



IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

DIAGNÓSTICO DAS IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS



LISTA DAS SIGLAS UTILIZADAS

CBC	HC	Hemograma completo (com leucograma)
CVID	IDVC	Imunodeficiência Comum Variável
CGD	DGC	Doença Granulomatosa Crônica
Ig (e.g. IgG)	Ig (e.g. IgG)	Imunoglobulina (por exemplo, imunoglobulina G)
IPOPI	IPOPI	International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (<i>Organização Internacional de Doentes com Imunodeficiências Primárias</i>)
LAD	DAL	Défice de Adesão de Leucócitos
PID	IDPs	Imunodeficiências Primárias
SCID	IDCS	Imunodeficiência Combinada Grave
WAS	SWA	Síndrome de Wiskott-Aldrich
XLA	ALX	Agamaglobulinemia ligada ao X

Diagnóstico das Imunodeficiências Primárias (1ª edição).

© Organização Internacional de Pacientes de Imunodeficiências Primárias (IPOPI), 2012
Dezembro de 2012

Publicado pela IPOPI: www.ipopi.org

INTRODUÇÃO

Este folheto explica como são classificadas e diagnosticadas as Imunodeficiências Primárias (IDP).

As IDPs são um abrangente grupo de diferentes doenças que ocorrem quando algum dos componentes do sistema imunitário (células ou proteínas) não funciona corretamente. O sistema imunitário ajuda o organismo a defender-se de infeções por microrganismos, por exemplo, bactérias, vírus ou fungos. Os pacientes com IDPs são pessoas mais suscetíveis a contrair infeções.

O sistema imunitário divide-se em sistema “inato” e sistema “adaptativo” (ou “adquirido”).

- O **sistema imune inato** é composto por vários tipos de células que reagem rapidamente aos micro-organismos infecciosos, independentemente de o nosso corpo ter estado previamente em contacto com esses micro-organismos ou não. Estas células incluem: 1) células fagocíticas (p. ex., neutrófilos e macrófagos) que reconhecem, engolem e matam microrganismos invasores; 2) outros leucócitos (p. ex., eosinófilos, basófilos e mastócitos) que libertam substâncias que causam inflamação e são tóxicas para os microrganismos invasores; e 3) as células “natural killer” (NK) que matam as células do corpo que estão infetadas por microrganismos.
- O **sistema imune adaptativo (adquirido)** atua como uma memória – quando o nosso corpo é exposto a uma nova molécula (por exemplo, de um micro-organismo infeccioso), o sistema imune adaptativo, reconhece a molécula como estranha ao nosso organismo (é um “antigénio”), e constrói uma resposta imunológica específica que pode, no futuro, ser rapidamente ativada quando o organismo voltar a encontrar esse antigénio. As principais células envolvidas são as células T e as células B (também conhecidas como “linfócitos” T e B). As células T atacam os microrganismos invasores dentro das células do próprio organismo e produzem químicos chamados citocinas, que ajudam a recrutar e organizar outras células do sistema imunitário. As células B produzem imunoglobulinas (ou anticorpos), que matam microrganismos específicos e ajudam as células fagocíticas a funcionar.

Estas diferentes células interagem e trabalham em conjunto de várias maneiras (e com outros componentes, como o sistema do “complemento”, discutido posteriormente) para combater as infeções e, também, para proteger o organismo do desenvolvimento de cancro. Actualmente estão identificadas mais de trezentas IDPs, que são classificadas de acordo com a parte do sistema imunitário que está afetada (ver tabela).

As IDPs podem ser identificadas em crianças e adultos. Em alguns casos, os pacientes podem viver durante anos com sintomas até que sejam feitos os exames correctos para diagnosticar a sua IDP. É crucial que os médicos considerem a possibilidade de IDP em pacientes pediátricos e adultos com sintomas relevantes, e que sejam realizados os exames apropriados. Alguns exames são simples e estão acessíveis à maioria dos médicos. Outros exames, mais avançados, são realizados apenas por médicos especializados no sistema imunitário (médicos imunologistas). Este folheto explica os principais exames utilizados no diagnóstico das IDPs.

CLASSIFICAÇÃO DAS IDPs	EXEMPLOS DE IDPs
Deficiências combinadas de células T e B	<ul style="list-style-type: none"> • Imunodeficiência Combinada Grave (IDCS) • Síndrome de Di George Completo • Deficiências de CD40 e CD40L
Síndromes bem definidos com imunodeficiência	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) • Ataxia telangiectasia • Síndrome de hiper-IgE
Défices predominantemente de anticorpos	<ul style="list-style-type: none"> • Imunodeficiência Comum Variável • Défices de imunoglobulinas, p. ex., Agamaglobulinemia ligada ao X (ALX, ou Doença de Bruton) e Déficit Selectivo de IgA • Deficiências de CD40 e CD40L
Doenças de desregulação imune	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes linfoproliferativos • Linfocitose hemofagocítica familiar • Deficiências de CD24
Defeitos congénitos do número de fagócitos, da função dos fagócitos, ou de ambos	<ul style="list-style-type: none"> • Defeitos na diferenciação de neutrófilos (ex. neutropenia congénita grave, neutropenia ligada ao X) • Doença granulomatosa crónica ligada ao X • Déficit de adesão de leucócitos
Defeitos na imunidade inata	<ul style="list-style-type: none"> • Vários defeitos moleculares com predisposição para infecções virais (ex. encefalite herpética) e fúngicas (ex. candidíase crónica) • Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência
Doenças auto-inflamatórias	<ul style="list-style-type: none"> • Febre mediterrânica familiar • Síndrome periódico associado ao receptor de TNF
Deficiências do complemento	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiências do sistema do complemento

DESCRIÇÃO GERAL DO DIAGNÓSTICO DAS IDPs

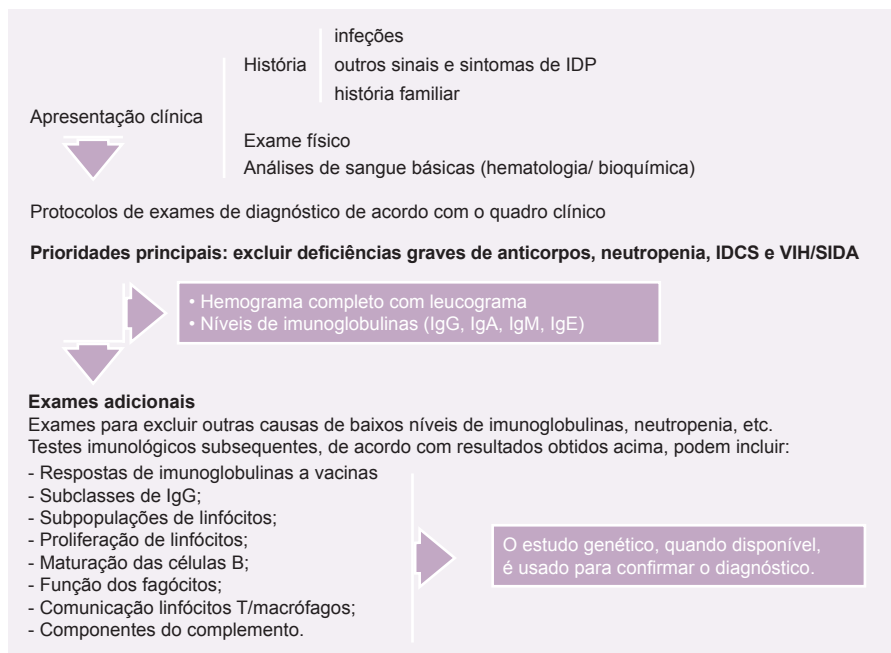
Regra geral, a suspeita de IDPs surge por causa de infeções. Pode suspeitar-se de uma IDP em crianças e adultos que tenham infeções que são invulgarmente frequentes, graves ou persistentes, ou quando são causadas por microrganismos pouco comuns. O tipo de infeção pode dar pistas sobre o tipo de IDP presente naquele paciente.

As IDPs também podem causar o ataque do organismo a si próprio – um fenómeno chamado “auto-imunidade”. A autoimunidade pode causar vários sintomas, incluindo dor e “inchaço” das articulações (artrite), erupções cutâneas ou destruição dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia). Algumas IDPs graves, geralmente, causam sinais que podem ser detetados logo após o nascimento. Por exemplo, a Síndrome de DiGeorge completa pode causar malformações faciais, doenças de coração e problemas do sistema nervoso que estão presentes ao nascimento. Um historial familiar de IDP ou de sintomas semelhantes às IDPs e análises básicas ao sangue podem também fornecer informações úteis.

Com base nestes resultados, podem ser realizados outros exames mais específicos ao sistema imunitário (ver imagem). Estes exames são, geralmente, realizados de uma forma gradual, de modo a, inicialmente, excluir os tipos mais graves de IDP (por exemplo, a imunodeficiência combinada grave - IDCS). Os mais importantes destes exames são:

- Hemograma completo (HC) com uma contagem diferencial de glóbulos brancos.
- Medição dos níveis de imunoglobulina.

As secções seguintes apresentam estes exames e outros exames adicionais que podem ser realizados.



EXAMES DAS CÉLULAS DO SANGUE

HEMOGRAMA COMPLETO (HC)

O sangue normal contém diferentes tipos de células, muitos dos quais estão envolvidos no sistema imunitário. O hemograma completo mostra a quantidade de cada tipo de células que está presente numa pequena amostra de sangue do paciente. Para diagnosticar as IDPs, este exame deve incluir uma contagem diferencial dos diferentes tipos de glóbulos brancos (no seu conjunto conhecidos como “leucócitos”). Os resultados do hemograma completo são comparados com os valores de referência normalmente encontrados em pessoas saudáveis.

Disponível para a maioria dos médicos, o hemograma completo é um exame crucial porque revela defeitos graves no sangue que possam ser causados por uma IDP. Por exemplo, os doentes com IDCS, uma das formas mais graves de imunodeficiências primárias, têm normalmente níveis muito baixos de células T. A IDCS é uma emergência médica, uma vez que as crianças com esta doença têm um alto risco de infeções potencialmente fatais. Um diagnóstico precoce e um tratamento rápido são essenciais para melhorar as hipóteses de sobrevivência do doente. A Organização Internacional de Doentes com Imunodeficiência Primária (IPOPI) está a conduzir esforços para estabelecer um rastreio universal de IDCS em recém-nascidos na Europa. A ataxia telangiectasia é outra IDP em que há redução do número de células T, embora nesta doença, a diminuição deste tipo de células seja progressiva ao longo do tempo.

A IDCS é uma emergência médica.

O HC pode também detetar “neutropenia” (ou seja, um baixo nível de neutrófilos), uma alteração que pode ser causada por várias IDPs (por exemplo, a neutropenia congénita grave ou a neutropenia ligada ao X). O HC pode identificar alterações das plaquetas, que são fragmentos de células que, normalmente, servem para ajudam o sangue a coagular. Os doentes com síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) têm um número reduzido de plaquetas e, consequentemente, correm o risco de hemorragias. O HC pode ainda detetar a presença de anemia, um nível anormalmente baixo dos glóbulos vermelhos (as células que transportam o oxigénio para os tecidos do corpo).

Estes vários tipos de células sanguíneas podem ser afetados por muitas doenças e medicamentos diferentes, e não apenas pelas IDPs. Os resultados do HC devem, portanto, ser interpretados com cuidado, tendo em consideração se algum desses outros fatores está presente. Para além disso, como o sistema imunitário se desenvolve durante a infância, os níveis de células devem ser interpretados de acordo com a idade do paciente.

O HC fornece indicações vitais sobre problemas do sistema imunitário, mas, por si só, não é suficiente para chegar ao diagnóstico de IDP, sendo, frequentemente, necessários exames mais detalhados sobre cada tipo específico de células. Normalmente, estes exames são realizados por um imunologista especializado, em hospitais diferenciados em que esta especialidade está disponível.

OUTRAS ANÁLISES SANGUÍNEAS

Teste de subpopulações de linfócitos e teste de proliferação de linfócitos: os linfócitos (ou seja, as células T e B) podem ser divididos em várias subpopulações, p. ex. células T auxiliares (também chamadas de células “CD4”) e células citotóxicas T (“CD8”). A contagem dos diferentes tipos de linfócitos no sangue pode ajudar a identificar o tipo de IDP envolvido. Para além da contagem dos linfócitos, é também importante testar a sua função. Por exemplo, certos exames avaliam a multiplicação (ou proliferação) destas células quando são estimuladas pelos químicos ou antigénios que normalmente acionam uma resposta imunológica.

Testes da função dos granulócitos: os neutrófilos, eosinófilos, basófilos e mastócitos são conhecidos com granulócitos. Normalmente, estas células (e, em particular, os neutrófilos) produzem peróxido de hidrogénio (por vezes designado por oxigénio reactivo) para matar bactérias e fungos. A quantidade de peróxido de hidrogénio produzida é geralmente medida através de um teste laboratorial chamado teste do “burst” oxidativo da dihidrorodamina (DHR). Este é um importante teste de diagnóstico para a IDP chamada doença granulomatosa crónica ligada ao X (DGC), em que a contagem de neutrófilos é normal (ou elevada), mas estas células não funcionam corretamente. São usados outros testes para avaliar como estas células migram em direção aos sinais que as atraem (quimiotaxia) e quão eficazmente matam e engolem bactérias.

Avaliação da maturação das células B na medula óssea: este teste é usado no diagnóstico de IDPs chamadas agamaglobulinémias, tais como a agamaglobulinemia ligada ao X (ALX, também conhecida como doença de Bruton). Estas condições são causadas por defeitos genéticos que impedem o desenvolvimento correto dos linfócitos B. Normalmente, os linfócitos B maduros produzem imunoglobulinas (anticorpos). Como consequência, os pacientes com estes defeitos genéticos têm níveis muito baixos de imunoglobulinas (ver medições de imunoglobulinas), assim como níveis baixos de células B.

Expressão de proteínas nas células: alguns testes podem identificar deficiências de certas proteínas que são normalmente encontradas na superfície dos glóbulos brancos do sangue. Por exemplo, CD40 e CD40L são duas proteínas que, em conjunto, permitem que as células T auxiliares estimulem uma resposta imunitária pelas células B. Deficiências de CD40 ou CD40L são IDPs graves também conhecidas como síndromes de hiper-imunoglobulina M. Defeitos nas proteínas CD11 e CD18 podem causar défices de adesão de leucócitos (LAD).

Células B de memória com mudança de classe de imunoglobulina: as células B de memória são um grupo de células B que tem memória dos antigénios que o corpo combateu antes. Quando estimulados pelo mesmo antigénio novamente, os linfócitos B de memória são ativados rapidamente e começam a produzir anticorpos contra esse antigénio. A medição das células B de memória pode ser útil na investigação da imunodeficiência variável comum (IDCV), da síndrome de hiper-IgE e das deficiências de CD40/ CD40L.

AVALIAÇÃO DAS IMUNOGLOBULINAS

NÍVEIS DE IMUNOGLOBULINA

As imunoglobulinas (ou anticorpos) são proteínas que reconhecem microrganismos infecciosos e ajudam as células do sistema imunitário a destruí-los. Na maioria das IDPs o organismo não produz quantidades suficientes de imunoglobulinas. Deste modo, a medição de imunoglobulinas G (IgG), A (IgA), E (IgE) e M (IgM) é muito importante no diagnóstico das IDPs.

As diferentes IDPs têm efeitos característicos sobre as imunoglobulinas (ver tabela). Por exemplo, os pacientes com ALX (doença de Bruton) têm níveis baixos de todas as classes de imunoglobulina. Nos défices seletivos de IgA, como o próprio nome indica, apenas a IgA está reduzida. Os pacientes com deficiência isolada de subclasses de IgG têm níveis normais de IgG total, mas níveis reduzidos de um ou mais tipos particulares (ou subclasses) de IgG. A quantificação destas subclasses ajuda a diagnosticar esta patologia.

EXEMPLO IDP	IgG	IgA	IgE	IgM
Ataxia Telangiectasia	As subclasses podem estar diminuídas	Frequentemente diminuída	Frequentemente diminuída	Elevada (monómeros)
ALX (doença de Bruton)	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Deficiência de CD40/CD40L	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Normal ou elevada
IDCVs	Diminuída	Diminuída		Pode estar diminuída
Síndrome Hiper-IgE	Normal	Normal	Elevada	Normal
Défices de subclasses de IgG	Total normal, uma ou mais subclasses diminuídas	Normal	Normal	Normal
IDCS	Habitualmente diminuída	Habitualmente diminuída	Habitualmente diminuída	Habitualmente diminuída
Défice selectiva de IgA	Normal	Diminuída ou inexistente	Normal	Normal
Sind. Wiscott-Aldrich		Frequentemente elevada	Frequentemente elevada	Diminuída

Algumas IDPs (por exemplo, as IDPs classificadas como doenças de desregulação imune) não afetam os níveis de imunoglobulina. Portanto, se os níveis de imunoglobulina estiverem normais, tal não significa, necessariamente, que o paciente não tenha uma IDP.

É importante notar que os níveis de imunoglobulina se alteram durante a infância, pelo que os resultados destes testes devem ser interpretados de acordo com a idade do paciente.

RESPOSTAS DE ANTICORPOS ÀS VACINAS

As vacinas são produzidas usando microrganismos que são mortos ou inativados usando métodos específicos. Normalmente, a vacina desencadeia a produção de anticorpos contra estes microrganismos e, desta forma, prepara o corpo para combater uma infecção futura.

Algumas IDPs causam a falha deste tipo de imunidade. Doentes com certas IDPs não são capazes de produzir o normal aumento de IgG em resposta às vacinas de polissacarídeos (exemplo, vacina da pneumonia causada pela bactéria *Streptococcus pneumoniae*). Estas IDPs incluem a SWA, a displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID) e a deficiência de anticorpos específicos com concentrações de imunoglobulinas normais e números normais de células B.

Para fazer o diagnóstico de IDPs, os médicos medem os níveis de anticorpos (ou “títulos”) 3-4 semanas depois de administrar a vacina, testando, deste modo, se o sistema imunitário respondeu adequadamente à vacina. Tal como acontece com as vacinas de polissacarídeos, são também testadas as respostas às vacinas compostas por proteínas (de que são exemplo as vacinas do tétano e da difteria). Estas respostas devem ser interpretadas de acordo com a idade (na caso das crianças) e de acordo com as vacinas que a pessoa tenha recebido no passado.

Para mais informações sobre a utilização de vacinas em doentes com IDPs, consulte o folheto IPOPI “Mantenha-se saudável! Um guia para pacientes e suas famílias”

PROTEÍNAS DO COMPLEMENTO

“Complemento” é o termo utilizado para descrever um grupo de proteínas do soro que matam microrganismos e auxiliam outras células do sistema imunitário. Certas IDPs, chamadas défices do complemento, são causadas por defeitos neste sistema. São usados testes específicos para detetar défices do complemento. O principal teste do complemento é a medição do CH50. Um teste diferente, chamado AH50, mede outro tipo funcionamento do complemento.

TESTES PARA OUTRAS DOENÇAS

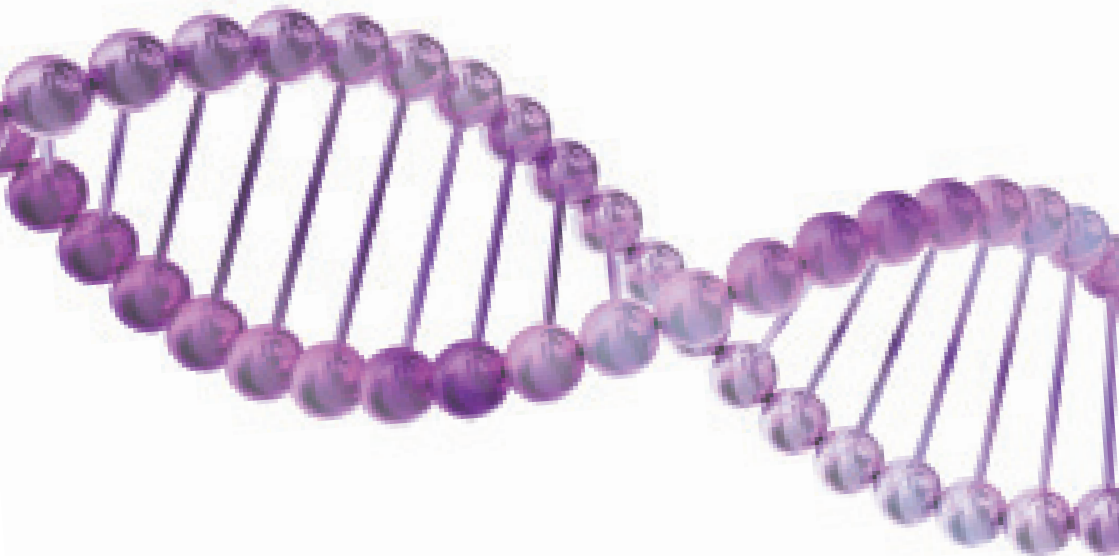
Outras doenças e alguns medicamentos podem, por vezes, provocar sinais e sintomas semelhantes aos das IDPs. Os seguintes testes podem ser realizados para excluir essas doenças antes de um diagnóstico definitivo de PID poder ser feito.

O vírus da imunodeficiência humana (VIH): o vírus VIH ataca o sistema imunitário e pode conduzir a uma doença conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). O teste de VIH é um exame de sangue simples e amplamente disponível.

As IDPs são condições genéticas que estão, na sua maioria, presentes ao nascimento. Não estão relacionadas com o VIH/SIDA, que é causada pelo vírus VIH. As IDPs não podem ser “apanhadas” de outras pessoas ou propagar-se.

Doenças autoimunes: os sintomas autoimunes podem ser causados por várias doenças e pode ser necessário realizar testes ao sangue para excluir essas condições. Por exemplo, a presença do factor reumatóide no sangue pode ser testado para excluir doenças reumatológicas.

Rastreio de cancro: alguns testes são utilizados para investigar a existência de cancros em doentes com sintomas sugestivos de PID. Podem ser utilizadas técnicas de imagiologia, de que são exemplos a ressonância magnética nuclear ou a tomografia por emissão de positrões (PET).



TESTES GENÉTICOS

As IDPs são causadas por defeitos nos genes (isto é, em porções do ADN) que estão envolvidos no desenvolvimento e funcionamento do sistema imunitário. Os defeitos genéticos exactos que causam a doença são conhecidos para algumas das IDPs, como é o caso da IDCS, CGD, síndromes de Hiper-IgE, SWA, ALX e defeitos do complemento. Estes defeitos são, regra geral, herdados dos pais. No entanto, alguns podem surgir através de mutações genéticas que ocorrem durante a gravidez. Um historial familiar cuidadoso pode fornecer informações importantes para o diagnóstico das IDPs.

Ao analisar o ADN de um paciente, os médicos podem identificar a presença de defeitos e, assim, confirmar o diagnóstico de uma PID específica. Estes testes genéticos podem ser usados também para:

- Ajudar nas decisões sobre o tratamento da IDP, incluindo a eventual substituição do gene afetado – uma técnica disponível apenas em alguns países;
- Prever como a IDP vai progredir e afectar o paciente no futuro (prognóstico);
- Verificar, ainda durante a gravidez, se um feto tem algum defeito genético que possa causar uma IDP (diagnóstico pré-natal);
- Ajudar no aconselhamento de pacientes adultos com IDP que desejem ter filhos. As IDPs são herdadas em padrões complexos. Idealmente, as pessoas com IDP que desejem ter filhos devem procurar aconselhamento genético para que estejam conscientes dos riscos de transmissão da sua IDP aos seus filhos.

O estudo genético é realizado em laboratórios especializados e não está disponível em todos os países. As organizações nacionais de doentes com IDP podem fornecer mais informações sobre a disponibilidade dos estudos genéticos em cada país.

Embora o estudo genético seja muito útil para diagnosticar muitas IDPs, em outras IDPs não se conhece a sua base genética e o estudo genético não é útil para o diagnóstico.



OUTRAS INFORMAÇÕES E SUPORTE

Este folheto foi produzido pela Organização Internacional de Pacientes de Imunodeficiências Primárias (IPOPI). Outros folhetos estão disponíveis nesta série. Para mais informações e detalhes das organizações de pacientes com IDPs em 43 países em todo o mundo, visite www.ipopi.org.

Duas fontes notáveis para informação detalhada são:

A classificação internacional de IDPs de 2011, publicada on-line gratuitamente como Al-Herz W, et al. doenças por Imunodeficiência Primária: atualização da classificação do Comité de Especialistas em Imunodeficiência da União Internacional de Sociedades Imunológicas. Fronteiras em Imunologia 2011; vol.2: artigo 54

O protocolo de triagem de IDP 2001 publicado pela Sociedade Europeia de Imundeficiências e colegas: De VriesE, et al. Triagem para imunodeficiência primária centrada no paciente, um protocolo de vários estágios projetado para não-imunologistas: atualização de 2011. Imunologia Clínica e Experimental 2012; vol.167: p.108-119