



**ALBERT EINSTEIN**  
HOSPITAL ISRAELITA

## Diretrizes Assistenciais

**Imunodeficiências Primárias: quando e como investigar.**

---

Versão eletrônica atualizada em abril/2012

## IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS: QUANDO E COMO INVESTIGAR

**Relatora:** Elda Maria Stafuzza Gonçalves Pires

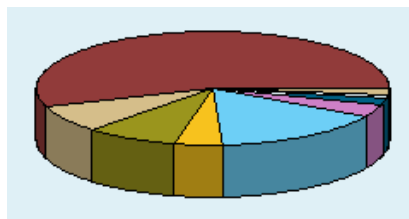
**Núcleo de Pediatria Baseada em Evidências:** Eduardo Juan Troster, Ana Cláudia Brandão, Adalberto Stape, Tania Maria Russo Zamataro, Anna Julia Sapienza, Elda Maria Stafuzza Gonçalves Pires, Débora Kalman, Victor Nudelman, Gaby Cecília Y. Barbosa, Marcelo Abramczik, Maraci Rodrigues, João Fernando Lourenço de Almeida

### CENÁRIO CLÍNICO

As Imunodeficiências primárias (IDPs) representam um grupo heterogêneo, composto por mais de 130 doenças bem definidas que afetam o desenvolvimento e ou a função de componentes do sistema imune. Com exceção da Deficiência de IgA (com prevalência estimada em 1:500) as IDPs são doenças raras, com prevalência por volta de 1:10.000 nascidos vivos. Porém, quando consideradas juntas, as IDPs são tão frequentes quanto às leucemias e linfomas nas crianças, e quatro vezes mais frequentes que a fibrose cística.

O diagnóstico precoce é essencial, principalmente nas Imunodeficiências Combinadas Graves, quando o tratamento evita o curso fatal da doença, melhora a qualidade de vida do paciente, possibilita aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

**As IDPs são classificadas em 8 grupos (Tabela 1 do Anexo e Figura 1), de acordo com o componente do sistema imune envolvido: Deficiências predominantemente de anticorpos (correspondem a 55% dos pacientes com IDP), Imunodeficiências combinadas de células T e B (8%), Deficiência de fagócitos (8%), Deficiência de complemento (4,5%), Defeitos na Imunidade Inata (1%), Síndromes Autoimunes e de Desregulação Imune (4%), Imunodeficiências associadas a outros defeitos maiores (16%) e Síndromes autoinflamatórias (2%). A grande maioria desses pacientes apresenta uma maior susceptibilidade a infecções, mas várias IDPs cursam com autoimunidade e outras com autoinflamação e linfoproliferação.**



Diagnóstico:	2011:
Deficiência predominantemente de Anticorpos	55.23%
Imunodeficiências combinadas de células T e B	7.83%
Deficiências de fagócitos	8.33%
Deficiências de Complemento	4.54%
IDP associada a outros defeitos maiores	15.78%
Síndromes autoimunes e Desregulação Imune	3.78%
Síndromes Autoinflamatórias	1.89%
Defeitos na imunidade Inata	0.82%
IDPs não classificadas	1.80%
Número total de pacientes	100.00%

**Figura 1 – Distribuição das IDPs, segundo registro da ESID (European Society for Immunodeficiencies) 2011. (<http://www.esid.org/statistics.php?sub=2>)**

## OBJETIVOS

Aperfeiçoar a suspeita e o diagnóstico de IDPs.

## POPULAÇÃO ALVO

Crianças, adolescentes e adultos com quadro clínico sugestivo de IDP, conforme critérios abaixo.

## POPULAÇÃO EXCLUÍDA

Crianças, adolescentes e adultos com diagnóstico de imunodeficiência secundária pelo HIV, por doença crônica, ou em uso de imunossupressor ou glicocorticóide.

## CONSIDERAÇÕES PARA A SUSPEITA DE IDPS – QUANDO INVESTIGAR?

Por ser um grupo heterogêneo de doenças, a apresentação clínica é bastante variável. A grande maioria dos pacientes com IDP tem infecções graves ou de repetição, porém estes não são os únicos sinais que devem sugerir a investigação de IDP. Por isso, a Jeffrey Modell Foundation criou os 10 sinais de alerta para IDP, que foram adaptados para o nosso meio (Tabela 1).

### Tabela 1: Sinais de Alerta para IDP

1. Duas ou mais pneumonias no último ano
2. Quatro ou mais novas otites no último ano
3. Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses
4. Abscessos de repetição ou ectima
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia)
6. Infecções intestinais de repetição, diarreia crônica
7. Asma grave, doença do colágeno ou doença auto-imune

8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por Micobactéria
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a Imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

Como as IDPs mais graves se apresentam no primeiro ano de vida e muitas delas são consideradas emergências pediátricas que necessitam de transplante de células-tronco hematopoiéticas, foram sugeridos 12 Sinais de Alerta para IDP no primeiro ano de vida (Tabela 2).

**Tabela 2: Sinais de Alerta para IDP no primeiro ano de vida**

Sinais de Alerta	Possível IDP
1. Infecção bacteriana, viral ou fúngica grave e/ou persistente	SCID, Deficiência de Fagócitos, Defeitos da Imunidade Inata
2. Reação adversa ao BCG	SCID, Defeito no eixo IL-12-IFN $\gamma$ , DGC
3. DM persistente, AI precoce, manifestação autoinflamatória	IPEX, Síndrome autoinflamatória
4. Sepsis like sem isolamento agente infeccioso	Histiocitose Hemofagocítica Familiar
5. Lesões extensas pele	Síndrome de Omenn, IPEX, WAS
6. Diarréia persistente	SCID, IPEX
7. Cardiopatia congênita: anomalia conotruncal como a CoA, Tetralogia de Fallot	Di George
8. Atraso na queda do coto umbelical – maior que 30 dias	LAD
9. Antecedente Familiar de IDP ou morte precoce por infecção	
10. Linfopenia persistente (<2500cél/mm <sup>3</sup> ), citopenias, ou leucocitose sem infecção (>30.000 cél/mm <sup>3</sup> )	SCID, Síndrome de Kostman, WAS, IPEX/LAD
11. Hipocalcemia com ou sem convulsão	Di George
12. Ausência da sombra tímica no Raio-X de tórax	SCID, Di George

SCID: Imunodeficiência combinada grave, DGC: Doença Granulomatosa Crônica, DM: Diabets Mellitus, AI: autoimunidade, IPEX: Desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X, WAS: Síndrome de Wikott-Aldrich, CoA: Coartação de Aorta, LAD: Deficiência de adesão leucocitária.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As infecções de repetição são uma queixa comum em lactentes e crianças. Quando avaliamos esse paciente, é importante considerar que 50% são crianças normais, 30% têm doenças alérgicas, 10% tem alguma doença crônica, e somente 10% apresentam IDP.

Em média, as crianças apresentam 4 a 8 infecções respiratórias virais por ano, com duração média de 8 dias. As que frequentam escolas ou tem irmãos podem apresentar até 10 a 12 infecções ao ano, e a duração pode ser de até 15 dias. Isso significa que as crianças “normais” podem ficar sintomáticas por até metade dos dias do ano. Normalmente não apresentam mais que uma pneumonia e duas otites médias agudas (OMAs) nos três primeiros anos de vida, tem ganho pômbero-estatural normal, além de exame físico e exames laboratoriais normais.

Cerca de 30% das crianças com infecções de repetição tem doenças alérgicas. A rinite persistente pode ser confundida com infecções respiratórias recorrentes ou crônicas. E crianças com hiperreatividade brônquica ou asma, que apresentam crises de chiado durante as infecções, são muitas vezes diagnosticadas erroneamente como tendo pneumonia. São crianças que apresentam ganho pondero-estatural normal e podem ter sinais de doenças alérgicas ao exame físico.

Dez por cento das crianças com infecções recorrentes tem alguma doença de base que não doenças alérgicas e imunodeficiência. Normalmente apresentam baixo ganho pondero-estatural e sinais ao exame físico específicos da doença crônica. Essas incluem fibrose cística, doença do refluxo gastroesofágico, cardiopatias congênitas, aspiração crônica, e alterações anatômicas congênitas. Imunodeficiências secundárias são mais comuns que as primárias, e usualmente se manifestam mais tardiamente. A infecção pelo HIV/ AIDS, diabetes mellitus, malignidade, uso de drogas imunossupressoras e desnutrição são algumas dessas doenças.

### RECOMENDAÇÕES PARA A TRIAGEM DE IDPS – COMO INVESTIGAR?

A investigação de IDPs começa com a anamnese e o exame físico, já que estes nos orientam sobre qual o setor na imunidade devemos investigar: humoral, celular, fagócitos e/ ou complemento. A idade de início dos sintomas, o tipo de infecção, os agentes suspeitos ou isolados, as manifestações associadas e história familiar são de grande importância para essa classificação inicial (Tabela 3). Infecções que se repetem em somente um local sugerem alteração anatômica, e não IDP.

**Tabela 3: Características clínicas das PID**

Características	Imunodeficiências Combinadas	Deficiência predominantemente de Anticorpos	Deficiência de Fagócitos	Deficiência de Complemento	
<b>Idade de início</b>	Precoce: 2-6 meses	Após os 6 meses, final da infância ou adulto	Precoce	Qualquer idade	
<b>Patógenos mais frequentes</b>	<b>Vírus</b>	CMV, VSR, EBV, varicela, para influenza 3, enterovírus	Enterovírus		
	<b>Bactérias</b>	<i>S.pneumoniae</i> , Hib, <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , Meningococo, <i>Salmonella typhi</i>	<i>S.pneumoniae</i> , Hib, <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , Meningococo	<i>S.aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>S typhi</i> , <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i>	<i>Neisseria sp</i> , <i>E.coli</i>
	<b>Fungos</b>	Candida, Aspergillus		Candida, Aspergillus	
	<b>Outros</b>	<i>P.jiroveci</i> , Micobactérias incluindo BCG	<i>Gardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i>		
<b>Órgãos mais afetados</b>	Baixo ganho pondero estatural, diarreia crônica, candidíase, rash cutâneo	Infecções sinopulmonares, sintomas gastrointestinais, malabsorção, artrites, meningoencefalite	Celulite, abscessos, adenite, periodontite, osteomielite	Meningite, artrite, septicemia, infecções sinopulmonares	
<b>Características especiais</b>	Doença enxerto versus hospedeiro causada pelas células maternas, ou transfusão de sangue não irradiado, BCGite,	Autoimunidade, linfoma, timoma, paralisia pela vacina da pólio oral	Retardo na queda do coto umbilical, dificuldade de cicatrização	Vasculites, LES, dermatomiosite, glomerulonefrite, angioedema	

	tetania hipocalcêmica			
--	-----------------------	--	--	--

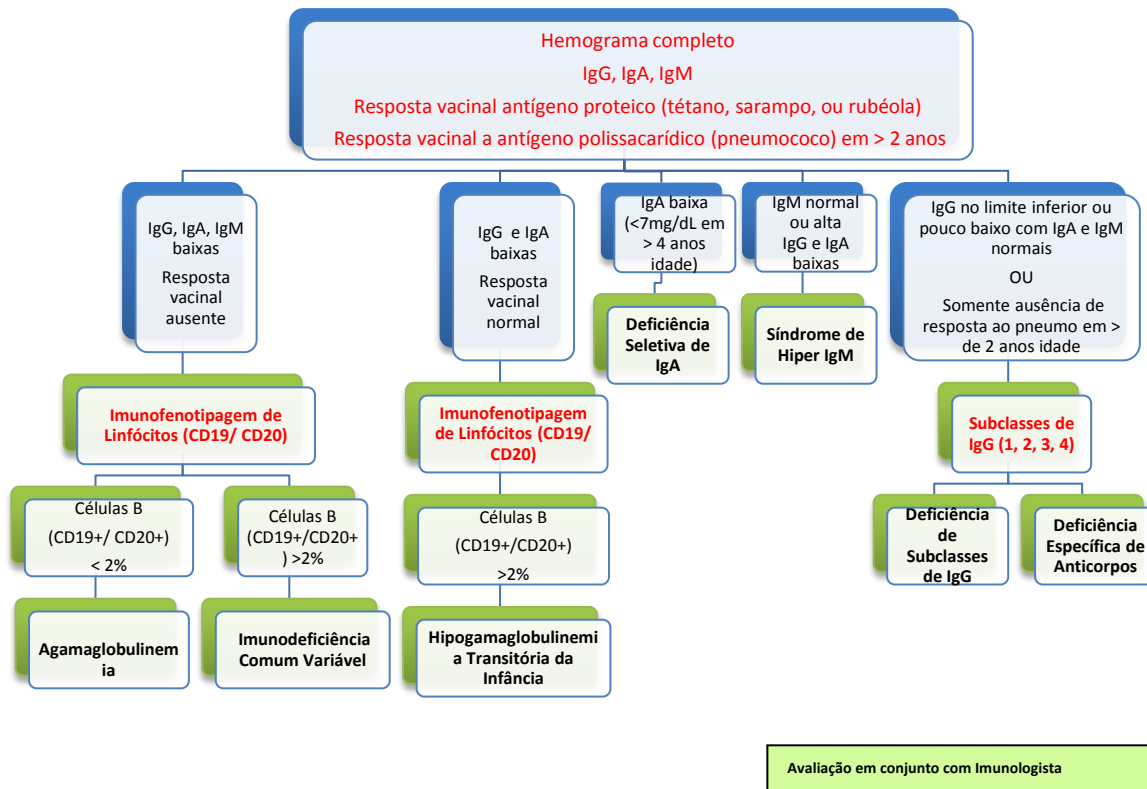
CMV: Citomegalovírus, VSR: Vírus Sincicial Respiratório, EBV: Vírus Epstein Barr, HiB: Haemophilus Influenzae tipo B, LES: Lupus Eritematoso Sistêmico

Na investigação de IDPs é importante lembrar que temos que avaliar os componentes do sistema imune tanto no número como função, pois as doenças podem afetar o desenvolvimento das células ou componentes, a sua função ou ambos. Também é válido ressaltar que os valores de normalidade de imunoglobulinas e linfócitos variam com a idade (Apêndice – Tabelas 2 e 3: valores de referência).

### DEFICIÊNCIAS DE ANTICORPOS

Nas **Deficiências predominantemente de anticorpos** os sintomas geralmente iniciam-se após os 6 meses de vida, quando os anticorpos maternos não estão mais presentes. Geralmente os pacientes apresentam infecções sinopulmonares de repetição, por patógenos habituais, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus*. Geralmente não apresentam déficit de ganho pômdero-estatural, podem ter ausência de amígdalas (Agamaglobulinemia) e alguns pacientes podem apresentar autoimunidade (Deficiência de IgA, Imunodeficiência Comum Variável), artrites (Agamaglobulinemia) e infecção recorrente ou persistente por *Giardia lamblia* (Agamaglobulinemia, Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) e Deficiência de IgA).

### Fluxograma 1: Avaliação de Resposta Humoral



A avaliação inicial da resposta humoral (Fluxograma 1) é feita com o hemograma completo, a dosagem sérica das imunoglobulinas IgG, IgM, IgA e a resposta vacinal a dois antígenos proteicos (como por exemplo hepatite B, sarampo, rubéola, tétano, difteria) e antígenos polissacáridicos (somente para maiores de 2 anos de idade). O hemograma na maioria das vezes encontra-se normal, mas pacientes com IDCV podem ter anemia autoimune, e pacientes com Agamaglobulinemia e Síndrome de Hiper IgM podem apresentar neutropenia. Uma resposta positiva a antígenos proteicos já é considerada resposta vacinal adequada. Se for encontrada alguma alteração nos exames iniciais, é recomendada a avaliação em conjunto com o imunologista.

Se o nível sérico de IgG está baixo e a resposta vacinal ausente, deve-se prosseguir a investigação com a imunofenotipagem de linfócitos, para avaliar se o número de células B (CD19+, CD20+) está normal (4 a 10%). A Agamaglobulinemia é diagnosticada quando o nível de células CD20+ é menor que 2%. Pacientes com Igs baixas e células CD20+ normais podem ter IDCV. A Hipogamaglobulinemia Transitória da Infância cursa com níveis séricos de IgG baixos, e resposta vacinal normal.

Se somente a IgA está baixa, menor que 7mg/dL em pacientes maiores de 4 anos de idade, pode-se firmar o diagnóstico de Deficiência Seletiva de IgA. Quando somente a IgM está normal ou alta e a IgA e IgG estão baixas, há um defeito de switch de classes de Igs, caracterizando a Síndrome de Hiper IgM. Finalmente, se os níveis de Igs estão normais, ou se a IgG está levemente abaixo do

valor normal para a idade, deve-se solicitar as subclasses de IgG: 1, 2, 3, 4, pois este paciente pode ter Deficiência de Subclasses de IgG.

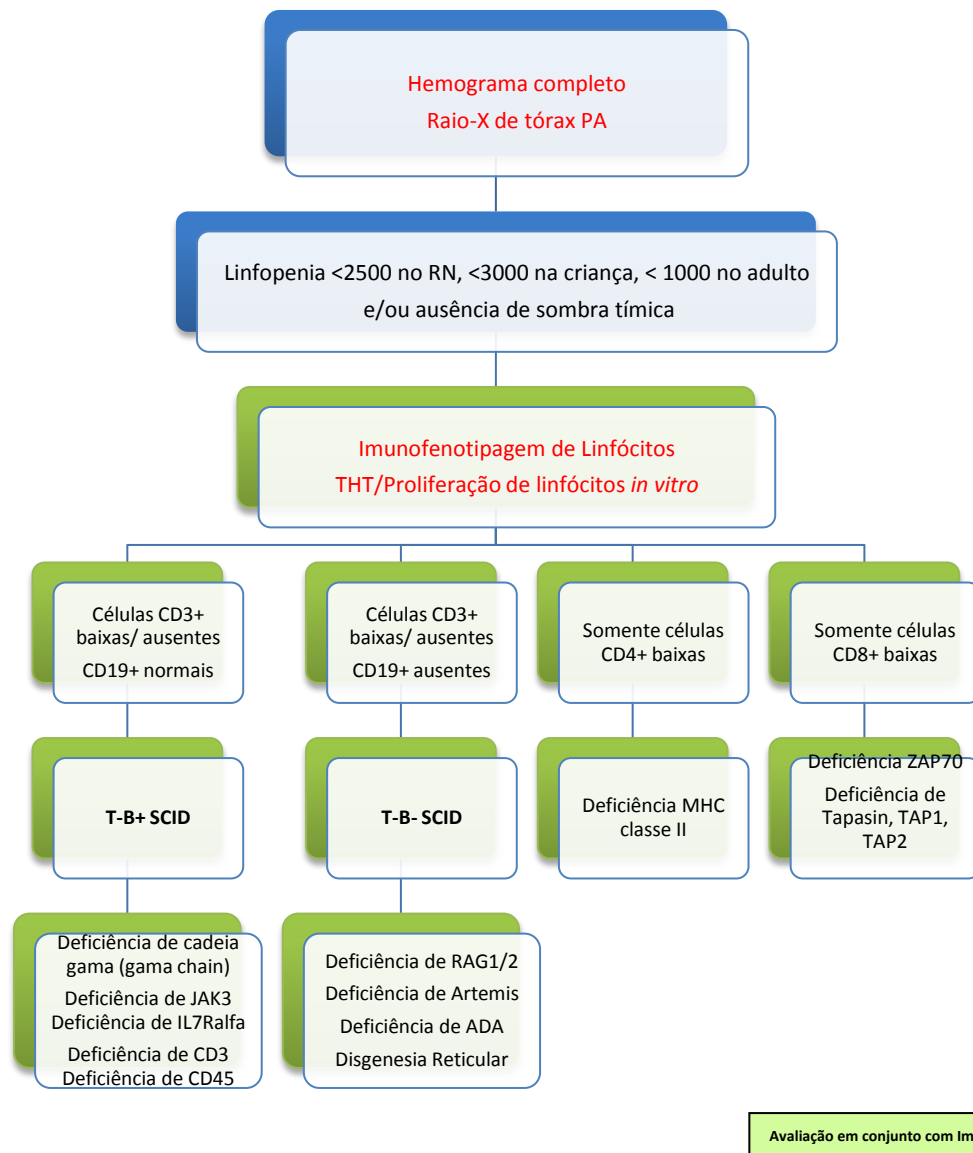
A resposta vacinal ao pneumococo é considerada positiva quando a concentração de anticorpos é de pelo menos 1,3µg/mL ou apresentou um aumento de 4 vezes em relação ao basal, para mais de 50% dos sorotipos testados após 1 mês da vacina polissacarídica (23 valente). Se a única alteração encontrada foi a ausência de resposta vacinal ao pneumococo, pode-se firmar o diagnóstico de Deficiência de Anticorpos Específica ao Pneumococo.

## IMUNODEFICIÊNCIAS COMBINADAS

As **Imunodeficiências Combinadas de células T e B** são um grupo heterogêneo de doenças que cursam com alteração de desenvolvimento e/ou função de células T e da resposta humoral. Esta última pode ser o resultado de defeitos intrínsecos das células B, ou como reflexo de uma inadequada atividade da célula T<sub>H</sub> (T auxiliadora). As Imunodeficiências Combinadas Graves (SCID) se manifestam já nos primeiros meses de vida com infecções graves por bactérias, vírus e fungos. É comum a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jiroveci*, entretanto pneumonias intersticiais também podem ser causadas pelo CMV, adenovírus, VSR e parainfluenza tipo 3. Muitos pacientes apresentam diarreia crônica e baixo ganho pondero estatural. Rash cutâneo pode refletir doença do enxerto versus hospedeiro causada por linfócitos maternos, ou dano tecidual causado por infiltrado de linfócitos T autólogos ativados, visto na Síndrome de Omenn.

## Fluxograma 2: Avaliação da Resposta Celular





A investigação da resposta celular (Fluxograma 2) inicia-se com a coleta do hemograma completo, onde pode ser notada a linfopenia, e o Raio-X de tórax para visualização da imagem tímica, que está ausente nos pacientes com SCID. Se encontrada a linfopenia, e/ou ausência de sombra tímica, o paciente deve ser avaliado em conjunto com o imunologista. Segue-se a investigação com a Imunofenotipagem de linfócitos onde é possível caracterizar a quantidade de células CD3+ (linfócitos T – normalmente correspondem a 55 a 80% dos linfócitos), CD4+ (célula T helper - > 1000 cél/mm<sup>3</sup>), CD8+ (célula T citotóxica), células CD19+/CD20+ (linfócitos B - 4 a 10%) e células CD16+/CD56+ (Células NK). Essa caracterização é importante para o diagnóstico de SCID (Imunodeficiência Combinada Grave) e para classificá-lo em SCID T-B+, T-B-, inferindo-se assim o defeito molecular presente e programando o transplante de células-tronco hematopoiéticas, enquanto os testes moleculares são realizados (se possível).

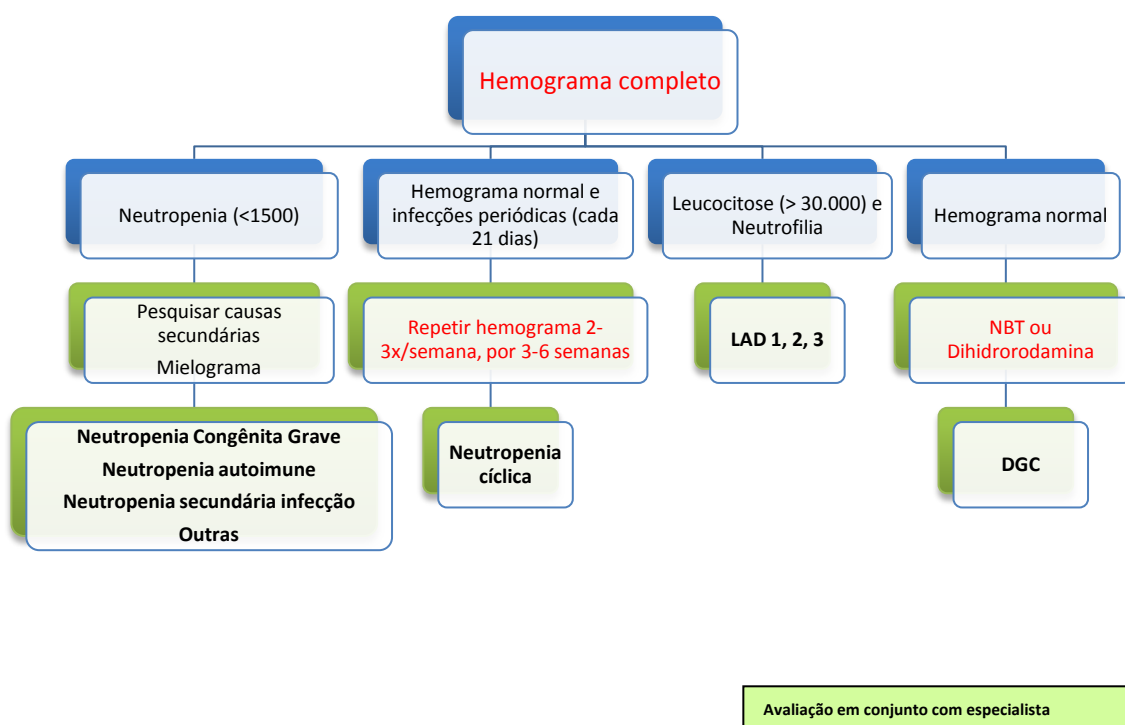
É importante também a avaliação da função das células T. Em maiores de 2 anos de idade é

possível realizar o Teste de Hipersensibilidade tardia (THT) com tuberculina (PPD), *Candida* ou toxóide tetânico. Se houver uma endureção maior que 10 mm de diâmetro para um antígeno, ou de pelo menos 5mm para 2 ou mais antígenos, o teste é considerado positivo. Nos menores de 2 anos de idade ou para pacientes que tiveram o THT negativo, é necessário realizar a avaliação funcional in vitro através do teste de Proliferação de Linfócitos com mitógenos (como Fitohemaglutinina A, Pokeweed) e antígenos (toxóide tetânico, *candida*). A ausência de resposta blastogênica a mitógenos e antígenos revela ausência funcional de célula T, compatível com o quadro de SCID. Além da realização destes testes, é recomendada a investigação da resposta humoral através da dosagem de Igs (IgG, IgA, IgM) e da resposta vacinal já que a ausência de células T geralmente acarreta em deficiência de resposta humoral.

### DEFICIÊNCIAS DE FAGÓCITOS

Os fagócitos (neutrófilos, macrófagos e monócitos) têm um papel importante no combate a infecções bacterianas e fúngicas. Infecções de pele, do trato respiratório e abscessos profundos por *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia sp*, além de *Candida* e *Aspergillus* são as infecções mais comuns em pacientes com deficiência em número e/ou função de fagócitos. Estomatites recorrentes estão presentes na maioria dos casos.

### Fluxograma 3: Avaliação de Fagócitos



A investigação dos casos suspeitos de **Deficiência de Fagócitos** inicia-se com o hemograma completo (Fluxograma 3). A neutropenia é definida com a contagem de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup>, e deve ser avaliada em conjunto com o hematologista. As neutropenias secundárias (autoimunes, induzidas por medicamentos, secundárias a infecções) são muito mais frequentes que as primárias. As Neutropenias Congênitas Graves são diagnosticadas quando o número de neutrófilos é persistentemente inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>. Se as infecções ocorrem a cada 21 dias, é importante fazer o hemograma duas a três vezes por semana por 3 a 6 semanas, para identificar uma possível queda cíclica de neutrófilos, compatível com o diagnóstico de Neutropenia Cíclica.

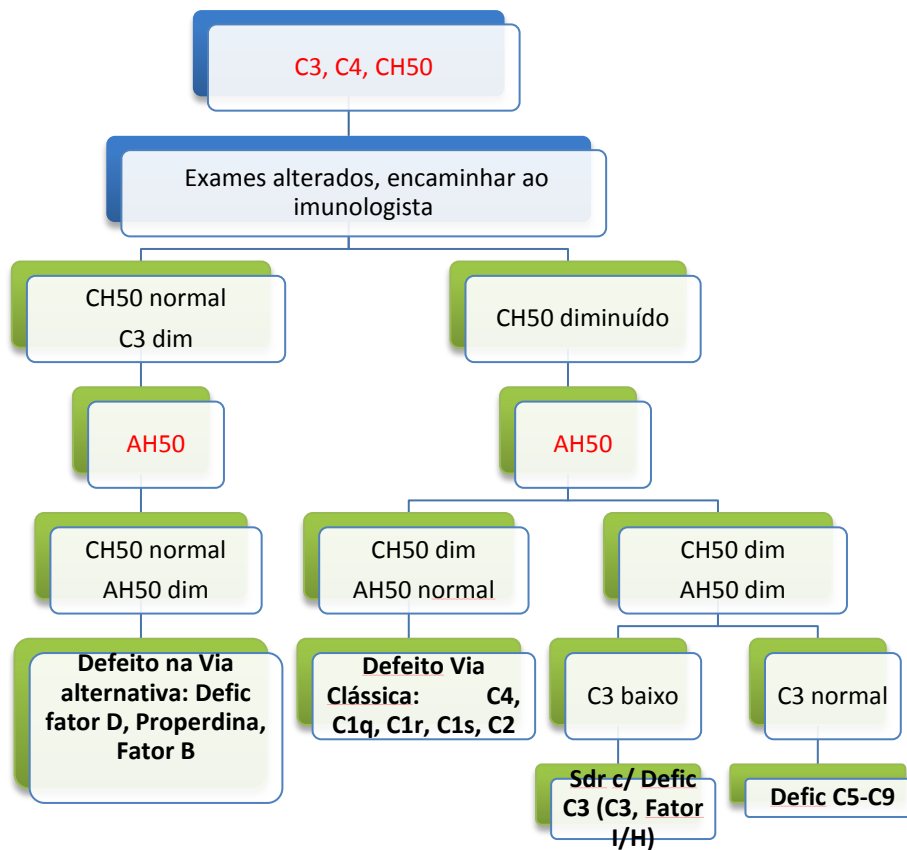
Pacientes que apresentam Leucocitose > 30.000 com neutrofilia, associados a infecções sem formação de pus e atraso na queda do coto umbelical (> que 30 dias) são casos suspeitos de Deficiência de Adesão Leucocitária (LAD) e devem ser encaminhados ao imunologista, para confirmação do diagnóstico e acompanhamento.

Se o hemograma for normal, é recomendado que o paciente seja encaminhado ao imunologista para seguir a investigação. Deve ser realizada a avaliação funcional dos fagócitos, com a realização de Teste de nitrobluetetrazolium (NBT) ou do teste de oxidação da dihidrorodamina (DHR-123) que permitem avaliar a função da NADPH oxidase. Se estiver reduzida, faz-se o diagnóstico de Doença Granulomatosa Crônica (DGC).

## DEFICIÊNCIAS DE COMPLEMENTO

As **Deficiências de Complemento** são caracterizadas principalmente por infecções bacterianas de repetição e manifestações autoimunes. Deficiências dos componentes iniciais do complemento (C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3) causam manifestações autoimunes semelhantes ao lúpus eritematoso sistêmico. Deficiências de C2 e C3 também podem levar a um aumento de infecções por bactérias encapsuladas. Deficiências nos componentes tardios do complemento (C5-C9) cursam com infecções graves e ecorrentes por *Neisseria*. Um fenótipo parecido também é observado na deficiência do fator D e da properdina, componentes da via alternativa do complemento. Deficiências dos Fatores H e I causam glomerulonefrite membranoproliferativa, e síndrome hemolítica urêmica recorrente. A deficiência do inibidor de C1 esterase não acarreta aumento da susceptibilidade a infecções e sim o Angioedema Hereditário.

### Fluxograma 3: Avaliação do Sistema Complemento



Avaliação em conjunto com imunologista

A investigação inicial do sistema complemento (Fluxograma 4) pode ser realizada através da dosagem do C3, C4, e da atividade hemolítica da via clássica (CH50). Estes fazem a suspeita sobre qual componente está deficiente. Se algum exame inicial está alterado é recomendada a avaliação de um imunologista, já que testes específicos de dosagem de cada componente são possíveis apenas em laboratórios especializados.

Se o CH50 está diminuído e o AH50 normal, o defeito é na via clássica, e podem estar comprometidos tanto o C4, C1q, C1r, C1s, como o C2. Se o AH50 está diminuído e o CH50 normal, o defeito é na via alternativa do complemento, com C3 diminuído e C4 normal, podendo ser uma Deficiência do Fator D, da Properdina ou do Fator B. Se tanto o CH50 como o AH50 estão diminuídos, e o C3 baixo, é uma Síndrome de Deficiência de C3, com deficiência de Fator I, Fator H ou C3. Se tanto o CH50 como o AH50 estão diminuídos e o C3 está normal, é uma deficiência dos componentes tardios do complemento como C5, C6, C7, C8 ou C9.

## OUTRAS IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

As **Síndromes Autoimunes e de Desregulação Imune e Imunodeficiências Associadas a outros Defeitos Maiores** apresentam características clínicas específicas e a investigação laboratorial mais complexa, sendo necessária a avaliação do imunologista. Abaixo (Tabela 4), algumas características das principais síndromes.

**Tabela 4: Características clínicas de algumas Síndromes Autoimunes e de Desregulação Imune, e Imunodeficiência associada a outros Defeitos maiores**

<b>Síndromes Autoimunes e de Desregulação Imune</b>	<b>Características clínicas</b>
Síndrome Chediak – Higashi	Albinismo parcial oculocutâneo, plaquetas com corpos densos irregulares, neutropenia, grânulos grandes citoplasmáticos, lisfohistiocitose (fase acelerada), diminuição da quimiotaxia, retardo na fusão do fagossoma com o lisossoma
Síndrome Griscelli	Albinismo parcial, neutropenia, plaquetopenia, linfohistiocitose
ALPS – Síndrome Linfoproliferativa Autoimune	Adenomegalia, hepatoesplenomegalia com ou sem hiperesplenismo que melhoram com a idade, autoimunidade (anemia e plaquetopenia autoimunes), aumento do risco de linfomas
APECED	Poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica
IPEX	Desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X
<b>Imunodeficiências Associadas a outros Defeitos Maiores</b>	
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Trombocitopenia, eczema, disfunção variável e células T e B
Ataxia Telangiectasia	Ataxia, telangiectasia, aumento de alfa-fetoproteína, disfunção variável e células T e B
Síndrome de Bloom	Baixa estatura, infertilidade, fâcies sindrômica, aumento da sensibilidade ao sol, instabilidade cromossômica, com aumento da incidência de câncer de pele, cólon, mama, leucose
Síndrome ICF	Imunodeficiência, instabilidade centromérica e fâcies anormal. Retardo mental, hipertelorismo ocular, ponte nasal, protusão língua.
Anomalia de DiGeorge	Cardiopatia congênita, hipoparatiroidismo, fâcies sindrômica, hipoplasia tímica
Hipoplasia Cartilagem-Cabelo	Baixa estatura, membros muito curtos, anemia, linfoma não Hodgkin, alta susceptibilidade a infecções
Síndrome de Hiper-IgE	Alteração da quimiotaxia de neutrófilos, dermatite, fâcies sindrômica, demora troca dentes, hiperextensibilidade, escoliose, eosinofilia, aumento da incidência de linfoma, adenocarcinomas. Presença de IgE específica contra <i>S aureus</i> , <i>Candida</i> .

Quando realizado o diagnóstico de uma IDP ou se persistir a hipótese de IDP apesar da avaliação laboratorial inicial ser normal, é importante considerar a avaliação de um especialista, já que a maioria dos testes diagnósticos específicos não é realizada por laboratórios rotineiramente.

## CONCLUSÃO

Baseando-se na apresentação clínica inicia-se a investigação imunológica. Um resumo da investigação inicial indicada para pacientes com infecção de repetição de acordo com o local da infecção é apresentado na Tabela 5.

**Tabela 5: Sugestão de triagem inicial, segundo o local de infecção**

Local da Infecção	Possível IDP	Triagem inicial
Vias Aéreas Superiores	Anticorpo ou Complemento	Hemograma, Imunoglobulinas, Resposta vacinal a antígenos proteicos e polissacárides; CH50, C3 e C4
Vias Aéreas Inferiores	Anticorpo ou Complemento; IDP Celular; Fagócitos	Hemograma, Imunoglobulinas, Resposta vacinal a antígenos proteicos e polissacárides; CH50, C3 e C4; DHR
Pele, órgão internos	Fagócitos	Hemograma completo; DHR
Sepse, SNC (meningite)	Anticorpo ou Complemento	hemograma, Imunoglobulinas, Resposta vacinal a antígenos proteicos e polissacárides; CH50, C3 e C4

*Nota: Estas recomendações resultaram da revisão crítica da literatura e de práticas atuais, e não tem a intenção de impor padrões de conduta, mas ser um instrumento na prática clínica diária. O médico, frente ao seu paciente (inclusive considerando as opiniões deste), deve fazer o julgamento a respeito da decisão de tratamento ou das prioridades de qualquer procedimento.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Notarangelo LD. **Primary Immunodeficiencies**. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: S182-94.
2. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA. **The immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency**. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87:362-370.
3. Vries E, Driessen G. **Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge**. Eur J Pediatr 2011; 170: 160-77.
4. Vries E et al. **Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists**. Clin Exp Immunol 2006; 145: 204-14.
5. Carneiro-Sampaio M, Jacob CMA, Leone CR. **A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life**. Ped Allergy Immunol 2011; 22: 345-6.
6. Folds J, Schmitz JL. **Clinical and laboratory assessment of immunity**. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:S702-11.
7. Notarangelo et al. **Primary Immunodeficiencies: 2009 update**. J Allergy Clin Immunol 2009; 124 (6): 1161-78.
8. Stiehm ER. **Approach to the child with recurrent infections**. Em UpToDate 2011, TePas E (Ed), UpToDate Waltham, MA



## APÊNDICE

**Tabela 1 – Classificação das IDPs**

<b>Deficiências Predominantemente de Anticorpos</b>
Agamaglobulinemia
Imunodeficiência Comum Variável
Deficiência Seletiva de IgA
Síndrome de Hiper-IgM não ligada ao X
Deficiência de Subclasse de IgG
Deficiência de Anticorpos específica – com Igs normais
Hipogamaglobulinemia Transitória da Infância
<b>Imunodeficiências Combinadas (células T e B)</b>
Deficiência de Adenosina Deaminase (ADA)
Deficiência da Fosforilase do Nucleosídeo Purina (PNP)
Síndrome Omenn
Deficiência de RAG 1, 2 ou Artemis
Disgenesia Reticular
Síndrome de Hiper-IgM ligada ao X
Deficiências do Complexo Principal de Histocompatibilidade Classe (MHC) II
Deficiência de MHC classe I
Deficiência da cadeia gama (gc)
Deficiências de CD3g
Deficiência da Jak3
Deficiência da ZAP-70
<b>Deficiências de Fagócitos (número e/ou função)</b>
Neutropenia congênita
Neutropenia cíclica
Defeitos de Adesão Leucocitária (tipos 1, 2, 3)
Doença Granulomatosa Crônica
Deficiência de G6PD de Neutrófilos
Deficiência de Mieloperoxidase
Deficiência no eixo IL-12 – INFgama (Defic IL-12, Defic receptor de INF-gama, Defic de STAT1)
<b>Deficiência de Complemento</b>
Deficiência dos componentes: C1q, C1r e C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9
Properdina, Fator D, Inibidor de C1, Fator I e Fator H.
<b>Defeitos na Imunidade Inata</b>
Imunodeficiência associada a Displasia Ectodérmica Anidrótica
Deficiência de IRAK-4
Deficiência de MyD88
<b>Síndromes Autoimunes e de Desregulação Imune</b>
Síndrome Chediak – Higashi
Síndrome Griscelli
Deficiência Perforina
ALPS – Síndrome Linfoproliferativa Autoimune
APECED – Poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica
IPEX – Desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X
<b>Imunodeficiências Associadas a outros Defeitos Maiores</b>
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxia Telangiectasia
Síndrome de Nijmegen
Síndrome de Bloom
Síndrome ICF – Imunodeficiência, instabilidade centromérica e fácies anormal
Anomalia de DiGeorge
Hipoplasia Cartilagem-Cabelo
Síndrome de Hiper-IgE
Candidíase Muco-Cutânea Crônica
<b>Síndromes Autoinflamatórias</b>
Febre familiar do Mediterrâneo



**Tabela 2: Valor de normalidade de IgG, IgA, IgM e subclasses de IgG por idade, na população brasileira.**

<b>3 a 6m</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	338	4	25	119	9	1	2
P10	338	4	29	147	10	3	2
P25	406	7	32	192	16	17	3
P50	491	16	38	249	32	22	6
P75	589	22	42	369	43	42	9
P97	698	27	52	426	58	55	12

<b>4 a 4,9a</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	564	28	58	288	58	15	3
P10	616	40	64	423	72	33	4
P25	799	56	87	496	112	40	7
P50	892	85	103	599	167	50	12
P75	1051	123	138	732	187	82	23
P97	1318	215	176	857	247	118	67

<b>6 a 9m</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	338	4	30	192	4	1	2
P10	365	7	35	239	9	3	2
P25	428	14	47	274	26	23	3
P50	540	30	61	319	43	33	5
P75	693	42	73	406	65	47	7
P97	764	73	86	436	82	59	11

<b>5 a 5,9a</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	564	50	59	306	27	19	10
P10	616	64	74	410	37	22	11
P25	799	88	86	530	90	29	13
P50	892	124	114	628	151	53	20
P75	1116	155	133	760	227	90	25
P97	1318	191	166	834	242	140	30

<b>9 a 12m</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	364	7	37	169	22	2	3
P10	425	7	44	231	30	2	3
P25	532	21	51	343	44	8	5
P50	711	38	59	412	55	25	6
P75	792	66	78	466	85	41	9
P97	918	83	87	543	112	65	13

<b>6 a 7,9a</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	665	47	49	204	89	19	19
P10	680	66	54	347	102	26	22
P25	799	85	75	496	112	50	28
P50	892	127	86	597	173	62	38
P75	1100	174	120	791	217	86	49
P97	1465	267	218	1065	261	110	63

<b>12 a 18m</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	520	7	47	323	22	4	3
P10	586	7	54	349	22	7	3
P25	667	21	78	369	34	23	6
P50	746	48	99	483	83	25	7
P75	829	84	113	559	97	40	13
P97	875	130	138	643	128	52	16

<b>8 a 9,9a</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	672	70	67	439	95	28	0
P10	680	98	69	482	112	28	10
P25	799	112	80	531	180	41	21
P50	892	153	91	619	189	65	43
P75	1166	203	114	799	242	81	59
P97	1537	311	139	917	331	105	75

<b>18 a 24m</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	526	7	40	399	14	14	3
P10	586	7	67	439	28	15	5
P25	693	30	76	479	45	25	6
P50	820	55	103	499	62	33	11
P75	875	77	126	533	139	35	14
P97	951	149	154	543	208	49	16

<b>10 a 11,9a</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	739	113	65	256	86	19	16
P10	793	150	76	467	112	24	22
P25	860	166	82	545	125	36	24
P50	923	192	103	661	218	65	45
P75	1182	213	125	757	277	80	51
P97	1475	248	134	844	368	104	66

<b>3 a 3,9a</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	513	29	43	169	18	1	5
P10	651	35	44	439	18	1	7
P25	773	51	73	504	27	12	10
P50	838	68	97	574	142	44	17
P75	951	118	120	689	198	63	22
P97	1046	142	158	818	272	87	34

<b>Adultos</b>	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Percentil 3	739	84	81	256	180	12	13
P10	793	99	92	256	192	29	23
P25	860	132	103	401	214	43	30
P50	986	179	124	579	266	55	45
P75	1116	255	144	756	304	72	71
P97	1390	354	167	877	372	92	78





**Tabela 3: Valores de Referência de linfócitos/mm<sup>3</sup> na população brasileira:**

		cordão	0-3m	3-6m	6-12m	1-2a	2-6a	6-12a	12-18a	19-44a
CD3	p10	798	2438	1919	2156	1969	1515	1280	1161	844
	p50	1532	3352	3404	3413	3209	2180	1845	1505	1331
	p90	2994	5247	5368	5004	4392	3701	2413	2077	1943
CD4	p10	485	1686	1358	1360	957	780	618	630	476
	p50	1115	2282	2248	2064	1620	1178	907	837	813
	p90	2263	3417	3375	3066	2727	2086	1348	1182	1136
CD8	p10	264	486	523	560	563	453	390	332	248
	p50	421	877	881	1108	1030	730	612	449	418
	p90	982	1615	1798	1803	1753	1700	1024	776	724
CD19	p10	278	395	955	811	711	631	471	460	138
	p50	548	1053	1795	1278	1184	962	728	690	234
	p90	1228	1697	2596	1792	1553	1283	1031	1143	544
CD 16/56	p10	279	239	199	164	153	135	127	114	134
	p50	674	499	379	416	318	269	236	228	235
	p90	2151	1020	731	801	703	601	515	446	545