



EDITORIAL

Imunodeficiências primárias: desafio diagnóstico?☆

Dirceu Solé 

Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

As imunodeficiências primárias, atualmente denominadas erros inatos da imunidade (EII), constituem um capítulo importante na prática clínica diária. Representam um grupo composto por mais de 400 doenças, monogênicas na sua maioria e associadas a variações patogênicas de mais de 430 genes.¹

Os EII representam um grupo de doenças que afetam primariamente os componentes da resposta imunológica e têm apresentação variável na dependência do defeito imunológico manifesto.^{1,2} Os EII têm como principais manifestações clínicas: suscetibilidade aumentada a infecções, autoimunidade, inflamação, alergias graves e malignidades.^{1,2} Em geral, os quadros mais graves, com risco de vida, têm início nos primeiros meses do paciente, o que fez com que os EII fossem erroneamente associados a doenças exclusivas das crianças.

Segundo o mais recente relatório da International Union of Immunological Societies (IUIS), os EII identificados foram classificados em 10 grupos: a) imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral; b) imunodeficiências combinadas com características ou síndromes associadas; c) defeitos predominantemente de anticorpos; d) doenças de desregulação imune; e) defeitos quantitativos ou funcionais de fagócitos; f) de-

feitos da imunidade inata; g) enfermidades autoinflamatórias; h) deficiências do sistema complemento; i) insuficiência ou falha na medula óssea; e j) fenocópias de EII.^{1,2}

Nas duas últimas décadas, os avanços na biologia molecular possibilitaram o melhor conhecimento do sistema imunológico, assim como dos mecanismos adaptativos que ocorrem durante o período neonatal, no transporte transplacentário de anticorpos e no aleitamento materno.^{3,4} Esses aspectos são abordados no artigo sobre aquisição da competência imunológica assim como o lactente jovem é protegido de agravos e lhe permite um desenvolvimento pós-natal adequado. A imunidade inata é representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células epiteliais, linfócitos T intraepiteliais, pelos, cílios, muco, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *natural killer*, proteínas do sistema complemento, e a adaptativa por linfócitos T e B. Ambas garantem a integridade do organismo, protegendo-o contra agravos.³

A ausência ou o mau funcionamento de algum desses componentes pode determinar a apresentação clínica de um EII. Embora os quadros infecciosos, frequentes, graves e às vezes limitados a alguns agentes infecciosos específicos sejam os mais apontados como indicativos de provável EII, alergias graves, processos inflamatórios, linfoproliferação, autoimunidade e malignidades também podem compor o quadro clínico de pacientes com EII.⁵ A obtenção de dados clínicos, pessoais e familiares é de grande importância. Muitas vezes, a identificação do agente patogênico envolvido nos quadros

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.12.002>

☆Como citar este artigo: Solé D. Primary immunodeficiencies: diagnostic challenge? J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):1-2.

E-mail: sole.dirceu@gmail.com

infecciosos pode nos direcionar ao diagnóstico de comprometimento de determinado compartimento do sistema imunológico. Isso pode facilitar a solicitação de exames complementares, desde um simples hemograma, dosagem sérica de imunoglobulinas, até o sequenciamento completo do exoma do genoma.⁶

A anamnese extensa e a avaliação clínica são as armas que o pediatra dispõe para a suspeita diagnóstica de EII. Desse modo, neste suplemento são caracterizados os sinais de alerta,⁷ assim como as manifestações clínicas dos principais grupos de EII visando orientar o pediatra na busca por uma avaliação imunológica complementar inicial com vistas à identificação dos EII mais comuns. Vale ressaltar que as manifestações não infecciosas dos EII também são abordadas.

A aquisição de novas ferramentas diagnósticas associadas à biologia molecular propiciou o aumento do conhecimento da genética médica, o que possibilitou a melhor caracterização de determinados padrões de EII além de estabelecer correlações com variantes genéticas apresentadas por esses pacientes. Inicialmente limitadas a centros universitários ou de pesquisa, essas técnicas ainda são de difícil acesso em nosso meio. Apesar disso, o número de novos EII tem crescido de modo significativo. Se por um lado tornaram possível o diagnóstico definitivo da doença, por outro possibilitaram o aconselhamento genético familiar e a instituição de tratamento mais bem direcionado e preciso, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.⁸

Além da abordagem sobre os defeitos do sistema imunológico envolvidos em cada um dos grupos de EII, as manifestações clínicas características e as provas diagnósticas relacionadas, a abordagem terapêutica é apresentada e dependente do defeito imunológico envolvido. Considerações sobre as diferentes abordagens terapêuticas (medidas gerais, antibióticos, entre outros) são apresentadas. Ganha especial destaque a terapêutica de reposição com imunoglobulinas humanas e a curativa com transplante de células-tronco hematopoiéticas de indivíduos saudáveis ou a terapia gênica.

Neste suplemento, é comentada a triagem para as imunodeficiências combinadas graves e agamaglobulinemias. De maneira simplificada, a possibilidade de mensurar produtos liberados na corrente sanguínea durante o desenvolvimento dos linfócitos B e T correspondem a uma revolução na imunologia clínica, pois inferem defeitos no desenvolvimento desses dois tipos celulares, possibilitando a investigação e o diagnóstico de doenças graves antes de suas manifestações

clínicas. A indicação do TREC (do inglês, *T-cell receptor excision circles*) e do KREC (do inglês *Kappa-deleting recombination excision circles*) no período neonatal é uma quebra de paradigma, pois possibilita o diagnóstico precoce e a instituição de tratamentos efetivos. Uma nova era com diminuição de mortes e melhora da qualidade de vida das crianças e de suas famílias será possível com a triagem implantada em ampla escala.⁹

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

1. 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;40:24-64. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2020;40:65.
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;40:66-81.
3. Park JE, Jardine L, Gottgens B, Teichmann SA, Haniffa M. Prenatal development of human immunity. *Science.* 2020;368:600-3.
4. Ganal-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science.* 2020;368:604-7.
5. Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:582-90.
6. Rosenzweig SD, Kobrynski L, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiency disorders. In: Sullivan KE, Stiehm E.R. (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: inborn errors of immunity.* 2.ed. London: Elsevier Inc.; 2020.
7. Bragid. Imunodeficiência primária: 10 sinais de alerta. [Acesso em 28 Nov. 2020]. Disponível em: <http://www.bragid.org.br/_download/10sinais.pdf>.
8. 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;143:507-27.
9. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, Guilhoto LM, Acquesta AL, et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92:374-80.