

ARTIGO DE REVISÃO

## IMUNODEFICIÊNCIAS - ABORDAGEM DO DOENTE COM INFECÇÕES RECORRENTES

### IMUNODEFICIENCIES - GUIDELINES TO STUDY PATIENTS WITH RECURRENT INFECTIONS

Susana Marinho\*, Mário Morais de Almeida\*, Luísa Monteiro\*\*, José Rosado Pinto\*

**RESUMO:**

Dada a frequência de doentes com quadros de infeções respiratórias recorrentes observadas na prática clínica de Otorrinolaringologia, este artigo pretende fazer uma abordagem geral das várias situações que lhes estão inerentes, focando em especial os défices da imunidade humoral, responsável pela maioria destes quadros.

**PALAVRAS CHAVE:**

Infeções respiratórias recorrentes, imunodeficiência.

**ABSTRACT:**

Considering the frequency of recurrent respiratory infections cases in ENT practice, the authors reviewed, in this tutorial paper, the main causes that are responsible for these kind of clinical presentations, highlighting in particular, the humoral immunodeficiencies.

**KEY WORDS:**

Recurrent respiratory infections, immunodeficiencies

**Dra. Susana Marinho**

Serviço de Imunoalergologia - Hospital de Dona Estefânia  
Rua Jacinta Marto - 1169-045 LISBOA  
Email:hde.imunoalergo@mail.telepac.pt

## INTRODUÇÃO

Doentes com história de infeções recorrentes, prolongadas, graves ou atípicas, constituem um desafio diagnóstico para os seus médicos assistentes, nomeadamente para especialistas em otorrinolaringologia, frequentemente confrontados com quadros de infeções respiratórias altas de repetição.

Existirá sobreposição entre patologia e "normalidade", levantando diversas dúvidas: investigar etiologicamente; aguardar a evolução do quadro clínico; referenciar? Por isso tentemos sistematizar.

Na abordagem dos doentes com infeções recorrentes há que ter em conta três grandes grupos de situações:

1. imaturidade do sistema imunitário;
2. infeções frequentes motivadas pela presença de factores de risco;
3. défice imunitário, primário ou adquirido (Figura 1).

A distinção entre estas possíveis causas deve ser baseada numa anamnese e exame objectivo detalhados seguidos, quando indicado, por exames laboratoriais apropriados.

### **Imaturidade do sistema imunitário:**

O sistema imunitário não está completamente desenvolvido à data do nascimento, podendo manter alguma imaturidade, em certos aspectos, até que a criança atinja a idade escolar, ou por vezes a ultrapasse.

\* Serviço de ORL, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa.  
\*\* Director do Serviço de ORL - Hospital de Dona Estefânia - Lisboa.

Mesmo com um sistema imunitário funcional e intacto, estas crianças poderão ter entre 6 a 8 infecções respiratórias altas por ano; estas são, caracteristicamente, situações de resolução fácil e rápida (com antibioterapia adequada, quando se trata de infecções bacterianas).

Não se verifica, no entanto, qualquer alteração no desenvolvimento estatoponderal da criança.

**Infecções frequentes associadas a factores de risco:**

- A- Crianças que frequentam infantários ou que tenham uma fratria numerosa (com irmãos em idade escolar), estão sujeitas a maior exposição a agentes infecciosos.
- B- A exposição ao fumo do tabaco está comprovadamente associada a aumento do risco de infecções respiratórias, sendo também um factor de risco para o aparecimento de asma.
- C- Doenças atópicas, como a asma e a rinite, estão associadas a inflamação crónica das vias aéreas e caracterizam-se por sintomatologia que pode mimetizar infecções respiratórias crónicas ou recorrentes; por outro lado, esta inflamação pode também facilitar a adesão de microorganismos ao epitélio respiratório e assim promover a infecção.
- D- Doentes com alterações anatómicas (hi-

- pertrofia do tecido linfóide do anel de Waldeyer, defeitos estruturais ou discinésias ciliares) poderão ter infecções recorrentes ou crónicas, que afectam caracteristicamente um mesmo sistema orgânico.
- E- Deve suspeitar-se da presença de um corpo estranho quando as infecções são crónicas e focalizadas num local anatómico.
- F- O refluxo gastro-esofágico está frequentemente associado a sintomas de asma mas pode por vezes ser confundido com bronquite ou dar origem à aspiração de conteúdo gástrico com consequente quadro de pneumonia de aspiração recorrente.
- G- A fibrose quística é uma outra causa de infecções sinopulmonares recorrentes, com uma incidência de cerca 1:2500, sendo portanto uma patologia muito mais comum do que as imunodeficiências primárias.

**Déficite imunitário, primário ou adquirido:**

Situações de imunodeficiência, quer primária, quer secundária, terão também que ser consideradas na abordagem dos doentes com infecções recorrentes, tendo em consideração as causas acima referidas. É objectivo deste trabalho apresentar uma breve revisão dos vários tipos de imunodeficiências, podendo constituir um auxiliar à prática clínica diária.

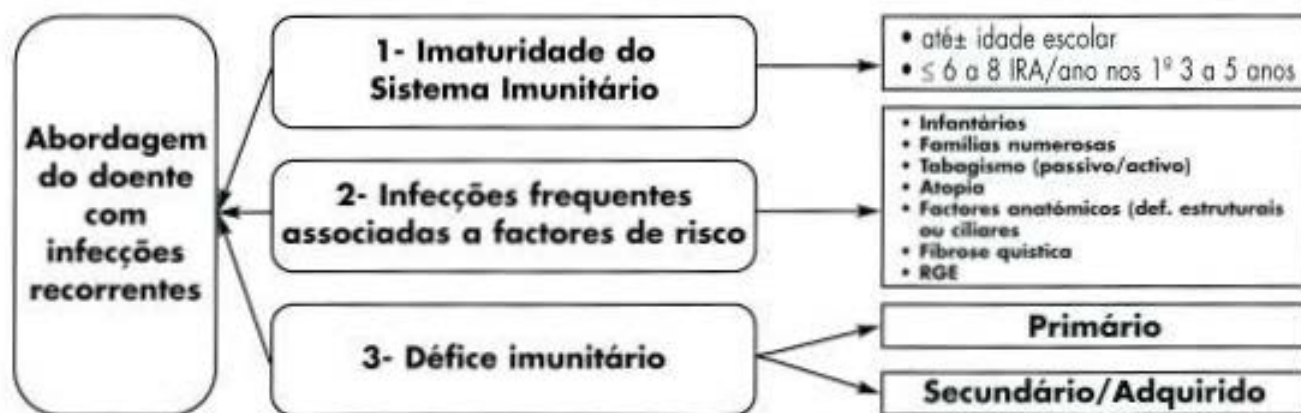


FIGURA 1 - ABORDAGEM DO DOENTE COM INFECÇÕES RECURRENTES.

<p><b>1 Alterações genéticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autossómica recessiva</li> <li>• Autossómica dominante</li> <li>• Ligada ao X</li> <li>• Delecções ou rearranjos genéticos</li> </ul> <p><b>2 Défices bioquímicos ou metabólicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Def. de adenosina deaminase</li> <li>• Def. de fosforilase dos nucleósidos purina</li> <li>• Def. de carboxilase múltipla biotina dependente</li> <li>• Def. de glicoproteínas de membrana</li> </ul> <p><b>3 Def. na embriogénese</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de DiGeorge</li> <li>• Asplenia</li> </ul> <p><b>4 Doenças autoimunes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ac passivas ou activas</li> <li>• Cél. T activas</li> </ul>	<p><b>5 Immunodeficiências adquiridas (secundárias)</b></p> <p><b>Infecções</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VIH</li> <li>• Pós virais - V.Ebstein-Barr</li> <li>• Infecções crónicas - Micobactérias</li> </ul> <p><b>Défice nutricional</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteico</li> <li>• Vitaminas ou minerais (Biotina, Vit B12, Vit A, Ferro, Zinco)</li> </ul> <p><b>Perda proteica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enteropatia exsudativa</li> <li>• Síndrome nefrótico</li> <li>• Queimaduras graves</li> </ul> <p><b>Fármacos - iatrogenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Corticoterapia crónica</li> <li>• Sais de ouro</li> <li>• Anticonvulsivantes (fenitoina)</li> <li>• RA - mielossupressão (sulfamidas)</li> </ul> <p><b>Neoplasias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma</li> <li>• Leucémia</li> <li>• Mieloma múltiplo</li> </ul> <p><b>Doenças inflamatórias crónicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematosos sistémico</li> <li>• Artrite reumatóide</li> <li>• Sarcoidose</li> </ul> <p><b>Outras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esplenectomia/asplenia</li> <li>• Transfusões múltiplas</li> <li>• Metabolopatias</li> <li>• Hemoglobinopatias</li> <li>• Insuf.renal crónica</li> <li>• D.hepática crónica grave</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Síndrome fetal-alcoólico</li> <li>• Síndrome de Down</li> </ul>
---	---

TABELA 1 - CAUSAS DE IMUNODEFICIÊNCIAS

## CAUSAS DE IMUNODEFICIÊNCIAS

O sistema imunitário é um intrincado e complexo sistema de células e mediadores que interagem na resposta a várias agressões ao nosso meio interno, tais como microorganismos e neoplasias. Esta resposta é de dois tipos: inata ou inespecífica e adaptativa ou específica.

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa contra várias agressões; os seus principais efectores são as barreiras mucocutâneas, as células fagocíticas (neutrófilos, monócitos e macrófagos), as células natural killer e o sistema do complemento.

A resposta adaptativa é um processo altamente específico de reconhecimento de substâncias estranhas, os antígenos; nela intervêm as várias células apresentadoras de antígenos, os linfócitos T e B e uma infinidade de mediadores químicos sintetizados por estas células (sendo de salientar as imunoglobulinas e as citocinas).

Dada a multiplicidade de intervenientes, é fácil compreender que existem múltiplas causas de imunodeficiência, discriminadas na tabela 1.

As causas adquiridas são indubitavelmente as mais frequentemente implicadas: a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é a causa mais frequente de imunodeficiência nos países desenvolvidos, sendo que os défices nutricionais (proteicos e vitamínicos) são os principais responsáveis por défices imunitários nos países em desenvolvimento.

## IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

Considerando no seu conjunto e excluindo o défice de IgA, as imunodeficiências primárias (IP) são situações, no seu conjunto, bastante raras, com uma prevalência de 1:10 000 a 1:200 000 indivíduos. É importante salientar que o défice isolado de IgA é a imunodeficiência mais comum, afectando 1 em cada 400 a 700 indivíduos na população geral, ocorrendo frequentemente sem expressão clínica.

Os vários tipos de e prevalências relativas de IP encontram-se esquematizados na figura 2.



FIGURA 2 - TIPOS E PREVALÊNCIAS DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS.

As **deficiências do sistema do complemento** são situações bastante raras, na sua maioria hereditárias que, de uma forma geral, se manifestam por infecções recorrentes e invasivas por agentes encapsulados (caracteristicamente a *Neisseria spp.*) e colagenoses lupus-like.

O **défice fagocítico e dos linfócitos T (imunidade celular)** são situações de extrema gravidade, responsáveis por aparecimento bastante precoce de infecções graves a múltiplos agentes de baixa virulência (oportunistas), normalmente debelados em indivíduos imuno-competentes.

Os **défices isolados dos linfócitos B (imunidade humoral)**, são a causa mais frequente de ID, sendo responsáveis por cerca de 50% dos casos. Na abordagem de doentes com infecções recorrentes serão uma das primeiras a ter em mente e é delas que faremos uma abordagem geral de seguida.

## DÉFICES DA IMUNIDADE HUMORAL

### 4.1 CLASSIFICAÇÃO

Tal como os restantes grupos, as imunodeficiências humorais poderão ser primárias ou

IDH Primárias	IDH Adquiridas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agamaglobulinemia infantil ligada ao X (Doença de Bruton)</li> <li>• Hipogamaglobulinemia ligada ao X com déficit de hormona de crescimento</li> <li>• Imunodeficiência ligada ao X com hiper IgM</li> <li>• Deficiência isolada de Imunoglobulinas                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit de IgA</li> <li>- Déficit de IgM</li> </ul> </li> <li>• Deficiência de subclasses de IgG</li> <li>• Deficiência de cadeias leves de Ig <math>\lambda/\lambda</math></li> <li>• Imunodeficiência comum variável (IDCV)</li> <li>• Imunodeficiência com timoma</li> <li>• Hipogamaglobulinemia transitória da infância</li> <li>• Deficiência selectiva de anticorpos com doseamentos de imunoglobulinas normais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prematuridade</li> <li>• Alterações do catabolismo                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Distrofia miotónica</li> <li>- Nefrose</li> <li>- Enteropatia exsudativa</li> <li>- Malnutrição grave</li> <li>- Tirotoxicose</li> </ul> </li> <li>• Toxemia ou síntese proteica diminuída                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Urémia</li> <li>- Infecções virais</li> <li>- Terapêutica imunossupressora</li> </ul> </li> <li>• Doenças linfoproliferativas e outras neoplasias malignas</li> </ul>

TABELA 2 - CLASSIFICAÇÃO DAS IMUNODEFICIÊNCIAS HUMORAIS

adquiridas. Os vários tipos encontram-se esquematizados na tabela 2.

Dentro do grupo de IDH primárias, assiste-se a um espectro variado de situações: desde quadros graves, como a doença de Bruton - agamaglobulinemia infantil ligada ao X, num extremo, a quadros em que os doentes têm níveis normais de imunoglobulinas séricas mas apresentam déficit de um número restrito de anticorpos específicos, noutra extremo.

As IDH secundárias podem ser devidas a prematuridade (em que não houve tempo suficiente para a transferência transplacentária adequada de anticorpos maternos), a situações associadas a perda proteica ou diminuição

da sua síntese e por último a doenças linfoproliferativas ou outras neoplasias malignas.

#### 4.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os défices da imunidade humoral são situações que se apresentam tardiamente, por volta dos 7 a 9 meses, incluindo as situações de deficiências graves.

Este início mais tardio ocorre devido à protecção conferida pelos anticorpos maternos, transferidos através da placenta durante o terceiro trimestre da gravidez, cujos níveis começam a decair após o primeiro semestre de vida.

Clinicamente manifestam-se por quadros de infecções recorrentes sendo os agentes etiológicos maioritariamente bactérias encapsuladas como *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenza*, podendo raramente estar implicados fungos, parasitas ou vírus (com excepção dos enterovírus e da *Giardia lamblia*, também frequentemente responsáveis por quadros infecciosos).

Os locais de infecção crónica/recorrente são as vias respiratórias (predominando o atingimento das vias aéreas superiores) - otite média, sinusite, pneumonia, bronquiectasias, podendo também ser afectadas outras localizações: linfadenite, abscessos viscerais, vias urinárias, meningite, osteomielite, septicémia.

As situações graves ocorrem por disseminação hematogénea dos microorganismos.

Geralmente verifica-se pouca interferência no desenvolvimento, raramente ocorrendo atraso grave do crescimento como acontece, por exemplo, nos défices da imunidade celular.

Estes doentes sobrevivem geralmente até à idade adulta, vivendo vidas relativamente normais, com o auxílio de terapêutica apropriada - terapêutica de substituição com gamaglobulina.

Em termos objectivos, verifica-se uma hipoplasia do tecido linfóide (gânglios linfáticos, anel de Waldeyer - amígdalas, adenóides) associada às deficiências graves, como a agamaglobulinémia infantil ligada ao X; pelo contrário, os doentes com IDCV apresentam geralmente hipertrofia linfóide e/ou hepatoesplenomegália.

Este tipo de imunodeficiência está associado a uma incidência aumentada de doenças alérgicas e autoimunes, particularmente o défice isolado de IgA e a IDCV.

Há também uma incidência aumentada de neoplasias (nomeadamente do tecido linfóide e abdominais).

### 4.3 DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica, aquando de uma suspeita clínica de imunodeficiência humoral,

baseia-se numa avaliação laboratorial, por meio de testes de rastreio, que incluem:

- Doseamento de imunoglobulinas séricas -  
- IgG, IgA, IgM
- Doseamento de subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- Doseamento de anticorpos específicos:
  - Isohemaglutininas (IgM anti-Ag A e B dos grupos sanguíneos);
  - Antígenos proteicos: toxóides tetânico e diftérico (IgG1) - após imunização;
  - Polissacáridos pneumocócicos e meningocócicos (IgG2) - após imunização;
  - Vírus respiratórios (IgG3 e IgG1);
  - Outras vacinas: hepatite B, parotidite epidémica, sarampo, rubéola, febre tifóide.

Os testes de rastreio permitem diagnosticar mais de 75% das imunodeficiências, sendo que as restantes poderão ser investigadas por meio de testes mais avançados; são estes a produção *in vitro* de imunoglobulinas, testes de regulação da síntese de imunoglobulinas e testes avaliando a interacção CD40-CD40 ligando.

### 4.4 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A abordagem das situações de défice da imunidade humoral passa fundamentalmente por algumas medidas gerais de suporte, tendo para além disso, que ser adaptada ao tipo particular de imunodeficiência em causa.

As medidas de suporte consistem principalmente em antibioterapia agressiva e precoce, dirigida contra os agentes mais frequentemente implicados e cinesiterapia respiratória.

Nos doentes com patologia pulmonar crónica é importante a avaliação funcional respiratória seriada, bem como exames microbiológicos da expectoração. Nos doentes com diarreia devem ser efectuados exames microbiológicos das fezes (com especial atenção para a identificação de *G. lamblia*, *Campylobacter* e *Yersinia*).

Hemogramas e estudos da bioquímica sérica devem também ser realizados com regularidade.

Está disponível terapêutica com gamaglobulina hiperimune - para varicela, citomegalovírus e vírus sincicial respiratório - para administração após exposição a estes agentes, ou para administração profiláctica nos receptores de transplantes (anti-CMV) e em crianças com displasia bronco-pulmonar (anti-VRS).

A terapêutica de substituição com gamaglobulina endovenosa é a abordagem de escolha destas situações.

As doses variam entre 200 a 600 mg/kg cada 3 a 4 semanas, embora se obtenha controlo adequado na maioria dos doentes com doses mais baixas (200 a 300 mg/kg/mês).

A maioria dos efeitos secundários está relacionada com a velocidade de infusão; nos doentes com défice de IgA podem ocorrer reacções anafilácticas causadas por anticorpos anti-IgA, pelo que são necessárias precauções adicionais em doentes com níveis séricos de IgA inferiores a 5 mg/dl, utilizando um apreparação de IGIV com níveis muito baixos de contaminação com IgA.

#### 4.5 TIPOS DE IMUNODEFICIÊNCIAS HUMORAIS

Faremos seguidamente uma abordagem simplificada de alguns dos tipos de imunodeficiência humoral, seleccionados pela sua frequência e/ou gravidade.

##### 4.5.1 AGAMAGLOBULINÉMIA INFANTIL LIGADA AO X

A agamaglobulinémia infantil ligada ao X ou doença de Bruton é uma situação recessiva ligada ao X [Xp22]. O gene responsável foi identificado como responsável pela codificação de uma tirosina quinase citoplásmica - a tirosina quinase de Bruton (Btk), que é expressa principalmente em linfócitos B sendo essencial nas vias de transdução de sinal e diferenciação celular.

Tem uma incidência de cerca de 5 a 10 casos por cada 1 000 000 de indivíduos.

As infecções ocorrem predominantemente nas vias respiratórias (60% dos doentes) - otite média aguda, sinusite crónica e pneumonia.

Outros tipos de infecções incluem: piodermite (25%), conjuntivite crónica (8%), gastroenterite (35%), artrite (20%), meningite/encefalite (16%) e septicémia (10%).

Os agentes patogénicos mais frequentemente implicados são o *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *S. aureus*. Podem ainda ocorrer infecções a *Pneumocystis carinii* e *Giardia lamblia*.

Dado que a imunidade celular está mantida, a resposta do sistema imunitário a fungos, micobactérias e vírus é adequada, com excepção dos enterovírus; neste caso, verifica-se uma susceptibilidade aumentada aos enterovírus, podendo surgir casos de hepatite viral, poliomielite disseminada e encefalite viral crónica.

Os achados ao exame objectivo relacionam-se com a ocorrência de infecções bacterianas de repetição nos órgãos-alvo susceptíveis, tais como o ouvido médio, os seios perinasais e os pulmões.

Apesar dos processos infecciosos, verifica-se uma diminuição ou ausência de tecido linfóide (adenóides, amígdalas, gânglios linfáticos, baço), devendo ser criteriosa a formulação de indicações cirúrgicas (contra-indicação relativa para intervenção a nível do anel de Waldeyer).

Complicações raras que podem ocorrer incluem artrite recorrente ou crónica (a enterovírus, *Ureaplasma urealyticum*), meningoencefalite crónica (a enterovírus como os echovírus e os cocksakievírus) e síndrome dermatomiosite-like. Estes doentes são muito susceptíveis a infecções a poliovírus, incluindo poliomielite associada a vacinação.

A avaliação laboratorial dos doentes revela ausência total ou défice marcado de imunoglobulinas (havendo inclusivé ausência de resposta a antigénios proteicos potentes como o to-

xóide tetânico), diminuição acentuada ou ausência dos linfócitos B circulantes (embora com níveis normais ou mesmo aumentados de células pré-B na medula óssea); não se verificam quaisquer alterações da imunidade celular.

A terapêutica assenta no diagnóstico precoce das infecções, antibioterapia de largo espectro e terapêutica de substituição com imunoglobulina endovenosa.

Encontram-se em curso estudos com terapêutica genética que poderá estar disponível no futuro.

#### 4.5.2 IMUNODEFICIÊNCIA LIGADA AO X COM HIPER IGM

A imunodeficiência ligada ao X com hiper IgM é um síndrome cuja causa reside numa mutação do Xq26, região que codifica o determinante do ligando do CD40 na superfície dos linfócitos T, condicionando a ausência do mesmo.

Verificou-se que a interacção entre este ligando em células T activadas e o CD40 na superfície das células B é importante para o "switch" de classe de imunoglobulina.

Este síndrome afecta maioritariamente crianças do sexo masculino e caracteriza-se por infecções piogénicas recorrentes graves, que surgem a partir do 1º/2º anos de vida, atingindo maioritariamente as vias respiratórias (ouvido médio, seios perinasais e pulmões) - quadro clínico muito semelhante ao da agamaglobulinemia ligada ao X.

Alguns doentes podem apresentar alterações autoimunes tais como trombocitopenia, anemia hemolítica, nefrite, artrite, neutropenia, colangite esclerosante e hepatite. Este síndrome está ainda associado a um aumento da incidência de neoplasias abdominais, nomeadamente hepatocarcinoma.

Objectivamente observa-se uma hipertrofia marcada do tecido linfóide.

Os níveis séricos de IgM estão muito elevados, podendo atingir valores acima dos 1000 mg/dl; após a exposição antigénica, estes doentes são capazes de produzir IgM e IgD mas

a resposta IgG secundária está muito diminuída ou ausente. A maioria dos linfócitos circulantes tem Ig de superfície da classe IgM.

A terapêutica deste síndrome consiste na substituição com imunoglobulina endovenosa.

#### 4.5.3 IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL (IDCV)

A IDCV é um grupo heterogéneo de doenças que incluem défices da imunidade celular e humoral, cuja manifestação predominante é a hipogamaglobulinemia. Existem outras denominações para esta entidade incluem: hipogamaglobulinemia adquirida, hipogamaglobulinemia do adulto e disgamaglobulinemia.

Vários mecanismos foram propostos para explicar as anomalias observadas, incluindo: defeito intrínseco dos linfócitos B, activação excessiva dos linfócitos T supressores, função T auxiliares deficiente, defeito das citocinas, interacções T/B sub-óptimas (por expressão deficiente do CD40-ligando). Genes na região do MHC classe II, no cromossoma 6, poderão estar implicados na génese desta ID (bem como na deficiência selectiva de IgA).

As manifestações podem surgir na infância, na adolescência ou no início da idade adulta, embora na maioria dos doentes se iniciem na 2ª/3ª décadas de vida.

A IDCV caracteriza-se por infecções bacterianas recorrentes, redução dos níveis de imunoglobulinas circulantes e anomalias das respostas de anticorpos.

As infecções envolvem principalmente as vias respiratórias: otite média aguda recorrente, sinusite crónica e pneumonia recorrente (resultando frequentemente em bronquiectasias).

Os agentes patogénicos implicados são semelhantes aos referidos para a ALX.

O tubo gastrointestinal é afectado em cerca de metade dos doentes, que apresentam quadros de malabsorção e diarreia crónica; estes sintomas podem ser relacionados com múltiplas anomalias subjacentes como intolerância à lactose, enteropatia exsudativa ou



infecção do intestino delgado, quer bacteriana (*Campylobacter* ou *Yersinia*), parasitária (*Giardia lamblia*) ou por flora do intestino grosso.

Gastrite atrófica com acloridria pode levar a quadros de anemia perniciosa. A doença gastrointestinal crónica está normalmente associada a hiperplasia nodular linfóide.

Verifica-se frequentemente hipertrofia de outros tecidos linfóides, como os gânglios linfáticos, o baço e, ocasionalmente, o fígado.

É de salientar também a frequente associação com doenças autoimunes (em cerca de 22% dos doentes), tais como artrite reumatóide, doenças hematológicas autoimunes (anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica imune, anemia perniciosa), doenças neurológicas autoimunes (síndrome de Guillain-Barré), hepatite crónica activa, e endocrinopatias autoimunes (envolvendo particularmente a glândula tiroideia).

Verifica-se ainda uma incidência aumentada de neoplasias malignas (gastrointestinais e do tecido linfóide) durante a 5ª e 6ª décadas de vida.

Laboratorialmente observa-se uma redução significativa das imunoglobulinas séricas (embora com níveis superiores aos encontrados na ALX), sendo que qualquer dos isotipos pode ser afectado. Verifica-se ausência de anticorpos específicos; as proporções de linfócitos B circulantes são normais embora estes possam estar ausentes num subgrupo de doentes.

A função das células T pode ser muito variável: é normal em cerca de metade dos doentes e diminuída na outra metade, com ausência da resposta de hipersensibilidade retardada aos antígenos "recall", redução dos números de linfócitos T circulantes e diminuição da sua resposta *in vitro* a mitógenos e antígenos específicos.

#### 4.5.4 DEFICIÊNCIA ISOLADA DE IgA

Como referido, a deficiência isolada de IgA é a IDH mais comum, com uma incidência de cerca de 1 em cada 400 a 700 indivíduos. É definida como uma concentração sérica de IgA inferior a 5mg/dl, com níveis de IgM e de IgG

normais. A maioria dos doentes apresenta défices de IgA sérica e secretória.

O défice de IgA pode ocorrer associado a terapêutica com fármacos como a fenitoína, a sulfasalazina, a hidroxicloroquina e a D-penicilamina. Também foi descrita uma associação com o cromossoma 18 (delecção parcial 18q e cromossoma em anel). A sua patogénese é desconhecida e poderá partilhar aspectos com a IDCV. Como já foi referido, a patogénese desta ID, embora ainda desconhecida, parece ter vários aspectos em comum com a da IDCV.

Verifica-se uma grande variabilidade de expressões clínicas desta ID, sendo que muitos doentes são assintomáticos. Esta variabilidade pode ser explicada pelo facto de muitos doentes terem um aumento compensatório de IgM monomérica na sua saliva, secreções respiratórias e fluidos gastrointestinais; outra explicação será a associação frequente com défice de subclasses de IgG (IgG2/IgG4), que poderá predispor os doentes a quadros mais graves.

Os sintomas incluem infecções sinopulmonares recorrentes (a patologia ORL é frequentemente a única manifestação de doença) e envolvimento do tubo digestivo com giardíase, hiperplasia linfóide, colite ulcerosa e doença de Crohn.

Verifica-se uma frequência aumentada de doenças autoimunes: artrite, conectivopatia "lupus-like", endocrinopatias autoimunes, hepatite crónica activa e alterações hematológicas autoimunes.

A deficiência selectiva de IgA está fortemente associada a atopia. Algumas crianças atópicas apresentam uma deficiência transitória que se resolve entre o 1º e 5º anos de vida.

Uma vez que estes doentes poderão desenvolver anticorpos anti-IgA aquando de transfusões sanguíneas, devem ser tomadas precauções na administração de IGIV de substituição para o défice de subclasses de IgG, pelo risco de anafilaxia dado que estas preparações podem conter pequenas quantidades de IgA.

Este problema não se coloca normalmente em casos de défices parciais de IgA - níveis situados dois desvios padrão abaixo do normal mas acima de 5 mg/dl.

#### 4.5.5 DEFICIÊNCIA DE SUBCLASSES DE IgG

O significado e importância biológica das subclasses de IgG é objecto de controvérsia, bem como o significado clínico de uma subclasse isolada fora dos níveis normais. Uma vez que indivíduos saudáveis sem história de infecções recorrentes podem ter concentrações séricas de subclasses de IgG inferiores ao normal, discute-se se esta alteração representa uma verdadeira imunodeficiência e se terá indicação para intervenção terapêutica com imunoglobulinas.

A deficiência de subclasses de IgG é definida como concentração sérica mais do que 2 desvios padrão abaixo da média para a idade. Pode verificar-se um défice isolado de apenas uma subclasse ou poderão coexistir défices de duas ou mais subclasses (como por exemplo IgG2 e IgG4).

A idade em que cada uma das subclasses atinge os níveis do adulto é muito variável.

Por exemplo 5 a 7 anos para a IgG1, 7 a 9 anos no caso da IgG3, 10 anos para a IgG2 e 9 a 11 anos para a IgG4.

Esta situação pode ocorrer em associação com outras ID, tais como a ataxia-telangiectasia e o défice isolado de IgA (ocorre em aproximadamente 15 a 20% dos indivíduos com esta ID).

Os doentes apresentam, na sua maioria, quadros de infecções respiratórias altas e baixas recorrentes, sendo os agentes mais frequentemente implicados bactérias e vírus respiratórios.

O défice isolado de IgG1 é raro. Uma vez que esta subclasse corresponde a 70% do total de IgG, os doentes com esta deficiência apresentam quadros muito sobreponíveis ao défice total de imunoglobulinas.

A IgG1 tem um papel importante na resposta a antígenos proteicos (como os toxóides tetânico e diftérico).

O défice de IgG2 ocorre quer isoladamente, quer associado ao défice de IgG4. Esta subclasse desempenha um papel muito importante na resposta a antígenos polissacarídeos bacterianos, sendo por isso típicos desta ID os quadros de infecções com microorganismos encapsulados como o *Haemophilus influenzae* ou o *Streptococcus pneumoniae*.

Muitos doentes são incapazes de produzir anticorpos específicos após vacinação com antígenos polissacarídeos purificados.

Alguns indivíduos poderão ser assintomáticos, o que parece ser devido a um shifting compensatório para outra subclasse de IgG ou isotipo.

O défice de IgG3 tem sido associado a infecções respiratórias altas e baixas e pode ocorrer em associação com o défice de IgG1.

Estudos sugerem que esta subclasse é particularmente importante na resposta a vírus respiratórios e também a *Moraxella catarrhalis*.

O défice de IgG4 ocorre em cerca de 10 a 15% dos indivíduos na população geral.

A sua relevância clínica é duvidosa, uma vez que se sabe ter um papel na patologia alérgica - bloqueio de reacções IgE-mediadas (resposta Th2 modificada); há, no entanto, estudos que associaram este défice a quadros de infecções respiratórias recorrentes graves e bronquiectasias.

#### 4.5.6 HIPOGAMAGLOBULINÉMIA TRANSITÓRIA DA INFÂNCIA

Nesta situação ocorre um atraso anormal do início da síntese de imunoglobulinas, de tal forma que a normal hipogamaglobulinémia fisiológica que se verifica entre os 2 e 6 meses de idade é prolongada.

Este prolongamento, cuja causa é desconhecida, pode ocasionalmente estender-se até ao 2º ou 3º anos de vida e é mais pronunciado e prolongado em crianças prematuras.

Por definição, esta é uma alteração auto-limitada em que a maioria das crianças recupera por volta dos 18 a 24 meses de vida.

Estas crianças devem ser distinguidas daquelas com outras ID por meio de seguimento a longo prazo e reavaliação dos níveis de imunoglobulinas e das respostas das células B.

O quadro clínico caracteriza-se normalmente por infecções respiratórias recorrentes, nomeadamente otite média aguda e sinusite.

Os níveis séricos de IgA e de IgG estão normalmente baixos mas a IgM encontra-se normal ou aumentada. Os níveis de linfócitos B circulantes com Ig de superfície são normais, assim como as respostas de anticorpos a antigénios proteicos; há, no entanto, diminuição da resposta a antigénios dos vírus respiratórios.

#### 4.5.7 DEFICIÊNCIA SELECTIVA DE ANTICORPOS OU DEFICIÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIGÉNIO-ESPECÍFICOS

Podem ocorrer defeitos da resposta a antigénios polissacarídeos em algumas IDP como a ataxia-telangiectasia, o Síndrome de Wiskott-Aldrich, a IDCV e a deficiência de IgG2; à excepção da última, estas ID também têm alteração da resposta a antigénios proteicos.

Vários autores descreveram séries de doentes com quadros de infecções respiratórias recorrentes, com resposta anormal à imunização com polissacáridos (como a vacina para o antigénio capsular do *H. influenzae* tipo b ou os polissacáridos pneumocócicos), embora tivessem concentrações séricas normais de IgG e subclasses.

Estes estudos sugerem que uma deficiência selectiva de anticorpos para os antigénios polissacarídeos possa ser a base da susceptibilidade aumentada a infecções nestas crianças.

Este parece ser um problema que afecta apenas crianças (a maioria entre os 3 e 9 anos), sendo raramente observado em adolescentes; parece reflectir, portanto, um atraso da maturação do sistema imunitário humoral.

## RESUMO

Foi apresentada uma breve revisão das várias situações responsáveis por quadros de infecções respiratórias de repetição (imaturidade do sistema imunitário, factores de risco associados a infecções recorrentes e imunodeficiências), tendo sido sistematizados e abordados de uma forma mais desenvolvida os vários tipos de défices da imunidade humoral, dada a sua frequência relativa.

Não sendo possível, no âmbito de um trabalho deste tipo, apresentar uma descrição exaustiva de todas as imunodeficiências existentes (deficiências do complemento, da imunidade celular e da fagocitose), optou-se pela apresentação esquemática, de uma forma didáctica, das suas características principais por forma a permitir ao clínico a orientação na abordagem de doentes que apresentem quadro de infecções recorrentes.

Nas tabelas seguintes esquematizam-se os elementos clínicos dos quadros de infecções recorrentes, e respectiva associação com os vários tipos de imunodeficiência.

## BIBLIOGRAFIA SUGERIDA

1. Ballow M, O'Neil K M. Approach to the patient with recurrent infections. In: Adkinson JR, N F, Yunginger J W, Busse W W, Bochner B S, Holgate S T, Simons F E, eds. *Middleton's Allergy: Principles & Practice*. Philadelphia: Mosby, 2003; 1043-1072.
2. Roberts R L, Stiehm E R. Antibody (B-Cell) Immunodeficiency Disorders. In: Parslow T G, Stites D P, Terr A I, Imboden J B, eds. *Medical Immunology*. Lange/McGraw-Hill, 2001; 299-312.
3. Roberts R L, Stiehm E R. T-Cell Immunodeficiency Disorders.

In: Parslow T G, Stites D P, Terr A I, Imboden J B, eds. *Medical Immunology*. Lange/McGraw-Hill, 2001; 313-319.

4. Roberts R L, Stiehm E R. Phagocytic Dysfunction Disorders. In: Parslow T G, Stites D P, Terr A I, Imboden J B, eds. *Medical Immunology*. Lange/McGraw-Hill, 2001; 333-340.
5. Stiehm E R, Roberts R L. Combined Antibody (B-Cell) & Cellular (T-Cell) Immunodeficiency Disorders. In: Parslow T G, Stites D P, Terr A I, Imboden J B, eds. *Medical Immunology*. Lange/McGraw-Hill, 2001; 320-332.
6. Wagner E, Frank M M. Complement Deficiencies. In: Parslow T G, Stites D P, Terr A I, Imboden J B, eds. *Medical Immunology*. Lange/McGraw-Hill, 2001; 341-348.

ELEMENTOS DA ANAMNESE	ASSOCIAÇÃO
<p><b>Idade de início</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 a 5 m</li> <li>• 7 a 9 m</li> </ul> <p><b>Locais de infecção</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OMA</li> <li>• Sinusite</li> <li>• Pneumonia</li> <li>• Meningite</li> <li>• Gengivite</li> <li>• Pele</li> <li>• Abscessos viscerais</li> <li>• Linfadenite</li> </ul> <p><b>Microbiologia das infecções</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virais (HSV, VZV, CMV)</li> <li>• Fungos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Candida</li> <li>- Aspergillus</li> </ul> </li> <li>• Parasitas <ul style="list-style-type: none"> <li>- Giardia lamblia</li> <li>- Pneumocystis carinii</li> <li>- Toxoplasma gondii</li> </ul> </li> <li>• Bactérias <ul style="list-style-type: none"> <li>- Micobactérias</li> <li>- B. encapsuladas</li> <li>- B. de baixa virulência</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Alterações gastrointestinais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Má absorção, diarreia</li> <li>• Intolerância à lactose</li> <li>• Doença celíaca</li> </ul> <p><b>História familiar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ligada ao X</li> <li>• AR</li> </ul> <p><b>Reacções adversas a vacinas ou transfusões</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polio paralytica por VAP</li> <li>• R. transfusional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D. combinada ly T e B</li> <li>• D. ly B</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. ly B</li> <li>• D. ly B</li> <li>• D. ly B</li> <li>• D. ly B</li> <li>• D. neutrófilos/fagócitos</li> <li>• D. neutrófilos/fagócitos</li> <li>• D. neutrófilos/fagócitos</li> <li>• D. neutrófilos/fagócitos</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. ly T</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. ly T</li> <li>• D. ly T</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. ly B</li> <li>• D. ly T</li> <li>• D. ly T</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. ly T</li> <li>• D. ly B ou C'</li> <li>• D. neutrófilos/fagócitos</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. ly T ou B</li> <li>• D. ly B</li> <li>• D. ly B</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. ly T ou B</li> <li>• D. ly T ou B</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. ly B ou combinada T e B</li> <li>• D. ly B (IgA) ou fagócitos (CGD)</li> </ul>

TABELA 3 - ELEMENTOS DA ANAMNESE E SUA ASSOCIAÇÃO COM ID

DIAGNÓSTICO E ALTERAÇÃO AO EO	ASSOCIAÇÃO
<p><b>Atraso do crescimento</b></p> <p><b>Pele e mucosa oral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eczema</li> <li>• Petéquias</li> <li>• Pioderma, abscessos</li> <li>• Candidíase</li> <li>• Telangiectasia</li> </ul> <p><b>ORL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otitite media crónica</li> <li>• Sinusite</li> </ul> <p><b>S. Respiratório</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipocratismo digital</li> <li>• Fervores</li> <li>• Sibilos</li> </ul> <p><b>S. Neurológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia</li> <li>• Encefalite a enterovirus</li> </ul> <p><b>S. Linfático</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoplasia de amígdalas, gg. linfáticos</li> <li>• Hiperplasia linfóide difusa</li> </ul> <p><b>S. Musculoesquelético</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgia</li> <li>• Dermatomiosite</li> <li>• S. lupus-like</li> </ul> <p><b>Dismorfismos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Micrognatia, filtrum peq., alt. pav. auriculares</li> <li>• Nanismo de membros curtos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D. combinada Ly T e B</li> <li>• S. Wiscott-Aldrich, S. hiper IgE</li> <li>• D. neutrófilos/fagócitos ou Ly B</li> <li>• D. Ly T ou combinado Ly T e B</li> <li>• Ataxia-telangiectasia</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. Ly B</li> <li>• D. Ly B</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. de qq compartimento</li> <li>• D. de qq compartimento</li> <li>• D. Ly B (IgA)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia-telangiectasia</li> <li>• D. Ly B (D. Bruton)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença de Bruton, D. combinada T e B</li> <li>• CVID, D. granulomatosa crónica, HIV</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. Ly B</li> <li>• D. Ly B ou C'</li> <li>• D. Complemento ou IgA</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D. Ly T (S. DiGeorge)</li> <li>• D. Ly T (hipoplasia cartilagem-cabelo)</li> </ul>

TABELA 4 - ELEMENTOS DO EXAME OBJECTIVO E ASSOCIAÇÃO COM ID

CARACTERÍSTICA	DEF. PREDOMINANTE LY T	DEF. PREDOMINANTE LY B	DEF. FAGOCÍTICO	DEF. DO COMPLEMENTO
Idade de início da infecção	Precoce 2 a 6 meses	Após - Ac maternos >5 a 7 meses, Idade adulta	Precoce	Qualquer idade
Microorganismos específicos envolvidos	Micobactérias CMV, EBV, VZV, enterovírus Candida, oportunistas	Streptococcus, Staphylococcus, Haemophilus, Campylobacter Enterovirus Giardia, Criptosporidia	Staphylococcus, Pseudomonas, Serratia, Klebsiella Candida, Aspergillus	Neisseria, E. coli
Órgãos afectadas	Atraso do crescimento Diarreia arrastada Candidíase mucocutânea extensa	IR sinopulmonares Sint. GI crónicos Má absorção Artrite Meningoencefalite viral	Pele: dermatite, impétigo, celulite Ggly: adenite supurativa Cavidade oral: periodontite, úlceras Abscessos viscerais, osteomielite	IR Meningite artrite, septicémia
Características especiais	GVHD (transfusões ou t. materno-fetal) R. vacinais - polio, BCG	Autoimunidade Neoplasias linfoproliferativas. Linfoma, timoma R. vacinais - polio	Atraso na separação do cordão umbilical Def. cicatrização de feridas	Autoimunidade: S. lupus-like, vasculite

TABELA 5 - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS PRINCIPAIS DE IMUNODEFICIÊNCIAS

CARACTERÍSTICA	DEF. PREDOMINANTE LY T	DEF. PREDOMINANTE LY B	DEF. FAGOCÍTICO	DEF. DO COMPLEMENTO
<b>ECD</b>	Testes screening Hemograma - contagem ly Rx Tórax - timo (RN) Testes cutâneos de DTH Testes avançados Subtipos de Ly T @ Cit. fluxo Testes de proliferação in vitro Citotoxicidade ly mediada e ADCC	Testes screening: Dos. Ig's séricas e subclasses de IgG Ac específicas Testes avançados	Hemograma, esfregaço Teste NBT Testes enzimáticos Citometria de fluxo (CD11b) Testes de actividade quimiotáctica, opsonica, fagocítica	Actividade hemolítica total C'-CH100, CH50 Doseamentos de fact. específicos
<b>Terapêutica</b>	Prevenção das complicações infecciosas Evicção vacinas - vírus vivos Profilaxia varicela após exposição (72h)- Ig específica Def. significativo ly T Cotrimoxazol Se def. Ac @ Ig policlonal IL-2, IFNg, TMO, T céls Terapêutica genética	Medidas de suporte Antibióticos Cinesiterapia respiratória PFR, ex. microbiológica da expectoração, das fezes Gamaglobulina EV	IFNg G-CSF Transplante de céls pluripotenciais Terapêutica genética	Abordagem individualizada: • Antibioterapia • PFR • Vacinação - bactérias encapsuladas

TABELA 6 - RESUMO DOS EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO (ECD) E TERAPÊUTICA DOS GRUPOS PRINCIPAIS DE IMUNODEFICIÊNCIAS.