

## Screening para investigação de Imunodeficiência Primária (IDP) em pacientes com Infecção de Repetição e/ou Grave.

A Fundação Jeffrey Modell ([www.info4pi.org](http://www.info4pi.org)) tem se destacado pela sua dedicação a melhoria do diagnóstico das Imunodeficiências Primárias através de programas educacionais. Esta fundação é amplamente reconhecida em todo o mundo pelo trabalho que desempenha, tendo centros de diagnósticos em vários países do

mundo.

Foi com grande orgulho que recebemos a notícia de que o Brasil foi escolhido para ter um centro Jeffrey Modell. Temos certeza que com a valiosa ajuda desta fundação o Brasil vai dar um grande salto no diagnóstico destas doenças beneficiando um grande número de pacientes.

Este fascículo, diferente

dos anteriores, não se restringirá a uma imunodeficiência. É uma tradução do trabalho da Esther de Vries cujo objetivo é auxiliar o médico na investigação do paciente com infecção de repetição. Acreditamos que este material será de grande valia no dia a dia do médico dedicado ao atendimento clínico.

Adaptado de: de Vries E, *clin exp immunol*, 145:204-214,2006

Tabela 1

### Sinais e sintomas que sugerem fortemente Imunodeficiência Primária (IDP)

#### 1. Principal característica das IDP: Infecção

Infecções bacterianas de repetição  
Infecções graves (meningite, osteomielite)  
Infecção com complicação ou curso demorado  
Infecção por germes oportunistas  
Candidíase extensa  
Efeito adverso de vacina (BCG)  
Abscesso de órgãos  
Diarréia crônica ou de repetição

#### 2 Aspectos importantes da História Familiar

Consangüinidade dos pais  
Mortes de lactentes sem explicação  
História familiar de IDP (morte por infecção ou sintomas semelhantes em familiares)

#### 3 Miscelânea

Cabelos anormais  
Ataxia

Autoimunidade  
Angioedema  
Tendência a sangramento (plaquetas pequenas)  
Cardiopatas congênitas  
Diarréia crônica  
Retardo da queda do coto umbilical  
Retenção dos dentes de leite  
Eczema  
Gengivo-estomatite  
Linfadenomegalia  
Albinismo parcial  
Dificuldade de cicatrização  
Telangiectasia  
Dificuldade de crescimento e ganho de peso  
Eritrodermia neonatal  
Reação enxerto-versus-hospedeiro  
Lesões pulmonares sem explicação (bronquiectasia, pneumatocele, doença intersticial)

Tabela 2

Quadro clínico	Infecções de repetição das vias aéreas superiores e/ou inferiores	Quadro clínico	Infecções por agentes oportunistas ou infecções muito graves
IDP	1. Deficiências de Anticorpos 2. Deficiência de Complemento 3. Deficiências de fagócitos (neutropenias) 4. Wiskott-Aldrich	IDP	Deficiência de linfócitos T, WAS, deficiência de STAT, Mutações hipermólicas no $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ , XLP, defeitos no eixo $\text{IFN-}\gamma$ , IL-12, IL-23
Microorganismos	Bactérias extracelulares (Hib, pneumococos, <i>S.aureus</i> , meningococo) Vírus em menor proporção <i>Giardia lamblia</i>	Microorganismos	1. Bactéria intracelular como <i>Micobacteria</i> , <i>Salmonella</i> , 2. Vírus (CMV, EBV, VZV, HSV) 3. Fungos ( <i>Aspergillus</i> , <i>Criptococcus</i> , <i>Pneumocistis</i> , <i>Candida</i> ) 4. Protozoários ( <i>Cryptosporidium</i> , <i>Toxoplasma</i> )
Características especiais	1. Giardíase 2. Meningoencefalite enteroviral 3. Bronquiectasia sem explicação ou bronquite de repetição em não fumante	Características especiais	Sintomas podem aparecer após infância
Protocolo para diagnóstico	1. <b>Ir ao protocolo 1</b> 2. Maioria não tem IDP 3. Excluir causas não imunológicas mais frequentes 4. Averiguar história familiar	Protocolo para diagnóstico	<b>Ir ao protocolo 2</b>
Diagnóstico diferencial	1. Lactentes que frequentam creches, fumantes passivos, hiperreatividade brônquica, alergia, asma, hipertrofia adenoideana, refluxo gastroesofágico, anemia. 2. HIV 3. Menos frequentes: corpo estranho, fibrose cística, anomalia congênita, DBP, perda protéica pela urina ou fezes	Diagnóstico diferencial	1. HIV 2. Doenças malignas 3. Terapia imunossupressora
Quadro clínico	<b>Crescimento inadequado</b>	Quadro clínico	<b>Infecção de repetição pelo mesmo tipo de patógeno</b>
IDP	1. Deficiência de linfócitos T 2. Deficiência do STAT1 3. Mutações hipermólicas no $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$	IDP	Depende do tipo de patógeno: 1. Bactéria intracelular: defeitos do eixo $\text{IFN-}\gamma$ IL12 – IL23 2. Meningococo: deficiência de Complemento ou Anticorpo 3. <i>Candida</i> : deficiência de linfócito T 4. Bactéria encapsulada: deficiência de anticorpos 5. Pneumococo: deficiência de IRAK4 6. Sepsis por bactéria encapsulada: asplenia 7. Verruga em excesso: epidermodisplasia verruciforme WHIM 8. Herpesvírus: deficiência de células NK, XLP
Microorganismos	1. Vírus (CMV, EBV, VZV, HSV) 2. Fungos ( <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Criptococos</i> , <i>Pneumocistis</i> , <i>Histoplasma</i> ) 3. Bactérias intracelulares 4. Bactérias extracelulares	Protocolo para diagnóstico	Depende do patógeno: Intracelular: <b>protocolo 2</b> Meningococo: <b>protocolo 1</b> <i>Cândida</i> : <b>protocolo 2 e 3</b> Bactéria encapsulada: <b>protocolo 1</b> e ultrassom Vírus: <b>protocolo 2</b>
Características especiais	1. Diarréia de difícil controle 2. Infecções por germes pouco usuais ou prolongadas. Reações enxerto-versus-hospedeiro de linfócitos maternos ou de transfusão de sangue 3. Eczema	Diagnóstico diferencial	Excluir Tratamento inadequado e defeito anatômico
Protocolo para diagnóstico	1. <b>Ir ao protocolo 2</b> 2. O diagnóstico de SCID deve ser confirmado ou não de imediato, pois o tratamento significa a sobrevida do paciente.	Quadro clínico	<b>Doenças autoimunes ou inflamatórias crônicas;</b>
Diagnóstico diferencial	1. HIV 2. Doenças gastrintestinais, renais, cardiopulmonares, endócrinas, neurológicas, metabólicas, e doenças congênitas 3. Doenças malignas 4. Infecções perinatais	IDP	Linfoproliferação Imunodesregulação no contexto das deficiências de anticorpo: ICV, Deficiência de IgA; Deficiências dos componentes iniciais da via clássica do Complemento Defeitos imunidade mediada por células: WAS, CMC Defeitos de apoptose: caspase, FAS/FASL; XLP Poliendocrinopatia + CMC: APECED Poliendocrinopatia + enteropatia: IPEX
Quadro clínico	<b>Infecções Piogênicas De Repetição</b>	Protocolo para diagnóstico	Exames iniciais: hemograma, CH50, imunoglobulinas séricas, subpopulação de linfócitos, proteínas de fase aguda, auto-anticorpos para órgãos específicos
IDP	1. Deficiências de Fagócitos: neutropenia e defeitos de função de neutrófilo	Diagnóstico diferencial	Maioria das doenças auto-imunes, doença inflamatória crônica. Geralmente estas doenças não estão associadas a infecções
Microorganismos	1. <i>S.aureus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> 2. Infecção invasiva por fungo ( <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> )	Quadro clínico	<b>Angioedema</b>
Características especiais	Infecções em pele, boca e gânglios. Abscessos em pulmão, fígado e ossos. Presença de granulomas e dificuldade de cicatrização	IDP	Deficiência do inibidor C1
Protocolo para diagnóstico	1. <b>Ir ao protocolo 3</b> 2. Defeitos de fagócitos devem ser pesquisados	Características especiais	Relacionado a fatores desencadeantes: stress, trauma, menstruação. Podem simular abdômen agudo
Diagnóstico diferencial	1. Neutropenia iatrogênica, secundária a medicação, anemia aplástica 2. Eczema, queimadura 3. HIV	Protocolo para diagnóstico	<b>Protocolo 1 (IIb)</b>
		Diagnóstico diferencial	Alergia, doenças malignas, autoimunidade

Abreviaturas utilizadas: ADA: adenosina deaminase; AIRE: Autoimmune regulator; ANA: anticorpo anti-núcleo; ANCA: autoanticorpo anti-neutrófilo citoplasmático; APECED: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy; AP50: atividade hemolítica da via alternativa do complemento; AT: Ataxia-telangiectasia; C: componente do sistema complemento; CH50: atividade hemolítica da via clássica do complemento; CMC: candidíase mucocutânea crônica; CMV: citomegalovírus; EBV: vírus epstein-baar; DBP: displasia broncopulmonar; DGC: doença granulomatosa crônica; EDA-ID: displasia ectodérmica anidrótica ligada ao X com imunodeficiência; FAS(L): proteína associada ao receptor do fator de necrose tumoral (ligante); FFM: febre familiar do mediterrâneo; FOXP3: forkhead box P3; FR: fator reumatóide; G-CSF: fator estimulador de crescimento de granulócitos; HIGM: síndrome de Hiper-IgM; HLA: antígeno leucocitário humano; HSV: herpes vírus; HTI: hipogamaglobulinemia transitória da infância; ICF: imunodeficiência com instabilidade cromossômica e dismorfismo facial; ICV: imunodeficiência comum variável; IDP: imunodeficiência primária; IFN: interferon; IL: interleucina; IPEX: "immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked"; IRAK-4: receptor da interleucina 1 associado a quinase 4; JAK: janus kinase; LBA: lavado broncoalveolar; LES: lupus eritematoso sistêmico; MBL: lectina de ligação a manose; MPO: mieloperoxidase; PFAPA: febre periódica-estomatite aftosa; faringite-adenopatia cervical; PNP: purina nucleosídeo fosforilase; RAG: gene ativador de recombinação; SBDS: síndrome de Schwachman-Bodian-Diamond; SCT: transplante de células tronco; SCID: imunodeficiência grave combinada; STAT: transdutor de sinal e ativador de transcrição; TLR: Toll-like receptor; WAS: síndrome de Wiskott-Aldrich; XLP: síndrome linfoproliferativa ligada ao X; WHIM: verrugas, hipogamaglobulinemia, infecção, mielocatexis; VZV: vírus da varicela-zoster; ZAP: proteína associada zeta

**Protocolo 1**

<b>Etapa I</b>	<b>Afastar diagnóstico de Deficiência Grave de Anticorpo e Neutropenia</b>	
Exames lab	Hemograma com diferencial (verificar número absoluto de neutrófilos e linfócitos, volume plaquetário), IgG, IgA, IgM	
Próximo passo	Neutropenia: ir ao protocolo 3, etapa II. Agamaglobulinemia: ir a etapa III. Redução de apenas 1 isotipo: ir a etapa II. Deficiência de IgA: ir para etapa II. Resultados normais: em caso de infecção pelo meningococo ir a etapa IIb; em caso de infecção de repleção de vias aéreas superiores fazer acompanhamento clínico por 3-6 meses. Se o problema persistir: ir para etapa II (a,b)	
<b>Etapa II (a)</b>	<b>Deficiência de Anticorpo</b>	
Exames lab	Verificar se não é secundário a drogas, problemas oncológicos, perda de imunoglobulina (urina, fezes). Realizar: anticorpos a antígenos vacinais. Considerar subclasses de IgG e isohemaglutininas	
Próximo passo	Ir para etapa III	
<b>Etapa II (b)</b>	<b>Deficiência de Complemento</b>	
Exames lab	CH50 (via clássica) e AP50 (via alternativa). No caso de Angioedema: inibidor de C1 e C4 durante a crise. Considerar MBL	
Próximo passo	Ir a etapa III	
<b>Etapa III</b>	<b>Continuar com</b>	<b>Diagnósticos possíveis</b>
Agamaglobulinemia	Subpopulações de linfócitos (tabela 3), considerar testes de linfoproliferação (tabela 3), determinar o defeito genético se possível	Agamaglobulinemia ligada ao X ou autossômica recessiva
Resultados normais na Etapa IIa	Conduta expectante. Se problema persistir, repetir IgG, IgA, IgM e subclasses de IgG após 1-2 anos (6 meses se < 1 ano), resposta vacinal após 3-5 anos. Considerar protocolo 3. Considerar subpopulação de linfócitos (tabela 3)	Ausência de imunodeficiência, Deficiência de IgA, ICV. Deficiência de sinalização do TLR (IRAK4)
Resultado alterado na Etapa IIa: Deficiência de IgA e/ou IgG2, resposta vacinal alterada, hipogamaglobulinemia.	Considerar subpopulação de linfócito (tabela 3), determinar o defeito genético se possível. Considerar subpopulação de linfócitos (tabela 3), análise de cromossomo, CD40, CD40L após estímulo, alfa-fetoproteína	Deficiência de anticorpo a polissacarídeo, HTI, ICV, XLP, HIGM, WHIM, ICF, AT, WAS, síndrome de Bloom
Após Etapa 2b	Em caso de CH50 ou AP50 alterado: determinar os componentes do Complemento separadamente (C1q, C2, C4, C5-C9). ANA Em caso de angioedema: função do inibidor de C1 (se nível normal)	Deficiência do Complemento, Consumo de Complemento (LES), Angioedema hereditário

**Protocolo 2**

<b>Etapa I</b>	<b>Não tenha medo de excluir SCID ou HIV</b>	
Exames lab	Hemograma com diferencial (verificar número absoluto de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, volume plaquetário), IgG, IgA, IgM, subpopulações de linfócitos, teste para HIV	
Próximo passo	HIV +: tratar especificamente. Agamaglobulinemia, linfocitopenia: ir para Etapa II. Resultados normais, mas sem melhora, ir a Etapa II A possibilidade de diagnóstico de SCID caracteriza emergência: o SCT pode salvar a vida do paciente	
<b>Etapa II</b>	<b>Identifique as diferentes formas de Imunodeficiência Grave Combinada</b>	
Exames lab	Teste de proliferação de linfócitos (Tabela 3) Considerar: CD40(L), STAT1, IκBα. Se não é agamaglobulinemia, considerar subclasse de IgG, resposta vacinal e isohemaglutininas	
Próximo passo	Resultados alterados: ir a Etapa IV. Resultado normal: ir ao protocolo 3	
<b>Etapa III</b>	<b>Identificar defeitos de comunicação entre linfócitos T e macrófago</b>	
Exames lab	Avaliação do eixo: IL12, IL12 Receptor, IFNγ Receptor, STAT1 em centros especializados	
Próximo passo	Diagnóstico possível: defeitos em 1 destes fatores Resultados normais: ir a etapa I, se ainda não tiver sido avaliada	
<b>Etapa IV</b>	<b>Continuar com</b>	<b>Diagnósticos possíveis</b>
Exames adicionais do status clínico se não tiver sido realizado	Teste de quimerismo (linfócitos T maternos); análise de infecções possíveis (considerar PCR para vírus, cultura, sorologia, LBA, biópsia de órgão; procurar por agentes oportunistas	SCID (γc, JAK3, RAG1, RAG2, CD3γ, CD3δ, CD3ε, ADA, PNP, Artemis, IL-7R, IL-2R, def HLA, Zap-70, CD45)  Síndrome Omenn, WAS, displasia cartilagem-cabelo, DiGeorge, HIGM, CMC, EDA-ID (NEMO). Disgenesia reticular. Def CD16
Exames adicionais do sistema imune se diagnóstico não estiver claro	Considerar a produção de citocina "in vitro", testes funcionais "in vivo" (PPD, candidina); mielograma; biópsia de linfonodo. Citotoxicidade de células NK	
Procurar defeito de base de acordo com achados clínicos e laboratoriais	Considerar ácido úrico, ADA, PNP, alfa-fetoproteína, Rx de ossos longos se problema com estatura, tamanho do timo, análise de cromossomo, testes de radiosensibilidade, análise de 22q11, estudos de clonalidade. Determinar o defeito genético se possível	

**Protocolo 3**

Etapa I	Identificação da neutropenia	Diagnósticos possíveis
Exames lab Próximo passo	Hemograma com diferencial e avaliação microscópia; leucogramas seriados em caso de suspeita de neutropenia cíclica nos casos de febre e infecções cíclicas ( 3x/semana por 3-6 semanas) Neutropenia: ir a etapa II. Resultado normal: realizar IgG, IgA e IgM, CH50, ir a etapa III. Neutrofilia: ir a etapa III	Neutropenia cíclica, síndrome de Chediak-Higashi (grânulos gigantes); deficiência de grânulo específico; asplenia (corpos de Howell-Jolly)
Etapa II	Identificar a causa da neutropenia	Diagnósticos possíveis
Neutropenia isolada	Considerar causas secundárias: drogas, auto-anticorpos, ANA, C3/C4, FR, ANCA, Coombs, IgG, IgA, IgM. Se normal: mielograma, testes com estímulo (G-CSF, corticóide); testes de função pancreática e considerar doenças metabólicas	Neutropenia induzida por droga ou autoimune, doenças sistêmicas autoimunes, agamaglobulinemia, doenças metabólicas (Sd Pearson, Sd Shwachman-Diamond, Sd Kostman)
Pancitopenia	Estudo da medula óssea	Anemia aplástica, neoplasias hematológicas
Etapa III	Identificar defeitos de função de fagócito	Diagnósticos possíveis
Exames lab	Testes de função de fagócitos (tabela 4), IgE sérica, Considerar estudo do cabelo, CD11/18 e expressão de sLeX	DGC, síndrome de Hiper-IgE, Síndrome de Griscelli, deficiência de MPO, LAD, de grânulos específicos dos neutrófilos
Resultados normais	Ir ao protocolo 1	Deficiência específica de anticorpo, deficiência de complemento, ICV, deficiência de sinalização do TLR
	Considerar síndrome febre periódica e IgD	PFAPA, Hiper-IgD, FFM
Etapa IV	Continuar com	
Determinar o defeito genético de base se possível	Ex: mutação em 1 dos genes que codificam o complexo NADPH-oxidase, gene da elastase do neutrófilo (ELA2), G6PD, SBDS, miosina 5A	

Abreviaturas utilizadas: **ADA**: adenosina deaminase; **AIRE**: Autoimmune regulator; **ANA**: anticorpo anti-núcleo; **ANCA**: autoanticorpo anti-neutrófilo citoplasmático; **APECED**: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy; **AP50**: atividade hemolítica da via alternativa do complemento; **AT**: Ataxia-telangiectasia; **C**: componente do sistema complemento; **CH50**: atividade hemolítica da via clássica do complemento; **CMC**: candidiase mucocutânea crônica; **CMV**: citomegalovírus; **EBV**: vírus epstein-baar; **DBP**: displasia broncopulmonar; **DGC**: doença granulomatosa crônica; **EDA-ID**: displasia ectodérmica anidróica ligada ao X com imunodeficiência; **FAS(L)**: proteína associada ao receptor do fator de necrose tumoral (ligante); **FFM**: febre familiar do mediterrâneo; **FOXp3**: forkhead box P3; **FR**: fator reumatóide; **G-CSF**: fator estimulador de crescimento de granulócitos; **HIGM**: síndrome de Hiper-IgM; **HLA**: antígeno leucocitário humano; **HSV**: herpes vírus; **HTI**: hipogamaglobulinemia transitória da infância; **ICF**: imunodeficiência com instabilidade cromossômica e dismorfismo facial; **ICV**: imunodeficiência comum variável; **IDP**: imunodeficiência primária; **IFN**: interferon; **IL**: interleucina; **IPEX**: "immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked"; **IRAK-4**: receptor da interleucina 1 associado a quinase 4; **JAK**: janus kinase; **LBA**: lavado broncoalveolar; **LES**: lúpus eritematoso sistêmico; **MBL**: lectina de ligação a manose; **MPO**: mieloperoxidase; **PFAPA**: febre periódica-estomatite aftosa; faringite-adenopatia cervical; **PNP**: purina nucleoside fosforilase; **RAG**: gene ativador de recombinação; **SBDS**: síndrome de Schwachman-Bodian-Diamond; **SCT**: transplante de células tronco; **SCID**: imunodeficiência grave combinada; **sLeX**: Sialil Lewis X; **STAT**: transdutor de sinal e ativador de transcrição; **TLR**: Toll-like receptor; **WAS**: síndrome de Wiskott-Aldrich; **XLP**: síndrome linfoproliferativa ligada ao X; **WHIM**: verrugas, hipogamaglobulinemia, infecção, mielokatexis; **VZV**: vírus da varicela-zoster; **ZAP**: proteína associada zeta

Tabela 3 Protocolo para determinação de subpopulações de linfócitos e funções	Tabela 4 Protocolo para determinação de função de granulócito
<p>a) Determinação do número absoluto de subpopulações de linfócitos (comparar com valores de normalidade por faixa etária)</p> <p>CD3+ linfócitos T                      CD3+/CD4+ linfócitos T auxiliares                      CD3+/CD8+ linfócitos T citotóxicos                      CD3+/HLA-DR+ linfócitos T ativados                      CD3+/CD4-/CD8- células T "duplo negativas"                      CD19+ ou CD20+ linfócitos B                      CD3-/CD16+/CD56+ células NK</p> <p>b) linfoproliferação pode ser realizada utilizando como estímulos:                      mitógenos (PHA, PMA+ ionomicina, PWM)                      antígenos (PPD, tétano, candidina)</p>	<p>a) burst oxidativo e citometria de fluxo teste do Nitroblue Tetrazolium (NBT) com estímulo                      Citometria de fluxo utilizando a Dihydrorodamina (DHR)                      Imunofenotipagem (CD11/CD18)</p> <p>b) quimiotaxia, grânulos, atividade bactericida, fagocitose</p>

**Espaço do leitor**

As correspondências devem se enviadas ao e-mail: [redacao@imunopediatria.org.br](mailto:redacao@imunopediatria.org.br)  
 Enviem suas opiniões para que possam ser compartilhadas.

**Editores responsáveis:**

- Antônio Condino-Neto
- Beatriz Tavares Costa Carvalho
- Carmem M Sales Bonfim
- Caroline Prando Andrade
- Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio
- Maria Isabel de Moraes Pinto

**Apoio**

- **Fundação Jeffrey Modell** · [www.info4pi.org](http://www.info4pi.org) ·
- **Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)** ·
- **Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI)** ·
- **Nestlé Nutrition** · **Baxter** ·



"Este evento recebeu patrocínio de empresas privada de acordo com a norma brasileira de comercialização de: alimentos para lactentes e crianças de primeira infância, bicos, chupetas e mamadeiras"  
 "Compete de forma prioritária aos profissionais e ao pessoal de saúde em geral estimular a prática do aleitamento materno exclusivo até os seis meses e continuado até os dois anos de idade ou mais"  
 Portaria Nº 2051 de 08/11/01 – MS. Resolução Nº 222 de 05/08/02, ANVISA MS.