

## Critérios Clínicos de Imunodeficiência Primária (IDP)

Olga Akiko Takano

### SINAIS DE ALERTA PARA IDP NA CRIANÇA

- 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 autoimune
- 8 Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria
- 9 Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência
- 10 História familiar de imunodeficiência

Fonte: Adaptação da Fundação Jeffrey Modell e da Cruz Vermelha Americana; <http://www.imunopediatria.org.br/>

### SINAIS DE ALERTA PARA IDP NO 1º ANO DE VIDA

- 1 Infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves
- 2 Reação adversa a vacinas de germe vivo, em especial BCG
- 3 Diabetes mellitus persistente ou outra doença autoimune e/ou inflamatória
- 4 Quadro sepse-símile, febril, sem identificação de agente infeccioso
- 5 Lesões cutâneas extensas
- 6 Diarréia persistente
- 7 Cardiopatia congênita (em especial, anomalias dos vasos da base)
- 8 Atraso na queda do coto umbilical (>30 dias)
- 9 História familiar de imunodeficiência ou de óbitos precoces por infecção
- 10 Linfocitopenia (<2.500 células/mm<sup>3</sup>), ou outra citopenia, ou leucocitose sem infecção, persistentes
- 11 Hipocalcemia com ou sem convulsão
- 12 Ausência de imagem tímica ao raio-x de tórax

Fonte: 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; <http://cobid.com.br/imunodeficiencia-primaria/informao-geral>

### SINAIS DE ALERTA PARA IDP NO ADULTO

- 1 Duas ou mais novas Otites no período de 1 ano
- 2 Duas ou mais novas Sinusites no período de 1 ano na ausência de alergia
- 3 Uma pneumonia por ano por mais que 1 ano
- 4 Diarréia crônica com perda de peso
- 5 Infecções virais de repetição (resfriados, herpes, verrugas, condiloma)
- 6 Uso de antibiótico intravenoso de repetição para tratar infecção
- 7 Abscessos profundos de repetição na pele ou órgãos internos
- 8 Monilíase persistente ou infecção fúngica na pele ou qualquer lugar
- 9 Infecção por Micobactéria *tuberculosis* ou atípica
- 10 História familiar de imunodeficiência

Fonte: Adaptação da Fundação Jeffrey Modell; <http://www.imunopediatria.org.br/>

**CONDUTA**

1 Anamnese e Exame Físico detalhado

2 Heredograma

**3 EXAMES INICIAIS**

- Hemograma com plaquetas
- VHS
- Reticulócitos
- Imunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgE
- Complemento: C3, C4, CH50
- Subpopulação de linfócitos: CD3, CD4, CD8, CD19, CD56
- Avaliação qualitativa da resposta através de anticorpos anti-antígenos vacinais que já tenha recebido
- PPD
- Sorologia anti-HIV
- Grupo sanguíneo + Rh
- Isohemaglutinina anti-A e anti-B (em >1ano de idade)
- Eletroforese de proteínas
- EPF – 3 amostras
- RX tórax PA + perfil – visualização do timo
- RX seios da face e cavum
- Outros de acordo com a suspeita clínica (Quadro 1) e avaliação do especialista

**Quadro 1 - Critérios Clínicos para Diagnóstico de Imunodeficiência Primária (IDP).**

Material traduzido e adaptado por Olga Akiko Takano: "Diagnosis criteria" do "European Society for Immunodeficiencies". Disponível em: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>. Acesso em 7 out 2015.

| <b>Doença</b>  | <b>Critérios clínicos para o diagnóstico provável<br/>(= diagnóstico clínico)</b>   |
|--|---|
| <b>1<br/>Agamaglobulinemia</b>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 2% células B circulantes (CD19 e CD20), preferencialmente em duas determinações separadas</li> <li>• E número de células T normais (CD3, CD4 e CD8)</li> </ul> <b>E</b> IgG sérica abaixo de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 200 mg/dl em crianças com idade &lt; 12 meses</li> <li>- 500 mg/dl em crianças com idade &gt; 12 meses</li> </ul> <b>OU</b> níveis de IgG normal com IgA e IgM abaixo de 2DP<br><b>E</b> início de infecções de repetição antes 5 anos de idade<br><b>OU</b> história familiar materna positiva de agamaglobulinemia |
| <b>2<br/>Síndrome de asplenia<br/>(Síndrome Ivemark)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asplenia ou hiposplenia</b></li> </ul> <b>E</b> documentação de corpos de Howell-Jolly em esfregaços de sangue<br><b>E</b> achados radiológicos que comprovem asplenia (US, TC, cintilografia)<br><b>E</b> defeitos de heterotaxia (dextrocardia, situs inversus, outros ...) ou outros defeitos cardíacos e de grandes vasos   |
| <b>3<br/>Ataxia telangiectasia<br/>(ATM)</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ataxia</b></li> </ul> <b>E pelo menos dois critérios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Telangiectasia oculocutânea</li> <li>• Alfafetoproteína elevada (10 vezes o limite superior da normalidade)</li> <li>• Cariótipo de linfócitos A-T (translocação 7;14)</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="564 188 1166 224">• Hipoplasia cerebelar na ressonância magnética</li></ul> |
|--|--|

| Doença   | Critérios clínicos para o diagnóstico provável (= diagnóstico clínico)  |
|--|---|
| <p><b>4</b><br/>Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS)</p>   | <p><b>Pelo menos um critério:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esplenomegalia</li> <li>• Linfadenopatia (&gt;3 linfonodos, &gt;3 meses, não-infecciosa, não-maligna)</li> <li>• Citopenia autoimune (&gt;/= 2 linhagens)</li> <li>• História de linfoma</li> <li>• História familiar de membro afetado</li> </ul> <p><b>E pelo menos um critério:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCR<math>\alpha\beta</math>+CD3+CD4-CD8- de células T CD3+ &gt;6%</li> <li>• Biomarcadores elevados (pelo menos 2 dos seguintes): <ul style="list-style-type: none"> <li>– sFASL &gt; 200pg/ml</li> <li>– Vitamina B12 &gt; 1.500ng/L</li> <li>– IL-10 &gt; 20pg/ml</li> <li>– apoptose FAS mediada deficiente</li> </ul> </li> </ul>  |
| <p><b>5</b><br/>Defeitos no processo de recombinação somática (CSR) e Síndromes de Hiper-IgM (SHIGM)</p> | <p><b>Pelo menos um critério:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Susceptibilidade aumentada às infecções (de repetição e/ou oportunista, incluindo <i>Cryptosporidium</i>)</li> <li>• Imunodesregulação (autoimunidade, linfoproliferação, colangite esclerosante)</li> <li>• Citopenia (neutropenia ou autoimune)</li> <li>• Malignidade (linfoma)</li> <li>• História familiar de membro afetado</li> </ul> <p><b>E</b> diminuição acentuada de IgG (medida pelo menos 2 vezes)</p> <p><b>E</b> IgM normal ou aumentada (medida pelo menos 2 vezes)</p> <p><b>E</b> ausência de causas secundárias de hipogamaglobulinemia (Quadro 2)</p> <p><b>E</b> nenhuma evidência de deficiência profunda de célula T, definido como 2/3 dos seguintes valores (m=meses, a=anos de vida):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4/mm<sup>3</sup>: 0-6m &lt;1000, 6m-1a &lt;800, 1-2a &lt;500, 2-6a &lt;300, 6-12a &lt;250, &gt;12a &lt;200</li> <li>• % CD4 naive: 0-2a &lt;30%, 2-6a &lt;25%, 6-16a &lt;20%, &gt;16a 10%</li> <li>• ausência de proliferação de célula T</li> </ul> <p><b>E</b> nenhuma evidência de Ataxia telangiectasia (manchas café com leite, ataxia, telangiectasia, aumento de alfa-fetoproteína-AFP)</p> |
| <p><b>6</b><br/>Síndrome de Chédiak-Higashi (SCH)</p>  | <p><b>Pelo menos um critério:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecções bacterianas de repetição</li> <li>• Episódio de linfocitose hemofagocítica (LHH)</li> <li>• Neutropenia</li> <li>• Diminuição da degranulação/citotoxicidade de linfócitos</li> <li>• História familiar de membro afetado</li> </ul> <p><b>E um dos abaixo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormalidade típicas do cabelo (prateado, acinzentado)</li> <li>• Presença de grânulos intracitoplasmáticos gigantes típicos em esfregaços de sangue periférico ou de medula óssea</li> </ul>   |
| <p><b>7</b><br/>Doença granulomatosa crônica (DGC)</p>   | <p><b>Pelo menos um critério:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecção invasiva devido bactérias e/ou fungos (abscessos, osteomielite, linfadenite)</li> <li>• Pneumonia de repetição</li> <li>• Linfadenopatia e/ou hepatomegalia e/ou esplenomegalia</li> <li>• Obstrução/granulomas difusos (gastrointestinal ou trato urogenital)</li> <li>• Manifestações inflamatórias crônicas (colite, abscesso hepático e formação de fístula)</li> <li>• Déficit de crescimento</li> <li>• História familiar de membro afetado</li> </ul> <p><b>E</b> ausência/diminuição significativa do <i>burst</i> oxidativo (NBT ou DHR, medido pelo menos 2 vezes)</p>  |

| Doença   | Critérios clínicos para o diagnóstico provável<br>(= diagnóstico clínico)   |
|--|---|
| <p><b>8</b><br/><b>Imunodeficiência Combinada (IC)</b></p>       | <p><b>Pelo menos um dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelo menos uma infecção grave (requerendo hospitalização)</li> <li>• Uma manifestação de desregulação imune (auto-imunidade, ibd, eczema grave, linfoproliferação, granuloma)</li> <li>• Malignidade</li> <li>• Membro da família afetado</li> </ul> <p><b>E</b> preenchimento de 2 de 4 critérios de células T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redução de células T CD3 ou CD4 ou CD8 (usando valores de referência para idade)</li> <li>• redução de células T virgens (naive) CD4 e/ou CD8</li> <li>• Aumento de células T <math>\gamma / \delta</math></li> <li>• Reduzida proliferação induzida por estimulação por mitógeno ou TCR</li> </ul> <p><b>E</b> afastado o diagnóstico de HIV</p> <p><b>E</b> exclusão do diagnóstico clínico associado com IDC (por exemplo, doenças sindrômicas bem definidas, DKC, AT, CHH)</p>  |
| <p><b>9</b><br/><b>Imunodeficiência Comum Variável (ICV)</b></p> | <p><b>Pelo menos um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Susceptibilidade aumentada às infecções</li> <li>• Manifestações autoimune</li> <li>• Doença granulomatosa</li> <li>• Linfoproliferação policlonal inexplicada</li> <li>• História familiar de membro afetado com deficiência de anticorpos</li> </ul> <p><b>E</b> diminuição acentuada de IgG e diminuição acentuada de IgA com ou sem níveis baixos de IgM (medida pelo menos 2 vezes; &lt;2DP dos níveis normais para idade);</p> <p><b>E</b> pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• má resposta humoral às vacinas (e/ou ausência de isohemaglutininas); i.e. ausência de níveis protetores apesar da vacinação</li> <li>• Células B de memória reduzidas (&lt;70% do valor normal para idade)</li> </ul> <p><b>E</b> exclusão de causas secundárias de hipogamaglobulinemia (Quadro 2)</p> <p><b>E</b> diagnóstico é feito após 4º ano de vida (mas os sintomas podem estar presente antes)</p> <p><b>E</b> nenhuma evidência de deficiência severa de células T, definido como 2 dos seguintes critérios (a=anos de vida):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4 /microlitro: 2-6a &lt;300, 6-12a &lt;250, &gt;12a &lt;200</li> <li>• % CD4 naive: 2-6a &lt;25%, 6-16a &lt;20%, &gt;16a &lt;10%</li> <li>• ausência de proliferação de células T</li> </ul> |
| <p><b>10</b><br/><b>Neutropenia congênita</b></p>                | <p><b>Neutropenia &lt; 500 / mm<sup>3</sup></b> medido pelo menos em 3 ocasiões<br/><b>OU Neutropenia &lt; 1.000 / mm<sup>3</sup></b> medido pelo menos em 3 ocasiões com pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecções invasivas devido bactéria e/ou fungo</li> <li>• Pneumonia de repetição</li> <li>• Lesões ou ulcerações aftosas mucosa oral e/ou genital</li> <li>• Onfalite</li> <li>• História familiar de membro afetado</li> </ul> <p><b>E</b> ausência de causas secundárias de neutropenia</p>   |
| <p><b>11</b><br/><b>Neutropenia cíclica</b></p>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Contagens cíclicas flutuantes de neutrófilos (cada 18-26 dias)</b></li> </ul> <p>Durante os episódios neutropênicos, sintomas são <b>pelo menos um dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suscetibilidade aumentada às infecções</li> <li>• Aftas orais</li> <li>• Episódios de dores abdominais</li> </ul>  |

| Doença  | Critérios clínicos para o diagnóstico provável<br>(= diagnóstico clínico)  |
|---|--|
| <p><b>12</b><br/>Deficiência de IgG específica<br/>(<i>Specific antibody deficiency - SPAD</i>)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infecções (de repetição ou bacteriana grave)</b></li> </ul> <p><b>E</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Níveis normais de IgG sérico/plasmático, IgA, IgM e subclasses de IgG</li> </ul> <p><b>E</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração profunda da resposta de anticorpos para <i>S. pneumoniae</i> (ou outra vacina polissacarídica), quer após a infecção invasiva documentadas ou após a imunização.</li> </ul> <p><b>E</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exclusão de defeitos de célula T</li> </ul>  |
| <p><b>13</b><br/>Síndrome DiGeorge</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Microdeleção documentada 22q11 ou 10p</b></li> </ul> <p><b>E</b> sinais de imunodeficiência (p.ex. infecções e/ou imunodesregulação)</p>   |
| <p><b>14</b><br/>Disqueratose congênita</p>   | <p><b>Pelo menos dois dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormalidades de pigmentação da pele</li> <li>• Distrofia de unhas</li> <li>• Leucoplasia de mucosa</li> <li>• Insuficiência de medula óssea</li> </ul> <p><b>E</b> telômeros muito curtos</p>   |
| <p><b>15</b><br/>Síndrome de linfohistiocitose hemofagocítica familiar (SLHHF)</p>                  | <p><b>Pelo menos um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelo menos 1 episódio de HLH (pelo menos 5/8 critérios definidos pelo Sociedade de Histiocitose)</li> <li>• História familiar de membro afetado</li> </ul> <p><b>E pelo menos um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doença recorrente (&gt;4 semanas após o início de tratamento para o primeiro episódio)</li> <li>• doença persistente (remissão completa não pode ser alcançada)</li> <li>• albinismo parcial</li> <li>• ausência ou diminuição significativa da expressão da Perforina na citometria de fluxo</li> <li>• pelo menos um ensaio com ausência de degranulação (NK ou LT citotóxico) ou dois ensaios com degranulação diminuída</li> <li>• pelo menos 2 ensaios com ausência de citotoxicidade de células NK</li> </ul> |
| <p><b>16</b><br/>Deficiência de FOXP3 (IPEX)</p>  | <p><b>Pelo menos um</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enteropatia grave e protraída com atrofia das vilosidades em um bebê do sexo masculino</li> <li>• endocrinopatias grave, frequentemente múltiplas</li> </ul> <p><b>E</b></p> <p>Exclusão de hipogamaglobulinemia</p> <p><b>E pelo menos um dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• baixa ou ausente expressão Foxp3 de CD4+ CD25+ por citometria de fluxo</li> <li>• Nenhum defeito evidente de defeitos de células T (proliferações são normais)</li> <li>• Níveis elevados de IgA e IgE</li> <li>• Expressão normal de CD25</li> </ul>  |

| <b>Doença</b>  | <b>Critérios clínicos para o diagnóstico provável<br/>(= diagnóstico clínico)</b>  |
|--|--|
| <b>17</b><br><b>Glicogenose tipo 1b (GS1b)</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infecções recorrentes</b></li> <li><b>E</b> intolerância ao jejum</li> <li><b>E</b> crises de hipoglicemia</li> <li><b>E</b> hiperlactacidemia</li> <li><b>E</b> acúmulo de glicogênio no fígado</li> <li><b>E</b> colite mimetizando a doença de Crohn</li> <li><b>E um de:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alterações da função dos neutrófilos</li> <li>• neutropenia</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>18</b><br><b>Síndrome Griscelli tipo 2</b>        | <p><b>Pelo menos um dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• episódio de linfocitose hemofagocítica (HLH)</li> <li>• reduzida degranulação / citotoxicidade de linfócitos</li> <li>• membro da família afetado</li> </ul> <p><b>E</b><br/>Anormalidades típicas do eixo do cabelo</p> <p><b>E</b><br/>Ausência de grânulos gigantes em esfregaço de sangue periférico</p>   |
| <b>19</b><br><b>Deficiência HLA classe II (MHC2)</b> | <p><b>Um dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecções recorrentes e / ou oportunistas</li> <li>• Autoimunidade</li> </ul> <p><b>E um dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipogamaglobulinemia</li> <li>• Linfopenia</li> <li>• Baixa contagem de T-CD4+</li> <li>• ausência de produção de anticorpos em resposta aos antígenos ou ausência de proliferação de células T em resposta aos antígenos</li> </ul> <p><b>E</b> reduzida ou ausente expressão de HLA DR na superfície de células B e/ou monócitos</p> |
| <b>20</b><br><b>Síndrome Hoyeraal-Hreidarsson</b>    | <p><b>Pelo menos, quatro dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcefalia e/ou comprometimento neurocognitivo</li> <li>• Hipoplasia cerebelar</li> <li>• Falência da medula óssea</li> <li>• Imunodeficiência incluindo linfopenia de células</li> <li>• Enteropatia grave</li> <li>• Insuficiência do crescimento</li> </ul> <p>Isso pode ser comprovado através da realização de análise comprimento dos telômeros (geralmente muito curto)</p>  |
| <b>21</b><br><b>Síndrome de Hiper IgE (SHIE)</b>     | <p>* <b>IgE &gt; 10 vezes o valor normal para idade</b></p> <p><b>E</b><br/>susceptibilidade patológica a doenças infecciosas</p> <p><b>E</b><br/>nenhuma evidência de deficiência de células T (contagens baixas de células T, contagens baixas de células T naive, proliferação reduzida)</p> <p><b>E</b><br/>nenhuma evidência de deficiência de células B (contagens baixas de células B, hipogamaglobulinemia)</p>  |

| <b>Doença</b>  | <b>Critérios clínicos para o diagnóstico provável<br/>(= diagnóstico clínico)</b>  |
|--|--|
| <b>22</b><br><b>Deficiência de IgA com</b><br><b>deficiência de</b><br><b>subclasse de IgG</b> | <b>Infecções (recorrente ou bacteriana grave)</b><br><b>E</b> Nível de IgA indetectável soro / plasma (com níveis de IgG e IgM normais / um pouco baixa)<br><b>E</b> Os baixos níveis em uma ou mais subclasses de IgG (documentado duas vezes)<br><b>E</b> Resposta normal anticorpos IgG para algumas vacinas<br><b>E</b> Exclusão de defeito das células T  |
| <b>23</b><br><b>Doença IPEX-like</b>   | <b>Pelo menos um critério:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• enteropatia grave e prolongada com atrofia das vilosidades em bebê do sexo masculino</li> <li>• endocrinopatia grave, frequentemente múltipla</li> </ul> <b>E</b> exclusão de hipogamaglobulinemia<br><b>E pelo menos um dos seguintes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expressão normal de Foxp3 por células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> em citometria de fluxo</li> <li>• Nenhum defeito evidente de células T (proliferações são normais)</li> <li>• Níveis elevados de IgA e IgE</li> </ul> |
| <b>24</b><br><b>Deficiência isolada de</b><br><b>subclasse de IgG</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infecções (recorrente ou bacteriana grave)</b></li> </ul> <b>E</b> Níveis normais de IgG, IgA e IgM (no soro/plasma)<br><b>E</b> Baixos níveis em uma ou mais subclasses de IgG (documentado duas vezes)<br><b>E</b> Resposta normal de anticorpo IgG para algumas vacinas<br><b>E</b> Exclusão de defeito das células T   |
| <b>25</b><br><b>Asplenia congênita</b><br><b>isolada</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asplenia ou hiposplenia</b></li> </ul> <b>E</b> presença de corpos de Howell-Jolly em esfregaço de sangue<br><b>E</b> achados radiológicos que comprovem asplenia (US, TC, cintilografia)<br><b>E</b> exclusão de qualquer defeito de desenvolvimento, tais como heterotaxia (dextrocardia, situs inversus, outros ...) ou outros defeitos do coração e grandes vasos  |
| <b>26</b><br><b>Deficiência seletiva de</b><br><b>IgM</b>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infecções</b> (tanto invasivas ou recorrentes, geralmente bacteriana)</li> </ul> <b>E</b> baixo nível sérico/plasma de IgM (com níveis plasmáticos normais de IgG e subclasses de IgG e IgA)<br><b>E</b> resposta normal de anticorpo IgG a todas as vacinas<br><b>E</b> exclusão de defeito das células T   |

| Doença   | Critérios clínicos para o diagnóstico provável<br>(= diagnóstico clínico)   |
|--|---|
| <p><b>27</b><br/><b>Síndrome de Omenn</b></p>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eritrodermia descamativa no primeiro ano de vida</b></li> </ul> <p><b>E</b> um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• linfoproliferação</li> <li>• crescimento inadequado</li> <li>• diarreia crônica</li> <li>• pneumonia de repetição</li> </ul> <p><b>E</b> eosinofilia ou IgE aumentado<br/> <b>E</b> deficiência de células T (células naive baixas, proliferação diminuída, oligoclonalidade)<br/> <b>E</b> enxerto materno ausente<br/> <b>E</b> afastado o diagnóstico de HIV</p>  |
| <p><b>28</b><br/><b>Doença de Schimke</b></p>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Defeitos predominantemente de células T</b> (contagens baixas de células T, baixa proliferação de célula T)</li> </ul> <p><b>E</b> displasia óssea (geralmente metafisária)<br/> <b>E</b> disfunção renal</p>   |
| <p><b>29</b><br/><b>Deficiência seletiva de IgA</b></p>                        | <p><b>Pelo menos um critério:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• susceptibilidade aumentada à infecção</li> <li>• manifestações autoimunes</li> <li>• história familiar de membro afetado</li> </ul> <p><b>E</b> diagnóstico após 4º ano de vida<br/> <b>E</b> IgA sérica indetectável (por nefelometria &lt; 7 mg/dL) mas IgG e IgM sérica normal (medida pelo menos 2 vezes)<br/> <b>E</b> exclusão de causas secundárias de hipogamaglobulinemia (Quadro 2)<br/> <b>E</b> resposta normal à vacinação (anticorpos IgG)</p>   |
| <p><b>30</b><br/><b>Imunodeficiência severa combinada (SCID)</b></p>           | <p><b>Pelo menos um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infecção invasiva bacteriana, viral ou fúngica/ infecção oportunista</li> <li>• diarreia persistente e crescimento inadequado</li> <li>• história familiar de membro afetado</li> </ul> <p><b>E</b> manifestação no primeiro ano de vida<br/> <b>E</b> exclusão de HIV<br/> <b>E</b> preenchimento de 2 de 4 critérios de células T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• células T CD3 ou CD4 ou CD8 baixos ou ausentes</li> <li>• células T <i>naive</i> diminuídas CD4 e/ou CD8</li> <li>• células T <math>\gamma/\delta</math> (gama/delta) aumentadas</li> <li>• proliferação a mitógeno ou estímulo de TCR reduzida ou ausente</li> </ul> |
| <p><b>31</b><br/><b>Timoma com imunodeficiência</b></p>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Presença de timoma</b></li> </ul> <p><b>E</b> IgG sérica diminuída (&lt; 2DP abaixo do valor de referência para idade)</p>  |
| <p><b>32</b><br/><b>Hipogamaglobulinemia transitória da infância (HTI)</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IgG abaixo do valor de referência para idade encontrada nos primeiros 3 anos de vida</b> (medida pelo menos 2 vezes)</li> </ul> <p><b>E</b> ausência de causas secundárias de hipogamaglobulinemia (Quadro 2)<br/> <b>E</b> resolução espontânea aproximadamente após o 4º ano de vida</p> <p><b>Obs.:</b> os pacientes serão inicialmente registrados como "<b>Deficiências de anticorpos não classificadas</b>" e mudado para <b>HTI</b>, se houver resolução espontânea antes de completar 4 anos.</p>   |

| Doença   | Critérios clínicos para o diagnóstico provável<br>(= diagnóstico clínico)  |
|--|--|
| <b>33</b><br><b>Síndrome de Wiskott-Aldrich (XLT/WAS)</b>              | <b>Pelo menos um critério:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eczema</li> <li>• Infecções de repetição: bacteriana ou viral</li> <li>• Doenças autoimune (incluindo vasculites)</li> <li>• Malignidades</li> <li>• Expressão de WASP reduzida em amostras de sangue fresco</li> <li>• Resposta anormal de anticorpos para antígenos polissacárides e/ou isohemaglutininas baixas</li> <li>• História familiar materna positiva de XLT/WAS</li> </ul> <b>E</b> paciente do sexo masculino com trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> )<br>(medida pelo menos 2 vezes)<br><b>E</b> plaquetas pequenas (volume plaquetário < 7,5 fl)  |
| <b>34</b><br><b>Deficiências de anticorpos não classificadas</b>       | <b>Pelo menos um critério:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecções de repetição ou infecções bacterianas graves</li> <li>• manifestações autoimunes (especialmente citopenias)</li> <li>• linfoproliferação policlonal</li> <li>• membro familiar afetado</li> </ul> <b>E pelo menos um critério dos seguintes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diminuição acentuada dos níveis de pelo menos um de IgG total, IgG1, IgG2, IgG3, IgA ou IgM</li> <li>• falha na resposta aos antígenos vacinais</li> </ul> <b>E</b> exclusão de causas secundárias de hipogamaglobulinemia (Quadro 2: infecção, perda protéica, medicação, doenças malignas)<br><b>E</b> ausência de sinais clínicos de doença de células T<br><b>E</b> não se enquadra em nenhum dos critérios diagnósticos (excluindo imunodeficiências não classificadas)   |
| <b>35</b><br><b>Distúrbios de fagócitos não classificados</b>          | <b>Pelo menos um dos seguintes critérios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infecção invasiva por bactérias e / ou fungos</li> <li>• pneumonia grave recorrente</li> <li>• lesões aftosas ou ulcerações bucais e /ou genitais</li> <li>• onfalite</li> <li>• manifestações inflamatórias crônicas (por exemplo, colite, formação de fístula)</li> <li>• membro da família afetado</li> <li>• BCGíte ou BCGose</li> </ul> <b>E</b> <i>burst</i> respiratório normal a subnormal (NBT ou DHR, avaliado pelo menos duas vezes)   |
| <b>36</b><br><b>Distúrbios da desregulação imune não classificados</b> | <b>Pelo menos um dos seguintes critérios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• manifestações autoimunes</li> <li>• linfoproliferação</li> <li>• eczema grave</li> <li>• doença inflamatória intestinal</li> <li>• granuloma</li> <li>• vasculite</li> <li>• doença HLH-<i>like</i></li> </ul> <b>E</b> pelo menos um achado anormal numérico ou funcional na investigação imunológica<br><b>E</b> nenhuma evidência de deficiência profunda de células T, definido como 2 dos seguintes (m=meses de vida; a=anos de vida): <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4 número/microlitro: 0-6m &lt;1000, 6m-1a &lt;800, 1-2a &lt;500, 2-6a &lt;300, 6-12a &lt;250, &gt;12a &lt;200</li> <li>• % CD4 <i>naive</i>: 0-2a &lt;30%, 2-6a &lt;25%, 6-16a &lt;20%, &gt;16a 10%</li> <li>• ausência de linfoproliferação de células T</li> </ul> <b>E</b> nenhuma evidência de deficiência de células B (contagens baixas de células B), hipogamaglobulinemia) |

| Doença  | Critérios clínicos para o diagnóstico provável<br>(= diagnóstico clínico)   |
|---|---|
| <b>37</b><br><b>Defeitos da imunidade inata não classificados</b>   | <p><b>Pelo menos um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• início da doença antes de 5 anos de idade</li> <li>• infecções bacterianas piogênicas</li> <li>• infecções não usuais e/ou evolução clínica atípica</li> </ul> <p><b>E</b> achado imunológico anormal dominante refere-se ao sistema da imunidade inata (excluindo defeitos de número ou função de fagócitos), p.ex. imunidade TLR e IL-1R NF-kB-dependente.</p> <p><b>E</b> baço funcional (sem corpos de Howell-Jolly em esfregaços de sangue)</p>  |
| <b>38</b><br><b>Defeitos de complementos não classificados</b>      | <p><b>Pelo menos um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• um episódio de bacteriemia, meningite ou infecção sistêmica por <i>Neisseria</i></li> <li>• infecções respiratórias de repetição</li> </ul> <p><b>E</b> defeito persistente de CH50 ou AP50 (em 3 determinações em 6 meses)</p> <p><b>E</b> nenhuma evidência de outros defeitos imunológicos convencionais</p>   |
| <b>39</b><br><b>Doenças autoinflamatórias não classificadas</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Febre recorrente</b> (temperatura &gt;38°C) ocorrido pelo menos em 6 ocasiões.</li> </ul> <p><b>E</b> exclusão de outros transtornos conhecidos infecciosos/inflamatórias auto-imunes</p> <p><b>E</b> evidência documentada de aumento de marcadores inflamatórios (VHS/PCR)</p> <p><b>E</b> idade de início inferior a 40 anos</p> <p><b>E</b> sintomas sistêmicos predominantemente, mas não exclusivo.</p>   |
| <b>40</b><br><b>Imunodeficiências sindrômicas não classificadas</b> | <p><b>Pelo menos um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• características dismórficas, como baixa estatura, anormalidades faciais, microcefalia, anormalidades esqueléticas</li> <li>• outras manifestações como albinismo, anomalias de cabelo ou dente, defeitos cardíacos ou renais, alterações auditivas, atraso primário do desenvolvimento neurológico, convulsões</li> </ul> <p><b>E</b> pelo menos um achado anormal numérico ou funcional na investigação imunológica</p> <p><b>E</b> exclusão de causas secundárias de anormalidades imunológicas (infecção, malignidade)</p>   |
| <b>41</b><br><b>Imunodeficiências não classificadas</b>             | <p><b>Pelo menos um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelo menos uma infecção grave</li> <li>• Evolução anormal ou infecções de menor gravidade frequentes</li> <li>• Pelo menos uma manifestação de desregulação imune</li> <li>• Déficit de crescimento</li> <li>• Membro familiar afetado</li> </ul> <p><b>E</b> pelo menos um achado anormal numérico ou funcional na investigação imunológica</p> <p><b>E</b> exclusão de causas secundárias de anormalidades imunológicas (infecção, perda proteica, medicação, malignidade)</p> <p><b>E</b> não se enquadra em outro critério diagnóstico (incluindo Imunodeficiências sindrômicas não classificadas")</p> |

## Quadro 2 – Diagnóstico diferencial de hipogamaglobulinemia.

Disponível em: <http://esid.org/content/download/197/907/file/Differential%20Diagnos.doc>. Acesso em em 7 out 2015.

| <b>Diagnóstico diferencial de Hipogamaglobulinemia</b>  |
|---|
| <p><b>Induzida por drogas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agentes antimaláricos</li> <li>• Captopril</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Glicocorticóides</li> <li>• Fenclofenac</li> <li>• Sais de ouro</li> <li>• Penicilamina</li> <li>• Fenitoína</li> <li>• Sulfasalazina</li> </ul>  |
| <p><b>Doenças Genéticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia telangiectasia</li> <li>• Formas autossômicas de SCID</li> <li>• Hiper IgM</li> <li>• Deficiência de transcobalamina ii e hipogamaglobulinemia</li> <li>• Agamaglobulinemia ligada ao X</li> <li>• Doença linfoproliferativa ligada ao X (associado ao EBV)</li> <li>• Formas de scid ligado ao X</li> <li>• Alguns transtornos metabólicos</li> <li>• Anomalias cromossômicas</li> <li>• Síndrome da deleção do cromossomo 18q-</li> <li>• Monossomia 22</li> <li>• Trissomia 8</li> <li>• Trissomia 21</li> </ul> |
| <p><b>Doenças infecciosas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV</li> <li>• Rubéola congênita</li> <li>• Infecção congênita com CMV</li> <li>• Infecção congênita com <i>T. gondii</i></li> <li>• Vírus de Epstein-Barr</li> </ul>  |
| <p><b>Malignidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignidade: leucemia linfocítica crônica</li> <li>• Imunodeficiência com timoma</li> <li>• Linfoma não Hodgkin</li> <li>• Doença maligna de células B</li> </ul>  |
| <p><b>Distúrbios sistêmicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunodeficiência causada por hipercatabolismo de imunoglobulina</li> <li>• Imunodeficiência causada por perda excessiva de imunoglobulinas (nefrose, queimaduras graves, linfangiectasias, diarreia grave)</li> </ul>  |