



IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

COMO SÃO CLASSIFICADAS AS IMUNODEFICIÊNCIAS?

FENOCÓPIAS
DE IDPs

DEFEITOS
INTRÍNSECOS
DA IMUNIDADE
INATA E
ADAPTATIVA

DEFICIÊNCIAS
PREDOMINANTEMENTE
DE ANTICORPOS

DOENÇAS DE
DESREGULAÇÃO
IMUNE

ABREVIações-CHAVE

DGC	Doença granulomatosa crônica
-----	------------------------------

IDCV	Imunodeficiência comum variável
------	---------------------------------

DII	Doença inflamatória intestinal
-----	--------------------------------

IgA/D/E/G/M	Imunoglobulinas A, D, E, G ou M
-------------	---------------------------------

IPOPI	Organização Internacional de Pacientes para Imunodeficiências Primárias
-------	---

IDP	Imunodeficiência primária
-----	---------------------------

SCID	Imunodeficiência combinada grave
------	----------------------------------

Imunodeficiências Primárias - Como são classificadas as imunodeficiências? (1ª edição)
Edição Brasil

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), 2016

Publicado pela IPOPI: www.ipopi.org

INTRODUÇÃO

Este livreto explica o sistema de classificação mais recente das imunodeficiências primárias (IDPs).

As IDPs são doenças raras que ocorrem quando os componentes do sistema imunológico não estão presentes ou não estão funcionando adequadamente. As IDPs são causadas por defeitos ou anormalidades no DNA, ou genes. Nos últimos anos, os avanços nos testes genéticos permitiram a identificação de muitas dessas anormalidades. Atualmente, mais de 280 tipos de IDPs diferentes são reconhecidos. Em 2015, especialistas publicaram um sistema internacional atualizado de classificação de IDPs para aumentar a conscientização sobre as IDPs, ajudar os médicos a reconhecê-las e promover o tratamento ideal para os pacientes (consulte “Leitura adicional” na página 8).

O sistema de classificação mais recente divide as IDPs em nove categorias (consulte a Figura na página 4), de acordo com os componentes do sistema imunológico afetados. As IDPs são doenças complexas e, anteriormente, algumas IDPs eram colocadas em mais de uma categoria. No sistema mais recente, cada IDP é atribuída a uma categoria específica de acordo com a principal anormalidade genética e imunológica. Entretanto, a mesma anormalidade genética pode causar efeitos diferentes em pessoas diferentes. Para usar a terminologia científica, um determinado defeito genético (ou “genótipo”) pode produzir um perfil clínico diferente da doença (ou “fenótipo”) em diferentes pacientes. Essa variabilidade resulta de interações complicadas entre genes e outros fatores relacionados ao paciente e ao seu ambiente. O fato de que os defeitos genéticos podem ter efeitos tão variáveis é conhecido há muitos anos, mas ficou mais claro graças ao aprimoramento das tecnologias genéticas.

Este livreto explica como as IDPs são classificadas atualmente e dá exemplos de doenças de cada classe, juntamente com algumas de suas características particulares. Como sempre, você pode obter mais informações sobre as IDPs com sua equipe de saúde e com a International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (www.ipopi.org) e outras organizações de pacientes.

IMUNIDADE ADQUIRIDA

IMUNIDADE INATA

CÉLULAS T CÉLULAS B

Imunoglobulinas
(anticorpos)

1. Imunodeficiências que Afetam a imunidade celular e humoral
2. Imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômicas

Imunidade **celular**
Imunidade **humoral**

3. Deficiências Predominantemente de anticorpos

4. Distúrbios da desregulação imunológica

Fagócitos Células natural killer Complemento

Citocinas
(por ex. Interferons, interleucinas)

Inflamossoma

7. doenças autoinflamatórias

6. Defeitos na imunidade intrínseca e inata

9. Fenocópias de IDP

8. Deficiências de Complemento

1. IMUNODEFICIÊNCIAS QUE AFETAM A IMUNIDADE CELULAR E HUMORAL

Essas IDPs causam um defeito imunológico combinado que afeta os dois tipos de imunidade “adquirida”, ou seja, as respostas celular e humoral. A imunidade adquirida lembra-se de quando encontra uma célula ou molécula estranha invasora (“antígeno”) e rapidamente monta uma resposta específica em encontros subsequentes. As respostas celulares adquiridas são mediadas pelas células T (também chamadas de linfócitos T), que matam as células infectadas, ajudam as células B e controlam a resposta imunológica. A imunidade humoral é mediada pelas células B (linfócitos B), que produzem anticorpos (ou “imunoglobulinas”) que ajudam as células T e outras células imunológicas a reconhecerem e atacarem os antígenos.

Imunodeficiência combinada grave

A imunodeficiência combinada grave (SCID) é uma IDP rara e potencialmente fatal, geralmente identificada em bebês. A SCID causa uma ausência da função das células T e B, deixando os pacientes em alto risco de infecções graves. A SCID pode ser causada por muitas anormalidades genéticas e é subclassificada de acordo com os níveis de células B no sangue. A SCID T-B+ causa níveis muito baixos de células T com níveis altos ou normais de células B que, no entanto, não funcionam adequadamente. Este subtipo inclui a deficiência de cadeia gama comum da IL-2, a forma mais comum de SCID. A SCID T-B- causa níveis muito baixos tanto de células T quanto de células B, por exemplo, a deficiência de adenosina deaminase (ADA).

Imunodeficiências combinadas geralmente menos acentuadas que a SCID

Esse grande grupo de IDPs inclui deficiências de CD40 e CD40L e deficiências do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

CD40 e CD40L são proteínas encontradas nas células B e T, respectivamente. Normalmente, essas proteínas ajudam as células T a informar às células B quando devem produzir imunoglobulinas A (IgA), E (IgE) e G (IgG), em vez de imunoglobulina M (IgM). Essas IDPs resultam em níveis normais ou altos de IgM (e, por isso, às vezes são chamadas de síndromes de hiper-IgM), mas baixos níveis de outras imunoglobulinas.

MHC são moléculas normalmente encontradas na superfície dos linfócitos que apresentam antígenos às células T. Essas IDPs são divididas em deficiências de MHC Classe I e Classe II, de acordo com o tipo de MHC afetado.

2. IMUNODEFICIÊNCIAS COMBINADAS COM CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS OU SINDRÔMICAS

Esse grupo diversificado de IDPs está associado a várias anormalidades das células T e B, algumas das quais podem ser muito graves. Suas subcategorias incluem:

- Trombocitopenias congênitas, ou seja, a síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) e a deficiência da proteína de interação com a proteína WAS (WIP). A trombocitopenia é a falta de plaquetas, que são importantes para a coagulação do sangue e, portanto, essas deficiências estão associadas a sangramentos anormais.
- Defeitos de reparo do DNA, incluindo ataxia telangiectasia e imunodeficiência com instabilidade centromérica e anomalias faciais (ICF).
- Defeitos tímicos com anomalias congênitas adicionais, por exemplo, síndrome de DiGeorge.

Outras categorias são: Displasias imuno-ósseas, várias síndromes de hiper-IgE, disqueratose congênita (DKC), defeito de metabolismo da vitamina B12, displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID, incluindo a deficiência de NEMO), defeitos nos canais de cálcio e outros, como a doença veno-oclusiva e imunodeficiência (VODI).

3. DEFICIÊNCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICORPOS

As IDPs mais comuns em todo o mundo, as deficiências de anticorpos, colocam os pacientes em risco de infecções e doenças autoimunes, nas quais o sistema imunológico ataca partes do próprio corpo do paciente. Essas IDPs são categorizadas de acordo com a deficiência específica de imunoglobulina e o nível de células B no sangue.

Redução grave em todos os isótipos de imunoglobulina sérica com diminuição profunda ou ausência de células B

Os pacientes com essas IDPs carecem de todos os tipos de imunoglobulina, bem como de células B, e, portanto, correm o risco de infecções bacterianas graves ou I recorrentes. Elas incluem a deficiência de tirosinaquinase de Bruton (BTK) e o timoma com imunodeficiência (síndrome de Good).

Redução grave em pelo menos dois isótipos de imunoglobulina sérica com número normal ou baixo de células B

Esse grupo inclui a imunodeficiência comum variável (IDCV). A IDCV é caracterizada por baixos níveis de IgG, IgA e/ou IgM. Embora seus efeitos variem, a maioria dos pacientes apresenta infecções recorrentes e alguns têm linfonodos aumentados e distúrbios sanguíneos autoimunes.

Redução grave de IgG e IgA no soro, com IgM normal/elevada e números normais de células B

Esse grupo inclui a deficiência de deaminase induzida por ativação (AID) que não tem nada a ver com a síndrome da imunodeficiência adquirida, ou AIDS) e a uracil-DNA glicosilase (UNG).

Deficiências de isotipo ou de cadeia leve com números geralmente normais de células B

Isso inclui várias IDPs relativamente leves que podem não causar sintomas, por exemplo, deficiência isolada da subclasse de IgG, mutação ou deleção da cadeia pesada de imunoglobulinas, deficiência da cadeia leve de imunoglobulina kappa (IGKC) e hipogamaglobulinemia transitória da infância. Entretanto, duas IDPs que afetam o sistema de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) podem ser mais graves e estão associadas a infecções virais.

4. DOENÇAS POR DESREGULAÇÃO IMUNOLÓGICA

Essa é uma categoria grande e diversificada de IDPs causadas por anormalidades genéticas que afetam os mecanismos que controlam o sistema imunológico. Algumas dessas IDPs foram adicionadas nos últimos anos e estão subdivididas em seis categorias:

- Síndromes de linfocitose hemofagocítica familiar (LHF): incluem a síndrome de Chediak-Higashi, uma doença rara que causa coloração clara (hipopigmentação) da pele, dos cabelos e dos olhos e que pode evoluir para um estágio de risco de vida.
- Defeitos genéticos das células T reguladoras.
- Autoimunidade com ou sem linfoproliferação, por exemplo, poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica (APECED), uma condição que pode causar doença autoimune que afeta órgãos que produzem hormônios (por exemplo, pâncreas, tireoide e glândulas suprarrenais).

- Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), na qual uma proliferação descontrolada de linfócitos causa efeitos autoimunes em vários órgãos, por exemplo, o baço, o sistema linfático e o sangue.
- Desregulação imunológica com colite, por exemplo, deficiências de interleucina-1 beta, que estão associadas à doença inflamatória intestinal (DII).
- Interferonopatias do tipo 1, associadas a uma atividade anormalmente alta de interferons do tipo 1, um tipo de proteína que ajuda a desencadear respostas imunológicas. Muitas dessas IDPs podem danificar o cérebro, bem como o sangue e outros órgãos.

5. DEFEITOS CONGÊNITOS DO NÚMERO DE FAGÓCITOS, FUNÇÃO OU AMBOS

Os fagócitos, que incluem os neutrófilos e os macrófagos, são células imunológicas que engolem e matam os microrganismos invasores. Eles são componentes importantes do sistema imunológico “inato” ou não específico que (ao contrário do sistema imunológico adquirido; consulte a pág. 4) não é específico para determinados antígenos e não precisa de uma exposição prévia para identificar e atacar os antígenos.

Essa classe de IDPs inclui vários defeitos “congenitos” (ou seja, defeitos presentes desde o nascimento) que afetam o número de fagócitos ou como eles funcionam. São divididas em quatro subclasses:

- Neutropenias congênitas, por exemplo, deficiência de elastase, síndrome de Barth e síndrome de Cohen. Neutropenia significa redução de neutrófilos no sangue.
- Defeitos de motilidade, por exemplo, na migração de fagócitos em direção a antígenos. Um exemplo é a deficiência de adesão de leucócitos (LAD).
- Defeitos na explosão respiratória, um processo pelo qual os neutrófilos e macrófagos normalmente liberam substâncias químicas (por exemplo, peróxido de hidrogênio) para matar células invasoras. Essas IDPs são formas de doença granulomatosa crônica (DGC). A DGC pode ser causada por vários defeitos genéticos diferentes, sendo a DGC ligada ao X a mais comum. Os pacientes com DGC são suscetíveis a infecções e condições inflamatórias, por exemplo, Doença Inflamatória Intestinal (DII).
- Outros defeitos, por exemplo, deficiência de GATA2 (síndrome mono MAC), uma IDP que afeta os monócitos (um tipo de glóbulo branco) e as células “natural killer”.

6. DEFEITOS NA IMUNIDADE INTRÍNSECA E INATA

Essa classe inclui várias IDPs causadas por defeitos genéticos que colocam os pacientes em risco de infecções graves por determinados microrganismos, incluindo micobactérias, vírus e fungos. Essas IDPs são divididas em 9 subclasses.

- Suscetibilidade mendeliana à doença micobacteriana (MSMD): os distúrbios “mendelianos” são aqueles causados por um defeito em um único gene. Essa subclasse inclui várias IDPs que fazem com que os pacientes sejam suscetíveis à infecção por Micobactéria e Salmonella.
- Epidermodisplasia verruciforme, uma doença de pele causada pela infecção pelo papilomavírus humano (HPV).
- Predisposição a infecções virais graves, por exemplo, deficiência de STAT-1 ou -2.
- Encefalite por herpes simplex, ou seja, inflamação do cérebro causada pelo vírus herpes simplex.
- Predisposição a doenças fúngicas invasivas, ou seja, infecções graves causadas por fungos do gênero *Candida* (deficiência de CARD9).
- Candidíase mucocutânea crônica (CMC), uma infecção superficial por *Candida* na pele, nas unhas e no revestimento do trato respiratório e digestivo (conhecido como “membranas mucosas”).
- Deficiência da via de sinalização do receptor do tipo Toll (TLR), que torna os pacientes suscetíveis a infecções bacterianas (por exemplo, deficiência de IRAK-4).
- Asplenia congênita isolada (ACI): asplenia significa uma ausência da função normal do baço, que normalmente desempenha um papel fundamental na imunidade humoral e celular.
- Tripanossomíase, ou seja, infecção por microrganismos chamados *Trypanosoma* (por exemplo, doença de Chagas).

7. DISTÚRBIOS AUTOINFLAMATÓRIOS

Os distúrbios autoinflamatórios são doenças que resultam da inflamação causada principalmente pela estimulação anormal do sistema imunológico inato. Esse grupo é dividido em duas subclasses.

Defeitos que afetam o inflamassoma: Os inflamassomas são proteínas envolvidas na identificação de microrganismos invasores e no desencadeamento da resposta imune inata. Essa classe inclui a febre familiar do Mediterrâneo, uma doença rara encontrada principalmente em pessoas da região sudeste do Mediterrâneo.

Outros exemplos incluem a deficiência de mevalonato quinase (ou síndrome de hiper IgD), a síndrome de Muckle-Wells, a síndrome autoinflamatória familiar do frio e a doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID), que também é chamada de síndrome neurológica cutânea e articular infantil crônica (CINCA).

Condições não relacionadas ao inflamassoma: Entre elas estão a síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS), a artrite estéril piogênica/acne pioderma gangrenoso (síndrome PAPA) e a síndrome de Blau.

8. DEFICIÊNCIAS DE COMPLEMENTO

O sistema de complemento compreende um grupo de proteínas que ajudam os fagócitos a encontrar, identificar e engolir microrganismos, e que podem matar diretamente as bactérias e os vírus. Estas IDPs são divididas em duas subclasses:

Deficiências totais dos componentes da cascata de complemento, que incluem deficiências em várias proteínas do complemento (C1-9). Muitas dessas condições estão associadas ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença autoimune. Os pacientes também são suscetíveis à infecção por um grupo de microrganismos “encapsulados” (ou seja, germes com um revestimento externo chamado cápsula), incluindo a *Neisseria*.

Defeitos dos reguladores do complemento: Essa subclasse inclui várias IDPs causadas por deficiências em fatores que controlam o sistema de complemento, por exemplo, o inibidor de C1 e os fatores B, D e H.

9. FENOCÓPIAS DE IDPs

Essa é uma categoria relativamente nova de IDPs, adicionada ao sistema de classificação apenas em 2014. Essas condições não resultam de mutações genéticas herdadas, mas são adquiridas durante a vida. Elas são causadas por mutações genéticas “somáticas” ou por autoanticorpos.

As mutações somáticas são adquiridas pelas células - ao contrário de outras mutações que causam outras IDPs; não são herdadas e não são transmitidas aos descendentes. Essa classe inclui várias doenças autoimunes, como a síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS).

Autoanticorpos são anticorpos que têm como alvo as próprias proteínas do corpo.

Os anticorpos contra componentes do sistema imunológico podem causar formas de imunodeficiência, por exemplo, imunodeficiência de início na idade adulta e síndrome da hemolítico urêmica atípica.

Os especialistas esperam que muito mais fenocópias de IDPs sejam identificadas no futuro.

LEITURA ADICIONAL

- Bousfiha A, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies (Classificação fenotípica da IUIS de 2015 para imunodeficiências primárias). *J Clin Immunol* 2015;35:727-38 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083684/>).
- Picard C, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015 (Doenças de Imunodeficiência Primária: uma atualização da classificação do Comitê de Especialistas da União Internacional de Sociedades Imunológicas para Imunodeficiência Primária 2015). *J Clin Immunol* 2015;35:696-726 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659841/>).

MAIS INFORMAÇÕES E SUPORTE

Este livreto foi produzido pela Organização Internacional de Pacientes com Imunodeficiências Primárias (IPOPI). Outros folhetos estão disponíveis nesta série. Para obter mais informações e detalhes sobre as organizações de pacientes com IDP ativas em todo o mundo, visite IPOPI.org

Desenvolvido em conjunto com o Depto Científico de Erros Inatos da Imunidade da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia em 2023 e o acadêmico Lorenzo J.M. Giusti

Esta tradução foi criada por uma entidade que não seja a IPOPI. Como tal, embora se faça todo o esforço para garantir a precisão da tradução, a IPOPI não garante a precisão, confiabilidade ou pontualidade de qualquer informação traduzida e não será responsável por perdas decorrentes da confiança na precisão, confiabilidade ou pontualidade de tal informação



CSL Behring

Este folheto foi traduzido com o apoio da CSL Behring.

Baxalta

Financiado por uma bolsa educacional da Baxalta.