



IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

# UM GUIA PARA GASTROENTEROLOGISTAS



**ABREVIATURAS**

IDCV                    Imunodeficiência comum variável

GI                      Gastrointestinal

IPOPI                  Organização Internacional de Pacientes de Imunodeficiências Primárias

IDP                    Imunodeficiência primária

SCID                  Imunodeficiência combinada grave

IG                      Imunoglobulina G

Imunodeficiências primárias: um guia para gastroenterologistas (1ª edição).

© Organização Internacional de Pacientes de Imunodeficiências Primárias (IPOPI), 2019

Publicado por IPOPI: [www.ipopi.org](http://www.ipopi.org)

## INTRODUÇÃO

**Este folheto explica as manifestações complexas de doentes com imunodeficiências primárias (IDPs) que podem ser encaminhados para serviços de gastroenterologia devido a sintomas gastrointestinais (GI) não específicos. Os indicadores clínicos que podem levantar suspeitas de IDP são abordados, assim como a necessidade de criação de uma equipa multidisciplinar para cuidar destes doentes.**

As imunodeficiências primárias (IDPs) são doenças raras que ocorrem quando componentes do sistema imunitário não estão presentes ou não estão a funcionar normalmente, tornando o doente suscetível a infeções potencialmente fatais.

A manifestação da IDP costuma ser complexa, com indicadores clínicos sugestivos de múltiplos potenciais diagnósticos. Tais doentes podem ser encaminhados para um gastroenterologista com sintomas gastrointestinais específicos e inespecíficos, incluindo infeções gastrointestinais recorrentes e colite inflamatória. Os gastroenterologistas têm, portanto, a oportunidade de identificar doentes com IDPs, garantindo que eles recebem um diagnóstico e intervenção atempados para minimizar os efeitos crónicos das IDPs e iniciar profilaxias.

As secções seguintes abordam as complexas manifestações clínicas de doentes com IDPs e os indicadores clínicos que podem levantar suspeitas. Estratégias de gestão do tratamento, incluindo a construção de uma equipa multidisciplinar, também são exploradas.



## IDPS: UM DIAGNÓSTICO NÃO APENAS PEDIÁTRICO

Até ao momento, mais de 400 IDPs diferentes foram caracterizadas a nível genético, bioquímico e fenotípico, variando de muito raras (por exemplo, imunodeficiência combinada grave [SCID]) a relativamente comuns (por exemplo, défice seletivo de imunoglobulina A). Pensa-se que cerca de um terço das IDPs possua uma componente gastrointestinal (GI) que possa condicionar a sintomatologia de apresentação.<sup>1</sup>

As formas mais graves de IDPs são diagnosticadas durante a infância. No entanto, outras são frequentemente identificadas durante a idade adulta devido ao seu início tardio e porque foram mal ou não diagnosticadas. As IDPs podem ter manifestações muito diferentes, de relativamente ligeiras a potencialmente fatais. Algumas IDPs manifestam-se com o tempo e agravam à medida que surgem manifestações ou complicações tardias. Muitos doentes com IDPs permanecem sem diagnóstico por vários anos, durante os quais são frequentemente tratados com antibióticos.

Pessoas com IDPs são mais suscetíveis a infeções, alergias, autoimunidade, doenças malignas e complicações resultantes de infeções e inflamações. A natureza relativamente inespecífica das manifestações das IDPs pode levar a que sejam encaminhadas para avaliação pela gastroenterologia com uma série de sintomas crónicos.

## INDICADORES GASTROINTESTINAIS PARA IDP

As IDPs podem frequentemente imitar doenças GI e deve suspeitar-se de IDP, especialmente, em bebés ou crianças que apresentem doença GI atípica e que não respondam às terapêuticas convencionais.<sup>2</sup>

Os sintomas GI típicos em doentes com IDP incluem diarreia prolongada ou recorrente, úlceras orais, gengivas inflamadas, edemas, sangue nas fezes, dor abdominal, doença inflamatória intestinal, doença hepática e úlceras retais. A má progressão estatura-ponderal em bebés e a perda de peso em adolescentes e adultos jovens podem indicar uma IDP tratada inadequadamente e podem ser indicativos de uma componente gastrointestinal.

---

<sup>1</sup> Hartono S, et al. Gastrointestinal disorders associated with primary immunodeficiency diseases. Clin Rev Allergy Immunol 2018; Epub ahead of print

<sup>2</sup> Nazi N, Ladomenou F. Gastrointestinal manifestations of primary immune deficiencies in children. Int Rev Immunol 2018; 37: 111-8



A tabela abaixo destaca os principais sintomas gastrointestinais que poderiam alertar um gastroenterologista sobre uma possível manifestação de IDP.<sup>3</sup>

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS DE IDPS <sup>4</sup>	
Manifestação Gastrointestinal (GI)	Potencial IDP
Colite e hepatite (CMV), candidíase, diarreia crônica, GvHD. Os sintomas podem estar presentes desde o nascimento	Imunodeficiência combinada grave (SCID)
Diarreia, hepatoesplenomegália, enteropatia eosinofílica	Síndrome de Omenn
Hepatite (autoimune, tóxica), diarreia, colite e hepatite (CMV), candidíase	Deficiência de adenosina desaminase
Diarreia prolongada ( <i>Cryptosporidium</i> ), doença hepática progressiva, colangite esclerosante, colite e hepatite (CMV), candidíase	Deficiência de MHC-II (síndrome de linfócitos desencapados)
Úlceras orais, diarreia ( <i>Cryptosporidium</i> ), doença hepática progressiva, colangite esclerosante, má absorção	Síndrome de hiper IgM
Diarreia ( <i>Giardia lamblia</i> ), canal celíaco, hiperplasia linfóide nodular	Défice seletivo de IgA
Diarreia aguda e crônica, má absorção	Agamaglobulinemia ligada ao X
Diarreia ( <i>Giardia lamblia</i> ), hiperplasia nodular linfóide, embotamento das vilosidades, colite tipo DII, anemia perniciosa, doença hepática progressiva	Imunodeficiência comum variável (IDCV)
Colite, diarreia com sangue, enteropatia eosinofílica, linfoma, má absorção	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Periodontite, abscessos hepáticos, enteropatia eosinofílica	Síndrome de hiper-IgE

<sup>3</sup> Al-Muhen SZ. Gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immune deficiency diseases. Saudi J Gastroenterol 2010; 16: 66-74

<sup>4</sup> Al-Muhsen SZ. Gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immune deficiency diseases. Saudi J Gastroenterol 2010; 16: 66-74.

## MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS DE IDPS <sup>4</sup>

Manifestação Gastrointestinal (GI)	Potencial IDP
Candidíase esofágica	Candidíase mucocutânea crónica
Doença veno-oclusiva hepática, hepatoesplenomegália	Doença veno-oclusiva hepática com imunodeficiência
Enteropatia grave, diarreia crónica grave, má absorção e incapacidade de prosperar	Imunodeficiência, polendocrinopatia e enteropatia, ligada ao X (IPEX)
Colite granulomatosa	Síndrome de Hemansky-Pudlak
Insuficiência hepática fulminante pós-EBV, hepatoesplenomegália, linfoma	Síndrome linfoproliferativa ligada ao X (XLP)
Úlceras orais, dismotilidade esofágica, obstrução da saída gástrica, obstrução do intestino delgado, colite, fistula e abscessos perianais, hepatite, abscessos hepáticos	Doença granulomatosa crónica (CGD)
Onfalite, periodontite, úlceras perianais	Defeito na adesão de leucócitos
Insuficiência enzimática pancreática, diarreia, má absorção	Síndrome de Shwachmann-Diamond
Gastroenterite a <i>Salmonella</i> , abscessos no fígado e baço micobacteriano	Defeito no circuito IFN- $\gamma$ e IL-12 (MSMD)
Peritonite, dor abdominal	Síndrome de febre periódica
Doença de Crohn	Síndrome de Blau
Edema da parede intestinal, dor abdominal intensa	Angioedema hereditário

ADA, Deficiência de adenosina desaminase, CMV, citomegalovirus, EBV, virus Epstein Barr, GvHD, doença de enxerto vs hospedeiro, MHC, complexo major de histocompatibilidade, DII, doença inflamatória intestinal, MSMD, Susceptibilidade mendeliana a doenças causadas por micobactérias.

## ALCANÇAR UM DIAGNÓSTICO DE IDP

A investigação inicial, que pode ter sido realizada nos cuidados de saúde primários, deve incluir hemograma completo, incluindo leucócitos e contagem diferencial, IgA, IgM, IgG e IgE. Uma tomografia computadorizada deve ser solicitada em casos de infeções pulmonares recorrentes para avaliar lesões pulmonares. Devem procurar-se evidências de auto-imunidade.

As avaliações específicas do aparelho GI devem incluir exame físico para identificar úlceras orais ou anais, líquido ou dor abdominal, fígado e baço aumentados ou doridos. Devem ser solicitadas análises de sangue para verificação de possível hemorragia ou inflamação intestinal. Análises de fezes ou vídeo-endoscopia por cápsula devem igualmente ser realizadas para identificar inflamações e infeções; biópsias do fígado ou intestino; gastroscopia / colonoscopia para avaliar a mucosa. Pode ser necessário envolver especialidades adicionais para obter um diagnóstico, geralmente um imunologista, mas possivelmente também um especialista em doenças infecciosas ou um hematologista. Um passo fundamental é excluir neoplasia hematológica como um diagnóstico alternativo.



## COMO CUIDAR DE UM DOENTE COM IDP

Abaixo encontra-se um resumo das estratégias de tratamento mais comuns para doentes com sintomas gastrointestinais associados a IDP.

INFEÇÃO / PROBLEMA DE SAÚDE	TRATAMENTOS HABITUAIS
Infeções bacterianas	Como para doentes sem IDP, mas pode exigir ciclos antibióticos mais longos e monitorização cuidadosa de complicações
Infeção por <i>Giardia lamblia</i>	Metronidazol (pode exigir vários cursos em doentes com diferentes formas de IDPs) Corticoterapia; terapêutica prolongada não recomendada Outros imunomoduladores podem ser considerados, incluindo 6-MP ou AZA, em associação com antibiótico e aumento transitório das doses da reposição de Ig
Colite inflamatória	Corticóides, ácido 5-aminosalicílico, 6-MP e AZA ou agentes biológicos (como anti-TNF)
Doentes assintomáticos com défice de IgG e sintomas GI	Como para doentes sem IDP, mas monitorizar a progressão para IDCV
Diarreia crónica a enterovírus	Ig (incluindo intraventriculares) em altas doses foram tentadas em doentes com pan-hipogamaglobulinémia grave ou agamaglobulinémia (como a doença de Bruton)

6-MP, 6-mercaptopurina; AZA, azatioprina; IDCV, imunodeficiência comum variável; TNF, fator de necrose tumoral

Os doentes com IDP devem receber aconselhamento e apoio dietético, incluindo ajuste dietético (por exemplo, evicção de glúten) e aconselhamento dietético durante esquemas de antibióticos profiláticos. Tratamentos para regular o microbioma intestinal também podem estar indicados. Doentes com IDP são mais suscetíveis a doenças transmitidas por alimentos do que indivíduos sem IDP e devem receber conselhos sobre dietas pobres em agentes microbianos (alimentos de alto risco e como substituí-los).<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Lund BM, O'Brien SJ. A The occurrence and prevention of foodborne disease in vulnerable people. Foodborne Pathog Dis 2011; 8: 961-73

## CONSTRUINDO UMA EQUIPA MULTIDISCIPLINAR PARA DOENTES COM IDPS, OUTRAS COMORBILIDADES E DOENÇAS COMUNS

Doentes com IDPs podem apresentar problemas metabólicos (incluindo hipercolesterolemia e diabetes) que podem exigir o envolvimento de médicos especialistas adicionais. Uma complicação adicional é o risco associado ao tratamento com imunoglobulina endovenosa, ou seja, sobrecarga hídrica, que pode aumentar o risco de um doente com doença cardíaca congestiva - nesse caso, um cardiologista deve ser consultado - e anemia hemolítica, que requer pareceres de especialistas em cardiologia e hematologia.

Doentes com IDPs são mais vulneráveis ao desenvolvimento de neoplasias, especialmente gastrointestinais (em particular, neoplasia gástrica em doentes com IDCV) e linfoma. Poderá ser necessário incluir especialistas em oncologia como parte de uma equipa multidisciplinar. O encaminhamento para outras especialidades ou centros especializados no tratamento de doentes com IDPs pode ser apropriado quando disponível.



## IDPs: UM GUIA PARA GASTROENTEROLOGISTAS

- Acredita-se que cerca de um terço das IDPs possuam uma componente GI que possa condicionar a sintomatologia de apresentação e a patologia associada.
- Doentes com patologias complexas e inespecíficas podem ser encaminhados para avaliação especializada por gastroenterologistas, para os quais vários indicadores clínicos podem levantar suspeitas de IDPs.
- Os sintomas gastrointestinais típicos em doentes com IDP incluem diarreia prolongada ou recorrente, úlceras orais, gengivas inflamadas, edemas, sangue nas fezes, dor abdominal, doença inflamatória intestinal, doença hepática e úlceras retais.
- A má progressão estatura-ponderal nos bebés e a perda de peso nos adolescentes e adultos jovens pode indicar uma IDP tratada inadequadamente e pode ser indicativo de uma componente gastrointestinal.
- Manifestações gastrointestinais autoimunes e / ou inflamatórias podem ocorrer ao longo da vida de um doente.
- Doentes com IDPs podem precisar de cuidados de uma variedade de especialidades, dependendo dos seus sintomas individuais e dos sistemas de órgãos afetados.



## 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 69 países em todo o mundo, visite [www.ipopi.org](http://www.ipopi.org).

Esta tradução foi criada por uma entidade que não a IPOPI. Como tal, embora todos os esforços sejam feitos para garantir a precisão da tradução, a IPOPI não garante a precisão, confiabilidade ou pontualidade de qualquer informação traduzida e não será responsável por quaisquer perdas causadas pela confiança na precisão, confiabilidade ou pontualidade de tais informações.



Apoiado por uma bolsa educacional da Takeda.