

Erros Inatos da Imunidade

Introdução aos Erros Inatos da Imunidade

Delimitação da Especialidade e Foco nos Erros Inatos da Imunidade

A especialidade de Alergia e Imunologia compreende o estudo e o manejo de **doenças alérgicas** e **imunológicas**. Após a abordagem das principais urgências em alergia, o foco se direciona ao principal grupo de doenças atendidas no âmbito da imunologia clínica: os **erros inatos da imunidade (EII)**. Este termo substituiu a designação anterior de **imunodeficiências primárias**, refletindo a compreensão ampliada do espectro fenotípico dessas condições. Atualmente, são conhecidas mais de 550 doenças distintas de base genética classificadas como EII, apresentando uma vasta gama de fenótipos clínicos. Dada a extensão do campo, o objetivo principal desta abordagem é o reconhecimento de quadros sugestivos e a determinação da suspeita de um EII, em detrimento do detalhamento de cada uma das mais de 550 entidades.

Evolução Conceitual e Nomenclatura

Os **erros inatos da imunidade** constituem um grupo heterogêneo de mais de 550 **doenças genéticas** que comprometem o desenvolvimento e/ou a função do **sistema imunológico**. A classificação e o entendimento dessas doenças evoluíram significativamente desde a década de 1980. Inicialmente denominadas **imunodeficiências**, o foco principal recaía sobre a **suscetibilidade aumentada a infecções**. Contudo, observações subsequentes revelaram que as manifestações clínicas dos EII são muito mais amplas, não se restringindo apenas à deficiência imunológica e às infecções. Muitos desses distúrbios estão associados a um risco aumentado de **câncer**, **doenças autoimunes** e **doenças autoinflamatórias**. Essa diversidade fenotípica, resultante de diferentes alterações genéticas, motivou a mudança na nomenclatura para **erros inatos da imunidade** há aproximadamente uma década, reconhecendo que o comprometimento transcende a mera deficiência de defesa.

Manifestações Clínicas e Epidemiologia dos Erros Inatos da Imunidade

Espectro Clínico Além das Infecções

Embora a **suscetibilidade aumentada a infecções** seja um marco fundamental dos EII – caracterizada por maior número de episódios infecciosos, gravidade aumentada, complicações inusitadas, resistência a antibióticos convencionais e infecções por agentes etiológicos de baixa virulência – é crucial reconhecer que o espectro clínico é mais amplo. Além das infecções, manifestações como **malig-nidade, autoimunidade, doenças autoinflamatórias** e até **alergias graves** (como a dermatite atópica severa observada na **Síndrome de Hiper-IgE**, associada a um defeito de fagócitos e abscessos recorrentes) podem ser a apresentação inicial ou coexistente de um EII. A relevância clínica reside no fato de que apenas cerca de 1% dos pacientes com EII estão diagnosticados globalmente, com 99% permanecendo sem diagnóstico, frequentemente buscando atendimento em serviços de emergência para tratar manifestações isoladas sem que a condição subjacente seja considerada.

Base Genética e Padrões de Herança

Os EII são fundamentalmente **doenças monogênicas** resultantes de **mutações germinativas** que seguem padrões de **herança mendeliana**. Essas alterações genéticas podem levar tanto à **perda de função** quanto ao **ganho de função** da proteína codificada. Mutações de ganho de função resultam em um sistema imunológico hiperativo, paradoxalmente necessitando de **terapia imunossupressora** para controle. Os padrões de herança podem ser **autossômicos dominantes, autossômicos reces-sivos** ou **ligados ao X**, com **penetrância** que pode ser completa ou incompleta, contribuindo para a variabilidade fenotípica observada.

Epidemiologia e Subdiagnóstico Global

Dados de registros internacionais evidenciam um **subdiagnóstico expressivo** de EII em todo o mundo. Mesmo em países com sistemas de saúde desenvolvidos e maior taxa de identificação, como a França (aproximadamente 6% dos casos estimados diagnosticados) e Austrália/Nova Zelândia, a maioria dos pacientes permanece sem diagnóstico. Na América do Sul, a taxa de diagnóstico reportada é de cerca de 1%. A comparação da prevalência estimada dos EII (1:2.000 a 1:5.000 nascidos vivos) com outras doenças incluídas na triagem neonatal (**teste do pezinho**), como a **fibrose cística** (1:2.500) e a **fenilcetonúria (PKU)** (1:14.000), reforça a necessidade de maior conscientização e estratégias de detecção precoce para EII. A distribuição por faixa etária mostra que, embora muitos EII se manifestem

na infância, período de desenvolvimento do sistema imunológico, uma proporção significativa de casos é diagnosticada na vida adulta.

Variações Geográficas no Diagnóstico e Necessidade de Conscientização

Observa-se uma disparidade significativa nas taxas de diagnóstico entre diferentes países e regiões. Por exemplo, a Argentina, com uma população consideravelmente menor que a do Brasil, reporta um número proporcionalmente maior de casos de EII identificados. Este cenário sublinha a importância de iniciativas educacionais e de conscientização para aumentar o índice de suspeição entre profissionais de saúde, independentemente da especialidade. A falta de familiaridade com os EII no currículo médico, além da imunologia básica, contribui para o baixo reconhecimento dessas condições na prática clínica diária. A relevância transcende especialidades, pois EII podem se manifestar em diversos contextos, como um paciente com **ataxia-telangiectasia** (um EII sindrômico) apresentando-se inicialmente a um neurologista ou oftalmologista.

Triagem Neonatal e Detecção Precoce

Implementação e Metodologia da Triagem Neonatal para EII

A implementação da **triagem neonatal para EII**, embora já sancionada por lei no Brasil para inclusão no **teste do pezinho**, avança lentamente em território nacional, com implementação efetiva restrita a poucas localidades (ex: cidade de São Paulo, estado de Minas Gerais, Distrito Federal). A triagem utiliza a quantificação de **TRECs (T-cell receptor excision circles)** e **KRECs (Kappa-deleting recombination excision circles)** a partir da amostra de sangue seco do teste do pezinho para identificar recém-nascidos com risco de **linfopenia T e/ou B grave**. Pacientes com resultados alterados são encaminhados para investigação complementar, incluindo **imunofenotipagem de subpopulações de linfócitos T, B e NK** e dosagem de **imunoglobulinas**.

Impacto da Triagem Neonatal na Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

O principal objetivo da triagem neonatal para EII é a detecção precoce da **Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)**. A SCID é uma **emergência pediátrica imunológica**; sem tratamento curativo, como o **transplante de medula óssea (TMO)**, a sobrevida é mínima. O diagnóstico e o TMO realizados nos primeiros meses de vida (idealmente antes dos 6 meses) estão associados a um prognóstico significativamente melhor. A triagem neonatal permite identificar esses pacientes antes do desen-

volvimento de infecções graves, possibilitando o encaminhamento rápido para centros especializados e TMO, o que salva vidas. A gravidade da SCID não tratada é historicamente exemplificada por casos de pacientes que necessitavam de isolamento estéril completo para sobreviver, destacando o impacto revolucionário do TMO, que hoje oferece uma possibilidade curativa para muitas formas de SCID.

Classificação e Prevalência dos Tipos de EII

Visão Geral da Classificação dos EII

A classificação atual dos EII, atualizada periodicamente por um comitê internacional de especialistas (IUIS), organiza as mais de 550 entidades em grupos principais baseados no componente predominantemente afetado do sistema imunológico. As categorias incluem: **imunodeficiências combinadas** (afetando imunidade celular e humoral), **imunodeficiências combinadas com características sindrômicas**, **imunodeficiências predominantemente de anticorpos**, **distúrbios da desregulação imune** (incluindo autoimunidade e doença linfoproliferativa), **defeitos congênitos dos fagócitos** (número ou função), **defeitos da imunidade inata**, **síndromes autoinflamatórias**, **deficiências do complemento**, **síndromes de falência medular** (como a **Anemia de Fanconi**, recentemente incluída) e **fenocópias de EII** (condições não genéticas que mimetizam EII).

Predominância das Deficiências de Anticorpos e Manejo

Dados de registros, como o latino-americano, e de centros de referência indicam que as **imunodeficiências predominantemente de anticorpos** constituem o grupo mais frequente de EII, respondendo por até 60-70% dos casos diagnosticados em algumas coortes. Exemplos incluem a **deficiência seletiva de IgA**, a **imunodeficiência comum variável (IDCV)** e a **agamaglobulinemia ligada ao X (XLA)**. Nesses casos, a imunidade celular (linfócitos T) geralmente está preservada, conferindo alguma capacidade de defesa. Em contraste, as **imunodeficiências combinadas graves (SCID)**, que afetam tanto linfócitos T quanto B, são menos comuns (cerca de 10% ou menos), mas representam as formas mais graves e que demandam intervenção urgente (TMO). Pacientes com deficiência de anticorpos podem ser manejados com **reposição de imunoglobulina** (intravenosa ou subcutânea), o que melhora significativamente a qualidade de vida e reduz a frequência de infecções.

Atraso Diagnóstico e Sinais de Alerta para EII

Impacto do Atraso no Diagnóstico

Um problema crítico na área dos EII é o **atraso diagnóstico**. É comum que pacientes passem anos, ou mesmo décadas, sofrendo com infecções recorrentes ou outras manifestações antes que a possibilidade de um EII seja considerada. O atraso diagnóstico em EII é frequente, com pacientes apresentando sintomas por longos períodos, como **infecções recorrentes graves** (pneumonias, meningite, tuberculose), **diarreia crônica** e necessidade de múltiplos procedimentos cirúrgicos (como cirurgias otorrinolaringológicas para rinossinusite crônica), antes da identificação da imunodeficiência subjacente. Este atraso contribui para o aumento da morbidade, mortalidade e desenvolvimento de **sequelas permanentes** (ex: bronquiectasias). É fundamental distinguir EII de imunodeficiências adquiridas, como a **AIDS**, que podem ter apresentações semelhantes mas causas distintas.

Desenvolvimento e Validação dos Sinais de Alerta

Para combater o atraso diagnóstico, a **Fundação Jeffrey Modell**, criada por um casal americano cujo filho faleceu por EII não diagnosticada a tempo, desenvolveu e promove, desde 1993, os **”10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária”**. Esses sinais foram traduzidos e adaptados para diferentes realidades epidemiológicas e práticas de vacinação em diversos países. Por exemplo, a ocorrência de **BCGite** (linfadenite axilar ou abscesso no local da vacina BCG) é um sinal de alerta relevante em países que utilizam a vacina BCG, como o Brasil, mas não nos Estados Unidos, onde a BCG não faz parte do calendário vacinal padrão. A Fundação continua a desempenhar um papel crucial no financiamento de pesquisa e apoio a centros de excelência em EII globalmente.

Os 10 Sinais de Alerta Atuais para Suspeita de EII

Algo frequentemente cobrado em provas é o reconhecimento dos sinais que devem levantar a suspeita de um Erro Inato da Imunidade. Os 10 sinais de alerta mais atuais, publicados recentemente, são ferramentas essenciais para clínicos gerais e especialistas. A presença de um ou mais destes sinais deve motivar a investigação ou encaminhamento para avaliação especializada. Os sinais são:

1. **História familiar de erro inato da imunidade ou consanguinidade parental:** A investigação ativa sobre parentesco entre os pais é crucial, especialmente em comunidades com maior taxa de casamentos consanguíneos.
2. **Infecções com frequência aumentada** para a faixa etária, de curso prolongado, gravidade inesperada, ou causadas por microrganismos não usuais ou oportunistas.

3. **Diarreia crônica de início precoce.**
4. **Alergias graves** ou **dermatite atópica grave** ou de difícil controle.
5. **Eventos adversos não usuais a vacinas vivas atenuadas** (ex: BCGite, infecção disseminada por rotavírus vacinal).
6. Presença de **características sindrômicas associadas** (ex: telangiectasias oculocutâneas e ataxia na **Ataxia-Telangiectasia**).
7. **Déficit de crescimento (falha em prosperar)** ou desnutrição grave, especialmente em lactentes após os primeiros meses de vida.
8. **Febre recorrente ou persistente** sem identificação de agente infeccioso ou malignidade óbvia.
9. Manifestações precoces ou combinadas de **autoimunidade** (ex: citopenias autoimunes, doenças reumatológicas) ou **endocrinopatias autoimunes**.
10. **Malignidades precoces**, incomuns ou recorrentes.

Exemplos Clínicos Ilustrativos dos Sinais de Alerta

Diversos quadros clínicos podem exemplificar a aplicação dos sinais de alerta. A **agamaglobulinemia ligada ao X (XLA)** tipicamente se manifesta com **infecções sinopulmonares recorrentes** a partir do sexto mês de vida, com ausência de amígdalas e níveis séricos muito baixos de imunoglobulinas. A **neutropenia congênita** pode cursar com infecções bacterianas recorrentes e estomatites, com contagem de neutrófilos inferior a $1500/\text{mm}^3$. A **candidíase mucocutânea crônica refratária** sugere defeito de imunidade celular T. Abscessos cutâneos e pulmonares recorrentes com IgE muito elevada são sugestivos da **Síndrome de Hiper-IgE**. Quadros de diarreia crônica, colite, abscessos hepáticos ou osteomielite por patógenos como *Serratia marcescens* podem indicar **Doença Granulomatosa Crônica (DGC)**. A linfonodomegalia axilar supurativa (**BCGite**) após vacinação BCG sugere defeitos da via IL-12/IFN- γ ou SCID.

Sensibilidade dos Sinais de Alerta na Prática Clínica

Estudos realizados em centros de referência validaram a utilidade dos sinais de alerta. Uma análise de pacientes ambulatoriais com EII demonstrou que a presença de pelo menos um sinal de alerta teve uma **sensibilidade próxima a 100%** para identificar corretamente um paciente com EII. Os sinais mais frequentemente encontrados nessa coorte foram: **pneumonias de repetição** (~70%), **otites de repetição** (~60%), **infecções sistêmicas graves** (ex: sepse, meningite) (~30%), infecções do trato gastrointestinal (**diarreia crônica**) (~30%) e **história familiar positiva** (~20%). Outros estudos

corroboram esses achados, reportando sensibilidades acima de 90-94% para a presença de um único sinal. A exigência de dois ou mais sinais pode diminuir a sensibilidade global, mas aumenta a especificidade, selecionando pacientes com quadros mais complexos ou graves. Portanto, a presença de qualquer um dos 10 sinais de alerta deve ser considerada um forte indicativo para investigação de EII.

Investigação Diagnóstica dos EII

Abordagem Escalonada para Investigação Laboratorial Inicial

A investigação de um paciente com suspeita de EII deve seguir uma abordagem escalonada, partindo de exames mais simples e acessíveis para testes mais especializados. A identificação precoce é crucial, pois o tratamento adequado pode aumentar a sobrevivência em até 95% nos casos graves, enquanto o atraso diagnóstico pode levar à morte por sepse ou outras complicações. A investigação inicial geralmente inclui:

- **Hemograma completo com contagem diferencial:** Avalia a presença de **neutropenia**, **linfopenia**, **trombocitopenia** ou **eosinofilia**. É importante notar que a contagem total de linfócitos pode estar normal mesmo na presença de deficiência de uma subpopulação específica (T, B ou NK).
- **Dosagem quantitativa de imunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM):** Fundamental para avaliar deficiências de anticorpos. Os resultados devem ser interpretados de acordo com os valores de referência para a faixa etária.

Investigação Laboratorial Secundária e Terciária

Se a suspeita persistir após a avaliação inicial, ou dependendo do quadro clínico, a investigação prossegue para um segundo nível, que inclui a **avaliação da produção de anticorpos específicos** (dosagem de anticorpos pós-vacinais contra tétano, difteria, pneumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, sarampo, rubéola, hepatite B), cuja incapacidade de produção indica defeito funcional de linfócitos B. Adicionalmente, realiza-se a **imunofenotipagem de linfócitos por citometria de fluxo** para quantificar subpopulações (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+ ou CD20+, CD16+CD56+). Os **testes cutâneos de hipersensibilidade tardia (DTH)** com antígenos como *Candida*, PPD e toxoide tetânico avaliam a resposta celular in vivo, onde a anergia pode indicar defeito de linfócitos T. Uma terceira etapa, em centros especializados, pode envolver **testes funcionais de linfócitos** (proliferação a mitógenos como PHA, ConA) e **testes de função fagocitária**, como o **teste da dihidrorodamina (DHR)** para DGC e avaliação de quimiotaxia.

Investigação Laboratorial Quaternária e Recursos de Apoio

A investigação quaternária envolve testes altamente especializados, disponíveis em centros de referência ou pesquisa, como a **dosagem de componentes e função do sistema complemento**, **dosagem de atividade enzimática específica** (ex: adenosina deaminase - ADA, purina nucleosídeo fosforilase - PNP, em suspeita de SCID), estudos avançados de função de fagócitos e células NK, e **testes genéticos** (sequenciamento de genes específicos, painéis de genes ou sequenciamento completo do exoma/genoma). Recursos como tabelas com valores de referência para imunoglobulinas e subpopulações de linfócitos por faixa etária, disponibilizados por entidades como o Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID), são essenciais para a correta interpretação dos exames.

Tratamento e Impacto Econômico dos EII

Princípios Gerais do Tratamento dos EII

O tratamento adequado dos EII depende fundamentalmente de um diagnóstico preciso. As estratégias terapêuticas visam controlar e prevenir infecções, modular a resposta imune desregulada, substituir componentes deficientes do sistema imunológico e, em alguns casos, oferecer cura através da correção do defeito genético subjacente. Os principais pilares do tratamento incluem:

- **Antibioticoprofilaxia:** Uso contínuo de antibióticos para prevenir infecções bacterianas recorrentes.
- **Reposição de imunoglobulinas:** Administração regular de **imunoglobulina intravenosa (IVIG)** ou **subcutânea (SCIG)**.
- **Fatores de crescimento hematopoietico:** Uso de **fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)** ou **granulócitos e macrófagos (GM-CSF)** para tratar neutropenias.
- **Imunossupressores:** Utilizados em EII com fenótipo de ganho de função, autoimunidade ou autoinflamação.
- **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH):** Opção curativa para diversas formas graves de EII, com maior sucesso quando realizado precocemente.

Impacto Econômico do Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico e tratamento precoces dos EII não apenas reduzem significativamente a morbidade, o risco de sequelas permanentes e a mortalidade, mas também melhoram drasticamente a qualidade

de vida dos pacientes. Adicionalmente, há um impacto econômico positivo considerável. Dados norte-americanos indicam que o custo anual de um paciente com EII não diagnosticado pode ser elevado (ex: US\$ 140.000), principalmente devido a hospitalizações frequentes e tratamento de complicações. Após o diagnóstico e início do tratamento apropriado, este custo pode reduzir significativamente (ex: para US\$ 30.000 anuais, excluindo a reposição de imunoglobulina, ou US\$ 78.000 anuais incluindo-a), representando uma economia substancial por paciente/ano. Embora não existam estatísticas brasileiras robustas sobre esses custos, a lógica da redução de gastos com complicações agudas e internações por meio de um manejo ambulatorial adequado e profilático é aplicável universalmente.

Conclusão

A Importância da Suspeição Clínica para o Diagnóstico de EII

Os **erros inatos da imunidade** representam um grupo complexo e crescente de doenças genéticas com apresentações clínicas variadas, que vão muito além da suscetibilidade a infecções. O **subdiagnóstico** ainda é um problema global significativo, levando a atrasos no tratamento, aumento da morbidade e mortalidade. A conscientização sobre os **sinais de alerta** e a aplicação de uma abordagem diagnóstica sistemática são fundamentais para a identificação precoce desses pacientes. O diagnóstico preciso permite a implementação de terapias específicas, incluindo reposição de imunoglobulinas, profilaxia antimicrobiana, imunossupressão ou transplante de medula óssea, que podem transformar o prognóstico e a qualidade de vida dos indivíduos afetados, além de reduzir os custos associados ao manejo de complicações. A **suspeita clínica** baseada nos sinais de alerta é o primeiro e mais crucial passo nesse processo.