY, Moreira-Filho CA. Inborn Errors of Immunity with Fetal or Perinatal Clinical Manifestations. *Front Pediatr.* 2022;10:891343.
12. Ferguson PJ, El-Shanti H. Majeed Syndrome: A Review of the Clinical, Genetic and Immunologic Features. *Biomolecules.* 2021;11(3):367.
13. Punaro mg, Wise CA. Pyogenic arthritis pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) syndrome. In: Hashles PJ, Laxer RM, Simon A (Eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Cham: Springer; 2019. Chapter 22, p. 405-16.
14. Sharifinejad N, Zaki-Dizaji M, Sepahvandi R, Fayyaz F, dos Santos Vilela MM, ElGhazali G, et al. The clinical, molecular, and therapeutic features of patients with IL10/IL10R deficiency: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2022;208(3):281-91.
15. Kelsen JR, Sullivan KE. Inflammatory Bowel Disease in Primary Immunodeficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(8):57.
16. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach with a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):820-42.

17. Yu MP, Xu XS, Zhou Q, Deutch N, Lu MP. Haploinsufficiency of A20 (HA20): updates on the genetics, phenotype, pathogenesis, and treatment. *World J Pediatr.* 2020;16(6):575-84.
18. Broderick L. Autoinflammatory diseases predominantly affecting the skin. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 31, p. 737-49.
19. de Jesus AA, Hou Y, Brooks S, Malle L, Biancotto A, Huang Y, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1669-82.
20. Oliveira Filho JB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 24, p. 573-89.
21. Ebstein F, Poli Harlowe MC, Studencka-Turski M, Krüger E. Contribution of the Unfolded Protein Response (UPR) to the Pathogenesis of Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes (PRAAS). *Front Immunol.* 2019;10:2756.
22. Molho-Pessach V, Ramot Y, Camille F, Doviner V, Babay S, Luis SJ, et al. H syndrome: the first 79 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):80-8.
23. Eleftheriou D, Torrelo A, Brogan PA. Genetic Interferonopathies. In: Hashles PJ, Laxer RM, Simon A (Eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Cham: Springer; 2019. Chapter 24, p. 433-54.
24. de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, Pillet P, Parentelli AS, Montealegre Sanchez GA, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1939-43.e8.
25. Buchbinder D, Montealegre Sanchez GA, Goldbach-Mansky R, Brunner H, Shulman AI. Rash, Fever, and Pulmonary Hypertension in a 6-Year-Old Female. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(5):785-90.
26. Jéru I, Canna SW, Hanson EP. Other Rare Monogenic Autoinflammatory Diseases. In: Hashles PJ, Laxer RM, Simon A (Eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Cham: Springer; 2019. Chapter 29, p. 515-38.
27. McDermott A, Jacks J, Kessler M, Emanuel PD, Gao L. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol.* 2015;54(2):121-9.
28. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GMA, Gornall HL, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(2):296-312.
29. Rezaei N, de Vries E, Gambineri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 1, p. 3-59.
30. Squire JD, Leiding JW. Primary immune deficiency diseases with prominent autoimmunity. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 27, p. 633-42.
31. Frémond ML, Crow YJ. Mendelian disorders of immunity related to an upregulation of type I interferon. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity.* 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 32, p. 751-72.

32. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025–32.
33. Kaufman KP, Becker ML. Distinguishing Blau Syndrome from Systemic Sarcoidosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(2):10.
34. Lehmborg K, Pink I, Eulenburg C, Beutel K, Maul-Pavicic A, Janka G. Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr.* 2013;162(6):1245–51.
35. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol.* 2018;10:117–28.
36. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):5.
37. Dávila-Seijo P, Hernández-Martín A, Torrello A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clin Dermatol.* 2014;32(4):488–501.
38. Romberg N, Vogel TP, Canna SW. NLRC4 inflammasomopathies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(6):398–404.
39. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, et al. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):31.
40. Terreri MTRA, Bernardo WM, Len CA, da Silva CAA, de Magalhães CMR, Sacchetti SB, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016;56(1):52–7.
41. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1125–9.

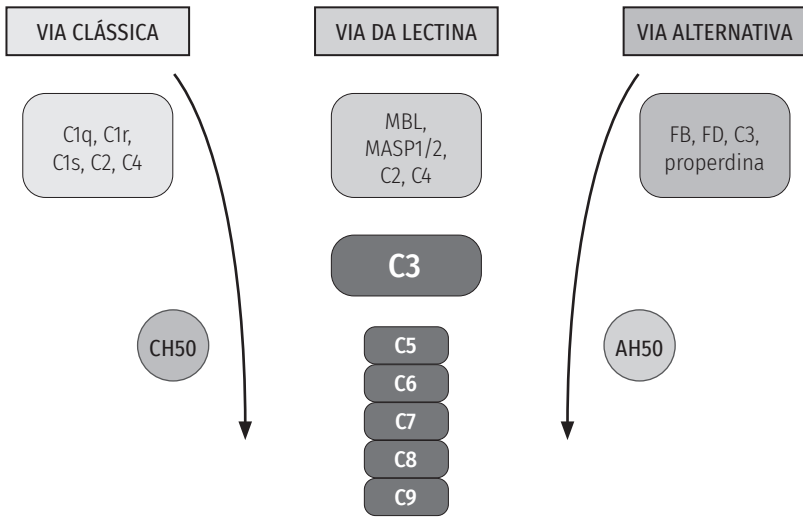
Deficiências do sistema complemento

O sistema do complemento faz parte da imunidade inata e tem como principal função a defesa contra agentes infecciosos, promovendo a opsonização e induzindo a resposta humoral específica, além de estimular a resposta inflamatória e participar do *clearance* de imunocomplexos e células apoptóticas.

É composto por aproximadamente 30 proteínas e moléculas reguladoras distribuídas em três vias de ativação – clássica, alternativa e via da lectina –, que atuam em C3 e ativam os componentes terminais (C5 a C9), formando o chamado complexo de ataque à membrana (Figura 1).⁽¹⁾

Os defeitos do complemento cursam com infecções pulmonares, sinusites, sepsis e meningites de início em qualquer faixa etária. Além disso, há manifestações de autoimunidade.⁽¹⁾

Os defeitos nos componentes iniciais da via clássica (C1q, C1r, C1s, C2 e C4) são caracterizados por infecções repetidas por bactérias encapsuladas e síndrome lúpus-símile ou lúpus discoide, com CH50 muito baixo e AP50 normal. Um fenótipo de síndrome de Ehlers-Danlos (defeito de C1s) e outras manifestações de autoimunidade são descritos (dermatomiosite, esclerodermia, vasculites e glomerulonefrite membranoproliferativa).⁽¹⁻³⁾



Adaptada de: Frank MM, Sullivan KE (2020).⁽¹⁾

Figura 1. Sistema do complemento e avaliação de atividade hemolítica (CH50 e AH50)

A deficiência de C3 também aumenta o risco de infecções por bactérias encapsuladas, assim como de glomerulonefrite.⁽¹⁻³⁾

Os defeitos dos componentes terminais, de C5 a C9, causam infecções repetidas por bactérias do gênero *Neisseria*, com atividade hemolítica de CH50 e AP50 (=AH50) ausente.⁽¹⁻³⁾

Os defeitos da via alternativa, fator D e properdina, também predisõem a infecções por *Neisseria* spp., com CH50 normal e AP50 muito baixo.⁽¹⁻³⁾

Infecções bacterianas piogênicas são comuns nos defeitos da via da lectina, principalmente deficiência de ficolina 3 e MASP2, assim como no defeito do fator B da via alternativa.⁽¹⁻³⁾

Os defeitos nos fatores I e H produzem ativação espontânea da via alternativa, com consumo de C3, com dois fenótipos possíveis: infecções disseminadas por *Neisseria* spp. e síndrome hemolítico-urêmica atípica.⁽¹⁻³⁾

Outros defeitos do complemento que cursam com síndrome hemolítico-urêmica atípica são: mutações com ganho de função de C3 e de fator B, deficiência de trombomodulina e deficiência de CD46.⁽¹⁻³⁾

As mutações em SERPING1 produzem defeito do inibidor de C1 esterase com angioedema hereditário (AEH), que também pode ser causado por muitos outros defeitos genéticos não classificados como erro inato da imunidade.⁽¹⁻³⁾ O AEH cursa com edema recorrente de tecidos subcutâneo e submucoso, sem urticária. O edema ocorre principalmente em extremidades, trato digestório (mimetizando quadro de abdome agudo cirúrgico) e vias aéreas superiores (com risco de asfixia pelo edema de laringe), não deixa cacifo e costuma se desenvolver em um a dois dias e se resolver em mais dois a três dias. Costuma ser confundido com angioedema alérgico, mas não há qualquer resposta a anti-histamínicos ou corticosteroides. Os primeiros sintomas costumam ocorrer antes da adolescência.⁽⁴⁾

A deficiência de CD55 produz a doença de CHAPLE, com enteropatia perdedora de proteínas e fenômenos trombóticos.^(2,3)

A deficiência do inibidor do complexo de ataque à membrana (CD59) causa anemia hemolítica e polineuropatia.^(2,3)

REFERÊNCIAS

1. Frank MM, Sullivan KE. Complement deficiencies. In: Sullivan Ke, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity*. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 42, p. 919-47.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
3. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-20. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z
4. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):151-69.

Falência da medula óssea

Doenças monogênicas que afetam primariamente a medula óssea (MO) estão listadas nesse capítulo. Sua característica principal é a falha das células-tronco e/ou progenitoras em manter a produção de sangue adequada, com citopenias e hipocelularidade da MO. Ocorre baixo crescimento celular, assim como senescência precoce das células, com maior predisposição para o desenvolvimento de malignidades hematológicas. São síndromes de falência medular hereditárias clássicas, a anemia de Fanconi, a disceratose congênita, a anemia de Blackfan-Diamond e a síndrome de Shwachman-Diamond.⁽¹⁾

Algumas características sugerem o diagnóstico de uma síndrome de falência medular hereditária e estão listadas no Quadro 1.

Fazem parte desse capítulo: anemia de Fanconi, disceratose congênita, síndromes de falência da MO (mielodisplasia) e outras, como a síndrome de *Coats plus*.^(2,3)

Outros defeitos listados em outras tabelas da classificação podem cursar com falência da MO e predisposição para mielodisplasia, tal como a deficiência de GATA2 (ver Capítulo 7).⁽⁴⁾

A anemia de Fanconi é causada por defeitos em múltiplos genes, a maioria de herança autossômica recessiva (AR). Apenas o defeito de *FANCB* é de herança ligada ao X recessiva. Linfócitos T e B podem

Quadro 1. Características clínicas que sugerem o diagnóstico de uma síndrome de falência medular hereditária

Citopenias crônicas ou muito duradouras
Síndrome mielodisplásica em crianças e adultos jovens
Anomalias citogenéticas características (cromossomo 7)
Associação com malformações (esqueléticas, geniturinárias, cerebrais/cerebelares)
Baixa estatura importante ou dismorfismos
Anormalidades mucocutâneas (leucoplaquia oral, distrofia ungueal, hipopigmentação, manchas café com leite)
Comorbidades características (fibrose pulmonar, endocrinopatias, linfedema, insuficiência adrenal)
Imunodeficiência sem explicação (monocitopenia, deficiências de células B, T e/ou NK)
Complicações não usuais de quimioterapia ou radiação (mucosite grave, dificuldade em recuperar contagens de células sanguíneas)
História familiar de: citopenias, anemia aplástica, síndrome mielodisplásica, malformações congênitas, fibrose pulmonar, cirrose, linfedema, disfunção cerebelar, câncer em muitos familiares e/ou precoces e/ou múltiplos, o mesmo tipo de câncer em vários familiares.

NK: *natural killer*.

Fonte: Babushok DV, et al. (2020).⁽¹⁾

estar em número normal ou reduzido. Outras manifestações incluem maior risco de quebra cromossômica e malformações do sistema nervoso central, cardíacas, urogenitais, esqueléticas (principalmente ausência do rádio e/ou polegar), gastrointestinais e cutâneas.^(2,3)

A disceratose congênita também é causada por mutações em diversos genes, algumas de herança autossômica dominante (AD), outras de herança AR e uma de herança ligada ao X. Caracterizam-se por distrofia ungueal, leucoplaquia oral, perda dental, pigmentação cutânea reticular, atraso do desenvolvimento, microcefalia, hipoplasia cerebelar, fibrose pulmonar e hepática, estreitamento de esôfago, cabelos precocemente grisalhos, hiperidrose, além da falência de MO, com linfócitos T e B normais ou reduzidos e diminuição dos telômeros.⁽¹⁻³⁾

As síndromes de falência medular 1, 2 e 5 se caracterizam, respectivamente, por surdez congênita, microcefalia e hipoplasia eritroide com deficiência de células B.^(2,3)

As mutações com ganho de função em SAMD9 de herança AD cursam com síndrome mielodisplásica com cromossomo 7 aberrante, malformações de gônadas, falência adrenal, prejuízo do crescimento intrauterino, asplenia, enteropatia e infecções recorrentes, a síndrome MIRAGE de aparecimento na infância (*myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, enteropathy*).⁽¹⁻³⁾

Por outro lado, as mutações de SAMD9L com ganho de função e herança AD causam a síndrome de ataxia e pancitopenia, com mielodisplasia.⁽¹⁻³⁾

A síndrome de *Coats plus* cursa com prejuízo do crescimento intrauterino, envelhecimento precoce, ectasia de vasos intestinais com sangramento, calcificações intracranianas, pancitopenia e telômeros anormais.^(2,3)

REFERÊNCIAS

1. Babushok DV, Hsu AP, Dokal I. Bone marrow failure syndromes. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity*. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 16, p. 411-41.
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-20. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3

Fenocópias

Fenocópias são doenças causadas por mutações somáticas (não hereditárias) ou por autoanticorpos que mimetizam diferentes erros inatos da imunidade conhecidos. Em geral, apresentam-se mais tardiamente.⁽¹⁾

FENOCÓPIAS ASSOCIADAS A AUTOANTICORPOS

A candidíase mucocutânea crônica acomete unhas, pele, cavidade oral e mucosa genital, e pode estar associada a endocrinopatias e ser decorrente de anticorpos neutralizantes contra IL-17A, IL-17F e /ou IL-22. Esses autoanticorpos também podem ser encontrados em pacientes com APECED.⁽¹⁻³⁾

Suscetibilidade a infecções por micobactérias de início na idade adulta foi descrita em associação com anticorpos anti-IFN γ . Esses pacientes também podem apresentar infecções fúngicas (histoplasmose, criptococose), por *Salmonella* spp. e pelo vírus varicela-zóster, além de defeito combinado de células T e B.⁽¹⁻³⁾

Os anticorpos anti-IL-6 podem causar infecções cutâneas recorrentes e/ou graves, principalmente por *Staphylococcus aureus* e também por *Escherichia coli* e *Streptococcus intermedius*, sem aumento de PCR.⁽¹⁻³⁾

Proteinose alveolar e infecções por hemófilos, estafilococos, *Pseudomonas* spp., *Cryptococcus* spp. e *Nocardia* spp. (não necessariamente pulmonares) foram relacionadas à presença de anticorpos

neutralizantes anti-GM-CSF, mais frequentemente em homens, na terceira e quarta décadas de vida, possivelmente associadas ao hábito de fumar. Os alvéolos pulmonares se encontram preenchidos por material granular, eosinofílico, *periodic acid-Schiff* (PAS) positivo.⁽¹⁻³⁾

A síndrome hemolítico-urêmica atípica, por ativação espontânea da via alternativa do sistema do complemento, foi descrita em associação com anticorpos antifator H.^(2,3)

Os anticorpos anti-inibidores de C1 esterase causam angioedema recorrente sem urticária, semelhante ao angioedema hereditário, mas de aparecimento mais tardio e denominado angioedema adquirido por deficiência do inibidor de C1.⁽¹⁻³⁾

A síndrome de Good, com timoma e hipogamaglobulinemia, decorre da presença de autoanticorpos contra diversas citocinas, principalmente IFN α , IFN β , IL-1 α , IL-12 e IL-17A. Há suscetibilidade a infecções bacterianas, virais e fúngicas. A maioria dos pacientes tem redução de células B circulantes e alterações da função de células T. Autoanticorpos antirreceptores de acetilcolina são comuns, produzindo quadro de *miastenia gravis*.⁽¹⁻³⁾

Mais recentemente, anticorpos contra IFN do tipo I (IFN α e ω) foram descritos em aproximadamente 12% dos pacientes com infecção grave/fatal pelo SARS-CoV-2.^(4,5)

FENOCÓPIAS CAUSADAS POR MUTAÇÕES SOMÁTICAS

As mutações com ganho de função em *KRAS* e *NRAS* causam um quadro semelhante ao da síndrome de linfoproliferação com autoimunidade (ALPS), com linfadenomegalias, esplenomegalia e citopenias autoimunes, neutrofilia e monocitose, denominada RALD (*RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease*). Aumento de células T duplo negativas e de vitamina B12 nem sempre é identificado, em contraste com ALPS. Achados em medula óssea e sangue periférico podem se assemelhar à leucemia mielomonocítica juvenil, em crianças, e à leucemia mielomonocítica crônica, em adultos.⁽¹⁻³⁾

Outra fenocópia que cursa com um quadro bastante semelhante ao do ALPS decorre de mutações somáticas em TNFRSF6 (ALPS-sFAS) encontradas nas células T duplo negativas, com defeito de apoptose de linfócitos.⁽¹⁻³⁾

Uma síndrome hipereosinofílica com diarreia crônica, erupção urticariforme e dermatite atópica pode ser causada por mutações somáticas em *STAT5b*, que foram descritas em associação com leucemias e linfomas.⁽¹⁻³⁾

Um quadro semelhante ao de criopririnopatia (CINCA/NOMID) com urticária neutrofílica, artropatia e sinais neurológicos decorre de mutações em *NLRP3*. O início costuma ser mais tardio e com manifestações neurológicas menos graves. Foram descritos dois pacientes com fenótipo clínico semelhante ao da síndrome de Schnitzler.⁽¹⁻³⁾

A síndrome VEXAS, descrita em 2020, é causada por mutações em *UBA1* e se apresenta como uma síndrome inflamatória associada a febre, vacúolos característicos em células mieloides, policondrite (principalmente de orelhas e nariz), mielodisplasia com citopenias, nefrite intersticial e vasculite.⁽⁶⁾

Mutações com ganho de função em *TLR8* produzem linfoproliferação com citopenias, infecções repetidas, hipocelularidade na medula óssea e elevação de citocinas inflamatórias.^(2,3)

REFERÊNCIAS

1. Oksenhendler E. Phenocopies of inborn errors of immunity. In: Sullivan KE, Stiehm ER (Eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies – Inborn Errors of Immunity*. 2nd ed. London: Elsevier; 2020. Chapter 6, p. 143–9.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [published online ahead of print, 2022 Jun 24]. *J Clin Immunol*. 2022;1–35. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
3. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508–20. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
4. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
5. Troya J, Bastard P, Planas-Serra L, Ryan P, Ruiz M, de Carranza M, et al. Neutralizing Autoantibodies to Type I IFNs in >10% of Patients with Severe COVID-19 Pneumonia Hospitalized in Madrid, Spain. *J Clin Immunol*. 2021;41(5):914–22. doi: 10.1007/s10875-021-01036-0. PMID: 33851338
6. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628–38. doi: 10.1056/NEJMoa2026834



Anexos

Anexo 1. Valores normais de imunoglobulinas por faixa etária

3 a 6 m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	338	4	25	119	9	1	2
P10	338	4	29	147	10	3	2
P25	406	7	32	192	16	17	3
P50	491	16	38	249	32	22	6
P75	589	22	42	369	43	42	9
P97	698	27	52	426	58	55	12

6 a 9 m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	338	4	30	192	4	1	2
P10	365	7	35	239	9	3	2
P25	428	14	47	274	26	23	3
P50	540	30	61	319	43	33	5
P75	693	42	73	406	65	47	7
P97	764	73	86	436	82	59	11

9 a 12 m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	364	7	37	169	22	2	3
P10	425	7	44	231	30	2	3
P25	532	21	51	343	44	8	5
P50	711	38	59	412	55	25	6
P75	792	66	78	466	85	41	9
P97	918	83	87	543	112	65	13

12 a 18 m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	520	7	47	323	22	4	3
P10	586	7	54	349	22	7	3
P25	667	21	78	369	34	23	6
P50	746	48	99	483	83	25	7
P75	829	84	113	559	97	40	13
P97	875	130	138	643	128	52	16

18 a 24 m	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	526	7	40	399	14	14	3
P10	586	7	67	439	28	15	5
P25	693	30	76	479	45	25	6
P50	820	55	103	499	62	33	11
P75	875	77	126	533	139	35	14
P97	951	149	154	543	208	49	16

2 a 2,9 a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	540	11	43	350	37	10	7
P10	589	12	44	377	61	11	7
P25	737	22	73	415	79	23	8
P50	838	50	97	544	107	33	9
P75	932	98	114	592	137	48	11
P97	1116	192	194	786	187	76	31

3 a 3,9 a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	513	29	43	169	18	1	5
P10	651	35	44	439	18	1	7
P25	773	51	73	504	27	12	10
P50	838	68	97	574	142	44	17
P75	951	118	120	989	198	63	22
P97	1.046	142	158	818	272	87	34

4 a 4,9 a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	564	28	58	288	58	15	3
P10	616	40	64	423	72	33	4
P25	799	56	87	496	112	40	7
P50	892	85	103	599	167	50	12
P75	1.051	123	138	732	187	82	23
P97	1.318	215	176	857	247	118	67

5 a 5,9 a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	564	50	59	306	27	19	10
P10	616	64	74	410	37	22	11
P25	799	88	86	530	90	29	13
P50	892	124	114	628	151	53	20
P75	1.116	155	133	760	227	90	25
P97	1.318	191	166	834	242	140	30

6 a 7,9 a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	665	47	49	204	89	19	19
P10	680	66	54	347	102	26	22
P25	799	85	75	496	112	50	28
P50	892	127	86	597	173	62	38
P75	1.100	174	120	791	217	86	49
P97	1.465	267	218	1.065	261	110	63

8 a 9,9 a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	672	70	67	439	95	28	0
P10	680	98	69	482	112	28	10
P25	799	112	80	531	180	41	21
P50	892	153	91	619	189	65	43
P75	1.166	203	114	799	242	81	59
P97	1.537	311	139	917	331	105	75

10 a 11,9 a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	739	113	65	256	86	19	16
P10	793	150	76	467	112	24	22
P25	860	166	82	545	125	36	24
P50	923	192	103	661	218	65	45
P75	1.182	213	125	757	277	80	51
P97	1.475	248	134	844	368	104	66

12 a 13,9 a	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	680	113	46	252	106	21	8
P10	799	118	51	446	114	30	13
P25	920	134	77	554	135	40	22
P50	1.149	161	106	661	237	50	34
P75	1.301	199	126	751	309	66	61
P97	1.611	254	152	1.011	368	82	84

Adultos	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	739	84	81	256	180	12	13
P10	793	99	92	256	192	29	23
P25	860	132	103	401	214	43	30
P50	986	179	124	579	266	55	45
P75	1.116	255	144	756	304	72	71
P97	1.390	354	167	877	372	92	78

Fonte: Fujimura (1990).⁽¹⁾

Anexo 2. Valores absolutos normais de linfócitos e suas subpopulações em sangue periférico em controles saudáveis por faixa etária (EUROFLOW)

	Cordão (n = 15)	RN (n = 16)	1-5 m (n = 12)	6-11 m (n = 7)	12-24 m (n = 30)	2-4 a (n = 35)	
Linfócitos	2040-5688	1818-8667	2443-9955	4821-8531	2356-13275	1620-6856	
Total céls B	347-1053	108-961	470-4327	896-2316	353-2300	232-1637	
Pré-CG cél B	347-1053	108-955	446-3911	652-1956	300-2255	175-1348	
Pós-CG cél B	0-0	0-6	6-415	94-361	45-466	44-491	
Sem Switch Pós-CG	0-0	0-2	3-356	32-272	23-280	22-333	
Com switch Pós-CG	0-0	0-4	3-59	18-103	23-187	21-199	
Total céls T	1186-4113	1476-8327	1680-7754	3764-6289	1900-9345	852-5333	
CD4+CD8- cél T	952-3097	1092-5341	1273-5633	2093-4769	617-5959	516-3448	
Naïve CD4+CD8-	920-2897	1092-5341	1092-5337	1748-4201	360-5273	276-2902	
MC/MT CD4+CD8-	12-199	0-692	0-684	233-630	252-1135	152-802	
ME CD4+CD8-	0-0	0-3	2-37	5-33	3-71	9-66	▶ Cont.
TD CD4+CD8-	0-0	0-0	0-8	0-4	0-6	0-43	
CD4-CD8+ cél T	213-1138	340-2827	354-2006	720-1271	364-2498	188-1805	
Naïve CD4-CD8+	200-1010	340-2827	330-1841	564-1040	222-2178	126-1130	
MC/MT CD8-CD8+	7-166	0-226	24-500	59-215	34-882	25-309	
ME CD4-CD8+	0-0	0-0	0-146	1-37	0-129	0-151	
CD27+TD CD4-CD8+	0-0	0-0	0-432	0-100	0-238	0-385	
CD27-TD CD4-CD8+	0-0	0-0	0-255	0-66	0-826	0-735	
CD4-CD8- TCRgd- cél T	0-37	2-171	9-66	15-73	20-141	3-104	
CD4-CD8- TCRgd+ cél T	18-121	25-162	25-435	128-335	86-537	44-784	
Total cél NK	200-1305	73-721	167-1359	237-1146	104-2436	138-1759	

Fonte: van der Burg M, et al. (2019).⁽²⁾

	5-9 a (n = 28)	10-17 a (n = 18)	18-29 a (n = 31)	30-39 a (n = 15)	40-49 a (n = 12)	50-59 a (n = 10)	60-69 a (n = 10)	> 70 a (n = 11)
	1827-4564	1238-4792	895-3684	877-3119	1139-3192	1836-2977	1531-4891	1795-3934
	157-725	173-1194	56-470	41-391	48-314	90-413	68-384	42-242
	70-573	107-1040	22-291	14-298	29-195	33-265	29-302	16-233
	68-276	35-173	18-232	23-176	19-192	39-160	39-145	9-81
	23-155	18-89	7-124	8-76	10-129	14-84	22-79	2-33
	36-182	14-101	11-125	12-121	9-63	25-101	13-65	7-56
	1352-3275	930-3477	564-2935	612-2156	743-2316	1413-2379	1110-2941	636-3030
	776-1815	576-1891	207-1900	384-1303	501-1654	815-1769	345-1386	410-1474
	424-1393	264-1484	74-1173	89-683	83-676	196-1057	75-643	27-939
	206-565	244-593	117-886	229-616	235-589	360-784	238-764	173-738
Cont. ◀	10-95	27-222	14-500	14-211	25-137	25-208	30-476	36-539
	0-79	0-46	0-87	0-38	0-663	0-356	0-92	0-219
	366-1171	261-1189	160-1103	198-889	133-719	194-1432	316-1520	202-1571
	175-730	94-986	33-737	37-325	29-386	65-223	5-223	2-165
	62-456	76-427	54-422	87-424	59-348	78-453	97-321	42-305
	1-51	6-62	5-69	2-515	6-115	2-323	11-363	1-925
	0-83	3-93	0-144	1-95	7-118	16-457	4-173	17-576
	0-325	3-284	1-240	1-273	0-196	8-500	0-905	12-736
	13-80	8-53	5-79	6-26	4-24	6-21	4-27	2-14
	66-416	56-332	11-470	11-173	33-231	7-99	22-251	4-1060
	106-1348	109-1021	81-615	130-739	161-672	150-433	195-1737	124-918

REFERÊNCIAS

1. Fujimura MD. Níveis séricos das subclasses da imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1990.
2. van der Burg M, Kalina T, Perez-Andres M, Vlkova M, Lopez-Granados E, Blanco E, et al. The EuroFlow PID Orientation Tube for Flow Cytometric Diagnostic Screening of Primary Immunodeficiencies of the Lymphoid System. *Front Immunol.* 2019;10:246. doi: 10.3389/fimmu.2019.00246

CSL Behring

Movidos por nossa Inovação

Somos líderes globais na indústria de bioterapias de proteínas plasmáticas.

Pesquisamos, desenvolvemos, fabricamos e comercializamos bioterapias usadas para tratar doenças raras e graves, como distúrbios de coagulação, deficiências imunológicas primárias e angioedema hereditário.

