



## ARTIGO DE REVISÃO

# Falha da competência imunológica: quando suspeitar?☆

Fernanda Pinto Mariz 

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

Recebido em 5 de outubro de 2020; aceito em 6 de outubro de 2020.

### PALAVRAS-CHAVE

Doenças da imunodeficiência primária;  
Manifestações clínicas;  
Diagnóstico

### RESUMO

**Objetivos:** Chamar a atenção dos médicos para os diferentes sinais de alerta das doenças dos erros inatos da imunidade (EII).

**Fontes dos dados:** Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO, além de consulta em livros-textos considerados referências no tema.

**Síntese dos dados:** Sabe-se que a falha da competência imunológica observada nos pacientes com doenças dos EII acarreta especialmente infecções graves e/ou de repetição. Entretanto, manifestações relacionadas à autoimunidade, inflamação, alergias e neoplasias também podem ocorrer. Visando a identificação precoce desses pacientes, foram criados os “sinais de alerta para os EII”, dos quais a necessidade de antibiótico por via endovenosa ou por uso prolongado para controle da infecção, o déficit de crescimento e história familiar positiva para esse grupo de doenças são considerados os mais sensíveis. Em relação às manifestações não infecciosas, o início precoce, a dificuldade de controle com os tratamentos usuais, apresentações atípicas ou associação com outros sinais de alerta chamam atenção, e recomenda-se a investigação para os EII nessas situações.

**Conclusões:** Este artigo ressalta a importância de se pensar nesse grupo de doenças mesmo diante de pacientes com manifestações não infecciosas. A divulgação das doenças dos EII, especialmente para os não especialistas, é fundamental para o diagnóstico precoce e, consequentemente, para a diminuição da morbimortalidade desses pacientes.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. 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.2020.10.007>

☆ Como citar este artigo: Pinto-Mariz F. Failure of immunological competence: when to suspect? J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):34-8.

E-mail: [fernandapmariz@yahoo.com.br](mailto:fernandapmariz@yahoo.com.br)

2255-5536/© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Historicamente, o sistema imunológico é associado à defesa do organismo frente a diversos patógenos e, conseqüentemente, espera-se que indivíduos com uma “falha de competência” se apresentem com infecções de repetição e/ou graves. Esse conceito é sustentado pelas observações nos pacientes com as doenças dos erros inatos da imunidade (EII), antes denominados imunodeficiências primárias (IDP), cujas principais manifestações clínicas são infecções graves e/ou repetidas.<sup>1</sup>

Sabe-se que diversos fatores podem contribuir para quadros infecciosos recorrentes, tais como prematuridade, imaturidade fisiológica do sistema imunológico, convívio com irmãos (especialmente quando menores de 5 anos de idade), frequentar creche, exposição ao fumo e vacinação incompleta.<sup>2</sup>

Não existe um consenso em relação ao número que define o conceito de repetição. Algumas definições vêm sendo propostas em relação ao trato respiratório - as mais aceitas estão descritas na [tabela 1](#).<sup>3</sup>

Outras doenças além dos EII, tais como imunodeficiências secundárias (p. ex., uso de medicamentos, AIDS), atopia, doença do refluxo gastroesofágico, alterações anatômicas ou mecânicas (p. ex., hipertrofia de adenoide, malformações), doenças crônicas (p. ex., fibrose cística, discinesia ciliar, deficiência de alfa1-antitripsina) também constituem fatores de risco para infecções de repetição.<sup>2</sup>

Apesar de as alterações anatômicas ou mecânicas constituírem fatores de risco, nesses casos as infecções ocorrem sempre no mesmo local, o que na maioria das vezes não acontece com os pacientes com doenças dos EII.<sup>4</sup>

De acordo com a literatura, aproximadamente 50% dos pacientes com infecção respiratória de repetição são saudáveis, 30% são atópicos, 10% têm EII e 10% têm alguma doença crônica.<sup>5</sup>

A identificação precoce dos pacientes com EII possibilita melhora da qualidade de vida e diminuição da morbimortalidade. Neste trabalho, abordaremos os chamados “10 sinais de alerta para imunodeficiência primária”, além de outras manifestações, especialmente não infecciosas, que devem chamar a atenção para as doenças dos EII.

## Fontes dos dados

Revisão não sistemática da literatura nos últimos 10 anos nas bases de dado PubMed, Lilacs e SciELO. Foram utilizados para a busca os seguintes termos e seus sinônimos [MeSH Terms]: “Primary immunodeficiency disorders” OR “inborn errors in

**Tabela 1** Definições de infecções de repetição

Otite média aguda: mais de três episódios em seis meses ou quatro em 12 meses
Rinite infecciosa: mais de cinco episódios em 12 meses
Faringite/amigdalite: mais de três episódios em 12 meses
Pneumonia: mais de dois episódios em 12 meses
OU
Seis ou mais infecções respiratórias em 12 meses
Uma ou mais infecções respiratórias de vias aéreas superiores por mês
Três ou mais infecções de vias aéreas inferiores em 12 meses

**Tabela 2** Os novos 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária, atualmente denominados erros inatos da imunidade, em crianças

Quatro ou mais novas otites no período de um ano	Abscessos cutâneos recorrentes ou abscessos em órgãos internos
Duas ou mais sinusites graves no período de um ano	Estomatite ou candidíase oral ou cutânea por mais de dois meses
Uso de antibiótico por dois meses ou mais com pouco efeito	Necessidade de antibiótico endovenoso para controle de infecções
Duas ou mais pneumonias no período de um ano	Duas ou mais infecções sistêmicas incluindo sepse
Dificuldade para ganhar peso ou crescer normalmente	História familiar de imunodeficiência primária (erros inatos da imunidade)

immunity” AND “warning signs” OR “recurrent infections” OR “dysregulatory disorders” OR “allergy” OR “atopy” OR “autoinflammatory diseases” OR “autoimmunity” OR “cancer” OR “clinical manifestations” OR “diagnosis”.

Os artigos em português, inglês, francês e espanhol foram selecionados criteriosamente usando o *checklist* proposto pelo User’s Guide to Medical Literature (JAMA Evidence) como critério de inclusão.<sup>6</sup>

Livros-textos considerados referências no tema também foram consultados.

## Síntese dos dados

### Os 10 sinais de alerta para imunodeficiência primária

Visando a identificação precoce de pacientes com doenças dos EII, na década de 1990 foram criados, e recentemente modificados, os “10 sinais de alerta” para EII em crianças ([tabela 2](#)).<sup>7</sup> Recomenda-se que indivíduos com dois ou mais sinais de alerta sejam investigados para essas doenças.

Pacientes que apresentem infecções por patógenos não usuais, infecções graves por patógenos comuns, infecções persistentes, familiares com o mesmo padrão de suscetibilidade ou infecções associadas a outras manifestações clínicas relacionadas à desregulação do sistema imunológico também devem ser investigados.<sup>8</sup>

Além das infecções, reações vacinais graves ou atípicas devem chamar a atenção para a possibilidade de imunodeficiências primárias ou secundárias.<sup>9</sup> Considerando a importância da BCG em nosso meio, a reação adversa ao bacilo Calmette-Guérin foi incluída como um dos sinais de alerta propostos para os menores de 1 ano ([tabela 3](#)).<sup>10</sup>

Nesse contexto, Mazzucchelli et al. descreveram que 65% dos pacientes com imunodeficiências combinadas graves (SCIDs) que receberam inadvertidamente a BCG apresentaram complicações locais ou disseminadas - em 20% destes, foi a primeira manifestação clínica da doença.<sup>11</sup>

Febre, pneumonia, abscesso e úlcera no local da vacinação, nódulo subcutâneo, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia e osteomielite são exemplos de manifestações relacionadas à BCG em pacientes com SCID.<sup>11</sup>

**Tabela 3** Sinais de alerta em menores de um ano

Infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves	Cardiopatia congênita (principalmente de vasos da base)
Reações adversas ao bacilo Calmette-Guérin (BCG)	Atraso na queda do coto umbilical (acima de 30 dias)
Doença autoimune e/ou inflamatória	História familiar de erro inato da imunidade ou de óbito precoce por infecção
Quadro sepse-símile, febril, sem identificação de foco infeccioso	Linfocitopenia (menos de 2.500 células/mm <sup>3</sup> ), ou outra citopenia, ou leucocitose persistente sem infecção
Lesões cutâneas extensas	Hipocalcemia, com ou sem convulsão
Diarreia persistente ou crônica	Ausência de imagem tímica ao raio X de tórax.

Em outro estudo, descreveu-se que 65% dos pacientes com SCIDs vacinados com BCG desenvolveram reações cutâneas disseminadas (a maioria entre 4 e 6 meses de vida). Entretanto, vale ressaltar que em alguns pacientes essas manifestações ocorreram apenas após 1 ano de idade.<sup>12</sup>

Os sinais de alerta para EII em menores de 1 ano encontram-se na [tabela 3](#).

Diversos estudos avaliaram a sensibilidade e a especificidade dos chamados “10 sinais de alerta para EII em crianças”. Dentre os sinais propostos, os mais importantes para a identificação desses pacientes são os que dizem respeito ao uso de antibiótico, dificuldade para ganhar peso e/ou crescer adequadamente

e, principalmente, história familiar positiva ou suspeita para algum EII, o que pode aumentar em 18 vezes a chance de a criança ser diagnosticada com uma dessas doenças.<sup>13</sup>

Em um estudo envolvendo 563 crianças, observou-se que 96% daquelas que apresentavam defeitos de fagócitos ou do complemento e 89% daquelas com defeitos de linfócitos T foram identificadas usando esses três sinais de alerta.<sup>13</sup>

Entretanto, de maneira geral, a sensibilidade dos 10 sinais de alerta para o diagnóstico dos EII é baixa, em torno de 60% a 70%, e é ainda menor para as doenças menos graves.<sup>14</sup> No trabalho realizado por MacGuinnitie et al., das 141 crianças avaliadas, mais de 1/3 daquelas que tiveram o diagnóstico confirmado não apresentavam qualquer sinal de alerta.<sup>15</sup> Além disso, em outro estudo, a espera por dois sinais de alerta acarretou em atraso no diagnóstico em 38% dos pacientes.<sup>13</sup>

Apesar da criação desses sinais visando chamar à atenção e possibilitar o diagnóstico precoce dos pacientes com EII, esse grupo de doenças ainda é subdiagnosticado. Em crianças, vem sendo descrito que o tempo decorrido entre a primeira consulta e o diagnóstico varia de nove meses a quase cinco anos.<sup>16</sup> Em adultos, o tempo entre a primeira manifestação clínica e o diagnóstico leva em média quatro anos.<sup>17</sup>

O desconhecimento médico em relação às doenças dos EII<sup>18</sup> e o foco predominante nas manifestações infecciosas como sinais de alerta podem contribuir para esse cenário.

### Manifestações clínicas não infecciosas: quando suspeitar dos EII?

Sabe-se que o sistema imunológico também desempenha papel fundamental na manutenção da homeostasia do organismo e que algumas alterações da resposta imune inata e/ou adaptativa

**Tabela 4** Algumas manifestações não infecciosas das doenças dos erros inatos da imunidade

Gastrointestinais	Doença celíaca e “doença celíaca-like”, DII e DII-like, gastrite atrófica, anemia perniciosa, enteropatia autoimune, colangite esclerosante, hepatite autoimune, hepatite granulomatosa, colite e enterite granulomatosas, úlceras, insuficiência pancreática exócrina. <sup>23-26</sup>
Cutâneas/fâneros	Eczema extenso e grave, eritrodermia, alopecia, perda das sobrancelhas, paquidermia, <i>trichorrhexis invaginata</i> (cabelo em bambu), granulomas, displasia ectodérmica (pele, unha, cabelos e dentes), retardo na cicatrização de feridas, vasculite, vitiligo, albinismo óculo-cutâneo, telangiectasias (óculo-cutâneas), angioedema sem urticária, urticária (especialmente neutrofílica), psoríase pustular generalizada, livedo congênito, acne grave associada à pioderma gangrenoso. <sup>23,24,27</sup>
Respiratórias	Doença intersticial pulmonar, doença pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa, bronquiolite obliterante, proteinose alveolar, bronquiectasias. <sup>23,24,28</sup>
Neurológicas	Ataxia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, retardo mental, surdez neurosensorial, AVC isquêmico transitório ou de início precoce, nistagmo, meningite asséptica, encefalite autoimune, encefalopatia de início precoce. <sup>23,24,29</sup>
Hematológicas	Púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica autoimune, síndrome de Evans, plaquetopenia com plaquetas pequenas, neutropenia, neutrofilia, eosinofilia, linfo-histiocitose hemofagocítica, linfomas, mielodisplasia. <sup>23,24,30</sup>
Reumatológicas	Artrite, lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil. <sup>23,24,31</sup>
Outras	Aplasia tímica, síndromes linfoproliferativas, ausência de amígdalas ou gânglios, desnutrição, serosites recorrentes, distormorfismos, malformações, síndrome TORCH-like, diabetes <i>mellitus</i> tipo I, tireoidite, hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal. <sup>23,24</sup>

DII, doença inflamatória intestinal; TORCH, *Toxoplasma gondii*, rubéola, citomegalovírus ou herpes simples.

\*As manifestações relacionadas à desregulação do sistema imune são abordadas detalhadamente em outro capítulo.

\*As manifestações clínicas e algumas das alterações laboratoriais relacionadas às diferentes doenças dos EII podem ser facilmente consultadas nas tabelas de classificação fenotípica.<sup>23</sup>

podem acarretar em manifestações clínicas relacionadas à autoinflamação, linfoproliferação, autoimunidade, alergias e neoplasias, as quais vêm sendo cada vez mais descritas nos pacientes com as doenças dos EII.<sup>1</sup>

Desse modo, também recomenda-se investigação para esse grupo de doenças em pacientes com múltiplas doenças autoimunes ou doença de início precoce, de difícil tratamento ou associada a outros sinais de alerta<sup>19</sup>; doenças malignas precoces ou recorrentes, raras para a faixa etária (infância: linfoma extranodal, linfoma células T), alterações histopatológicas e citogenéticas incomuns, localização incomum para faixa etária (p. ex., SNC na infância) ou malignidade associada a infecções de repetição ou história familiar sugestiva de EII<sup>20</sup>; alergias graves, refratárias aos tratamentos usuais, associadas a manifestações autoimunes ou infecções graves ou não usuais<sup>21</sup>; processo inflamatório, recorrente ou persistente, com ou sem febre, com ou sem gravidade e sem evidência de infecção ou autoimunidade como principal mecanismo envolvido.<sup>22</sup>

A **tabela 4** ilustra algumas manifestações não infecciosas, além das incluídas nos “sinais de alerta”, que podem estar presentes nesse grupo de pacientes. Importante destacar que em algumas doenças dos EII elas podem anteceder as infecções graves e/ou de repetição, ou até mesmo não virem acompanhadas de manifestações infecciosas.<sup>23</sup>

Apesar de algumas dessas manifestações também serem observadas nos indivíduos sem falha da competência imunológica, elas devem chamar a atenção para o diagnóstico das EII especialmente quando associadas a outros sinais de alerta, início muito precoce ou se refratárias aos tratamentos usuais.

Vale ressaltar que alguns fenótipos são característicos, tais como eczema, trombocitopenia com plaquetas pequenas (síndrome de Wiskott-Aldrich), albinismo óculo-cutâneo parcial (síndrome de Chédiak-Higashi), ataxia cerebelar com telangiectasia óculo-cutânea (síndrome de ataxia-telangiectasia) e eritrodermia extensa, linfoproliferação, citopenia autoimune, eosinofilia e aumento dos níveis de IgE (síndrome de Omenn).<sup>5</sup>

Por se tratar de uma imunodeficiência combinada grave, a síndrome de Omenn é considerada uma emergência médica. O paciente deve ser prontamente reconhecido e encaminhado para um serviço especializado.

## Conclusão

Apesar de as doenças dos EII serem consideradas raras, o subdiagnóstico desses pacientes ainda representa um problema. Nesse sentido, a divulgação das manifestações clínicas desse grupo de doenças, especialmente entre os médicos não imunologistas, é fundamental para o reconhecimento e o tratamento precoces desses pacientes.

## Conflitos de interesse

A autora 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 Allergy Clin Immunol*. 2020;40:24-64.
2. Gray PE, Namasivayam M, Ziegler JB. Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency? *J Paediatr Child Health*. 2012;48:202-9.
3. Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention. *Nutrients*. 2017;20:9:779.
4. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:S61.
5. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. Primary immunodeficiency diseases: definition, diagnosis, and management. 2. ed. Berlin: Springer; 2017.
6. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. User's guide to the medical literature - essentials of evidence-based clinical practice. 3.ed. McGrawHill Education; 2014.
7. BRAGID - Grupo Brasileiro de Imunodeficiências. [Acessado em 30 set. 2020] Disponível em: <<http://www.bragid.org.br/>>.
8. Immune Deficiency Foundation. [Acessado em 30 set. 2020] Disponível em: <<https://primaryimmune.org/>>.
9. 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;34:10-22.
10. 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.
11. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24:184-91.
12. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1134-41.
13. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics*. 2011;127:810-6.
14. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1238:7-14.
15. MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22:671-5.
16. Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws AJ. The Duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *J Clin Immunol*. 2015;35:273-9.
17. Hausmann O, Warnatz K. Immunodeficiency in adults a practical guide for the allergist. *Allergo J Int*. 2014;23:261-8.
18. Dantas EO, Aranda CS, Rêgo Silva AM, Tavares FS, Severo Ferreira JF, de Quadros Coelho MA. Doctors' awareness concerning primary immunodeficiencies in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:272-8.
19. Kitcharoensakkul M, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19:545-2.
20. Bomken S, van der Werff Ten Bosch J, Attarbaschi A, Bacon CM, Borkhardt A, Boztug K, et al. Current Understanding and future research priorities in malignancy associated with inborn errors of immunity and DNA repair disorders: the perspective of an interdisciplinary working group. *Front Immunol*. 2018;9:2912.
21. Chan SK, Gelfand EW. Primary immunodeficiency masquerading as allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:767-78.

22. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory disorders: a review and update on pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:539-64.
23. 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.
24. de Vries E, European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012;167:108-19.
25. Schwimmer D, Glover S. Primary immunodeficiency and the gut. *Gastroenterol Clin N Am.* 2019;48:199-220.
26. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal disorders associated with primary immunodeficiency diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:145-65.
27. de Wit J, Brada RJK, van Veldhuizen J, Dalm VASH, Pasmans SGMA. Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: A systematic overview of current data. *Allergy.* 2019;74:464-82.
28. Soler-Palacín P, de Gracia J, González-Granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-Ramón S, et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respir Res.* 2018;19:219.
29. Chavoshzadeh Z, Hashemitari A, Darougar S. Neurological manifestations of primary immunodeficiencies. *Iran J. Child Neurol.* 2018;12:7-23.
30. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:586.
31. Kitcharoensakkul M, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19:545-52.