

# Manifestações Neurológicas nas Imunodeficiências Primárias

## Neurological Manifestations in Primary Immunodeficiencies

Marisa Inácio Oliveira<sup>1</sup>, Ana Isabel Cordeiro<sup>2</sup>, Marta Conde<sup>3</sup>, Rita Lopes Silva<sup>4</sup>, Conceição Neves<sup>2</sup>, João Farela Neves<sup>2,5,6</sup>

1. Área de Pediatria Médica, Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

2. Unidade de Imunodeficiências Primárias, Área de Pediatria Médica, Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

3. Unidade de Reumatologia Pediatria, Área de Pediatria Médica, Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

4. Serviço de Neurologia Pediátrica, Área de Pediatria Médica, Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

5. Unidade de Infeciologia, Área de Pediatria Médica, Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

6. Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), Nova Medical School / Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:257-68

## Resumo

As imunodeficiências primárias são um grupo heterogéneo de doenças individualmente raras. A sua associação a manifestações neurológicas não é rara, sendo os mecanismos fisiopatológicos implicados distintos consoante a patologia em causa. As manifestações neurológicas podem ser a característica predominante da doença ou estar presentes de forma ligeira e/ou inconstante. O correto reconhecimento desta associação pode permitir um diagnóstico atempado destas doenças e o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas.

Os autores fazem uma revisão e sistematização das imunodeficiências primárias em que se verifica esta relação, sumariando as manifestações neurológicas e imunes de cada uma das patologias.

**Palavras-chave:** Síndromes de Imunodeficiência; Manifestações Neurológicas; Criança

## Abstract

Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of rare disorders. They are frequently associated with neurological manifestations and the pathophysiological mechanisms involved vary depending on the disease. Neurological manifestations can be the dominant feature of the disease or be mild and/or intermittent. Recognising such associations enables early diagnosis and thus the development of preventive and therapeutic strategies to optimise patient care.

The authors review the primary immunodeficiencies with neurological features, focusing on the neurological and immunological features of each disorder.

**Keywords:** Immunological Deficiency Syndromes; Neurological Manifestations; Child

## Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP) são um grupo heterogéneo de doenças com defeitos num ou mais componentes do sistema imune. Estão descritos mais de 200 genes associados a IDP.<sup>1</sup> Têm uma prevalência estimada de 10-86:100000 indivíduos, mas ainda estão muito subdiagnosticadas. A manifestação clínica caracteristicamente associada aos doentes com IDP é a suscetibilidade infecciosa, mas esta é apenas uma das suas

possíveis apresentações clínicas.<sup>2</sup>

A associação de IDP a manifestações neurológicas não é rara.<sup>3,4</sup> Estas podem ser a manifestação inicial e/ou característica principal da doença, como na ataxia-telangiectasia ou síndrome de quebra de Nijmegen. Noutras, como na síndrome de Shwachman-Diamond, os défices neurológicos estão presentes de forma inconstante ou ligeira.

O envolvimento neurológico pode ser consequência direta das alterações genéticas ou resultar de autoimunidade, infeções ou hiperinflamação do sistema nervoso central (SNC) como consequência da IDP de base.<sup>3,4</sup>

O reconhecimento da associação de manifestações neurológicas a determinadas IDP contribui significativamente para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas, permitindo a otimização da prestação de cuidados, minimizando eventuais sequelas neurológicas e melhorando a qualidade de vida destes doentes.<sup>3,4</sup>

Os autores pretendem, de acordo com a classificação da International Union of Immunological Societies (IUIS) das IDP, rever e sistematizar as principais patologias em que se verifica esta associação, apresentando de forma resumida as suas principais manifestações clínicas (Tabelas 1 e 2). Não serão abordadas as IDP cujas manifestações neurológicas estão exclusivamente na dependência de infeções do sistema nervoso central.

Tabela 1. Sistematização das imunodeficiências primárias associadas a manifestações neurológicas

Doença	Defeito genético associado	Transmissão	Defeito imunológico	Principais manifestações neurológicas
<b>IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA</b>				
<b>Imunodeficiência combinada grave</b>				
Défice de ADA	ADA	AR	SCID / CID	Disfunção motora e hipotonia, convulsões
Défice de PNP	PNP	AR	SCID / CID	Disfunção motora, ataxia, hipotonia, défice cognitivo, ADPM, AVC
<b>Imunodeficiência combinada sindrómica</b>				
<b>Defeitos de reparação de DNA</b>				
Ataxia-telangiectasia	ATM	AR	CID	Ataxia cerebelosa progressiva, disfunção motora, neuropatia periférica
Síndrome de quebra de Nijmegen	NBS1 (nibrina)	AR	CID na maioria	Microcefalia, défice cognitivo
Défice de DNA ligase IV	LIG4	AR	SCID, linfopénia e/ou hipogamaglobulinemia	Microcefalia, ADPM
Deficiência de Cernunnos	NHEJ1 (ou Cernunnos)	AR	SCID, linfopénia e/ou hipogamaglobulinemia	Microcefalia, ADPM
Síndrome ICF	DNMT3B (maioria) ou ZBTB24	AR	Imunodeficiência humoral (< 50% têm defeito T associado)	ADPM
<b>Defeitos tímicos com outras anomalias congénitas</b>				
Síndrome de DiGeorge	Defeito genético contíguo (deleção 22q11.2) em 90%; mutação heterozigótica em TBX1	<i>De novo</i> (maioria), AD	CID, SCID (raro), Apenas humoral	Convulsões neonatais, ADPM, alterações do comportamento
<b>Displasias imuno-ósseas</b>				
Displasias imuno-ósseas de Schimke	SMARCAL1	AR	Linfopénia T, SCID (raro)	AVC isquémico (50%), convulsões, défice cognitivo e alterações do comportamento
<b>Síndromes de hiper IgE</b>				
Síndrome de hiper IgE AR	DOCK8	AR	CID, aumento IgE	AVC isquémico
Défice de PGM3	PGM3	AR	Linfopénia, aumento IgE	ADPM, ataxia, surdez neurosensorial
<b>Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson</b>	DKC1	Ligado ao X	CID, insuficiência medular	Microcefalia (hipoplasia do cerebelo e corpo caloso)
<b>Defeito dos canais de cálcio (ORAI1 e STIM1)</b>	ORAI1 e STIM1	AR	SCID-like com contagem linfocitária normal, defeito na ativação linfócitos T e NK	Hipotonia (miotonia congénita)
<b>Síndrome de Vici</b>	EPG5	AR	CID, hipogamaglobulinemia isolada	Doença neuromuscular, ADPM, agénia do corpo caloso
<b>Síndrome de Rubinstein Taybi</b>	CBP (16p13); EP300(22q13)	Mutação <i>de novo</i> / AD	Linfopénia T	Microcefalia, défice cognitivo, alteração comportamento
<b>IMUNODEFICIÊNCIA HUMORAL PREDOMINANTE</b>				
<b>Distrofia miotónica tipo 1</b>	DMPK	AD	Hipogamaglobulinemia	Hipotonia congénita (miopatia)
<b>Síndrome de Kabuki</b>	MLL2 (45-80% casos), KDM6A	AD / mutação <i>de novo</i>	Hipogamaglobulinemia, autoimunidade	Défice cognitivo, hipotonia, microcefalia
<b>DOENÇAS COM IMUNODESREGULAÇÃO</b>				
<b>Linfocitose hemofagocítica familiar</b>				
<b>Sem hipopigmentação</b>	PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, desconhecido	AR	Defeito citotoxicidade CD8* e NK	Ataxia, disfunção motora, convulsões
<b>Com hipopigmentação</b>				
Síndrome de Chediak-Higashi	LYST	AR	Defeito citotoxicidade CD8* e NK, disfunção polimorfonucleares	Neuropatia axonal, défice cognitivo: alterações do comportamento, ataxia, convulsões
Síndrome de Griscelli	MYO5A (tipo1) RAB27A (tipo 2)	AR	Defeito citotoxicidade CD8* e NK	ADPM
Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2	AP3B1	AR	Defeito citotoxicidade CD8* e NK, neutropénia	ADPM, défice cognitivo
<b>Doenças do interferão</b>				
SPENCDI	ACP5	AR	Autoimunidade, aumento IFN- $\alpha$	Tetraparésia espástica, calcificações intracranianas
Síndrome de Aicardi-Goutières	TREX1 (maioria), RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1	AR / AD	Aumento da produção IFN- $\alpha$ no LCR	Microcefalia, ADPM, calcificações intracranianas

Tabela 1. (cont.) Sistematização das imunodeficiências primárias associadas a manifestações neurológicas

Defeitos congénitos da fagocitose				
Neutropénia congénita grave	HAX1 no tipo 3 (outras mutações não se associam a alterações neurológicas)	AR	Neutropénia	Déficite cognitivo, ADPM, alterações do comportamento
Síndrome de Cohen	COH1	AR	Granulocitopénia periódica	Microcefalia, disfunção motora, hipotonia, ADPM, alterações do comportamento
Déficite de adesão leucocitária tipo 2	SLC35C1	AR	Alteração quimiotaxia fagócitos	Déficite cognitivo, microcefalia, convulsões, alterações do comportamento
Síndrome de Schwachman-Diamond	SBDS	AR	Alteração quimiotaxia fagócitos, neutropénia	ADPM, déficite cognitivo, alterações do comportamento, hipotonia
SÍNDROMES AUTO-INFLAMATÓRIAS				
Acidúria mevalónica	MVK	AR	Aumento de IgD	Microcefalia, ADPM, hipotonia, ataxia
Síndromes periódicas associadas à criopirina				
Síndrome CINCA	CIAS1 (também designado PYPAF1 ou NLRP3)	AD	Ativação IL-1	Meningite crónica asséptica, atrofia cerebral, déficite cognitivo
Síndrome de Muckle-Wells	CIAS1	AD	Ativação IL-1	Surdez neurosensorial
Síndrome de Blau	NOD2 (também designado CARD15)	AD	Ativação via do NfκB e MAP kinase	Neuropatias cranianas, AVC
SIFD	TRNT1	AR	Linfopénia B, hipogamaglobulinemia	ADPM, disfunção motora, convulsões, ataxia
Déficite de ADA2	CECR1	AR	Hipogamaglobulinemia, linfopénia variável	AVC
CANDLE	PSMB8	AD	Aumento produção de IL-6	ADPM, meningite asséptica

AD - autossómico dominante; ADA - adenosina desaminase; ADPM - atraso do desenvolvimento psicomotor; AR - autossómico recessivo; AVC - acidente vascular cerebral; CANDLE - *chronic atypical neutrophilic with lipodystrophy and elevated temperature*; CID - imunodeficiência comum variável; CINCA - *chronic infantile neurological cutaneous articular*; DNA - ácido desoxirribonucleico; ICF - *immunodeficiency, centromeric region instability and facial anomalies*; Ig - imunoglobulina; LCR - líquido cefalorraquidiano; PGM3 - fosfoglucomutase 3; PNP - purina nucleósido fosforilase; SCID - imunodeficiência combinada grave; SIFD - anemia sideroblástica congénita, imunodeficiência B, febre periódica e atraso do desenvolvimento; SPENCDI - espondilocondrodisplasia com imunodesregulação.

## A. Imunodeficiências combinadas

### A1. Imunodeficiência combinada grave (SCID)

#### 1. Déficite de adenosina desaminase (ADA)

A deficiência de ADA resulta na acumulação de metabolitos tóxicos das purinas, condicionando alteração da função de vários órgãos e sistemas,<sup>5</sup> sendo o sistema imune um dos mais afetados. Assim, as crianças apresentam-se habitualmente como SCID: infeções precoces, graves e recorrentes, má progressão ponderal e diarreia crónica. Alguns casos apresentam anomalias costo-condrais. Do ponto de vista neurológico, a disfunção motora e hipotonia são predominantes.<sup>3,5</sup>

Nos doentes com defeitos menos graves (déficite de ADA do adulto), existem infeções de gravidade variável, nistagmo, surdez neurosensorial ou convulsões.<sup>6</sup>

#### 2. Déficite de purina nucleósido fosforilase (PNP)

Tal como no déficite de ADA, a clínica e idade de apresentação variam consoante a gravidade do defeito imunológico. A imunodeficiência resulta da acumulação de dexosiguanina, tóxica para os linfócitos T. Pode apresentar-se como fenótipo SCID ou com um quadro menos grave de infeções virais recorrentes e autoimunidade.<sup>3,7</sup> Caracteristicamente, estes doentes têm hipouricemia.<sup>7</sup> Mais de 65% têm manifestações neurológicas, sendo em mais de 25% a manifestação inicial.<sup>3,7</sup> Predominam sintomas de disfunção motora (parésia espástica, hemiplegia ou quadriplegia). Outras alterações podem ser ataxia,

tremor e hipotonia ou hipertonia. Pode associar-se a déficite cognitivo, atraso do desenvolvimento psicomotor (ADPM) e/ou problemas comportamentais, como perturbação de hiperactividade e déficite de atenção (PHDA).<sup>7</sup>

### A2. Imunodeficiências combinadas sindrómicas

#### 1. Defeitos da reparação de ácido desoxirribonucleico (DNA)

##### 1.1. Ataxia-telangiectasia

O envolvimento neurológico é a principal causa de morbilidade e mortalidade. A ataxia cerebelosa progressiva surge por volta dos 3-5 anos. Posteriormente, por disfunção dos gânglios da base, surgem coreia e posturas distónicas, hipotonia e disartria. Existem também anomalias da motilidade ocular (estrabismo, nistagmo, apraxia oculomotora). A neuropatia periférica manifesta-se cerca da terceira década de vida. A atrofia cerebelosa progressiva (essencialmente do vérmis) é característica nos exames de imagem. O aparecimento de telangiectasias é normalmente mais tardio do que as manifestações neurológicas.<sup>4</sup> Praticamente todos os doentes têm aumento da  $\alpha$ -fetoproteína.<sup>3</sup>

O risco de neoplasia, nomeadamente hematológica, é elevado, ocorrendo em cerca de um terço dos doentes.<sup>3</sup> Do ponto de vista imunológico, estes doentes apresentam habitualmente linfopénia T, especialmente de CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> *naif*, assim como expansão dos linfócitos T  $\gamma\delta$ . Aproximadamente um terço tem hipogamaglobu-

Tabela 2. Classificação das patologias de acordo com as manifestações neurológicas predominantes

<b>Microcefalia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de quebra de Nijmegen</li> <li>Défice de DNA ligase IV</li> <li>Deficiência Cernunnos</li> <li>Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson</li> <li>Síndrome de Mulvihill-Smith</li> <li>Síndrome de Rubinstein-Taybi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Kabuki</li> <li>Síndrome de Aicardi-Goutières</li> <li>Síndrome de Cohen</li> <li>Défice de adesão leucocitária tipo 2</li> <li>Síndrome de Dubowitz</li> <li>Acidúria mevalónica</li> </ul>
<b>Hipotonia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Défice de ADA</li> <li>Défice de PNP</li> <li>Défice dos canais de cálcio (ORA1 e STIM1)</li> <li>Síndrome de Vici</li> <li>Distrofia miotónica tipo 1</li> <li>Síndrome de Kabuki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Cohen</li> <li>Linfocitose hemofagocítica familiar sem hipopigmentação</li> <li>Síndrome de Schwachman-Diamond</li> <li>Acidúria mevalónica</li> </ul>
<b>Atraso do desenvolvimento psicomotor / Défice cognitivo</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Défice de PNP</li> <li>Síndrome de quebra de Nijmegen</li> <li>Défice de DNA ligase IV</li> <li>Deficiência de Cernunnos</li> <li>Síndrome ICF</li> <li>Síndrome de DiGeorge</li> <li>Displasia imuno-óssea de Schimke</li> <li>Défice de PGM3</li> <li>Síndrome de Vici</li> <li>Síndrome de Mulvihill-Smith</li> <li>Síndrome de Rubinstein Taybi</li> <li>Síndrome de Kabuki</li> <li>Síndrome de Chediak-Higashi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Griscelli</li> <li>Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2</li> <li>Síndrome de Aicardi-Goutières</li> <li>Neutropénia congénita grave</li> <li>Défice de adesão leucocitária tipo 2</li> <li>Síndrome de Dubowitz</li> <li>Síndrome de Cohen</li> <li>Síndrome de Schwachman-Diamond</li> <li>Acidúria mevalónica</li> <li>Síndrome CINCA</li> <li>SIFD</li> <li>CANDLE</li> </ul>
<b>Disfunção motora / Ataxia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Défice de ADA</li> <li>Défice de PNP *</li> <li>Ataxia-telangiectasia *</li> <li>Síndrome de RIDDLE</li> <li>Défice de PGM3 *</li> <li>SPENCDI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linfocitose hemofagocítica familiar sem hipopigmentação*</li> <li>Síndrome Chédiak-Higashi *</li> <li>Síndrome de Cohen</li> <li>SIFD *</li> <li>Acidúria mevalónica *</li> </ul>
<b>Convulsões</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Défice de ADA</li> <li>Síndrome de DiGeorge</li> <li>Displasia imuno-óssea de Schimke</li> <li>Linfocitose hemofagocítica familiar sem hipopigmentação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Chediak-Higashi</li> <li>Défice de adesão leucocitária tipo 2</li> <li>SIFD</li> </ul>
<b>Neuropatia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ataxia-telangiectasia (início tardio)</li> <li>Linfocitose hemofagocítica familiar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Chédiak-Higashi</li> <li>Síndrome de Blau</li> </ul>
<b>Perturbação do comportamento</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Défice de PNP</li> <li>Síndrome de DiGeorge</li> <li>Displasia imuno-óssea de Schimke</li> <li>Síndrome de Rubinstein Taybi</li> <li>Síndrome de Chediak-Higashi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropénia congénita grave</li> <li>Síndrome de Cohen</li> <li>Défice de adesão leucocitária tipo 2</li> <li>Síndrome de Schwachman-Diamond</li> </ul>
<b>Predisposição para Acidentes Vasculares Cerebrais</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Défice de PNP</li> <li>Displasias imuno-ósseas de Schimke</li> <li>Síndrome de hiper IgE autossómico recessivo</li> <li>Síndrome de Blau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Défice de ADA2</li> <li>Síndrome de hiper IgE autossómico recessivo</li> <li>Síndrome de Schimke</li> </ul>
<b>Meningite asséptica crónica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome CINCA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CANDLE</li> </ul>

ADA - adenosina desaminase; CANDLE - chronic atypical neutrophilic with lipodystrophy and elevated temperature; CINCA - chronic infantile neurological cutaneous articular; DNA - ácido desoxirribonucleico; ICF - immunodeficiency, centromeric region instability and facial anomalies; Ig - imunoglobulina; PGM3 - fosfoglucomutase 3; PNP - purina nucleósido fosforilase; RIDDLE - radiosensitivity, immunodeficiency, dysmorphic features and learning difficulties; SIFD - anemia sideroblástica congénita, imunodeficiência B, febre periódica e atraso do desenvolvimento; SPENCDI - espondilocondrodysplasia com imunoderegulação.

\* Patologias com manifestações predominantemente de ataxia.

As principais doenças que têm diferentes apresentações neurológicas, estão sublinhadas.

linemia, global, de imunoglobulina (Ig) IgA ou IgG2.<sup>8,9</sup> Os doentes apresentam infeções de repetição, nomeadamente respiratórias, e têm maior suscetibilidade a infeções por vírus do grupo herpes.<sup>8</sup>

### 1.2. Síndrome de quebra de Nijmegen

Resulta de alterações da proteína nibrina, fundamental no reconhecimento de quebras de dupla cadeia de DNA e consequente interrupção do ciclo celular para reparação.

Apesar do grau de imunodeficiência ser variável, a maioria apresenta linfopenia CD4<sup>+</sup> *naif* e linfocitose *natural killer* (NK). Podem ter repertório Vβ restringido e respostas proliferativas reduzidas. O défice humoral é variável: a maior parte tem défice de IgG2, IgG4 e IgA, mas até um terço dos doentes pode ter agamaglobulinemia.<sup>3,9,10</sup> Estes doentes apresentam um fenótipo particular, tipo “*bird-like face*”, mais evidente em crianças mais velhas, e atraso de crescimento. A instabilidade cromossómica e radiosensibilidade existentes condicionam maior risco neoplásico, particularmente de linfomas.<sup>3,9,10</sup>

Do ponto de vista neurológico, a principal característica é a microcefalia grave e progressiva existente em todos os doentes (75% ao nascimento).<sup>3,9,10</sup> A maioria apresenta défice cognitivo, tipicamente ligeiro.<sup>4</sup>

### 1.3. Défice de DNA ligase IV

A disfunção da proteína ligase IV provoca uma incapacidade de reparar as quebras de cadeia dupla de DNA, originando as manifestações clínicas associadas à doença.<sup>9</sup> A IDP é muito variável, variando desde linfopenia e hipogamaglobulinemia isolada até SCID T<sup>B</sup>NK<sup>+</sup>. O fenótipo assemelha-se à síndrome de quebra de Nijmegen, com “*bird-like face*”, radiosensibilidade, aumento do risco neoplásico e anomalias medulares (pancitopenia em alguns doentes). Microcefalia e o atraso de desenvolvimento estão presentes em quase todos os casos.<sup>3,9,11</sup>

### 1.4. Deficiência de Cernunnos

Apresentam fenótipo típico com “*bird-like face*”. A imunodeficiência é igualmente muito variável, desde hipogamaglobulinemia isolada até SCID T<sup>B</sup>NK<sup>+</sup>. A linfopenia B e a hipogamaglobulinemia podem ser progressivas. Em alguns doentes existe pancitopenia e autoimunidade. Cursa igualmente com microcefalia e atraso do desenvolvimento.<sup>3,12</sup>

### 1.5 Síndrome ICF (*immunodeficiency, centromeric region instability and facial anomalies*)

Causada pela alteração das proteínas responsáveis pela metilação do DNA, apresenta como característica singular a presença de anomalias cromossómicas nos centró-

meros dos cromossomas 1, 9 e 16.<sup>3,13</sup>

Os doentes apresentam hipertelorismo, epicanto e ponte nasal alargada e têm infeções recorrentes, devidas a imunodeficiência humoral (agamaglobulinemia, hipogamaglobulinemia ou défice isolado de IgM). Alguns doentes apresentam infeções oportunistas, causadas por disfunção de células T.<sup>13</sup>

Metade dos doentes tem manifestações neurológicas, mais frequentemente dificuldades de aprendizagem ou ADPM ligeiro; raramente, existe hipotonia ou ataxia.<sup>13</sup>

## 2. Defeitos tímicos com outras anomalias congénitas

### 2.1. Síndrome de DiGeorge

Resultante de mutações hemizigóticas em 22q11.2, ocorre em um em cada 4000 nados-vivos. Caracteriza-se pela tríade de anomalias cardíacas congénitas (sobretudo do trato de saída), hipocalcemia de início neonatal por hipoparatiroidismo e défice da imunidade celular por hipoplasia tímica.<sup>14</sup>

Outras manifestações possíveis são baixa estatura, dismorfia facial, fenda palatina e anomalias renais. Mais raramente, existe hipotiroidismo e surdez.<sup>14-</sup>

Imunologicamente, 1% dos casos apresenta-se como SCID, necessitando de transplante de células progenitoras hematopoiéticas ou de timo para sobreviver. A maioria dos outros casos apresenta imunodeficiência combinada de gravidade variável (traduzida por baixo “*output*” tímico). Contudo, alguns não apresentam qualquer compromisso imunológico ou têm apenas défice isolado de IgA. Decorrente do défice imunitário, existe suscetibilidade infecciosa aumentada e autoimunidade.<sup>14</sup>

As manifestações neurológicas são frequentes, sendo as mais típicas e precoces as convulsões neonatais por hipocalcemia. De forma inconstante, pode também existir atraso do desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem e/ou alterações do comportamento. Esquizofrenia e doença bipolar na idade adulta também estão descritas.<sup>3,15</sup>

## 3. Displasias imuno-ósseas

### 3.1. Displasia imuno-óssea de Schimke

Os doentes apresentam alterações dismórficas e baixa estatura desproporcionada por displasia espândilo-epifisária. As alterações renais são frequentes, caracterizando-se por síndrome nefrótica, que pode evoluir para insuficiência renal. Menos frequentemente, apresentam envolvimento ocular (opacidades corneanas), microdontia e hipotiroidismo. A IDP ocorre em aproximadamente 80% dos doentes, predominando o compromisso celular (linfopenia CD4<sup>+</sup>). Em casos raros apresenta-se como SCID.<sup>14</sup>

Do ponto de vista neurológico, aproximadamente metade dos doentes têm acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquémicos. Alguns apresentam neuropatia óptica e convulsões, estando igualmente descritos doentes com défice cognitivo e alterações do comportamento.<sup>16</sup>

#### 4. Síndrome de hiper IgE

##### 4.1. Síndrome de hiper IgE autossômico recessivo

Caracteriza-se pela suscetibilidade a infeções víricas: vírus do papiloma humano, vírus *varicella-zoster*, vírus herpes *simplex*, molusco contagioso. Para além disso, é típico o eczema atópico grave e alergias múltiplas. Laboratorialmente, é característica a eosinofilia, aumento da IgE e um defeito imunitário variável, mas que mais frequentemente se traduz por linfopénia CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>. Pode existir défice seletivo de IgM ou diminuição da produção de anticorpos específicos.<sup>17,18</sup>

A principal manifestação neurológica é o AVC isquémico, estando igualmente descritas hemiparésia, paralisia facial e hemorragia subaracnoideia, bem como linfomas do SNC.<sup>3,19</sup>

##### 4.2. Deficiência de fosfoglucumutase 3 (PGM3)

Recentemente foi descrito um novo defeito congénito da glicosilação, caracterizado por infeções recorrentes, nomeadamente pneumonias e abscessos. Nas formas mais graves, estão descritas infeções víricas recorrentes. Em todos os casos descritos verificou-se aumento da IgE, embora o eczema só esteja relatado em 80% dos doentes com mutações hipomórficas. Nestes, as alergias não estão descritas.<sup>20</sup> Nas formas hipomórficas predomina a linfopénia CD4<sup>+</sup>, enquanto na forma mais grave evidencia-se a linfopénia CD8<sup>+</sup>.<sup>20</sup>

Nas formas mais graves, existe um compromisso neurológico precoce em todos os doentes: ADPM, ataxia, disartria e surdez neurossensorial.

#### 5. Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson

Trata-se da forma mais grave de disqueratose congénita, com transmissão ligada ao cromossoma X. Estes doentes apresentam uma restrição de crescimento intra-uterino e um quadro pós-natal caracterizado por enteropatia, microcefalia (com hipoplasia do cerebelo), falência medular e defeito imunitário combinado, com infeções recorrentes.<sup>21-</sup>

#### 6. Defeito dos canais de cálcio (ORAI1 e STIM1)

Afetando o canal CRAC (*calcium release activated calcium channel*), ambas as mutações têm apresentação clínica semelhante. A gravidade das mutações ORAI1 parece ser maior.<sup>22</sup> Clinicamente, a apresentação é semelhante ao SCID apesar de apresentar contagens lin-

focitárias normais. O defeito é na ativação dos linfócitos T e NK, verificando-se respostas proliferativas diminuídas ou ausentes e sem resposta a anticorpos vacinais.<sup>22</sup> Está igualmente presente displasia ectodérmica anidrótica com amelogenese imperfeita tipo III, invariável nas mutações STIM1 e inconstante nas ORAI1.<sup>23</sup> A miopatia, caracterizada por hipotonia muscular congénita não progressiva, é constante nos doentes até agora conhecidos.<sup>23</sup>

#### 7. Síndrome de Vici

Apresenta envolvimento multissistémico, com fenótipos variáveis. Pode existir hipopigmentação (albinismo completo a despigmentação isolada da retina), alterações visuais (neuropatia óptica ou cataratas bilaterais), cardiopatia grave, surdez neurossensorial, acidose tubular renal e hipoplasia pulmonar.<sup>24,25</sup>

A imunodeficiência é variável, podendo variar de linfopénia CD4<sup>+</sup> / CD4<sup>+</sup> *naif* a ausência de alterações identificáveis, apesar da presença de infeções recorrentes.<sup>24</sup> Do ponto de vista neurológico, a agenésia do corpo caloso é constante, assim como a deterioração neurológica, o envolvimento neuromuscular e o ADPM.<sup>24,25</sup>

#### 8. Síndrome de Rubinstein Taybi

Estes doentes apresentam dismorfia facial, polegares e *hallux* grandes e largos.<sup>26</sup> Podem existir anomalias cardíacas, genito-urinárias e oculares (glaucoma congénito, erros de refração). O risco neoplásico é maior, nomeadamente do SNC. Neurologicamente apresentam microcefalia, défice cognitivo e alterações do comportamento.<sup>27</sup> Imunologicamente, predomina a linfopénia T, inconstante. Linfocitose B com IgM elevada e má resposta aos antígenos polissacáridos também foram descritas.<sup>28</sup>

#### B. Imunodeficiência humoral predominante

##### 1. Distrofia miotónica tipo 1

As manifestações neurológicas predominam, consistindo em hipotonia, com fraqueza muscular progressiva e atrofia muscular. Não é rara a existência de cataratas, alterações da condução cardíaca, hipogonadismo ou perturbações do sono.<sup>29</sup>

Muitos doentes apresentam hipogamaglobulinemia, que agrava com a progressão da doença.<sup>29</sup>

##### 2. Síndrome de Kabuki

Apesar do espectro clínico muito variável, em todos os casos existem anomalias faciais com um fenótipo semelhante ao dos atores do teatro Kabuki. Frequentemente existem anomalias dentárias e fenda palatina. Tipicamente, existe má progressão ponderal, alterações músculo-esqueléticas e cardiopatia congénita. Um quarto

dos doentes tem alterações renais e urinárias. Estão igualmente descritas alterações oculares (estrabismo, coloboma, alterações da córnea). Pode existir sobreposição fenotípica com a associação CHARGE, podendo condicionar atraso diagnóstico.<sup>30</sup>

Do ponto de vista imunológico, pode existir hipogama-globulinemia e autoimunidade, nomeadamente hematológica.<sup>31</sup>

A principal manifestação neurológica é o défice cognitivo. Estão também identificados casos de hipotonia neonatal, dificuldades alimentares, epilepsia e microcefalia.<sup>31</sup>

## C. Doenças com imunodesregulação

### C1. Linfocitose hemofagocítica familiar (LHF)

#### 1. Sem hipopigmentação

A LHF é causada por grupo de defeitos genéticos de transmissão autossómica recessiva, que condicionam uma alteração da citotoxicidade CD8<sup>+</sup> ou NK. Estes defeitos resultam num estado de hiperinflamação, caracterizado por febre, esplenomegalia, citopénias e coagulação intravascular, sendo fatal se não for atempadamente diagnosticado e tratado. A maioria dos casos apresenta-se no primeiro ano de vida, mas são cada vez mais frequentes os casos descritos após a primeira infância. A maioria apresenta um desencadeante infeccioso.<sup>32,33</sup>

Um terço das situações tem manifestações do SNC de agravamento progressivo, tanto mais frequentes quanto maior a gravidade da doença<sup>34</sup> ou o seu início mais tardio (nestes casos pode ser manifestação isolada).<sup>35</sup>

A infiltração do sistema nervoso por macrófagos e linfócitos ativados varia desde infiltração leptomeníngea a envolvimento parenquimatoso extenso com necrose tecidual. Das manifestações mais frequentes salienta-se a irritabilidade, ataxia, nistagmo, dificuldades na marcha, opistótono, sinais de hipertensão intracraniana, hipertonía ou hipotonia, convulsões, paralisia dos nervos cranianos, alterações da consciência e coma. A pleocitose no líquido cefalorraquidiano (LCR) é típica.<sup>34,36</sup> Imagiologicamente os achados mais frequentes são a atrofia cerebral, alteração difusa da substância branca e lesões focais periventriculares ou cortico-subcorticais.<sup>37</sup>

#### 2. Com hipopigmentação

##### 2.1 Síndrome Chédiak-Higashi

Caracteriza-se por uma alteração do tráfego lisossomal. O diagnóstico é feito através da presença de inclusões granulares citoplasmáticas gigantes nos leucócitos do sangue periférico. A gravidade clínica é heterogénea (10% dos casos apresentam-se na idade adulta), mas é característico o albinismo oculocutâneo (o cabelo pode ser francamente louro, prateado ou ter apenas brilho metálico). Pode existir hipopigmentação da íris e da

retina, com eventual fotofobia, diminuição acuidade visual, nistagmo e estrabismo.<sup>3,38,39</sup>

Do ponto de vista imunológico, existe frequentemente disfunção dos polimorfonucleares, sendo que alguns doentes apresentam neutropénia. Coexiste muito frequentemente uma alteração da citotoxicidade CD8<sup>+</sup> e NK, responsável pelo possível desenvolvimento de síndrome hemofagocítica, com envolvimento do SNC (fase acelerada da doença).<sup>3,39</sup>

Relativamente ao envolvimento neurológico, pode estar presente polineuropatia periférica (fraqueza muscular, arreflexia), paralisia dos nervos cranianos, défice cognitivo (que pode ser progressivo), alterações do comportamento, ataxia cerebelosa progressiva, tremor, disfunção autonómica, síndrome parkinsonico e encefalopatia primária de início tardio. Os exames de neuroimagem podem exibir um padrão de atrofia cerebelosa ou cerebral difusa.<sup>4,38,39</sup>

##### 2.2. Síndrome de Griscelli (SG)

Causada por alteração do transporte dos melanosomas, caracteriza-se por hipopigmentação cutânea, albinismo parcial e cabelo de coloração cinzento-prata. Estas características são constantes em todos os doentes, podendo ser mais ou menos pronunciadas.<sup>32,40</sup>

O SG tipo 1, ou síndrome de Elejalde, condiciona um envolvimento neurológico precoce, caracterizado por ADPM. O SG tipo 2 caracteriza-se por imunodeficiência por disfunção NK e CD8<sup>+</sup>, sendo o envolvimento neurológico causado frequentemente pela infiltração linfocítica do SNC na fase acelerada da doença. O SGH tipo 3 cursa normalmente apenas com hipopigmentação.<sup>40</sup>

##### 2.3. Síndrome Hermansky-Pudlak tipo 2

Pertence a um grupo geneticamente heterogéneo de doenças que têm na sua origem um defeito no tráfego intracelular de proteínas. Os doentes apresentam albinismo oculocutâneo e disfunção plaquetária. Hepatoesplenomegalia, fibrose pulmonar e colite granulomatosa são outras alterações possíveis.<sup>3,41</sup>

Ao contrário dos outros subtipos desta doença, a imunodeficiência por neutropénia e disfunção dos linfócitos T e NK é específica do tipo 2.<sup>3</sup>

As manifestações neurológicas não são a característica proeminente da doença, mas podem estar presentes em alguns casos alterações como ADPM, défice cognitivo e nistagmo.<sup>3</sup>

### C2. Doenças do interferão (IFN) (“interferonopatias”)

#### 1. Espondilocondrodisplasia com imunodesregulação (SPENCDI)

É causada por alterações do estado de fosforilação da osteopontina, condicionando desregulação dos siste-

mas imune, ósseo e neurológico.

A autoimunidade é uma característica clínica frequente, podendo ter um fenótipo de lúpus eritematoso sistémico ou apresentar apenas poli-autoimunidade (trombocitopenia e anemia hemolítica autoimunes, tiroidite, por exemplo). É típica também a baixa estatura desproporcionada com platiespondilia vertebral. Os exames de imagem mostram lesões radiotransparentes nos corpos vertebrais e metáfises ossos longos (ilhas de tecido condroide intra-ósseo).<sup>42,43</sup>

O envolvimento neurológico é frequente mas inconsistente; geralmente existe tetraparésia espástica progressiva e calcificações intracranianas.<sup>42,43</sup>

## 2. Síndrome de Aicardi-Goutières

Trata-se de uma encefalopatia inflamatória causada por mutações nos genes que codificam enzimas intracelulares envolvidas no metabolismo dos ácidos nucleicos, desencadeando uma ativação crónica do IFN- $\alpha$ . Estão identificados sete genes implicados nesta patologia.<sup>44,45</sup>

Apresenta duas formas clínicas distintas: a neonatal e a tardia. Na primeira (tipicamente causada por mutações TREX1), o atingimento neurológico é notório nos primeiros dias de vida; as manifestações são sobreponíveis às caracteristicamente associadas a infeções virais congénitas (pseudo-TORCH). A forma tardia cursa com um período de desenvolvimento psicomotor normal seguido de regressão subaguda, frequentemente acompanhada de irritabilidade extrema, febre periódica e microcefalia progressiva.<sup>46</sup> Radiologicamente, apresentam calcificações dos gânglios da base.<sup>46</sup>

A partir do primeiro ano de vida, o sinal diagnóstico mais específico é a presença de eritema pérmio.<sup>46</sup>

Embora a linfocitose no LCR seja típica, a sua ausência não exclui o diagnóstico. Independentemente do genótipo, existe sempre aumento do IFN- $\alpha$  no primeiro ano de vida.

## D. Defeitos congénitos da fagocitose

### 1. Neutropénia congénita grave

Trata-se de um grupo heterogéneo de patologias com diferentes mutações genéticas na sua base. Apenas a forma associada a mutações no gene *HAX1* se associa a manifestações neurológicas,<sup>47</sup> que são muito variáveis: défice cognitivo, ADPM, PHDA, dificuldades de aprendizagem.<sup>47</sup>

Analiticamente verifica-se neutropénia absoluta, geralmente grave, que condiciona infeções bacterianas graves de início precoce, úlceras e hiperplasia gengival. É notória a incapacidade de formar pús.<sup>42</sup>

### 2. Síndrome de Cohen

Cursa geralmente com dismorfia facial, hiperlaxidão

ligamentar, distrofia retinocoroidal e miopia. Tipicamente, as mãos e pés são estreitos e os dedos finos, existe sindactilia e aumento do espaço entre primeiro e o segundo dedo do pé. É frequente a obesidade truncal precoce e alterações da função ventricular em doentes mais velhos.<sup>48</sup>

Todos os doentes apresentam microcefalia pós-natal, disfunção motora, hipotonia, ADPM e alterações do comportamento. Os exames de neuroimagem podem mostrar um alargamento do corpo caloso e o eletroencefalograma apresenta geralmente baixa voltagem, particularmente nos doentes mais velhos.<sup>48</sup>

No leucograma é típica a granulocitopenia isolada, periódica mas não cíclica, que raramente se associa a infeções graves embora a gengivite e periodontite sejam comuns.<sup>49</sup>

### 3. Défice de adesão leucocitária tipo 2

Também conhecido por défice congénito da glicosilação tipo IIc, caracteriza-se pelo defeito da quimiotaxia, condicionado pelo defeito dos carboidratos fucosilados que são ligandos das seletinas. O quadro clínico é caracterizado por dificuldade na cicatrização, ulceração cutânea e infeções bacterianas recorrentes com diminuição / ausência de formação de pús.<sup>50</sup> Ao contrário do tipo I e III, não se associa a queda tardia do cordão umbilical nem a infeções graves, sendo a periodontite crónica a manifestação mais constante.<sup>51</sup> Na avaliação laboratorial existe tendencialmente leucocitose com neutrofilia.<sup>50</sup> Os doentes apresentam o raro grupo sanguíneo Bombay, não expressando antígeno H.<sup>51</sup> Os leucócitos no sangue periférico não expressam CD15A, o que pode permitir o diagnóstico laboratorial precoce.

Neurologicamente, as manifestações são graves, existindo na maioria défice cognitivo grave e microcefalia. De forma inconsistente, a perturbação do espectro do autismo e convulsões também estão presentes.<sup>3</sup>

### 4. Síndrome Shwachman-Diamond

Trata-se de uma doença multissistémica, que se caracteriza por insuficiência pancreática exócrina precoce, alterações esqueléticas (condrodisplasia metafisária) e neutropénia, podendo associar-se a disfunção de outros órgãos e sistemas (renal, hepático, neurológico, cardíaco, SNC). O fenótipo é muito variável, mesmo em doentes com a mesma mutação.<sup>52,53</sup>

As manifestações neurológicas não são proeminentes, no entanto têm sido cada vez mais descritas: ADPM, défice cognitivo, alterações comportamentais e hipotonia.

As alterações hematológicas e imunológicas mais frequentes são a alteração da quimiotaxia dos neutrófilos



e a neutropénia, presente em praticamente todos os doentes mas que pode ser intermitente. O risco de evolução para síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda é elevado.<sup>52-54</sup>

## F. Síndromes auto-inflamatórias

### 1. Acidúria mevalónica

Constitui o fenótipo clínico mais grave do défice de mevalonato quinase, uma doença metabólica resultante de alterações na biossíntese dos isoprenóis e do colesterol.<sup>55</sup> Tal como na síndrome de hiperimmunoglobulinemia D (a forma ligeira do défice de mevalonato quinase), associa-se a febre e inflamação recorrente (a cada duas a oito semanas, com duração de três a sete dias), linfadenopatia, exantema, artrite / artralgia, diarreia e dor abdominal. Pode haver hepatoesplenomegalia, úlceras orais ou genitais. Aproximadamente 27% dos doentes têm infeções bacterianas graves.<sup>56</sup>

Laboratorialmente, associa-se a aumento de IgD (sobretudo acima dos 3 anos).<sup>55</sup> Há também aumento dos reagentes de fase aguda na crise e, nas formas mais graves, também nos intervalos.

Podem estar presentes cataratas congénitas, dismorfia facial e baixa estatura. As manifestações neurológicas são típicas: microcefalia, dolicocefalia, ADPM, hipotonia ou miopatia. Em idade escolar, a ataxia por atrofia cerebelosa progressiva é a principal característica e pode ser isolada.<sup>56</sup>

### 2. Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)

São causadas por mutações no gene NLRP3 que codifica a criopirina. Existe um aumento dos níveis de IL-1, conduzindo a crises febris que se associam a outros sintomas inflamatórios.<sup>57</sup>

Existem três formas de CAPS: a FCAS (*familial cold autoinflammatory syndrome*), a síndrome de Muckle-Wells e a síndrome CINCA (*chronic infantile neurological cutaneous articular*). Apenas as duas últimas se associam a manifestações neurológicas.<sup>57</sup>

#### 2.1. Síndrome CINCA

Apresenta manifestações cutâneas, articulares e do sistema nervoso central.<sup>58,59</sup> Praticamente todos os doentes apresentam febre recorrente (por vezes diária), exantema urticariforme não pruriginoso e artropatia com início neonatal ou infância precoce. O envolvimento dos órgãos sensoriais é progressivo e frequente, nomeadamente ocular (80%), podendo conduzir a amaurose.<sup>59</sup> A maioria dos doentes apresenta também surdez neurosensorial.<sup>59,60</sup>

As manifestações neurológicas são graves. A meningite crónica asséptica, presente em quase todos os casos,

causa irritabilidade e cefaleias. A maioria dos doentes tem atrofia cerebral e défice cognitivo.<sup>59</sup> Menos frequentes são a diplegia espástica, hipotonia e episódios transitórios de hemiplegia.<sup>59</sup> Caracteristicamente, o exame do LCR mostra pleocitose com predomínio de neutrófilos e hiperproteinorráquia com exames culturais estéreis.<sup>59</sup>

#### 2.2. Síndrome de Muckle-Wells

Muitas vezes diagnosticada já em idade adulta, a tríade clássica consiste em exantema urticariforme, amiloidose e surdez neurosensorial, sendo esta a principal característica neurológica. Manifestações como febre, sintomas osteoarticulares, dor abdominal e astenia são frequentes. Estão ainda descritas conjuntivite / uveíte, cefaleia, úlceras orais ou pericardite.<sup>61,62</sup>

### 3. Síndrome de Blau

Esta artrite granulomatosa pediátrica apresenta manifestações clínicas sobreponíveis às da sarcoidose de início precoce por ativação da via do NfκB e MAP cinase.<sup>63</sup> Clinicamente caracteriza-se por uma inflamação granulomatosa, que se manifesta geralmente antes dos 5 anos de idade com a tríade dermatite, uveíte e tenosinovite ou sinovite (geralmente poliarticular e simétrica) granulomatosas.<sup>64</sup> Em algumas situações coexiste febre.<sup>64</sup> Casos atípicos podem cursar com inflamação granulomatosa do fígado, rim e pulmão,<sup>64</sup> bem como vasculite.<sup>65,66</sup>

O envolvimento neurológico é pouco frequente, estando descrita neuropatia craniana com surdez neurosensorial e parésia dos pares cranianos (particularmente do VII par), bem como AVC, em provável relação com arterite de grandes vasos.<sup>66,67</sup>

### 4. Anemia sideroblástica congénita, imunodeficiência B, febre periódica e atraso do desenvolvimento (SIFD)

Com 12 casos identificados até à data,<sup>68</sup> trata-se de uma forma sindrómica de anemia sideroblástica congénita, causada de uma mutação no gene que codifica uma RNA polimerase essencial para a maturação do RNAt.<sup>69,70</sup>

As manifestações iniciais surgem no período neonatal ou primeiros meses de vida: febre recorrente e sintomas gastrointestinais com aumento dos parâmetros analíticos de inflamação, sem causa infecciosa identificada. A anemia é sideroblástica, geralmente grave e com microcitose marcada. A investigação imunológica mostra geralmente linfopénia B e hipogamaglobulinemia.<sup>68</sup> Os sintomas neurológicos estão quase sempre presentes e são variáveis: ADPM, hipotonia axial grave e progressiva, convulsões, ataxia, surdez neurosensorial,<sup>68</sup> nistagmo, espasticidade e atrofia do nervo ótico.<sup>70</sup>

Os exames de neuroimagem podem mostrar atrofia cerebral, atraso na mielinização cortical, hipersinal da cápsula externa e tálamo, hidrocefalia comunicante e anomalias cerebelosas.<sup>68</sup>

Retinite pigmentosa, cardiomiopatia, aminoacidúria, nefrocalcinose / disfunção tubular são outras manifestações presentes de forma inconstante.<sup>68</sup>

### 5. Défice de ADA2

Caracteriza-se por inflamação sistémica com febre periódica, vasculopatia e imunodeficiência.

Os primeiros sintomas apresentam-se na infância, com febre recorrente e aumento dos reagentes de fase aguda. Associa-se a manifestações cutâneas, caracteristicamente livedo racemosa. O envolvimento visceral ocorre essencialmente no sistema gastrointestinal, sendo a hepatoesplenomegalia um achado frequente. O envolvimento renal e oftalmológico também está descrito.<sup>71-73</sup>

Pode existir hipogamaglobulinemia e linfopénia variável. É frequente o défice de IgM.<sup>71</sup>

As manifestações neurológicas, motivadas pela vasculopatia, são características *major* da doença. O atingimento do sistema nervoso periférico é frequente. É típica a existência de AVC lacunares recorrentes com início precoce (geralmente antes dos 5 anos de vida). A sua ocorrência associa-se maioritariamente a episódios de inflamação, apesar de a febre poder estar ausente. Está descrita a existência de pleocitose linfocitária no LCR nas agudizações.<sup>72</sup>

### 6. CANDLE (*chronic atypical neutrophilic with lipodystrophy and elevated temperature*)

Associado a mutações de PSM8, resulta provavelmente da desregulação da via de sinalização do IFN- $\alpha$ .<sup>74</sup>

As manifestações clínicas surgem nas primeiras semanas de vida, apresentando-se com febre recorrente e lesões cutâneas anelares purpúricas, com concomitante aumento dos reagentes de fase aguda. A biópsia cutânea das lesões demonstra infiltrados mieloides imaturos ou

atípicos. Posteriormente, ainda na infância, desenvolve-se eritema violáceo e edema palpebral persistente, artrite / artralguas e hepatite. Outras manifestações típicas incluem baixa estatura e má progressão ponderal, lipodistrofia, linfadenopatia e anemia. Podem existir autoanticorpos antinucleares (ANA) ou anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos.<sup>74,75</sup>

Do ponto de vista neurológico, pode existir ADPM e meningite asséptica. Em alguns doentes, os exames de neuroimagem mostraram calcificações dos gânglios da base.<sup>75</sup>

## Conclusão

O conhecimento das manifestações neurológicas das diferentes IDP é importante para a correta orientação destas crianças. A expansão das diferentes técnicas de diagnóstico molecular, nomeadamente a sequenciação de nova geração, tem permitido elucidar fenótipos extremos das IDP conhecidas, pelo que é expectável que o conhecimento nesta área seja alargado nos próximos anos.

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Correspondência

João Farela Neves  
joao.farelaneves@chlc.min-saude.pt

**Recebido:** 17/06/2015

**Aceite:** 19/04/2016

## Referências

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:162.
2. Savides C, Shaker M. More than just infections: An update on primary immune deficiencies. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:647-54.
3. Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei, N. Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic

manifestations. *J Clin Immunol* 2012; 32:1-24.

4. Connick M, Neurological disease and primary immunodeficiency. In: Barton LL, Friedman NR, editors. *The neurological manifestations of pediatric infectious diseases and immunodeficiency syndromes*. New York: Springer Science & Business Media; 2008.p.379-97.
5. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F. How I treat ADA deficiency. *Blood* 2009;114:3524-32.
6. Ozsahin H, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Fuhrer H, Tuchschnid P, Jochum W, et al. Adenosine deaminase defi-

- ciency in adults. *Blood* 1997;89:2849-55.
7. Mackert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef Rev* 1991;3:45-81.
  8. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia telangiectasia. *J Pediatr* 2004;144:505-11.
  9. Slatter MA, Gennery AR. Primary immunodeficiencies associated with DNA-repair disorders. *Expert Rev Mol Med* 2010;12:e9.
  10. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:13.
  11. Chistiakov DA. Ligase IV syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2010;685:175-85.
  12. Buck D, Malivert L, de Chasseval R, Barraud A, Fondanèche MC, Sanal O, et al. Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. *Cell* 2006;124:287-99.
  13. Hagleitner MM, Lankester A, Maraschio P, Hultén M, Fryns JP, Schuetz C, et al. Clinical spectrum of immunodeficiency, centromeric instability and facial dysmorphism (ICF syndrome). *J Med Genet* 2008;45:93-9.
  14. Gennery, AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:17-27.
  15. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: The chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370:1443-52.
  16. Boerkoel CF, O'Neill S, André JL, Benke PJ, Bogdanović R, Bulla M, et al. Manifestations and treatment of Schimke immuno-osseous dysplasia: 14 new cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000;159:1-7.
  17. Su HC. Deducator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:515-20.
  18. Zhang Q, Davis JC, Dove CG, Su HC. Genetic, clinical, and laboratory markers for DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Dis Markers* 2010;29:131-9.
  19. Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: A distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-9.
  20. Sassi A, Lazaroski S, Wu G, Haslam SM, Fliegauf M, Mellouli F, et al. Hypomorphic homozygous mutations in phosphoglucomutase 3 (PGM3) impair immunity and increase serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1410-9.
  21. Mialou V, Leblanc T, Peffault de Latour R, Dalle JH, Socié G. La dyskératose congénitale: Mise au point. *Arch Pediatr* 2013;20:299-306.
  22. Feske S, Picard C, Fischer A. Immunodeficiency due to mutations in ORAI1 and STIM1. *Clin Immunol* 2010;135:169-82.
  23. Feske S. Immunodeficiency due to defects in storeoperated calcium entry. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:74-90.
  24. Finocchi A, Angelino G, Cantarutti N, Corbari M, Bevivino E, Cascioli S, et al. Immunodeficiency in Vici syndrome: a heterogeneous phenotype. *Am J Med Genet A* 2012;158A:434-9.
  25. Cullup T, Kho AL, Dionisi-Vici C, Brandmeier B, Smith F, Urry Z, et al. Recessive mutations in EPG5 cause Vici syndrome, a multisystem disorder with defective autophagy. *Nat Genet* 2013;45:83-7.
  26. Silva CC, Pedrosa JL, Souza PS, Pinto WV, Barsottini OP. Broad thumbs and broad hallux: The hallmarks for the Rubinstein-Taybi syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:81-2.
  27. Stevens CA, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1680-4.
  28. Torres LC, Sugayama SM, Arslanian C, Sales MM, Carneiro-Sampaio M. Evaluation of the immune humoral response of Brazilian patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2010;43:1215-24.
  29. Suzumura A, Yamada H, Matsuoka Y, Sobue I. Immunoglobulin abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1986;74:132-9.
  30. Schulz Y, Freese L, Mänz J, Zoll B, Völter C, Brockmann K, et al. CHARGE and Kabuki syndromes: A phenotypic and molecular link. *Hum Mol Genet* 2014;23:4396-405.
  31. Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: A review. *Clin Genet* 2005;67:209-19.
  32. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes - an update. *Blood Rev* 2014;28:135-42.
  33. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:127-31.
  34. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997;89:794-800.
  35. Puliyl MM, Rose W, Kumar S, Moses PD, Gibikote S. Prolonged neurologic course of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Neurol* 2009;41:207-10.
  36. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, de Saint Basile G, Caridade G, Moshous D. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012;78:1150-6.
  37. Rego I, Severino M, Micalizzi C, Faraci M, Pende D, Dufour C, et al. Neuroradiologic findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of haemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:810-4.
  38. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008;15:22-9.
  39. Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab* 1999;68:283-303.
  40. Durmaz A, Ozkinay F, Onay H, Tombuloglu M, Atay A, Gurses O, et al. Molecular analysis and clinical findings of Griscelli syndrome patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:541-4.
  41. Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: A disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res* 2006;19:19-42.
  42. Behrens TT, Graham, RR. Trapping a new gene for autoimmunity. *Nat Genet* 2011;43:90-1.
  43. Lausch E, Janecke A, Bros M, Trojandt S, Alanay Y, De Laet C, et al. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nat Genet* 2011;43:132-7.
  44. Behrendt R, Roers A. Mouse models for Aicardi-Goutières syndrome provide clues to the molecular pathogenesis of systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2014;175:9-16.
  45. Rice GI, del Toro Duany Y, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson

- BH, Ariaido G, et al. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat Genet* 2014;46:503-9.
46. Stephenson JB. Aicardi-Goutières syndrome (AGS). *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12:355-8.
47. Carlsson G, van't Hooft I, Melin M, Entesarian M, Laurencikas E, Nennesmo I, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: Neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Intern Med* 2008;264:388-400.
48. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: Essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet* 2001;102:125-35.
49. Chandler KE, Kidd A, Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Black GC. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet* 2003;40:233-41.
50. Gazit Y, Mory A, Etzioni A, Frydman M, Scheuerman O, Gershoni-Baruch R, et al. Leukocyte adhesion deficiency type II: Long-term follow-up and review of the literature. *J Clin Immunol* 2010; 30:308-13.
51. Etzioni A, Tonetti M. Leukocyte adhesion deficiency II-from A to almost Z. *Immunol Rev* 2000;178:138-47.
52. Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: A review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:233-48.
53. Dror Y, Donadieu J, Kogelmeier J, Dodge J, Toiviainen-Salo S, Makitie O, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1242:40-55.
54. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Beauflis S, Bellanger F, Mahlaoui N, et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* 2012;97:1312-9.
55. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: From mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:13.
56. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol* 2013;147:197-206.
57. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Attenu M, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: State of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 513782.
58. Kubota TT, Koike, RR. Cryopyrin-associated periodic syndromes: Background and therapeutics. *Mod Rheumatol* 2010;20:213-21.
59. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;66:57-68.
60. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: Update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4:481-9.
61. Headley AP, Cordingley F, Hawkins PN, Riminton DS. Muckle-Wells cryopyrinopathy: Complex phenotyping and response to therapy in a new multiplex kindred. *Inflammation* 2014;37:396-401.
62. Kuemmerle-Deschner J, Samba DS, Tyrrell PN, Koné-Paut I, Marie I, Deschner N, et al. Challenges in diagnosing Muckle-Wells syndrome: Identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care Res* 2014;66:765-72.
63. Borzutzky A, Fried A, Chou J, Bonilla FA, Kim S, Dedeoglu F, et al. NOD2-associated diseases: Bridging innate immunity and autoinflammation. *Clin Immunol* 2010;134:251-61.
64. Sfriso P, Caso F, Tognon S, Galozzi P, Gava A, Punzi L. Blau syndrome, clinical and genetic aspects. *Autoimmun Rev* 2012;12:44-51.
65. Punzi L, Furlan A, Podswiadek M, Gava A, Valente M, De Marchi M, et al. Clinical and genetic aspects of Blau syndrome: A 25-year follow-up of one family and a literature review. *Autoimmun Rev* 2009;8:228-32.
66. Wang X, Kuivaniemi H, Bonavita G, Mutkus L, Mau U, Blau E, et al. CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes: a study of the original Blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:3041-5.
67. Scerri L, Cook LJ, Jenkins EA, Thomas AL. Familial juvenile systemic granulomatosis (Blau's syndrome). *Clin Exp Dermatol* 1996;21:445-8.
68. Wiseman DH, May A, Jolles S, Connor P, Powell C, Heeney MM, et al. A novel syndrome of congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood* 2013;122:112-23.
69. Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, Mamady H, Naas T, Durie D, et al. Mutations in TRNT1 cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers and developmental delay (SIFD). *Blood* 2014;124:2867-71.
70. Aksentijevich I, Zhou Q, Giannelou A, Sediva A, Stone D, Rosenzweig S. TRNT1 missense mutations define an autoinflammatory disease characterized by recurrent fever, severe anemia, and b-cell immunodeficiency. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:O21.
71. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014;370:921-31.
72. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370:911-20.
73. Zhou Q, Zavialov A, Chae J, Hershfield M, Sood R, Burgess S, et al. OR13-001 Loss-of-function mutations in CECR1, encoding adenosine deaminase 2 (ADA2), cause recurrent fevers and early onset strokes. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11:A263.
74. Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, Paller AS, Si N, Babay S, et al. Mutations in proteasome subunit  $\beta$  type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 2012;64:895-907.
75. Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendínez F, Hernández A, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:489-95.