

PROTOCOLO

HC-UFTM/EBSERH

Quando Pensar em Erros Inatos da Imunidade: Alertas para Investigação e Encaminhamento ao Especialista

Versão: 2 | 2025

SUPERINTENDENTE

LUCIANA DE ALMEIDA SILVA TEIXEIRA

GERENTE DE ATENÇÃO À SAÚDE

LUIZ ANTÔNIO PERTILI RODRIGUES DE RESENDE

CHEFE DA DIVISÃO DE GESTÃO DO CUIDADO

FERNANDO DE FREITAS NEVES

CHEFE DO SETOR DE CUIDADOS ESPECIALIZADOS

IVONE APARECIDA VIEIRA DA SILVA

CHEFE DA UNIDADE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

GISELLE VIEIRA DE SOUZA

ELABORAÇÃO DA VERSÃO ATUAL

Mariana Castro Loureiro Borges e Curi, Departamento de Pediatria da UFTM

ANÁLISE

Giselle Vieira de Souza, Unidade da Criança e do Adolescente

VALIDAÇÃO TÉCNICA

Ivone Aparecida Vieira da Silva, Setor de Cuidados Especializados

Fernando de Freitas Neves, Divisão de Gestão do Cuidado

Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente

REGISTRO, VALIDAÇÃO DE FORMA E REVISÃO

Ana Paula Corrêa Gomes, Comissão de Gestão da Qualidade Documental

APROVAÇÃO

Murilo Antonio Rocha, Gerência de Atenção à Saúde

Data da emissão: 26/9/2025

Vigência: dois anos

Código do documento: PRT.HC-UFTM-UCA.003

ISBN:

Cópia eletrônica não controlada. Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. O uso deste documento em meio físico ou fora da vigência pode disseminar informação e/ou procedimento desatualizados © 2025, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados www.ebserh.gov.br



Hospital de Clínicas



1. OBJETIVO

Promover a conscientização dos profissionais sobre os Erros Inatos da Imunidade (EII), enfatizando manifestações clínicas e sinais de alerta. Dessa forma, busca-se o encaminhamento precoce de casos suspeitos ao imunologista, proporcionando melhores prognósticos e qualidade de vida aos pacientes.

2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Pacientes atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM).

3. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

Dedicado aos médicos, residentes e acadêmicos do HC-UFTM.

4. INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos de Imunidade (EII) ou imunodeficiências primárias (IDP) compreendem um grupo heterogêneo de doenças de origem genética, que apresentam defeitos de um ou mais componentes do sistema imunológico. Podem acometer tanto a imunidade adaptativa, que corresponde à resposta imunológica celular e humoral (linfócitos T e B, respectivamente), como também a imunidade inata, que são mecanismos inespecíficos mediados por barreiras epiteliais, proteínas do sistema complemento, células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos), células dendríticas, células natural killer, entre outros.¹

Essas condições representam um problema de saúde pública, pois seu reconhecimento e diagnóstico precoces são desafiadores devido à ampla diversidade clínica de sintomas. Entre esses sintomas, estão uma suscetibilidade aumentada a infecções, autoimunidade, doenças autoinflamatórias, alergias, alterações hematológicas e até malignidades². O sistema imunológico, altamente interconectado e presente em todos os tecidos, faz com que as manifestações clínicas — infecciosas e não infecciosas dos EII — possam ocorrer em qualquer tecido (como o hematopoiético, gastrointestinal, respiratório, osteoarticular, muscular, cutâneo, sistema nervoso central e periférico) e em qualquer faixa etária³.

Os quadros de infecções recorrentes são frequentemente os principais indicativos de um possível EII (Erro Inato da Imunidade). Pacientes com esse histórico são atendidos repetidamente em unidades de pronto atendimento, o que torna essencial que os profissionais dessas unidades estejam familiarizados com os sinais de alerta e conscientizados sobre a importância desses sintomas. Esse conhecimento aumenta as chances de um diagnóstico precoce, reduzindo assim a morbimortalidade.

Este documento tem como objetivo conscientizar sobre os EII, ajudando no reconhecimento dos sinais e sintomas e no encaminhamento dos casos suspeitos para serviços especializados. Assim, busca-se garantir o tratamento no momento adequado e aumentar a sobrevida dos pacientes com EII.

5. EPIDEMIOLOGIA

Os EII, embora sejam consideradas doenças raras na população geral, elas representam uma realidade médica.⁴ Relatórios de vários registros de EII em diferentes países mostram uma prevalência de 1:8.500 a 1:100.000 para pacientes sintomáticos. No entanto, sabe-se que os EII são em sua maioria subdiagnosticados e subnotificados.⁵

A descrição de novos EII aumentou significativamente ao longo dos anos com o avanço dos métodos de detecção laboratoriais e, atualmente, estão listadas mais de 450 doenças geneticamente definidas.²

As deficiências, predominantemente de anticorpos, são os EII mais frequentes (correspondendo a aproximadamente 55%), sendo a deficiência seletiva de IgA a doença de maior prevalência entre todas as IDP, com incidência variando entre 1:143 e 1:18.500.^{3, 6}

A figura a seguir mostra a classificação das imunodeficiências primárias e suas respectivas frequências relativas.⁷

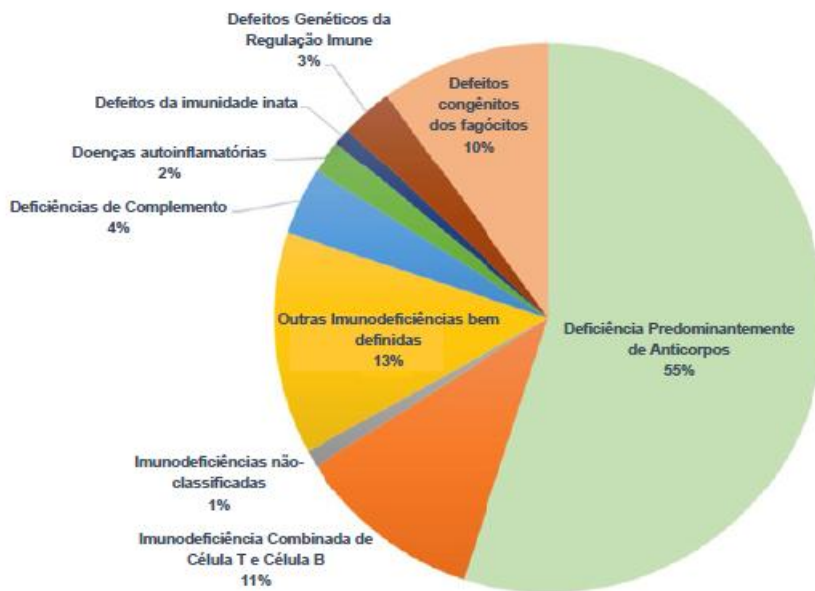


Figura 1. Classificação das imunodeficiências primárias e suas respectivas frequências relativas. Fonte: Barreto IC, et al, 2021.

Usualmente, suas manifestações clínicas iniciam-se na infância, embora algumas possam iniciar-se após a segunda ou terceira década de vida, como a imunodeficiência comum variável.⁴

Na distribuição por gênero, vários estudos demonstraram predomínio do gênero masculino (5 versus 1,3). Este fato pode estar relacionado a algumas imunodeficiências serem desencadeadas por mutações em genes presentes no cromossoma X.¹

Quando a consanguinidade está presente, a frequência de quadros com padrão de herança autossômico recessivo aumenta, como é o caso de algumas deficiências combinadas graves e algumas formas genéticas de doença granulomatosa crônica.^{3, 6}

6. INTRODUÇÃO

Segundo a classificação mais atual dos EII definido pela *International Union of Immunological Societies* (IUIS) de 2022, há um total de 485 distúrbios específicos, com prevalências variáveis ao redor do mundo, que são classificados em diferentes grupos (10 tabelas) de acordo com o setor do sistema imune comprometido prioritariamente e as principais manifestações clínicas:²

a) Imunodeficiências combinadas das células T e B. Como as Imunodeficiências combinadas graves, do inglês *Severe Combined Immunodeficiency* – SCID (exemplos: a ligada ao cromossomo

X que afeta a cadeia gama comum (γ c) do receptor de interleucina 2 (IL-2); deficiência de JAK3; deficiência de RAG 1 e RGA2) e as imunodeficiências combinadas geralmente menos profundas do que SCID (exemplos: deficiência de CD40 Ligante ou síndrome de Hiper-IgM ligada ao X; deficiência de ZAP-70; deficiência de DOCK8).

b) Imunodeficiências combinadas com características sindrômicas. Exemplos: Síndrome de Wiskott-Aldrich (imunodeficiência primária ligada ao X caracterizada por uma tríade clássica – imunodeficiência, eczema grave e microtrombocitopenia, além de risco aumentado para doenças autoimunes e neoplasias associadas); Ataxia-telangiectasia (caracterizada por manifestações multissistêmicas que incluem ataxia cerebelar progressiva, telangiectasias, imunodeficiência variável com infecções sinopulmonares de repetição e outras características); Síndrome de DiGeorge (caracterizada por defeitos cardíacos conotrunciais, hipoparatiroidismo, imunodeficiência e dismorfismos faciais); Síndromes de HiperIGE (caracterizada por infecções recorrentes, sobretudo de foco pulmonar e cutâneo, com alterações do tecido conjuntivo, dermatite pruriginosa eosinofílica, além de um aumento da IgE sérica).

c) As deficiências predominantemente de anticorpos. Como Agamaglobulinemia ligada ao X, Imunodeficiência Comum Variável, Deficiência seletiva de IgA, Hipogamaglobulinemia transitória da infância, Deficiência de subclasses de IgG, dentre outras.

d) Doenças de desregulação imunológica. Exemplos: Síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X – IPEX (decorre de mutações no gene *FOXP3*, cursa com uma enteropatia perdedora de proteínas, diarreia refratária, dermatite eczematosa crônica, poliendocrinopatias, além de quadros de infecções); Síndrome Poliendocrinopatia Autoimune com Candidíase e Distrofia Ectodérmica – APECED (doença genética que se manifesta na infância ou no início da adolescência com uma combinação de candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo e insuficiência suprarrenal autoimune); Síndrome de Chediak-Higashi (distúrbio genético autossômico recessivo decorrente de uma mutação no gene *LYST*, cuja apresentação clínica inclui albinismo parcial, fotossensibilidade, infecções recorrentes, principalmente bacterianas, linfocitose hemofagocítica, sangramentos e manifestações neurológicas, como neuropatia central e periférica, perda de sensibilidade, fraqueza muscular, ataxia cerebelar e déficit cognitivo).

e) Defeitos congênitos dos fagócitos. Como Neutropenia congênita, Doença Granulomatosa Crônica (DGC), Deficiência de adesão de leucócitos (LAD), entre outras.

f) Defeitos na imunidade inata. Como suscetibilidade mendeliana à doença micobacteriana, predisposição para infecção viral grave, predisposição a doenças fúngicas invasivas, predisposição para candidíase mucocutânea.

g) Doenças autoinflamatórias. Como Interferonopatias tipo 1 (exemplo a Deficiência de ADA2), Defeitos que afetam o inflamassoma (exemplo a Febre Familiar do Mediterrâneo), Condições não relacionadas com inflamassoma (exemplo a Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral -TRAPS).

h) Deficiência de complemento.

i) Falência da medula óssea. Exemplos: Anemia de Fanconi, Disqueratose congênita, Mielodisplasia.

j) Fenocópias de erros inatos de imunidade. Condições que se apresentam como imunodeficiências, mas que não são decorrentes de mutações em linhagens germinativas, e sim adquiridas. Exemplo: um autoanticorpo para o fator H do complemento pode causar síndrome hemolítica urêmica atípica com microangiopatia trombótica, semelhante ao que é observado em pacientes com Deficiência Primária do fator H.

7. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Como já referido previamente, pacientes com EII apresentam um amplo espectro de manifestações clínicas, desde indivíduos pouco sintomáticos diagnosticados tardiamente, até aqueles com sintomas graves com risco de vida já nos primeiros meses de vida.⁸

Infecções são as manifestações clínicas mais frequentes, podendo ser recorrentes, prolongadas, de gravidade variável a depender do tipo de imunodeficiência e infecções com risco de vida quando não identificadas e tratadas adequadamente.^{6,9} Sendo assim, alguns aspectos clínicos auxiliam o médico na suspeição clínica:^{6,10}

- Infecções invasivas ou fatais;
- Infecções recorrentes ou prolongadas, associadas a retardo do crescimento ponderoestatural;
- Infecções causadas sempre pelos mesmos microrganismos ou por patógenos de baixa virulência;
- Infecções causadas por cepas provenientes de vacinas atenuadas;
- Resposta lenta e/ou inadequada à antibioticoterapia habitualmente utilizada;
- Elevados riscos de complicações e hospitalizações devidos às infecções;
- Familiares com o mesmo padrão de suscetibilidade a infecções.

O tipo de infecção pode ser a primeira pista quanto a natureza do defeito imunológico. No quadro 1 seguem as principais características dos principais grupos de EII.⁶

Quadro 1 – Principais Características dos principais grupos de EII

| Características | Deficiências celulares | Deficiências humorais | Deficiências de fagócitos | Deficiências do complemento |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Idade de Início | Precoce | 5 a 12 meses ou final da infância | Precoce | Qualquer idade |
| Patógenos mais frequentes | Micobactérias, <i>Pseudomonas</i> , CMV, EBV, vírus varicela zoster, enterovírus, <i>Candida</i> , <i>P.carinii</i> | <i>S.pneumoniae</i> ; <i>Hib</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Campylobacter</i> , enterovírus, <i>Giardia</i> , <i>Criptosporidium</i> | <i>S.aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Candida</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i> | <i>N.meningitidis</i> , <i>E.coli</i> |
| Órgãos mais afetados | Crescimento inadequado, diarreia, candidíase persistente | Infecções do trato respiratório (oto-sino-pulmonares), infecções gastrointestinais (diarreia crônica), artrites, meningoencefalite | Celulite, abscessos, adenite, periodontite, osteomielite | Meningite, artrite, septicemia, infecções sinopulmonares |
| Características especiais | BCGite, tetania hipocalcêmica, Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro | Auto-imunidade, linfoma, timoma, paralisia pela vacina oral contra poliomielite | Queda tardia do coto umbilical, dificuldade de cicatrização | Vasculites, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, glomerulonefrite, angioedema |

Fonte: Adaptado de Roxo-Júnior P, 2014.⁶

Além das infecções, os EII podem cursar com alterações da regulação do sistema imunológico, predispondo o paciente a doenças autoimunes, autoinflamatórias, alergias graves e malignidades, que podem se desenvolver como complicações no decorrer da vida, ou até mesmo serem as principais manifestações clínicas em um grupo de EII.^{2, 8} Nesses casos, o início precoce, a dificuldade de controle com os tratamentos usuais, apresentações atípicas ou a associação com outros sinais de alerta chamam a atenção e sugere a investigação de EII.^{10, 11} As manifestações não infecciosas associadas aos EII incluem, por exemplo:^{6, 10, 11}

- Cutâneas: dermatite atópica grave e/ou eritrodermia, displasia ectodérmica (pele, unha, cabelos e dentes), retardo na cicatrização de feridas, vasculite, vitiligo, albinismo óculo-cutâneo, telangiectasias (óculo-cutâneas), angioedema sem urticária, urticária (especialmente neutrofílica);
- Pulmonares: asma de difícil controle, doença intersticial pulmonar, bronquiolite obliterante, bronquiectasias;
- Gastrointestinais: diarreia crônica não infecciosa, enteropatia autoimune, doença inflamatória crônica intestinal, doença celíaca, hepatite autoimune;
- Hematológicas: hemorragias (por plaquetopenia com microplaquetas), citopenias autoimunes (anemia, plaquetopenia e neutropenia);
- Reumatológicas: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil;
- Endocrinopatias: tireoidopatias, hipoparatiroidismo, diabetes mellitus tipo I;
- Neurológicas: ataxia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, retardo mental, surdez neurosensorial, acidente vascular encefálico isquêmico transitório ou de início precoce, meningite asséptica, encefalite autoimune, encefalopatia de início precoce;
- Alergia alimentar;
- Neoplasias;
- Outros: aplasia tímica, síndromes linfoproliferativas, ausência de amígdalas ou gânglios, desnutrição, dismorfismos, malformações.

Os quadros alérgicos geralmente acontecem em associação com manifestações infecciosas, de autoimunidade ou outras, mas também podem ocorrer isoladamente. Suspeitar quando início muito precoce, manifestações alérgicas de maior gravidade e/ou atípicas e/ou associadas entre si, história familiar de autoimunidade e/ou infecções repetidas, presença de características como atraso global do desenvolvimento, comprometimento cognitivo, hiper mobilidade articular, escoliose e outros.¹¹

Os quadros de autoimunidade devem levantar suspeita de EII como doença de base quando estes forem mais precoces e/ou múltiplos, principalmente se associadas a quadros infecciosos. Aproximadamente 25% dos pacientes com diagnóstico de algum EII apresentam uma ou mais manifestações de autoimunidade ou inflamação. Podem aparecer em qualquer subgrupo de EII, mas são presentes principalmente no grupo das doenças de desregulação imunológica.¹¹

As malignidades, estas acontecem com maior frequência e mais precocemente em pacientes com EII, além de serem a segunda causa de morte em crianças e adultos com esse diagnóstico, após quadros infecciosos. A chance de uma criança com um EII desenvolver um câncer varia entre 5% a 25%, e o tipo de câncer depende do tipo de defeito imunológico envolvido.¹¹

Outras manifestações clínicas importantes que se deve atentar para a possibilidade de imunodeficiências primárias ou secundárias são as reações vacinais graves ou atípicas. Reações a vacinas atenuadas, como à vacina BCG, devem ser consideradas, uma vez em que EII mais graves manifestam muito cedo na vida, já nos primeiros meses de vida (especialmente imunodeficiências combinadas graves ou SCIDs).^{6, 10}

As SCIDs são caracterizadas por marcante comprometimento da resposta imune envolvendo linfócitos T e/ou B e/ou células NK. Afetam aproximadamente 1:55.000 recém-nascidos, e menos de um terço tem história familiar. São quadros com elevado risco de mortalidade se não diagnosticadas precocemente, sendo assim consideradas emergências pediátricas. É potencialmente fatal até os 2 anos de idade, caso a reconstituição imune não seja realizada.¹² Sua apresentação clínica mais marcante é a elevada suscetibilidade para infecções e reações graves causadas por agentes vacinais, como rotavírus, varicela e BCG. Porém, podem se apresentar, também, com autoimunidade, hiperinflamação, cardiopatia congênita, entre outras manifestações.^{6, 10}

8. SINAIS DE ALERTA

Visando o aumento da conscientização sobre os EII, a Fundação Jeffrey Modell, que têm por base a opinião de especialistas, lançou junto com a Cruz Vermelha Americana os 10 sinais de alerta para IDP em crianças, que foi adaptado para cada país de acordo com as doenças mais comuns, e eles 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, sepsse);
6. Infecções intestinais de repetição ou diarreia crônica;
7. Asma grave, Doença do colágeno ou Doença autoimune;
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por Micobactéria;
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a Imunodeficiência;
10. História familiar de imunodeficiência.

Fonte: BRAGID (2022).

Além dos 10 sinais de alerta para IDP em crianças, existe também os 10 sinais de alerta para IDP em adultos, e eles são:

1. Duas ou mais otites no período de um ano;
2. Duas ou mais novas sinusites no período de um ano na ausência de alergia;
3. Uma pneumonia por ano por mais de um ano;
4. Diarreia crônica com perda de peso;
5. Infecções virais de repetição (herpes, verrugas ou condiloma);
6. Necessidade de antibiótico intravenoso de repetição para melhora das infecções;
7. Abscessos profundos na pele ou em órgãos internos;
8. Monilíase persistente ou infecção fúngica invasiva;
9. Infecção por *Micobacterium tuberculosis* ou atípica;
10. História familiar de imunodeficiência.

Fonte: BRAGID (2022).

Este conjunto de 10 sinais nos auxiliam na suspeição de possíveis casos de EII. Sabe-se, porém, que muitos dos casos de imunodeficiência primária não apresentam nenhum dos sinais mencionados, e a sua existência pode, também, não corresponder a casos confirmados de EII.

Segundo alguns estudos, dentre os sinais propostos, os mais importantes para a identificação desses pacientes são os que dizem respeito ao uso de antibiótico, retardo no desenvolvimento ponderoestatural e, principalmente, história familiar positiva ou suspeita para

algum EII, o que pode aumentar em 18 vezes a chance de a criança ser diagnosticada com uma dessas doenças.¹⁰

Visando auxiliar no diagnóstico precoce de quadros graves de EII, cujos sinais podem ser observados precocemente, Carneiro-Sampaio M, Jacob CM e Leone CR propuseram sinais de alerta em menores de 1 ano:^{10, 13}

- Infecções fúngicas, virais e/ ou bacterianas persistentes ou graves;
- Reações adversas ao bacilo Calmette-Guérin (BCG);
- Doença autoimune e/ou inflamatória;
- Quadro sepse-símile, febril, sem identificação de foco infeccioso;
- Lesões cutâneas extensas;
- Diarreia persistente ou crônica;
- Cardiopatia congênita (principalmente de vasos da base);
- Atraso na queda do coto umbilical (acima de 30 dias);
- História familiar de erro inato da imunidade ou de óbito precoce por infecção;
- Linfocitopenia (menos de 2.500 células/mm³), ou outra citopenia, ou leucocitose persistente sem infecção;
- Hipocalcemia, com ou sem convulsão;
- Ausência de imagem tímica ao raio X de tórax.

9. INVESTIGAÇÃO

A anamnese de um paciente com suspeita de EII deve ser feita de forma detalhada. Deve incluir informações sobre os episódios infecciosos (frequência, gravidade, local, duração, etiologia provável, resposta à terapêutica, complicações), idade de início dos sintomas, os antecedentes mórbidos, o calendário vacinal e reações às vacinas atenuadas, manifestações associadas (interferência no crescimento, alergia, autoimunidade, linfoproliferação, doenças malignas, febre e sinais de inflamação sem identificação de infecção ou autoimunidade).^{6, 10}

A identificação destes elementos na história familiar também é muito importante, além da investigação de história de consanguinidade, uma vez que esta aumenta a possibilidade de doenças com padrão de herança autossômico recessivo, como é o caso de algumas deficiências combinadas graves e algumas formas genéticas de doença granulomatosa crônica.⁶

Durante a investigação clínica, é de extrema importância excluir as imunodeficiências secundárias, também conhecidas como adquiridas, que são as imunodeficiências mais comuns. Esses tipos de imunodeficiências, como o nome diz, são adquiridas devido a fatores externos, como desnutrição, distúrbios metabólicos, infecções das células do sistema imunológico (como a causada pelo HIV), câncer disseminado (como as leucemias) e tratamento com medicações imunossupressoras.¹⁴

Outras comorbidades que também levam a aumento do risco de infecções devem ser avaliadas, como atopias, doença do refluxo gastroesofágico, alterações anatômicas ou mecânicas (por exemplo: hipertrofia de adenoide, malformações), doenças crônicas (exemplo: fibrose cística, discinesia ciliar, deficiência de alfa1-antitripsina).¹⁰

O exame físico deve ser completo e cuidadoso, sendo também importante ressaltar que a ausência de alterações no exame físico não descarta a presença de EII.⁶ Déficit ponderoestatural pode ser observado em grande parte dos pacientes. Ausência ou hipodesenvolvimento de tonsilas e linfonodos são observadas em quadros como agamaglobulinemia ligada ao X, síndrome de DiGeorge completa, imunodeficiências combinadas

graves. Outros podem apresentar aumento importante do tecido linfóide, como adenomegalias e hepatoesplenomegalia, na doença granulomatosa crônica e imunodeficiência comum variável, por serem imunodeficiências que se apresentam com quadros hiperinflamatórios. Ataxia cerebelar progressiva e telangiectasia oculocutânea são característicos em pacientes com Síndrome de Ataxia-telangiectasia. Petéquias, hematomas, sangramento espontâneo ou prolongado decorrentes de microtrombocitopenia associadas a eczema, sugerem Síndrome de Wiskott-Aldrich. Furunculoses, abscessos profundos, úlceras orais e gengivoestomatites sugerem defeitos quantitativos ou qualitativos de fagócitos. Eczema grave pode ser observado em casos como Síndrome de Omenn (um tipo de imunodeficiência combinada grave), IPEX e síndrome de hiper-IgE. Albinismo óculo-cutâneo são característicos em portadores de Síndrome de Chédiak-Higashi. Alterações cardíacas, no timo e na paratireóide sugerem Síndrome de DiGeorge. Cabelo frágil, dentes cônicos e eczema sugerem Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência.^{6, 15}

Uma vez que se suspeite de um quadro de EII, uma avaliação laboratorial inicial deve ser realizada. Os exames deverão ser realizados por etapas, sendo que a investigação inicial deve conter uma avaliação geral do paciente, incluindo hemograma, exame de urina, dosagem de imunoglobulinas, Rx Tórax (para avaliar a presença ou ausência de sombra tímica) e exclusão das causas secundárias de imunodeficiência (como sorologia para HIV em razão de sua alta prevalência, uso de medicamentos, perdas renais ou gastrintestinais).^{6, 10}

A avaliação do hemograma já nos fornece muitos dados relevantes, como se presença de citopenias (anemia, plaquetopenia, linfopenia, neutropenia, monocitopenia), leucocitose extrema, eosinofilia, alterações específicas como presença de microplaquetas ou granações citoplasmáticas em granulócitos.^{6, 10}

A dosagem de imunoglobulinas séricas (IgA, IgM, IgG e IgE) constitui uma triagem inicial para avaliação da imunidade mediada por anticorpos e de alguns defeitos que cursam com defeitos combinados de células B e T. Seu resultado deve ser comparado com valores de referência para a idade, como também deve ser feito com o resultado da contagem de subpopulações de linfócitos: T (CD3), T4 (CD3CD4), T8 (CD3CD8), B (CD19), NK (CD56/16).¹⁰

Alguns pacientes podem não produzir anticorpos contra antígenos específicos, embora os níveis de imunoglobulinas sejam normais. Dessa forma, pacientes que permanecem soronegativos, mesmo com evidências de infecção, devem ser investigados.¹⁶

Na avaliação celular, além da realização de imunofenotipagem de linfócitos (avaliação quantitativa), os testes intradérmicos de hipersensibilidade tardia podem ser utilizados para a avaliação funcional da imunidade mediada por linfócitos. Os antígenos utilizados para este fim são: candidina, estreptoquinase/dornase, toxina estafilocócica, tricofitina e PPD.¹⁰

Os distúrbios de fagócitos podem ser inicialmente avaliados através do hemograma, para avaliação de neutropenia. Existe também os testes que avaliam o metabolismo oxidativo dos neutrófilos: o teste de redução do *nitroblue tetrazolium* (NBT) e o teste da dihidrorodamina (DHR), que se encontram muito alterados em pacientes portadores de doença granulomatosa crônica.¹⁶

As deficiências do complemento caracterizam-se por diminuição de qualquer componente da cascata do sistema complemento e estão estimadas entre 3 e 5 % dos EII.¹⁷ Na investigação inicial solicita-se a dosagem de CH50 e AP50, que avaliam a ativação das vias clássica e alternativa do complemento, respectivamente. A avaliação dos demais componentes do sistema complemento serão posteriormente avaliados caso se mantenha a suspeita de EII, uma vez que são deficiências primárias raras.¹⁰ A deficiência dos componentes iniciais (C1, C4 e C2) está mais relacionada à presença de doenças autoimunes em baixa idade. A deficiência dos componentes

terminais (C5, C6, C7, C8 e C9) tem sido associada a infecções por bactérias do gênero *Neisseria*, em especial *N. meningitidis*. A deficiência de C3 pode levar tanto a doenças autoimunes, como a infecções meningocócicas.¹⁸ O angioedema hereditário é causado pela deficiência do inibidor de C1 esterase, que é um regulador da via clássica do complemento.¹⁷

Segue, em resumo, no quadro 2, alguns exames iniciais que podem ser realizados de acordo com a suspeita diagnóstica:^{6,7}.

Quadro 2 – Exames que podem ser realizados, de acordo com a suspeita diagnóstica

| Grupo de imunodeficiência suspeita | Avaliação inicial |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deficiências humorais | - Dosagem de Imunoglobulinas (caso não esteja disponível, pode-se solicitar a eletroforese de proteínas e observar ausência ou diminuição da fração gama) - Avaliação da capacidade de resposta de anticorpos: títulos de anticorpos para vacinas proteicas (como rubéola, tétano, difteria, sarampo, hepatite B), e polissacarídeas (pneumococo) após vacinação. |
| Deficiências celulares ou combinadas | - Imunofenotipagem de linfócitos (quantificação de linfócitos T CD3, CD4, CD8, CD19, CD16 / 56) - Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia (como administração intradérmica dos antígenos PPD e candidina) – avaliação funcional da resposta celular. |
| Defeito de fagócitos | - Contagem absoluta e morfologia de neutrófilos - Avaliação da capacidade oxidativa dos fagócitos: teste da dihidrorodamina (DHR), teste de redução do nitro blue tetrazolium (NBT) |
| Defeitos do complemento | - Complemento hemolítico total (CH50) - avaliação a função da via clássica do complemento. |

Fonte: Adaptado de Roxo-Júnior P, 2014 e Barreto IC, et al, 2021.

Após a realização dos exames iniciais e mantendo-se a suspeita de imunodeficiência, o paciente deve ser encaminhado para uma consulta com especialista, para que então seja realizado uma investigação imunológica avançada, receber acompanhamento regular e iniciar tratamento adequado.

10. TESTE DO PEZINHO

Em 26 de maio de 2021, foi sancionada, pelo Governo Federal, a Lei nº 14.154, com o objetivo de aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal, incluindo o rastreamento para imunodeficiências primárias. Este rastreamento é feito através da quantificação de TRECs (do inglês *T-cell Receptor Excision Circles*) e KRECs (do inglês *Kappa-deleting Recombination Excision Circles*), que são pedaços circulares de DNA gerados como subprodutos da formação dos receptores de antígeno das células T e B, respectivamente. Assim, por meio da quantificação destes é possível avaliar a quantidade de células T e B virgens do recém-nascido, sendo possível realizar a triagem neonatal para SCID e outras linfopenias, e para agamaglobulinemias.¹⁹

O diagnóstico precoce destes quadros é extremamente importante visto serem quadros graves. O tratamento curativo padrão-ouro para SCID no Brasil é o transplante de medula óssea. Já no caso das Agamaglobulinemias é realizada a reposição de imunoglobulinas. Se instituídos precocemente, possuem alta taxa de sucesso quando realizados nos primeiros meses

de vida da criança e quando ele não apresenta infecções ativas.¹⁹

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação e o manejo precoce dos EII é essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. Este protocolo busca padronizar as práticas de diagnóstico e encaminhamento, promovendo a conscientização entre os profissionais de saúde sobre as diversas manifestações clínicas dessas condições. Com o conhecimento dos sinais de alerta e diretrizes claras de encaminhamento, é possível reduzir casos subdiagnosticados e minimizar complicações graves.

Os avanços em tecnologias de sequenciamento genético e imunologia aumentaram a precisão na identificação e tratamento dos EII. Contudo, o sucesso dessas inovações depende diretamente da conscientização e capacitação em todos os níveis de atendimento, da atenção primária à terciária. Esse esforço colaborativo permitirá diagnósticos mais rápidos, intervenções mais eficazes e uma melhora significativa no percurso clínico dos pacientes.

Em resumo, este protocolo reforça a importância do diagnóstico precoce e da intervenção adequada, destacando também a necessidade contínua de educação e atualização dos profissionais de saúde nessa área. Com essas ações, esperamos contribuir para a detecção e tratamento oportunos dos EII, promovendo uma resposta imunológica funcional e uma vida mais saudável para os pacientes.

12. REFERÊNCIAS

1. Pazian NO, et al. Erros inatos de imunidade: tempo de diagnóstico e episódios infecciosos em pacientes ambulatoriais. Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 4, N° 1, 2020.
2. Tangye, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022 Jun 24;1-35.
3. Vilela MMS. Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspect it, you can detect it. Jornal de Pediatria. Volume 97, Supplement 1, March–April 2021, Pages S67-S74.
4. Roxo JP. Primary immunodeficiency disease: Relevant aspects for pneumologists. Journal Bras Pneumology (São Paulo). 2014;35(10):1008-17.
5. Abolhassani H, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16:717---32
6. Roxo-Júnior P. Quando suspeitar de imunodeficiência primária. Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria (Pronap) 2014; 17(4):15-30
7. Barreto IC, Barreto BA, Cavalcante EG, Condino Neto A. Immunological deficiencies: more frequent than they seem to be. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):49-58.
8. Segundo GR, Condino Neto A. Treatment of patients with immunodeficiency: Medication, gene therapy, and transplantation. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):17-23.
9. Quinn et al. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. Allergy, Asthma & Clinical Immunology (2022) 18:19.
10. Pinto-Mariz F. Failure of immunological competence: when to suspect? J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):34-8.

11. Goudouris ES. Immunodeficiencies: non-infectious manifestations. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):24-33.
12. Aranda CS, Guimarães RR, Gouveia-Pereira Pimentel M. Combined immunodeficiencies. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):39-48.
13. Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22:345-6.
14. ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Cellular and Molecular Immunology. 9. ed. [s.l.]: Elsevier, 2017. 608 p.
15. Bardou ML, Henriques MT, Grumach AS. Innate immunity errors associated with characteristic phenotypes. J Pediatr (Rio J.). 2021;97(S1):75-83.
16. Roxo-Júnior P. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1008-1017.
17. Kokron CM, Barros MT. Erros Inatos da Imunidade. In: Kalil Jorge. Alergia e Imunologia - Aplicação Clínica. 2 ed. Atheneu, 2021. p. 215-339.
18. Forte WCN, et AL. Deficiência do componente C5 do complemento associada a meningites meningocócicas. Braz J Allergy Immunol. – Vol. 3. N° 1, 2015.
19. Kanegae MPP, et al. Triagem neonatal de imunodeficiências graves combinadas por meio de TRECs e KRECs: segundo estudo piloto no Brasil. Rev Paul Pediatr. 2017;35(1):25-32.

13. HISTÓRICO DE ELABORAÇÃO/REVISÃO

| Versão | Data | Descrição da ação/atualização |
|--------|------------|------------------------------------------------|
| 1 | 26/12/2022 | Elaboração da 1ª versão do Protocolo (PRT) |
| 2 | 26/9/2025 | Revisão do documento e inserção em novo modelo |

14. RESPONSÁVEIS PELO DOCUMENTO

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Elaboração da versão atual (versão 2) – data: 7/8/2025 Mariana Castro Loureiro Borges e Curi, alergista e imunologista, docente do departamento de Pediatria da UFTM</p> <p>Análise – data: 7/8/2025 Giselle Vieira de Souza, chefe da Unidade da Criança e do Adolescente (UCA)</p> <p>Validação técnica – data: 18/8/2025 a 22/9/2025 Ivone Aparecida Vieira da Silva, chefe do Setor de Cuidados Especializados (STESP) Fernando de Freitas Neves, chefe da Divisão de Gestão do Cuidado (DGC) Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, chefe da Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente</p> <p>Aprovação – data: 1º/9/2025 Murilo Antonio Rocha, gerente de atenção à saúde substituto</p> <p>Registro, validação de forma e revisão – data: 26/9/2025 Ana Paula Corrêa Gomes, coordenadora da Comissão de Gestão da Qualidade Documental</p> |
| <p>Elaboração da versão 1 – data: 26/12/2022 Larissa Camargos Guedes, alergista e imunologista, pediatra do Pronto-Socorro Infantil Mariana Castro Loureiro Borges e Curi, alergista e imunologista, docente do departamento de Pediatria da UFTM</p> <p>Validação Valéria Cardoso Alves Cunali, chefe da UCA; Ivone Aparecida Vieira da Silva, chefe do STESP; Taciana Fernandes Araújo Ferreira, chefe da DGC substituta; Rodrigo Juliano Molina, médico do Setor de Gestão da Qualidade (STGQ) e Luciana Paiva Romualdo, chefe do STGQ</p> <p>Registro, análise e revisão Ana Paula Corrêa Gomes, chefe da Unidade de Planejamento, Gestão de Riscos e Controles Internos</p> <p>Aprovação Andreia Duarte de Resende, gerente de atenção à saúde</p> |