



IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

PRINCÍPIOS DO DIAGNÓSTICO DE IDP



ABREVIATÓES

TC	Tomografia computadorizada
IDCV	Imunodeficiência comum variável
DLCO	Capacidade de difusão de monóxido de carbono
Ig	Imunoglobulina
RM	Ressonância magnética
IDP	Imunodeficiências primárias
WES	Sequenciamento completo do exoma
WGS	Sequenciamento completo do genoma

Imunodeficiências Primárias - Princípios do diagnóstico de IDP, (1ª edição)

Edição Brasil

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), 2021

Publicado pela IPOPI: www.ipopi.org

INTRODUÇÃO

Este folheto explica como os sinais e sintomas clínicos, histórico familiar, exames e análises genéticas podem ser usados no diagnóstico de imunodeficiências primárias.

As imunodeficiências primárias (IDPs) são doenças raras que ocorrem quando componentes do sistema imunológico estão ausentes ou não funcionam normalmente, tornando o paciente suscetível a infecções potencialmente ameaçadoras à vida. As IDPs ocorrem devido a alterações em genes específicos que codificam proteínas envolvidas no funcionamento do sistema imunológico.

As imunodeficiências primárias (IDPs) podem ser diagnosticadas ao longo da vida de um indivíduo, sendo que as formas mais graves geralmente são identificadas na infância. O diagnóstico precoce e o manejo contínuo, com intervenções como profilaxia antibiótica e terapia de reposição de imunoglobulinas, são fundamentais para otimizar prognóstico dos pacientes para os pacientes com IDPs. As seções a seguir fornecem uma visão geral dos passos necessários para alcançar o diagnóstico de IDP.



DIAGNOSTICANDO IDPs

As IDPs podem apresentar-se de maneiras amplamente diferentes, desde formas relativamente leves até ameaçadoras à vida. As apresentações das IDPs frequentemente são multissistêmicas, com manifestações clínicas que sugerem diferentes diagnósticos potenciais. O diagnóstico das IDPs geralmente surge a partir de um quadro de infecções recorrentes ou incomuns, bem como de doenças autoimunes, processos inflamatórios, alergias graves e/ou câncer.

Na suspeita de uma IDP, devem ser realizadas avaliações clínicas e patológicas (quando relevantes). Isso incluirá a avaliação do histórico familiar em relação às IDPs, infecções graves e/ou refratárias recorrentes ou incomuns, bronquiectasias, asma resistente a terapias (ou outras alergias), condições autolmunes ou inflamatórias, malignidades ou até mesmo óbitos inexplicados.

Além disso, serão realizadas avaliações de manifestações de autoimunidade, inflamação e linfoproliferação, os quais podem indicar uma IDP específica. Por fim, será realizado um hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos (incluindo um esfregaço de sangue), bem como dosagem dos níveis plasmáticos de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), além de sorologia para tétano e pneumococos, sempre que possível/disponível (ver Figura 1). Em casos de infecções pulmonares recorrentes (ou quaisquer outros sintomas respiratórios), pode ser solicitada uma tomografia computadorizada (TC) para avaliar sequelas pulmonares, bem como TCs de crânio, pescoço, abdômen e pelve, a fim de procurar outras possíveis causas para os sintomas apresentados pelo paciente, como distúrbios inflamatórios intestinais, linfo-proliferação, abscessos no cérebro, fígado e/ou baço e sinusite.



TABELA 1

INDICADORES CLÍNICOS PARA IDPs¹

Quatro ou mais infecções de ouvido em um ano

Duas ou mais sinusites graves em um ano

Dois ou mais meses em uso de antibióticos com pouco resultado

Dois ou mais casos de pneumonia em um ano

Falha de uma criança em ganhar peso ou crescer normalmente

Abscessos profundos de repetição na pele ou órgãos internos

Candidíase persistente na boca ou infecção fúngica na pele

Necessidade de antibióticos intravenosos para eliminar infecções

Dois ou mais episódios de infecção sistêmica grave, incluindo sepsé

História familiar de imunodeficiência primária

Conforme já mencionado, as IDPs podem se apresentar de formas diversas e aproximadamente 25% dos pacientes com IDPs podem não apresentar os sintomas mencionados anteriormente. Portanto, o diagnóstico de uma IDP não deve ser descartado com base na ausência desses sinais ou sintomas². Para crianças, informações adicionais devem ser coletadas, incluindo registros de peso e altura desde o nascimento, pois a falha no ganho de peso adequado é um sinal importante de doença grave.

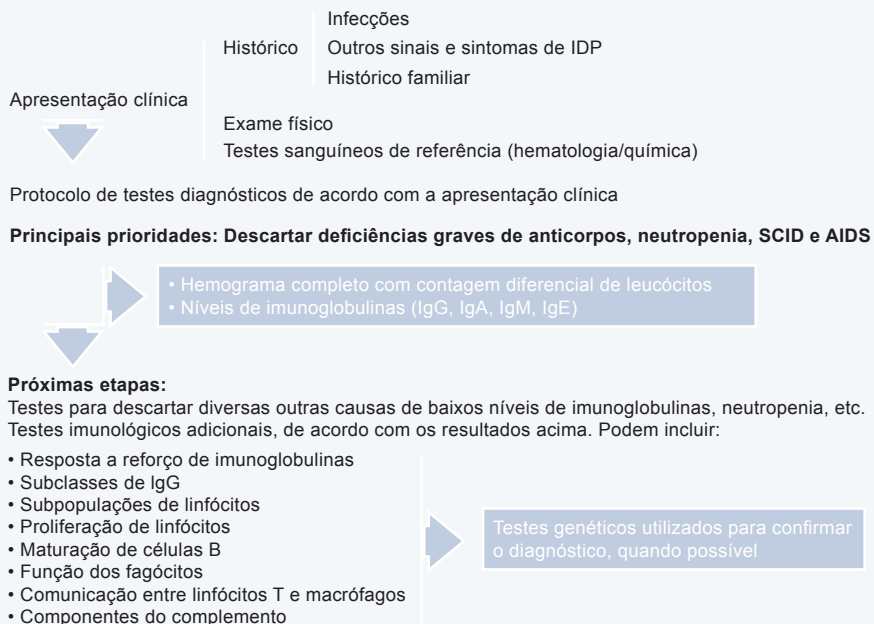
¹ <https://esid.org/Working-Parties/Initial-Working-Party/Resources/10-Warning-Signs-of-PID-General>

² Thalhammer J, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148(5):1332-1341.e5.

FIGURA 1

UM PROTOCOLO PARA A AVALIAÇÃO DE UM PACIENTE COM SUSPEITA DE IDP

Adaptado do protocolo de diagnóstico da Sociedade Europeia de Imunodeficiências [ESID]³



AVALIAÇÃO POR ESPECIALISTA

Muitas vezes, é necessário envolver especialistas adicionais para obter um diagnóstico para algumas IDPs. Na maioria das vezes, isso envolverá um imunologista clínico, mas também pode incluir um especialista em doenças infecciosas, um oncologista, um gastroenterologista, um hepatologista e um pneumologista em doenças respiratórias. Após o diagnóstico, essa equipe multidisciplinar também será fundamental no desenvolvimento de um plano de tratamento.

As avaliações especializadas podem incluir a função respiratória (espirometria, capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), tomografia computadorizada de alta resolução dos pulmões, cultura de escarro), bem como a imagem do abdômen (ultrassonografia, endoscopia, tomografia computadorizada abdominal ou ressonância magnética [MRI]) e do fígado (fibroscan) juntamente com a biópsia hepática e testes de função hepática. Outras avaliações podem incluir a determinação da presença de autoanticorpos,

resposta à vacinação em caso de infecções recorrentes e cultura dos agentes microbiológicos em caso de infecção ativa. Juntas, essas informações fornecerão um diagnóstico clínico completo e guiarão a abordagem para o manejo específico da IDP.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE IDPs

As IDPs surgem devido a alterações em genes específicos que codificam proteínas envolvidas no funcionamento do sistema imunológico, tornando o diagnóstico genético possível em alguns casos.

Algumas IDPs surgem de forma esporádica (o que significa que uma mutação de novo ocorreu aleatoriamente durante a formação do óvulo), enquanto outras IDPs já existem nos cromossomos de um ou ambos os pais e são herdadas. A maioria das IDPs é herdada em um dos dois modos diferentes de herança: autossômico recessivo ou ligado ao cromossomo X; menos frequentemente, a herança é autossômica dominante.

À medida que os defeitos genéticos subjacentes a um número crescente de IDPs são conhecidos, está se tornando cada vez mais possível confirmar um diagnóstico suspeito usando análises genéticas. Técnicas mais recentes, como sequenciamento completo do genoma (WGS: é o processo de determinar a sequência completa do DNA do genoma de um organismo em um único momento) ou sequenciamento do exoma completo (WES: uma técnica para sequenciar todas as regiões de genes que codificam proteínas, conhecidas como exoma, em um genoma) e também painéis genéticos podem ser usados para confirmar um diagnóstico para algumas IDPs onde o defeito genético preciso não é conhecido ou não se encaixa em um padrão usual. Geralmente, na maioria dos casos é necessário uma amostra de sangue (do paciente e muitas vezes dos parentes para aumentar a chance de identificar o defeito e/ou estudar a segregação da mutação). Como o diagnóstico genético requer tempo e recursos, a sua indicação deve ser precisa, pois em algumas IDPs, como na imunodeficiência comum variável (CIVD) vários genes podem estar envolvidos. Embora uma confirmação genética possa não ser necessária para confirmar o diagnóstico de todas as IDPs, essa abordagem pode ser útil para casos complexos ou de difícil diagnóstico, ou para garantir que os pacientes recebam tratamentos adequados que abordem o defeito do sistema imunológico subjacente à sua condição. O diagnóstico pré-natal pode ser possível em famílias onde uma IDP geneticamente definida tenha sido identificada, caso os pais solicitem.

Mais informações sobre o diagnóstico genético das IDPs estão disponíveis em um folheto sobre esse tema disponível no site da IPOPI.

³ De Vries E, et al. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. Clin Exp Immunol 2012;167:108-19.

MAIS INFORMAÇÕES E APOIO

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.

GRIFOLS

Financiado por uma bolsa educacional da Grifols.