



ARTIGO DE REVISÃO

Imunodeficiências: manifestações não infecciosas[☆]

Ekaterini Simões Goudouris 

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 2 de outubro de 2020; aceito em 7 de outubro de 2020

PALAVRAS CHAVE

Imunodeficiências;
Erros inatos da
imunidade;
Autoimunidade;
Autoinflamação;
Alergia;
Câncer

Resumo

Objetivos: As imunodeficiências clássicas são caracterizadas principalmente por quadros infecciosos. Nos últimos anos, têm sido descritas manifestações relacionadas a alergia, inflamação, autoimunidade, com linfoproliferação e malignidades relacionadas a esse grupo de doenças. O texto pretende fazer uma atualização sobre as manifestações não infecciosas dos defeitos primários do sistema imune.

Fonte dos dados: Realizadas buscas no PubMed por artigos de revisão dos últimos cinco anos, em inglês, francês ou espanhol, utilizando os termos “allergy”, “inflammation”, “autoimmunity”, “lymphoproliferation”, “cancer” AND “immunodeficiency” or “primary immunodeficiency” or “inborn errors of immunity” NOT “HIV”.

Síntese dos dados: Manifestações não infecciosas caracterizam os defeitos primários nos quais há desregulação do sistema imunológico. As manifestações de autoimunidade mais comuns nesse grupo de doenças são as citopenias autoimunes. Processos inflamatórios exacerbados, linfoproliferação benigna e propensão à malignidade do sistema linforreticular estão relacionadas a várias doenças deste grupo. Manifestações graves de atopia ou alergia alimentar caracterizam algumas imunodeficiências. Desordens da imunidade inata, denominadas autoinflamatórias, são caracterizadas por processo inflamatório asséptico na ausência de autoimunidade, com febre e manifestações recorrentes em diferentes órgãos.

Conclusões: Não apenas quadros infecciosos devem levantar a suspeita de imunodeficiências, mas também manifestações de alergia, de inflamação, de autoimunidade, linfoproliferação ou câncer, principalmente se recorrentes, associadas entre si, acometendo pacientes de baixa faixa etária, em quadros graves e/ou de difícil tratamento.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.004>

[☆] Como citar este artigo: Goudouris ES. Imunodeficiências: non-infectious manifestations. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):24-33.

E-mail: gesmar@famed.ufu.br

Introdução

Às doenças nas quais há defeitos primários no sistema imune damos o nome de imunodeficiências primárias (IDP). Elas são caracterizadas principalmente por infecções repetidas, graves, de difícil tratamento, que preconizam o uso de antibioticoterapia venosa e/ou com manifestações atípicas, causadas por agentes microbianos comuns ou oportunistas, diversificados ou sempre de um mesmo tipo.¹ Essas são as imunodeficiências clássicas.²

No entanto, vem crescendo o número de doenças nas quais existe um defeito primário do sistema imune, caracterizadas mais por desregulação do que por deficiência deste, denominadas desordens primárias da regulação do sistema imune (*primary immune regulatory disorders* - PIRD).² Nessas desordens, são descritas manifestações relacionadas a quadros de alergia, de inflamação, de autoimunidade, com linfoproliferação ou malignidades, que podem estar associadas a pelo menos 129 doenças distribuídas pelas 10 tabelas da classificação de imunodeficiências.¹ Assim, foi proposta a mudança para o termo

Tabela 1 Manifestações de alergia e manifestações associadas em diferentes erros inatos da imunidade

Manifestações de alergia	Manifestações associadas	Erros inatos da imunidade (nome/gene)
IgE elevada e eosinofilia	Infecções bacterianas cutâneas e pulmonares (com pneumatoceles); candidíase mucocutânea crônica; resposta inflamatória alterada (abscessos frios); anormalidades do tecido conjuntivo (hipermotilidade, escoliose, retenção de dentes primários, fraturas, fâcies típica, aneurismas); dermatite eczematosa não flexural, exantema no período neonatal	Defeito de STAT3 - S. de Hiper IgE AD ^a (S. de Job) Defeitos da via do STAT3 - SNF341, IL6ST, IL6R
Atopia (dermatite atópica, asma)/alergia alimentar/anafilaxia	Desregulação imune, aumento de IgE e eosinofilia, infecções virais em pele, imunodeficiência combinada (não grave) Aumento de IgE e eosinofilia; escoliose; infecções bacterianas pulmonares e de pele; mioclonia e atraso cognitivo; linfopenia	Actinopatias: S. Wiskott-Aldrich e defeito em WIP ^b (plaquetopenia com plaquetas pequenas); defeitos em DOCK8, ARPC1B, CARMIL2 Defeitos em CARD9, CARD11, CARD14, MALT1 Defeito de PGM3
Dermatite atópica grave e/ou eritrodermia/ictiose	Desregulação imune (enteropatia); infecções bacterianas/virais; baixa estatura Eosinofilia importante; crescimento prejudicado	STAT5b PF ^c JAK1 GF ^d
	Eosinofilia; linfoproliferação (hepatoesplenomegalia linfadenopatia); imunodeficiência combinada grave	S. Omenn
	Defeitos de barreira, com ictiose importante, aumento de IgE e eosinofilia, cabelo em bambu, aumento gasto metabólico	S. Comel-Netherton (SPINK5)
	Dermatite com úlceras cutâneas, IgE aumentada, infecções bacterianas de pele e pulmonares, hepatoesplenomegalia	Deficiência de prolidase
Urticária e anafilaxia	Urticaria neonatal, eosinofilia muito importante, alteração crescimento Urticas, eritema e prurido, anafilaxia, precoces e graves	STAT5b GF ^d PLAID ^e (frio por evaporação; PLCG2 GFd) Urticária vibratória familiar (ADGRE2) Triptasemia-alfa hereditária (TPSAB1)

^a Autossômico dominante.

^b WAS *Interacting Protein*.

^c Perda de função.

^d Ganho de função.

^e PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation.

Fontes: Milner, 2020.^{9,10}

Tabela 2 Erros inatos da imunidade e manifestações autoimunes e inflamatórias mais comumente relacionadas

Erros inatos da imunidade	Doenças autoimunes/inflamatórias associadas
Agamaglobulinemia ligada ao X	Artrite idiopática juvenil, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, citopenias autoimunes
Imunodeficiência comum variável	Artrite idiopática juvenil, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, citopenias autoimunes, anemia perniciosa, doença celíaca, lúpus eritematoso sistêmico, Sjögren, vitiligo
Deficiência seletiva de IgA	Artrite idiopática juvenil, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, citopenias autoimunes, doença celíaca, lúpus eritematoso sistêmico, Sjögren, vitiligo
Síndrome de hiper-IgM	Anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica imune, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, lúpus discoide
Síndrome de hiper-IgE	Lúpus eritematoso sistêmico, penfigoide bolhoso, artrite reumatoide, púrpura trombocitopênica imune, dermatomiosite juvenil
Síndrome de Omenn	Tireoidite de Hashimoto, doença inflamatória intestinal, púrpura trombocitopênica imune
Síndrome DiGeorge	Púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, doença inflamatória intestinal, uveíte, artrite idiopática juvenil
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Neutropenia imune, púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, doença inflamatória intestinal
Ataxia telangiectasia	Anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica imune, tireoidite de Hashimoto, artrite idiopática juvenil
APECED*	Hipoparatiroidismo autoimune, hepatite autoimune, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, colangite primária, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, vitiligo, psoríase
IPEX**	Enteropatia autoimune, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, citopenias autoimunes, tireoidite de Hashimoto, eczema
Deficiência de LRBA ou CTLA4	Citopenias autoimunes, tireoidite de Hashimoto, doença inflamatória intestinal, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil
ALPS***	Púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil
Doença granulomatosa crônica	Lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, púrpura trombocitopênica imune, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, artrite idiopática juvenil, artrite reumatoide,
Defeitos do sistema do complemento	Lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil

**Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*.

***Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked*.

****Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*.

Adaptado de Amaya-Urbe et al., 2019.¹³

erros inatos de imunidade (EII), a fim de designar esse grupo tão heterogêneo composto por 416 doenças.^{1,3}

Objetivos

Nosso objetivo foi produzir uma atualização sobre as manifestações não infecciosas dos EII.

Fonte dos dados

Realizamos buscas no Pubmed por artigos de revisão, dos últimos cinco anos, em inglês, francês ou espanhol, utilizando os seguintes termos: “allergy”, “inflammation”, “autoimmunity”, “lymphoproliferation”, “cancer” AND “immunodeficiency” or

“primary immunodeficiency” or “inborn errors of immunity” NOT “HIV”.

Resultados

Publicações diversas têm demonstrado que manifestações não infecciosas de EII são comuns. Um estudo realizado na Eslovênia identificou manifestações não infecciosas e não malignas em 29% dos pacientes com diagnóstico de EII: 22% autoimunidade, 12% linfoproliferação, 5% autoinflamação e 4% alergia.⁴ Pouco depois, Fisher et al.⁵ publicaram dados sobre o registro francês de EII, e encontraram uma ou mais complicações autoimunes ou inflamatórias em 26,2% dos pacientes; as mais frequentes foram citopenias autoimunes (31,4%) e manifestações gastrintestinais (24,4%). Estudo com grande número de casos

do registro da rede de imunodeficiências dos Estados Unidos (EUA - USIDNET) mostrou um risco relativo aumentado de 1,42 para câncer em pacientes com EII em comparação com a população geral da mesma faixa etária, com risco relativo aumentado de 1,91 em homens e risco semelhante à população geral em mulheres.⁶ Malignidades foram encontradas em 8,7% dos pacientes com imunodeficiência comum variável.⁷

Manifestações não infecciosas podem surgir em pacientes com diagnóstico já confirmado de um EII ou podem ser as primeiras manifestações da doença, instigando a investigação diagnóstica.⁸ Vamos apresentá-las em separado, a seguir.

Alergia

Nos EII, as manifestações alérgicas acontecem mais comumente em associação com manifestações infecciosas, de autoimunidade ou outras.⁹ No entanto, também podem ocorrer isoladamente - recebem, então, a denominação de distúrbios alérgicos primários, manifestando-se como urticária, alergia alimentar, asma, dermatite atópica ou mesmo somente eosinofilia e aumento de IgE sérica.¹⁰ Podem ser manifestações de alergia verdadeiras ou apenas refletir ativação de mecanismos Th2 decorrentes de diferentes defeitos em vias do sistema imune. No geral, são manifestações mais graves do que em indivíduos sem um EII, mas costumam ser clinicamente semelhantes.¹⁰

Na **tabela 1**, apresentamos manifestações de alergia e manifestações associadas em diferentes EII.

Dados que podem nos fazer suspeitar de uma desordem alérgica primária na ausência de outras manifestações associadas, como infecções ou autoimunidade, são: início muito precoce; manifestações alérgicas de maior gravidade e/ou atípicas e/ou associadas entre si; história familiar de autoimunidade e/ou infecções repetidas, mesmo na ausência de alergia; presença de características como atraso global do desenvolvimento, comprometimento cognitivo, hipermotilidade articular, escoliose e outros.^{9,10}

Autoimunidade

Aproximadamente 25% dos pacientes com diagnóstico de algum EII apresentam uma ou mais manifestações de autoimunidade ou inflamação.⁵ Na verdade, manifestações de autoimunidade podem surgir em praticamente todos os EII; entretanto, são mais comuns em pacientes com diagnóstico de imunodeficiência comum variável e em indivíduos com algum defeito da imunidade celular.⁵ Manifestações de autoimunidade mais precoces e/ou múltiplas devem levantar a suspeita de um EII como doença de base, principalmente se associadas a quadros infecciosos.^{11,12}

Doenças autoimunes mais comumente associadas a EII são as citopenias: anemia, plaquetopenia, neutropenia e síndrome de Evans (anemia e trombocitopenia). Admite-se que o risco de apresentar alguma citopenia autoimune seja aproximadamente 120 vezes maior em indivíduos com algum EII do que na população geral.⁵ Outras manifestações de autoimunidade/inflamação que podem fazer parte do quadro clínico de EII são: endocrinopatias, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, vitiligo, penfigoide bolhoso, gastrite atrófica, doença inflamatória intestinal e enteropatia autoimune.^{13,14} Crianças com diagnóstico de algum EII apresentam risco

Tabela 3 Critérios para o diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica, primária ou secundária

Cinco dos oito critérios abaixo ou dados clínicos com diagnóstico genético de doença associada à linfo-histiocitose hemofagocítica

1. Febre $\geq 38,5^{\circ}$ C
2. Esplenomegalia
3. Citopenias (pelo menos dois dos abaixo)
Hemoglobina < 9 g/dL
Plaquetas < 100 mil/mL
Neutrófilos < 1000 /mL
4. Hipertrigliceridemia (> 265 mg/dL) e/ou hipofibrinogememia (< 150 mg/dL)
5. Hemofagocitose identificada em medula óssea, baço, gânglios, fígado ou outros tecidos
6. Atividade diminuída ou ausente de células NK
7. Ferritina > 500 ng/mL
8. Aumento de CD25 solúvel (> 2400 U/mL)

Outros achados clínicos e laboratoriais que podem estar associados: sinais e sintomas meningoencefálicos, adenomegalias, icterícia, edema, exantema, alterações de enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL aumentada e HDL diminuída.

^a O mesmo que sIL2R α .

Fontes: Henter, 2007²³ e Risma, 2019.¹⁷

80 vezes maior de apresentar doença inflamatória intestinal e 40 vezes maior de apresentar artrite do que a população pediátrica geral.⁵

Há pelo menos cinco padrões clínicos de autoimunidade nos EII: “ALPS-like” (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) - citopenias autoimunes e linfoproliferação; “CVID-like” (*common variable immunodeficiency*) - hipogamaglobulinemia, infecções e autoimunidade hematológica e de órgãos sólidos; “IPEX-like” (enteropatia, endocrinopatias autoimunes, eczema, vasculite); “IBD” (*inflammatory bowel disease*) - doença inflamatória intestinal; doenças reumatológicas - Behçet, lúpus, artrite idiopática juvenil monogênicas.^{2,15}

Na **tabela 2** estão descritos os EII que mais se apresentam com a autoimunidade/inflamação e as respectivas condições clínicas associadas.¹³

Inflamação

Quadros inflamatórios relacionados aos EII se apresentam como linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) ou como doenças autoinflamatórias (DAI).

A LHH é uma síndrome hiperinflamatória grave e frequentemente fatal associada a infiltração de tecidos (medula óssea, fígado, gânglios, baço, pele e sistema nervoso central) e eleva-

Tabela 4 Doenças autoinflamatórias classificadas de acordo com padrão de febre e/ou tipo de lesão cutânea e manifestações inflamatórias associadas

Manifestações clínicas	Doenças autoinflamatórias
<p>Grupo 1</p> <p>Febre recorrente/episódica com ou sem erupção cutânea</p> <p>Febre de curta duração</p> <p>Febre de duração mais longa</p>	Febre familiar do Mediterrâneo, hiper-IgD TRAPS
<p>Grupo 2</p> <p>Urticária neutrofílica</p> <p>Febre recorrente de curta duração</p> <p>Inflamação persistente com episódios de agudização</p>	FACS Síndrome Muckle-Wells, NOMID/CINCA
<p>Grupo 3</p> <p>Exantema pustular e febre episódica</p> <p>Doença piogênica com osteomielite estéril</p> <p>Doença piogênica com artrite piogênica estéril</p> <p>Desordem pustular com quadro semelhante a Behçet</p> <p>Desordem pustular com quadro semelhante a psoríase</p> <p>Desordem pustular com doença inflamatória intestinal</p> <p>Doença piogênica com mecanismos variados</p>	DIRA, síndrome Majeed PAPA HA20 DITRA, CAMPS, AMPS IL10, IL10R, NISBD 1 PAAND, PFIT
<p>Grupo 4</p> <p>Vasculopatia e panniculite/lipodistrofia</p> <p>Mediada por interferon tipo I</p> <p>Parcialmente dependente de TNF</p>	CANDLE, PRAAS ORAS
<p>Grupo 5</p> <p>Vasculopatia com ou sem vasculite e livedo</p> <p>Sem desmielinização significativa e com doença intersticial pulmonar</p> <p>Com doença desmielinizante de SNC</p> <p>Com espondiloencodrodysplasia</p> <p>Com acidente vascular cerebral</p>	SAVI AGS, pseudo TORCH SPENCD DADA2
<p>Grupo 6</p> <p>Granulomatose cutânea</p> <p>Sem imunodeficiência</p> <p>Com imunodeficiência</p>	Síndrome Blau PLAID, APLAID, NDAS
<p>Grupo 7</p> <p>Síndrome de ativação macrófaga</p> <p>Com defeito NK e TCD8 e imunodeficiência</p>	NLRC4, LACC1 FLH, Chédiak-Higashi, Griscelli, Hermansky-Pudlak
<p>Grupo 8</p> <p>Outras</p>	Querubismo, SIFD, AISLE, NLRP12, TNFRSF11A, NAIAD

TRAPS, *TNF receptor-associated periodic syndrome*; FACS, *Familial cold autoinflammatory syndrome*; NOMID/CINCA, *Neonatal-onset multisystem inflammatory disease/Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*; DIRA, *Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist*; PAPA, *Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome*; HA20, *Haploinsufficiency of A20*; DITRA, *Deficiency of the IL-36 receptor antagonist*; CAMPS, *Caspase activation and recruitment domains (CARD)14-mediated psoriasis*; AMPS, *AP1S3-mediated psoriasis*; NISBD1, *Neonatal inflammatory skin and bowel disease 1*; PAAND, *Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis*; PFIT, *Periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia*; CANDLE, *Chronic atypical neutrophilic dermatoses with lipodystrophy and elevated temperature syndrome*; PRAAS, *proteasome-associated autoinflammatory syndromes*; ORAS, *Otulin-related autoinflammatory syndrome*; SAVI, *Stimulator of IFN genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy*; AGS, *Aicardi-Goutières syndrome*; SPENCD, *Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation*; DADA2, *Deficiency of adenosine deaminase 2*; PLAID, *Cold-induced urticaria and or granulomatous rash*; APLAID, *PLC γ 2 associated antibody deficiency and immune dysregulation*; NDAS, *Nuclear factor (NF)- κ B essential modulator (NEMO) deleted exon 5 autoinflammatory syndrome-X-linked*; LACC1, *LACC1-mediated monogenic Still disease*; FLH, *Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*; SIFD, *Congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay*; AISLE, *Autoinflammatory syndrome-associated with lymphedema*; NAIAD, *NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis*.

Adaptado de Goldbach-Mansky & de Jesus, 2019.²⁸

Tabela 5 Critérios para classificação das febres hereditárias recorrentes

CAPS ^a	FFM ^b	TRAPS ^c	MKD ^d
<p>Presença de mutação em NLRP3 e pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Erupção urticariforme ● Olho vermelho (conjuntivite, episclerite, uveíte) ● Perda auditiva neurossensorial <p>OU</p> <p>Ausência de mutação em NLRP3 e pelo menos dois dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Erupção urticariforme ● Olho vermelho (conjuntivite, episclerite, uveíte) ● Perda auditiva neurossensorial 	<p>Presença de mutação em MEFV e pelo menos um dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Duração dos episódios entre 1 a 3 dias ● Artrite ● Dor torácica ● Dor abdominal <p>OU</p> <p>Ausência de mutação em MEFV e pelo menos dois dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Duração dos episódios entre 1 a 3 dias ● Artrite ● Dor torácica ● Dor abdominal 	<p>Presença de mutação em TNFRSF1A e pelo menos um dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Durações dos episódios \geq 7 dias ● Mialgia ● Erupção cutânea migratória ● Edema periorbitário ● Familiares afetados <p>OU</p> <p>Ausência de mutação em TNFRSF1A e pelo menos dois dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Durações dos episódios \geq 7 dias ● Mialgia ● Erupção cutânea migratória ● Edema periorbitário ● Familiares afetados 	<p>Presença de mutação em MVK e pelo menos um dos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sintomas gastrintestinais ● Adenite cervical ● Estomatite aftosa

^a Síndromes periódicas associadas à criopirina.

^b Febre familiar do mediterrâneo.

^c Síndrome de febre periódica associada ao receptor de fator de necrose tumoral.

^d Deficiência de mevalonatoquinase ou síndrome de hiper-IgD.

Adaptado de Gattorno, 2019.²⁹

da produção de citocinas inflamatórias por parte de linfócitos e macrófagos ativadas.^{16,17} Quando relacionada a DAIs, autoimunes ou malignidades, costuma receber o nome de síndrome de ativação macrofágica.¹⁸

Virtualmente, qualquer EII em que mecanismos de desregulação imune estejam envolvidos pode evoluir com uma LHH, relacionada ou não a infecções virais, particularmente vírus de Epstein-Barr (EBV). No entanto, os defeitos classicamente relacionados a essa condição clínica são as síndromes de linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (FLH) com ou sem hipopigmentação.^{1,19} Em ambos os grupos há defeitos de citotoxicidade, e o gatilho para o quadro de LHH pode ser uma infecção viral. Dentre as FLH, os defeitos dos genes PFR1 (perfurina) e UNC13D são os mais comuns.²⁰ Nas síndromes com hipopigmentação, síndromes de Chédiak-Higashi, Griscelli tipo 2 e Hermansky-Pudlak tipos 2 e 10, há albinismo oculocutâneo parcial, alterações neurológicas, neutropenia e/ou alterações da coagulação.¹

A citotoxicidade é normal, ou apenas parcialmente afetada em outros EII associados a LHH. EII com linfoproliferação relacionada ao EBV também podem evoluir com LHH: síndromes linfoproliferativas ligadas ao X, deficiência de ITK e CD27 e síndrome de XMEN (defeito ligado ao X de transportador de magnésio com EBV e neoplasia).²¹ Apesar da deficiência de células T, as imunodeficiências combinadas (não graves) podem se complicar com LHH, por ativação de macrófagos.²² Esse mecanismo é responsável por LHH em doenças autoinflamatórias, como no defeito de NLR4, a desordem autoinflamatória mo-

nogênica caracteristicamente associada à síndrome de ativação macrofágica.^{17,18}

Em se tratando de EII, o diagnóstico diferencial com sepse é fundamental e, para tanto, alto nível de suspeição é necessário. O que identificamos é um quadro semelhante à sepse, mas sem identificação de agente infeccioso e/ou sem melhora com uso de antimicrobianos.²¹

Na [tabela 3](#) estão descritos os critérios diagnósticos para a LHH, baseados no protocolo HLH-2004, atualizado em 2007.^{17,23} Importante mencionar que a ferritina costuma estar acima de 2000 µg/L, e valores acima de 10.000 µg/L apresentam elevada especificidade diagnóstica em crianças.^{19,21} A única variável identificada que se associa à maior mortalidade em LHH em pacientes com EII é a hipoalbuminemia. Um estudo identificou que valores de albumina abaixo de 3,07 g/dL estavam associados a um aumento de 5,8 vezes na mortalidade por LHH.²²

O termo DAI foi introduzido ao fim da década de 1990, para descrever condições clínicas caracterizadas por inflamação espontânea na ausência de autoimunidade. Hoje, sabemos que as DAI são defeitos da regulação da imunidade inata, nos quais há hipersecreção de citocinas inflamatórias. São doenças caracterizadas por processo inflamatório recorrente ou persistente, na ausência de processo infeccioso e de evidências de autoanticorpos ou células T autorreativas.²⁴

Tratamos aqui das DAIs monogênicas, que se apresentam na infância com febre e sinais clínicos e laboratoriais de inflamação sistêmica, diferentes erupções cutâneas, padrões diversos de inflamação estéril em outros órgãos, que variam de acordo

Tabela 6 Erros inatos da imunidade segundo mecanismo de linfoproliferação e manifestações clínico-laboratoriais associadas

Mecanismo de linfoproliferação	Outras manifestações	Erro inato da imunidade
Desregulação imune	Defeito combinado T e B, eosinofilia, eritrodermia	S. Omenn
	Defeito combinado T e B, linfopenia CD4 progressiva, células B normais, imunoglobulinas normais a baixas	Deficiência de ITK ^a
	Defeito de anticorpos, diminuição de IgG e IgA e/ou IgM, infecções sinopulmonares, citopenias autoimunes	Imunodeficiência comum variável
	Defeito de anticorpos, diminuição de IgG e IgA com IgM normal ou aumentada, infecções bacterianas, autoimunidade	APDS ^{a,b}
	Defeito de anticorpos, imunoglobulinas e linfócitos B baixos ou normais, autoimunidade hematológica e de tireoide	Deficiência NFKB1 ^a
Relacionada ao EBV	Defeitos de células Treg, autoimunidade hematológica ou de órgãos sólidos, enteropatia	Deficiência de CD25 e CD122 ^a STAT3 GF ^c
	Células T normais ou aumentadas, células B de memória normais ou reduzidas, imunoglobulinas normais ou reduzidas, disgamaglobulinemiad	Síndromes linfoproliferativas ligadas ao X (por mutações em SAP ou XIAP), deficiências em CD27, CD70 ^e , CTPS1, CD137, RASGRP1, RLTPR, PRKCD ^e e XMEN

^a Pode estar relacionado a EBV.

^b Síndrome de ativação de p110δ.

^c Ganho de função.

^d Anticorpos em quantidade normal, mas com função alterada.

^e Pode estar relacionada a autoimunidade.

Fonte: Tangye, 2020.¹

com a DAI em questão. Os sinais e sintomas costumam ser recorrentes e característicos de cada paciente, envolvendo mais comumente pele e mucosas, trato digestório, sistema musculoesquelético e olhos.²⁵

Diante de episódios recorrentes de manifestações inflamatórias, com ou sem febre, com provas laboratoriais de atividade inflamatória alteradas, é importante procurar identificar algum agente infeccioso ou evidências laboratoriais de autoimunidade ou de doenças malignas. Descartadas essas causas, a possibilidade de uma DAI deve ser considerada, mas o diagnóstico definitivo apenas é possível por meio de investigação genética. Para que melhor se direcione essa investigação ou para que se possa instituir tratamento na ausência do diagnóstico genético, é fundamental caracterizar o fenótipo clínico: idade de início dos sintomas, etnia dos ascendentes, desencadeantes habituais dos episódios, duração e intervalo dos episódios agudos, detalhes sobre os sinais e sintomas que caracterizam o quadro.^{26,27}

As classificações propostas são muitas e costumam utilizar dados clínicos ou mecanismos fisiopatológicos. Na [tabela 4](#), apresentamos uma classificação bastante útil, baseada em dados clínicos: padrões de febre, tipo de lesão cutânea e tipo de inflamação órgão-específico.²⁸

Por sua frequência dentre as DAI, apresentamos na [tabela 5](#) os novos critérios de classificação propostos pelo projeto Eurofever para as febres recorrentes hereditárias.²⁹ Os critérios propostos pelo Eurofever para PFAPA (*periodic fever, aphthosis, pharyngitis and adenitis*) são pelo menos sete dentre os seguintes oito itens: presença de faringoamigdalite; duração dos epi-

sódios entre 3 a 6 dias; adenite cervical; periodicidade; ausência de diarreia; dor torácica; erupção cutânea; ou artrite.²⁹

Linfoproliferação benigna

Proliferação linfoide com adenomegalias e/ou esplenomegalia ocorrem em muitos EII e estão relacionados intimamente a mecanismos de desregulação imunológica com ou sem infecções virais, particularmente EBV. Além da possibilidade de se tratar de infecções por bactérias ou fungos intracelulares que não serão aqui discutidos.

Em associação à desregulação imune, por conta de defeitos de apoptose ou de citotoxicidade, a linfoproliferação costuma vir associada a manifestações de autoimunidade, principalmente citopenias autoimunes, endocrinopatias ou enteropatia, ou vir associada a condições de hiperinflamação, como a linfocitose hemofagocítica.¹

Apesar da sobreposição de mecanismos relacionados à desregulação imunológica com ou sem infecções virais, em alguns EII predominam um ou outro mecanismo básico de linfoproliferação. Imunodeficiência comum variável, o EII sintomático mais comum, corresponde ao defeito mais relacionado à linfoproliferação por desregulação imune. Outros são: síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS) e síndrome de ativação de p110δ (APDS). Nesta última, é comum a viremia persistente por EBV e/ou citomegalovírus (CMV).¹

Defeitos com linfoproliferação relacionada ao EBV, em geral sem manifestações de autoimunidade, são as síndromes lin-

Tabela 7 Erros inatos da imunidade mais relacionados ao desenvolvimento de câncer, tipo de defeito envolvido e malignidades associadas

Tipos de defeito	Erros inatos da imunidade	Malignidades associadas
Desordens com quebra de DNA	Ataxia telangiectasia	Linfomas e leucemias, câncer de mama
	S. de Bloom	Linfomas, leucemias agudas e carcinomas
	S. Nijmegen	Linfomas, leucemias, tumor de SNC
	Mutações de DNA ligase IV	Linfomas, leucemias
Defeitos de anticorpos	Imunodeficiência comum variável	Linfoma não Hodgkin, câncer gástrico, de tireoide ou de pele
	<i>Activated p110δ Syndrome (APDS)</i>	Linfomas
	Deficiência seletiva de IgA	Tumor de trato gastrointestinal
Defeitos combinados não graves (T e B)	S. ARTEMIS, defeitos de ADA, ZAP 70, RAG1 e coronina 1A (fenótipo não grave)	Linfomas e carcinomas
	S. Wiskott-Aldrich	Linfomas, leucemia linfocítica aguda, sarcoma de Kaposi, síndrome mielodisplásica
	Hipoplasia cartilagem cabelo	Linfomas
	Mutação de DOCK8	Linfomas, leucemias, tumores epiteliais e outros
	Síndrome DiGeorge	Linfomas e leucemias, carcinoma de tireoide, neuroblastoma, hepatoblastoma, tumor de Wilms
Desregulação imune	Síndrome de hiper-IgM	Carcinomas de fígado, pâncreas e vias biliares
	<i>Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)</i>	Linfomas Hodgkin e não Hodgkin
	Susceptibilidade ao EBV: Linfoproliferativa ligada ao X deficiências de ITK, CD70, CD27, RASGRP1, CTPS1, CD137, MAGT1, CARMIL2, PRKCD	Linfomas associados a EBV ^a
	Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar e associada a hipopigmentação	Linfomas
	Deficiência de IL10R	Linfomas
	Candidíase mucocutânea crônica	Tumores de células escamosas de cavidade oral e esôfago
Defeitos em medula óssea	Deficiência de GATA2	Síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crônica, tumores por EBV ^a e HPV ^b
	Anemia de Fanconi	Síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda, carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, câncer de mama
	Disceratose congênita	Leucemias, síndrome mielodisplásica, carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, tumores de pulmão, trato gastrointestinal e fígado
	S. Mirage e síndrome de ataxia-pancitopenia	Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda
	Neutropenia congênita	Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda e linfocítica aguda
	Síndrome de Shwachman -Diamond	Leucemias mieloide aguda ou crônica
Defeitos na imunidade inata	Epidermodisplasia verruciforme	Câncer de pele (HPV) ^b
	WHIM ^c	Câncer de pele

^a Vírus de Epstein-Barr.

^b Papiloma vírus humano.

^c Síndrome com verrugas, hipogamaglobulinemia e mielocatexia.

Fontes: Mortaz, 2016; Haas, 2019; Kebudi, 2019; Riaz, 2019; Renzi, 2020; Rezaei, 2020; Khalil, 2020.^{33-38.}

foproliferativas ligadas ao X (por mutações em SAP ou XIAP), deficiências em CD27, CD70, CTPS1, CD137, RASGRP1, RLTPR, PRKCD e XMEN.¹

Diante de um paciente com diagnóstico de EII com linfoproliferação, considerando a possibilidade de infecções e o potencial de malignidade associado, tornam-se fundamentais a vigilância por meio de biópsias (idealmente excisionais) de gânglios com fenotipagem e o estudo de clonalidade, além de investigação de agentes infecciosos.³⁰

Os EII mais comumente relacionados à linfoproliferação estão listados na [tabela 6](#).¹

Malignidades

Malignidades acontecem com maior frequência e mais precocemente em pacientes com EII e são a segunda causa de morte em crianças e adultos com esse diagnóstico, após quadros infecciosos.^{31,32} O risco aumentado para câncer em pacientes com EII identificado pelo estudo da USIDNET⁶ refere-se a linfomas, leucemias e câncer de estômago, principalmente.

Uma das ações do sistema imune é identificar e erradicar células tumorais, o que chamamos de vigilância imunológica. Muitas vias do sistema imune que protegem contra infecções também atuam nessa vigilância.³³ Entretanto, o risco das malignidades mais comuns na população geral de homens e mulheres (cólon, mama, pulmão e próstata) é semelhante em indivíduos com EII.⁶ Isso significa que o sistema de vigilância imunológica provavelmente representa papel limitado no controle destes tumores.³³

Considerando o espectro limitado de malignidades associadas aos EII, a pequena proporção de pacientes com EII dentre os pacientes com doenças malignas e o número relativamente pequeno de EII relacionados a câncer, outros mecanismos além da vigilância imunológica têm sido implicados.³¹ Outros mecanismos propostos para a relação entre EII e malignidades são: inflamação tecidual crônica, defeitos de reparo do DNA, defeitos na manutenção dos telômeros, defeitos no desenvolvimento de células mieloides, infecções, defeitos na apoptose, na citotoxicidade ou defeitos metabólicos.³¹ Muitas malignidades em pacientes com EII estão relacionadas a infecções virais, mais comumente o EBV, que parece estar relacionado ao desenvolvimento de 30% a 60% dos casos de linfomas.³⁴ No entanto, outros vírus podem estar implicados: herpes vírus humano (HHV 6 e 8), papilomavírus humano (HPV), vírus linfotrópico de células T humano (HTLV) e CMV.^{35,36}

As malignidades mais frequentemente identificadas em pacientes com EII são o linfoma não Hodgkin, principalmente de células B, leucemias e câncer gástrico. Acometem pacientes com defeitos de anticorpos, principalmente com imunodeficiência comum variável, por conta de sua grande frequência dentro dos EII.^{33,36} No entanto, o EII com maior risco de evoluir com uma doença maligna é a ataxia telangiectasia, em que há um defeito no reparo de DNA.³⁴ Em relação a tumores sólidos, o mais descrito em pacientes com EII é o carcinoma gástrico, particularmente na imunodeficiência comum variável.³⁴

Pacientes com EII tendem a apresentar malignidades mais precocemente que a população geral. Um estudo demonstrou que os linfomas aparecem entre sete meses e 76 anos, com média de idade de 12 anos.³⁶ A chance de uma criança com um

EII desenvolver um câncer varia entre 5% a 25%, e o tipo de câncer depende do tipo de defeito imunológico envolvido.³⁷

Na [tabela 7](#), apresentamos os EII mais comumente relacionados ao desenvolvimento de câncer e as malignidades mais frequentes associadas a eles.^{33,38}

Tratamento específico

O tratamento das manifestações não infecciosas dos EII é, ao menos inicialmente, semelhante ao realizado para essas mesmas manifestações quando ocorrem fora do contexto dos EII. O uso de medicamentos imunossupressores requer cuidado extra, pelo risco de aumentar a chance de infecções.³⁹

No entanto, em casos mais graves e/ou pouco responsivos a esses recursos terapêuticos, o diagnóstico de uma doença monogênica implica em indicação de medicamentos direcionados para as vias do sistema imune envolvidas no defeito específico ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCHT).^{2,39} Um exemplo é a doença inflamatória intestinal muito precoce, quando grave e/ou pouco responsiva a imunossupressores ou imunobiológicos, com diagnóstico de uma doença monogênica, quando o TCHT é indicado e é curativo. A terapia gênica é uma perspectiva para um futuro talvez não muito distante.³⁹

Conclusões

Não somente infecções repetidas, graves, de difícil tratamento e/ou por germes oportunistas devem levantar a suspeita de EII, mas também manifestações de alergia, de inflamação, de autoimunidade, com linfoproliferação ou câncer, particularmente se forem recorrentes, associadas entre si, acometendo pacientes de baixa faixa etária, em quadros graves e/ou de difícil tratamento.

O tratamento inicial das manifestações não infecciosas associadas aos EII difere pouco de seu tratamento quando não relacionadas a EII. No entanto, quando um EII é diagnosticado, medicamentos específicos podem estar indicados e, em casos graves, transplante de células-tronco hematopoiéticas surge como opção terapêutica.

Conflitos de interesse

A autora declara não possuir 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.
2. Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020; Sep 15. doi: 10.1097/ACI.0000000000000689. Epub ahead of print.
3. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38:96-128.

4. Blazina S, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanic N, Jazbec J, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations in 247 patients with primary immunodeficiency-a report from the Slovenian National Registry. *J Clin Immunol.* 2016;36:764-73.
5. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, members of the CFPIDsg. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1388-93.
6. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1028-35.
7. Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Sadaat Rizvi F, Alizadeh M, et al. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:1105-13.
8. Kaplan MY, Ozen S, Akcal O, Gulez N, Genel F. Autoimmune and inflammatory manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiencies and their importance as a warning sign. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;50301-0546(20)30075-6.
9. Milner JD. Primary immune deficiencies associated with a Th2 diathesis. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies - Inborn errors of Immunity.* 2.ed. United Kingdom: Elsevier; 2020.
10. Milner JD. Primary Atopic Disorders. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:785-808.
11. Azizi G, Yazdani R, Rae W, Abolhassani H, Rojas M, Aghamohammadi A, et al. Monogenic polyautoimmunity in primary immunodeficiency diseases. *Autoimmun Rev.* 2018;17:1028-39.
12. Hoyt KJ, Chatila TA, Notarangelo LD, Hazen MM, Janssen E, Henderson LA. The immunologic features of patients with early-onset and polyautoimmunity. *Clin Immunol.* 2020;211:108326.
13. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99:52-72.
14. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:7-18.
15. Chandrakasan S, Chandra S, Davila Saldana BJ, Torgerson TR, Buchbinder D. Primary immune regulatory disorders for the pediatric hematologist and oncologist: A case-based review. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66:e27619.
16. Minoia F, Bovis F, Davi S, Insalaco A, Lehmborg K, Shenoi S, et al. Development and initial validation of the macrophage activation syndrome/primary hemophagocytic lymphohistiocytosis score, a diagnostic tool that differentiates primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome. *J Pediatr.* 2017;189:72-8.
17. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:824-32.
18. Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:20-6.
19. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:177-82.
20. Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, De Fusco C, Locatelli F, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:188-96.
21. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child.* 2017;102:279-84.
22. Cetinkaya PG, Cagdas D, Gumruk F, Tezcan I. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients With Primary Immunodeficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42:e434-e9.
23. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
24. Kastner DL. Autoinflammation: past, present and future. In: Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A (eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Switzerland: Springer; 2019. p.3.
25. RashkesPJ, Barron KS, Laxer RM. Clinical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases. In: Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A (eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Switzerland: Springer; 2019. p.203.
26. Mendonça LO, Azzolini RK, Assis JP, Franco A, Kalil J, Castro FM, et al. Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias. *Arq Asma Alerg Immunol.* 2017;1:263-71.
27. Ceccherini I, Rusmini M, Arostegui JI. Genetic Aspects of investigation and understanding autoinflammation. In: Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A (eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Switzerland: Springer; 2019. p.19.
28. Goldbach-Mansky R, Jesus AA. Classification of Genetically Defined Autoinflammatory Diseases. In: Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A (eds.). *Textbook of Autoinflammation.* Switzerland: Springer; 2019. p.167.
29. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1025-32.
30. Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, Goodlad JR, Chan JKC, Said J, et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal? *Blood.* 2018;132:1871-8.
31. Hauck F, Voss R, Urban C, Seidel MG. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:59-68.
32. Kebudi R, Kiykim A, Sahin MK. Primary immunodeficiency and cancer in children; a review of the literature. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15:245-50.
33. Khalil M, Przespolewski AC, Segal BH. Malignancies in immune deficiencies. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies.* 2.ed. United Kingdom: Elsevier; 2020.
34. Rezaei N, Vires Ed, Gambieri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies - Inborn Errors of Immunity.* 2 ed. United Kingdom: Elsevier; 2020.
35. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, Khosravi A, Garssen J, Velayati A, et al. Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives. *Front Immunol.* 2016;7:365.
36. Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, Abraham RS. A systematic review on predisposition to lymphoid (B and T cell) neoplasias in patients with primary immunodeficiencies and immune dysregulatory disorders (inborn errors of immunity). *Front Immunol.* 2019;10:777.
37. Renzi S, Langenberg-Ververgaert KPS, Waespe N, Ali S, Bartram J, Michaeli O, et al. Primary immunodeficiencies and their associated risk of malignancies in children: an overview. *Eur J Pediatr.* 2020;179:689-97.
38. Haas OA. primary immunodeficiency and cancer predisposition revisited: embedding two closely related concepts into an integrative conceptual framework. *Front Immunol.* 2018;9:3136.
39. Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E, Notarangelo LD. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. *Front Pediatr.* 2019;7:353.