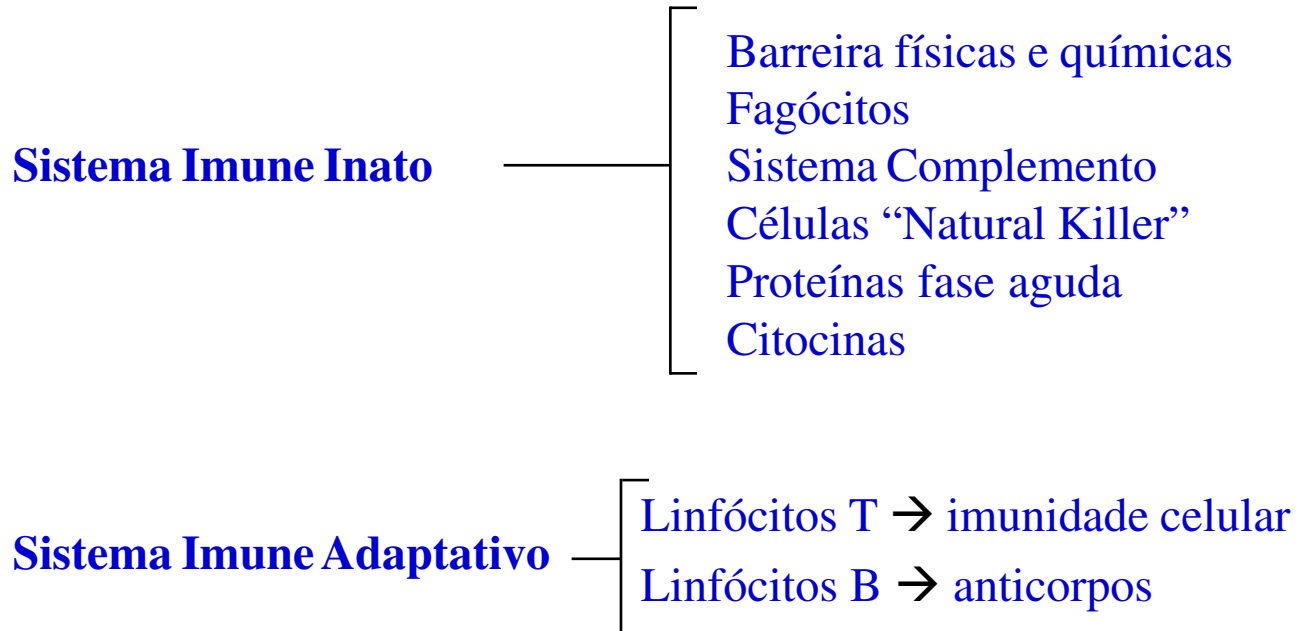




# **Imunodeficiência Primária**

## **Os 10 sinais de alerta**

# Sistema Imunológico

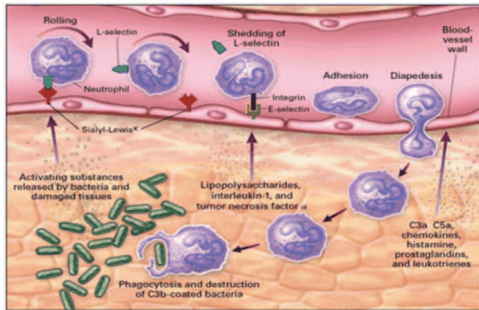


# Fagócitos



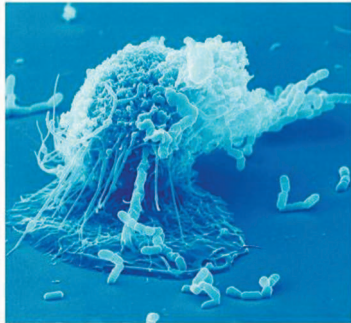
Os leucócitos polimorfonucleares (PMN) ou neutrófilos são produzidos na medula óssea e circulam por 6 a 12 horas antes de se infiltrarem permanentemente nos tecidos completando seu ciclo de vida cerca de 12 horas após terem sido liberados. Atuam fagocitando e digerindo bactérias, restos celulares e outros materiais particulados. São nossa primeira linha de de-

fesa, iniciando a resposta inflamatória do organismo e contribuindo também para o processo de cicatrização. Para que ocorra a fagocitose é necessária a chegada dos neutrófilos ao local da infecção. Esta migração dos neutrófilos é denominada quimiotaxia que é regulada por fatores quimiotáticos resultante do contato inicial do microorganismo com os componentes do sistema imunológico.

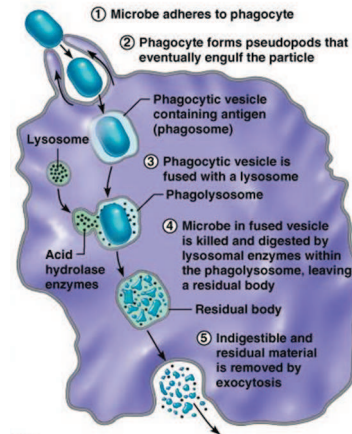


*Delves PJ, Roitt IM. The New England Journal of Medicine 2000.*

As partículas fagocitadas são inicialmente contidas dentro de vacúolos denominados fagossomos. Os grânulos de armazenamento existentes no citoplasma do neutrófilo fundem-se com estas vesículas, liberando seu conteúdo - uma série de enzimas (lisozima, p.ex.) e outras substâncias bactericidas (lactoferrina, defensinas), num processo chamado degranulação. Além disso, inicia-se o metabolismo oxidativo com a ação de oxidases NADPH- dependentes e da mieloperoxidase, dando origem ao peróxido de hidrogênio e ao ácido hipocloroso, ambos agentes altamente oxidantes e tóxicos às bactérias. Desta forma, os neutrófilos conseguem nos proteger de uma série de microorganismos



(a)



(b)

Copyright© 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

# Anticorpos

São proteínas produzidas pelos linfócitos B.

Temos 5 classes de imunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgE, IgD

A IgG tem 4 subclasses: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

A IgA tem duas subclasses: IgA1, IgA2

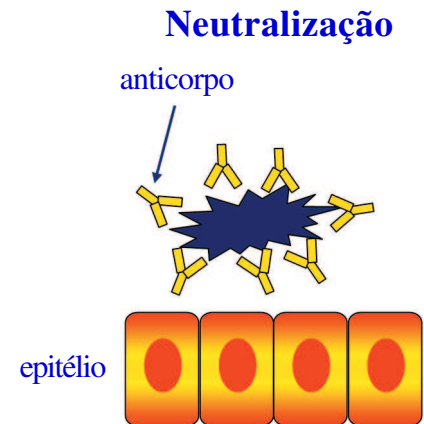
## Funções:

Neutralização

Opsonização

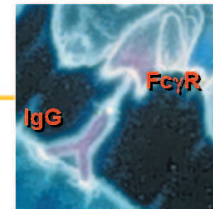
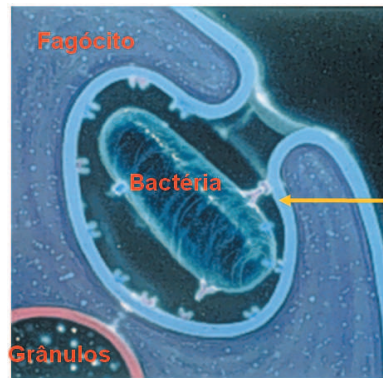
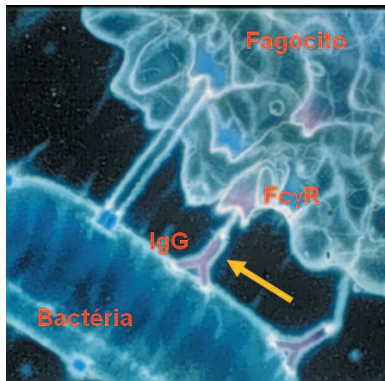
Ativação do Sistema Complemento

Citotoxicidade dependente de anticorpo



Anticorpos neutralizam a bactéria impedindo que esta se adira ao epitélio causando infecção

# Opsonização da Bactéria pelo Anticorpo



Opsonização: Imunoglobulinas e derivados do complemento funcionam como opsoninas facilitando a fagocitose

# Linfócitos T

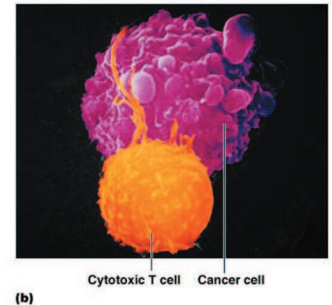
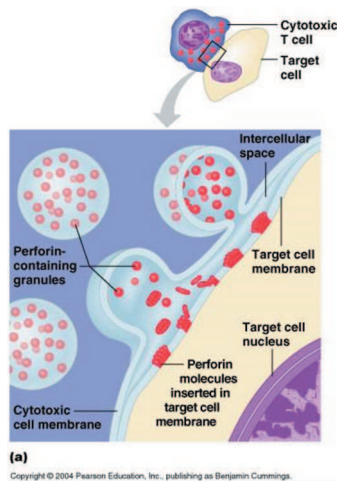
São responsáveis pela imunidade mediada por célula e defende nosso organismo contra patógenos que estão dentro das células

Especificidade: as células T e B contêm receptores específicos para diferentes antígenos. As células ligam-se ao antígeno através de receptores específicos.

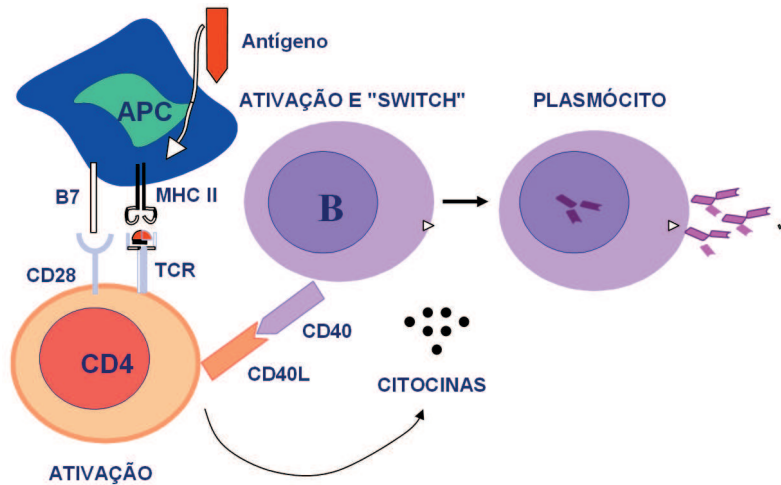
Células T citotóxicas : estão presentes no tecido periférico e combatem diretamente a célula infectada.

Células T auxiliaoras: auxiliam a resposta dos linfócitos T e B, sendo vitais para uma resposta imune eficiente.

Células T reguladores: inibem a atividade das células T e B regulando a resposta imune.



O linfócito T CD4+ estimula o linfócito B a se diferenciar em plasmócito o qual irá produzir imunoglobulinas.



# Imunodeficiências Primárias (PID)

## Frequência

1:2000 nascido vivos. *Bonilla FA et al, Annals Allergy, 2005; 94:S1-S63.*

1:1000 (Def. IgA- assintomáticos) *Carneiro-Sampaio et al.,1989*

1:50 (Def. IgA - Asma grave) *Solé et al.,1987*

Fibrose cística - 1:2500

Hipotireoidismo - 1:5000

Fenilcetonúria - 1:14000

Mais de 120 diferentes doenças — *Notarangelo et al, J Allergy*

*Clin Immunol 2006;117:883-96*

# **Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária adaptados para o nosso meio são:**

- 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 / diarréia 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**

*Adaptado da Fundação Jeffrey Modell e Cruz Vermelha Americana*

# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 1. Duas ou mais Pneumonias no último ano

### Caso Clínico – Agamaglobulinemia congênita (XLA)

Paciente do sexo masculino aos 4 anos de idade:

OMA de repetição a partir dos 3 meses de idade

2- 4 a: 4 pneumonias (duas com derrame pleural)

3 a : celulite em MIE sendo internado por 30 dias

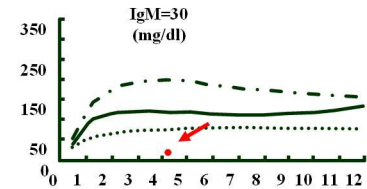
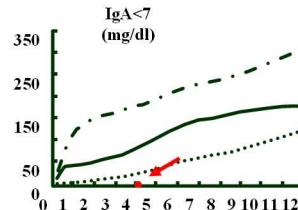
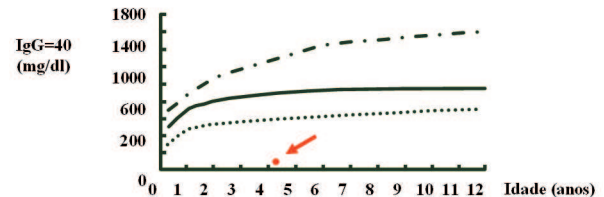
Exame físico: ausência de amígdalas

Exames Laboratoriais:

Hemograma normal

Imunoglobulinas – vida gráfico

Níveis de anticorpo do paciente comparado a curva de normalidade de Imunoglobulinas da população brasileira



# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 2. Quatro ou mais novas Otites no último ano

### Caso Clínico – Deficiência de IgA

Menina de 6 anos

OMA repetição desde 2 meses vida,  
sinusite (3x)

Não freqüentava creche e mamou no peito até os 2 anos de vida

Asma intermitente

Exames laboratoriais (5 anos):

IgG = 936, IgA = <7, IgM = 323mg/dl

Obs: O diagnóstico de Deficiência de IgA só é realizado após os 4 anos de idade, pois no início da vida os níveis desta imunoglobulina são fisiologicamente baixos. As outras imunoglobulinas (IgG e IgM) devem ter níveis normais para idade.

# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 3. Estomatites de repetição ou Monilíase por mais de dois meses

### Caso Clínico – neutropenia congênita

Menina de 4 anos com história prévia de:

Pneumonias (4x)

Manifestações orais freqüentes: estomatites e úlceras orais

OMA (1x)

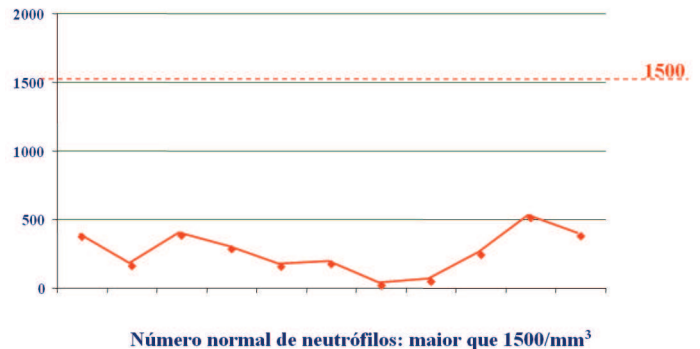
Celulite (1x)

Exames laboratoriais:

Hemogramas seriados revelaram número muito baixo de neutrófilos



Número de Neutrófilos/mm<sup>3</sup> em paciente com **neutropenia congênita** em leucogramas seriados



# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 3. Estomatites de repetição ou Monilíase por mais de dois meses

### Caso Clínico – Deficiência de Linfócitos

Lactente de 6 meses de idade, masculino

Com história de diarréia há 3 meses,

Monilíase persistente

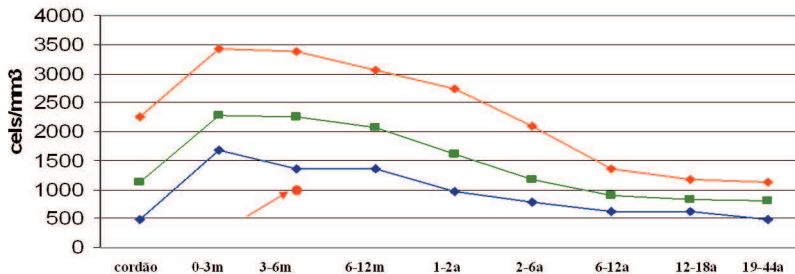
1 pneumonia.

Exames laboratoriais

Hemograma: redução do número de linfócitos



Número de linfócitos T CD4+ em população brasileira saudável

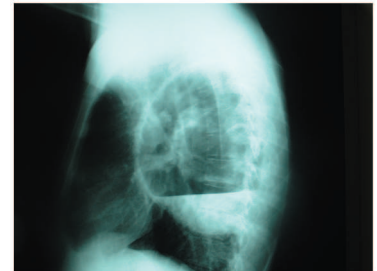


# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 4. Abscessos de repetição ou ectima

Adulto jovem com história de infecção de repetição desde o primeiro ano de vida, tendo apresentado vários abscessos cutâneos, adenites e pulmonares. A pele apresenta lesões extensas de foliculite. Além disso apresenta hiperextensibilidade em articulações.

Exame laboratorial demonstrou níveis extremamente elevados de IgE sérica (23.535 UI/ml) o que caracteriza a Síndrome de Hiper-IgE



# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia)

### Caso Clínico – Doença Granulomatosa Crônica

Infecção repetição desde 6 meses:

pneumonias (12)

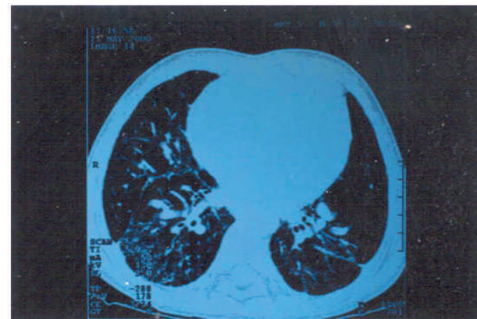
Diarréia, OMA, estomatite

sinusite, abscesso cutâneo

septicemia



**Osteomielite** por *Serratia marcescens*



**Seqüela de pneumonias de repetição**

# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 6. Infecções intestinais de repetição / diarreia crônica

### Caso Clínico – Imunodeficiência Comum Variável

Paciente do sexo masculino aos 28 anos de idade:

A partir dos 12 anos: 1 pneumonia por ano

16anos: meningite

20anos: TB

25a:diarreia crônica

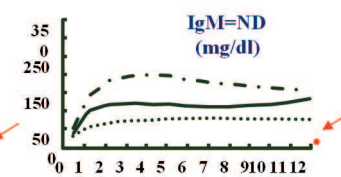
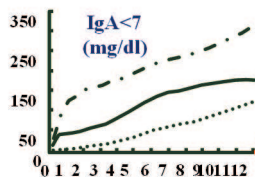
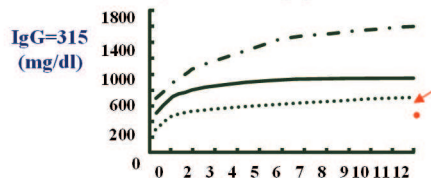
Exames Laboratoriais:

Hemograma sem alterações

CH50 = normal

Imunoglobulinas – vide gráfico

Níveis de anticorpo do paciente comparado a curva de normalidade de Imunoglobulinas da população brasileira



# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 7. Asma grave, Doença do colágeno ou Doença auto-imune

### Caso Clínico – Imunodeficiência Comum Variável

Paciente do sexo feminino com 24 anos de idade

História clínica progressiva de:

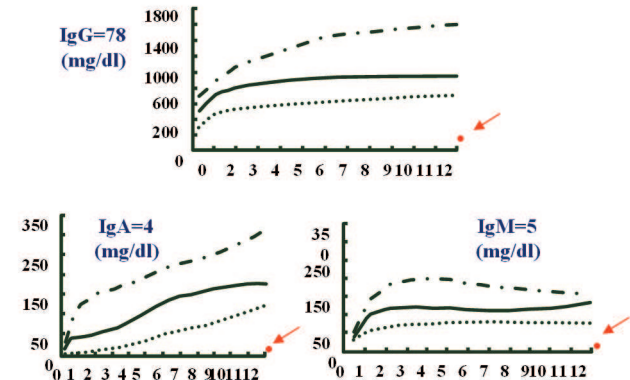
Pneumonia de repetição , bronquiectasia, diarréia crônica  
artrite, anemia hemolítica

Exames Laboratoriais: Hemograma: anemia

CH50 = normal

Imunoglobulinas – vide gráfico

Níveis de anticorpo do paciente comparado a curva de normalidade de Imunoglobulinas da população brasileira



# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por Micobactéria



### Abscesso pós-BCG

Irmão de 3 anos havia apresentado abscesso pós-BCG e linfadenomegalia generalizada sendo necessário tratamento específico por 12 meses.

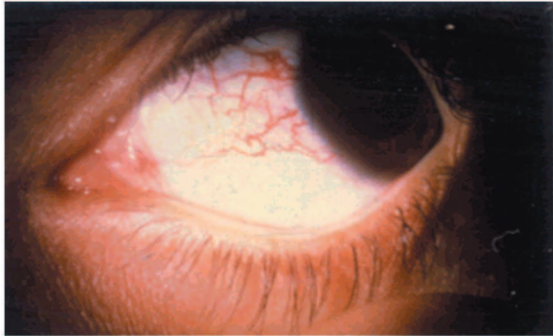
### Infecção cutânea por micobacteria

Paciente com história de pneumonias de repetição. Exames lab mostraram níveis elevados de IgM e reduzidos de IgA e IgG sugerindo diagnóstico de Hiper-IgM



## **Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária**

### **9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a Imunodeficiência**



A Ataxia-Telangiectasia (AT) é uma doença de herança autossômica recessiva que cursa com ataxia cerebelar progressiva, deficiência do sistema imunológico, infecções sino-pulmonares, anormalidades cutâneas incluindo a telangiectasia, predisposição a malignidade, radiosensibilidade e envelhecimento precoce

**Ataxia-telangiectasia**

# Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária

## 10. História familiar de imunodeficiência

Paciente com 12 anos, sexo masculino

História pregressa de **3 meningites**: 3 m, 2 a, 11 a

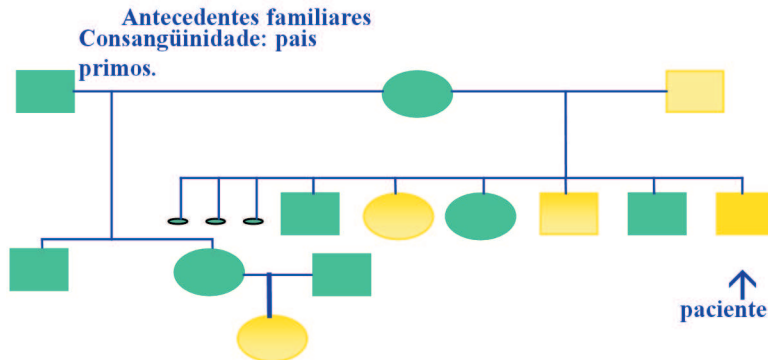
Imunoglobulinas: IgA = 176 mg/dl, IgG = 1554 mg/dl, IgM = 176 mg/dl, IgE 19

Anticorpos para tétano, difteria e sarampo: positivos

Anticorpo ao pneumococo: positivo

**CH 50: indetectável; (vn = 130 - 330)**

História familiar revelou outros pessoas com história de meningite sendo confirmado Deficiência de Complemento em mais 2 irmãos



# Valores de normalidade das Imunoglobulinas (A, G e M) e subclasses de IgG (mg/dl) de população brasileira

Autoras: Maria Fujimura & Aparecida Nagao Dias

<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

# Valores de normalidade das Imunoglobulinas (A, G e M) e subclasses de IgG (mg/dl) de população brasileira

Autoras: Maria Fujimura & Aparecida Nagao Dias

<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

**Valores de referência de linfócitos/mm<sup>3</sup> em população brasileira saudável**  
**Referência: Moraes-Pinto MI et al, 2005**

		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



[www.imunopediatria.org.br](http://www.imunopediatria.org.br)