INDICADORES INESPECÍFICOS DE IMUNODESREGULAÇÃO EM PACIENTES COM VEOIBD

Palavras-Chave: doença inflamatória intestinal, doenças do sistema imunitário, pediatria

Autores(as):

Vanessa Oliveira Santos - Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp.

Prof ª. Dr ª. Elizete Aparecida Lomazi (orientadora) - Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp.

Prof ª. Dr ª. Adriana Gut L. Riccetto (coorientadora) - Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp.

INTRODUÇÃO:

Doença Inflamatória Intestinal (DII) é um grupo heterogêneo de doenças crônicas de etiologia desconhecida e evolução variável, cujo denominador comum é a inflamação intestinal. Em cerca de 25 a 30% de todos os casos incidentes numa população a apresentação clínica inicia-se em idade pediátrica (FERNANDES, BACALHAU, CABRAL, 2011). Nesses casos, a doença tem sido classificada em 5 grupos: neonatal, até 28 dias de vida, infantil, de 1 mês até dois anos de vida, DII de início muito precoce, quando os sintomas clínicos iniciam-se abaixo dos seis anos, quando iniciam se abaixo de 10 anos são classificados como DII precoce e, finalmente, DII pediátrica para aqueles abaixo dos 16 anos (UHLIG, SCHWERD, KOLETZKO, et al, 2014).

A doença inflamatória pediátrica de início muito precoce, conhecida por sua sigla em inglês VEOIBD, very early onset inflammatory bowel disease, será o objeto deste projeto, uma vez que se observa, atualmente, elevadas taxas de incidência, cujos percentuais alcançam valores inéditos no histórico epidemiológico das DII. No Canadá, estudos epidemiológicos confirmaram achados de estudos observacionais que identificaram as maiores taxas de incidência no grupo etário pediátrico até cinco anos de idade (KELSEN, SULLIVAN, RABIZADEH, et al, 2020, KUENZIG, FUNG, MARDERFELD, et al, 2022).

A VEOIBD pode apresentar manifestações clínicas semelhantes às da DII em adultos e crianças mais velhas, incluindo sintomas como diarreia, presença de sangue nas fezes, dor abdominal e perda de peso, uma fração dos pacientes desenvolve doença perianal, caracterizada por fissuras, fístulas, plicomas e dermatite (HALL, ZOETEN, 2023).

Quanto mais baixa a idade em que se iniciam as manifestações da DII, maior a possibilidade de a doença ser determinada por variantes genéticas monogênicas, em comparação com as variantes quase que exclusivamente poligênicas dos adultos (UHLIG, SCHWERD, KOLETZKO, et al, 2014). Muitas vezes, as variantes monogênicas associam-se a erros inatos da imunidade (EII). EII determinam desregulação das vias inflamatórias que são diferenciadas quando comparadas às DII poligênicas, o

que faz com que essa população possa requerer terapias específicas visando tais defeitos (KELSEN, SULLIVAN, RABIZADEH, et al, 2020).

Mais de 80 genes relacionados a VEOIBD já foram detectados, esses genes causam doença por herança Mendeliana monogênica. Contudo, apesar dos avanços nas técnicas de avaliação pelo Sequenciamento completo do exoma, a maioria dos pacientes ainda não tem uma causa hereditária identificável para sua condição (HALL, ZOETEN, 2023).

Estudos de sequenciamento genético que buscaram identificar variantes genéticas associadas às VEOIBD identificaram que, em cerca de 3% dos casos, o genoma indica doença de determinação monogênica associada a erro inato da imunidade que se expressa por mecanismos de desregulação imune. Tais desregulações se expressam em maior suscetibilidade a doenças infecciosas, autoimunidade, doenças auto inflamatórias, alergias e proliferação celular – síndromes linfo-proliferativas (CROWLEY, WARNER, PAN, et al, 2020). O mosaicismo celular com variantes associadas a doenças mendelianas como um possível mecanismo subjacente à VEOIBD é outro mecanismo genético associado às VEOIBD, uma vez que indivíduos sem um diagnóstico mendeliano conclusivo, podem apresentar determinação poligênica semelhante à das DII clássicas (SERRA, SCHWERD, MOUTSIAANAS, 2020).

Estudos laboratoriais básicos, incluindo hemograma completo com diferencial de leucócitos e biomarcadores inflamatórios (PCR, VHS), são frequentemente a primeira linha de investigação em pacientes com VEOIBD, essas avaliações constituem-se num instrumento auxiliar para selecionar casos em que os estudos moleculares teriam maior chance de determinar um diagnóstico específico da desregulação imune subjacente. Painéis imunológicos para avaliar a população de células T e de células B e células NK por citometria de fluxo, juntamente com os níveis de imunoglobulinas e a resposta vacinal podem detectar defeitos clássicos na imunidade adaptativa. Se disponíveis, painéis de citocinas e quimiocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-18, TNF-alfa, IFN-gama) podem ser utilizados para identificar defeitos de vias específicas e direcionar o tratamento (ZHENG, DE LA MORENA, SUSKIND, 2021).

Neste projeto de pesquisa pretendemos descrever sistematicamente os resultados da avaliação imunológica realizada nos pacientes com VEOIBD acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do HC UNICAMP.

METODOLOGIA:

Estudo retrospectivo, transversal, observacional baseado em revisão dos prontuários. As seguintes variáveis clínicas serão registradas:

- idade de início
- parto cesárea – sim ou não
- usou antibiótico antes do início da doença – sim ou não
- início em aleitamento materno - sim ou não
- doença perianal - sim ou não

• estado nutricional ao iniciar acompanhamento

• internações antes de iniciar a DII (por quadros infecciosos ou procedimentos cirúrgicos (principalmente se em terapia intensiva) – sim ou não

• portador de alergia – sim (especificar) ou não

• infecções recorrentes – sim (especificar) ou não

• doenças autoimunes concomitantes (diabetes, hipotireoidismo, vitiligo) - sim (especificar) ou não

• presença de consanguinidade (pais ou avós) - sim ou não

• histórico de abortos/natimortos – sim (quantos/ qual sexo se possível) ou não

• pacientes semelhantes na família – sim ou não

• doenças do sistema imune na família (imunodeficiências, alergias, doenças autoimunes, tumores) – sim (especificar) ou não

A associação de cada uma das variáveis clínicas será verificada por meio de teste de qui-quadrado com as eventuais alterações identificadas nos estudos funcionais.

Variáveis da avaliação imunológica a serem registradas:

1. Hemograma = a. anemia; b. neutropenia; c. linfopenia; d. plaquetopenia;
2. Dosagem de imunoglobulinas
3. Dosagem de Complemento
4. Resposta vacinal = a. Hepatite B; b. Rubéola;
5. Resultado negativo para infecção pelo Vírus HIV (Carga viral para menores de dois anos e sorologia para maiores)

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

As atividades iniciais do projeto envolveram o cadastro e a aprovação na Plataforma Brasil, seguidos pela coleta de dados clínicos e imunológicos de 67 pacientes diagnosticados com VEOIBD.

Os dados clínicos iniciais revelaram uma ampla variação na idade de início da doença, desde o primeiro mês de vida até os 139 meses, evidenciando a heterogeneidade característica da VEOIBD. Entre os 41 pacientes com registro do tipo de parto, 22 nasceram por cesariana e 19 por parto normal. Além disso, 22 pacientes apresentavam histórico documentado de uso de antibióticos antes do início da doença.

A prevalência de início da doença durante o aleitamento materno foi relativamente baixa, com 17 pacientes apresentando manifestações de DII nesse período. A presença de doença perianal foi identificada em 15 pacientes, enquanto 47 não apresentavam essa condição. Em relação ao estado nutricional, a maioria dos pacientes encontrava-se dentro da faixa de normalidade, embora houvesse casos registrados de desnutrição e obesidade. Notou-se ainda que 47 pacientes possuíam histórico de internações hospitalares anteriores ao diagnóstico.

Observou-se uma alta frequência de comorbidades: 26 pacientes apresentavam algum tipo de alergia, 16 tinham histórico de infecções recorrentes e 16 possuíam doenças autoimunes concomitantes.

A análise do histórico familiar indicou que 41 pacientes tinham algum grau de familiaridade com doenças do sistema imune, e 20 relataram histórico familiar específico de DII, reforçando a influência de fatores genéticos.

Os exames laboratoriais iniciais sugeriram um perfil variado, com alguns casos de possível anemia, leucocitose ou plaquetose. Na avaliação imunológica, os níveis de imunoglobulinas variaram entre os pacientes, com alguns apresentando IgG elevada e, em casos específicos, IgA baixa — achados que podem indicar deficiências imunológicas. Os níveis de complemento (C3 e C4) estavam, em sua maioria, normais ou discretamente elevados, embora alguns casos mostrassem valores baixos, sugerindo consumo ou deficiência subjacente.

Quanto à vacinação, 51 pacientes apresentavam registro específico de vacinação contra hepatite B, e 47 contra rubéola. Em cinco prontuários constava apenas a informação de "vacinação atualizada". Apenas um paciente possuía registro de HIV no prontuário.

CONCLUSÕES:

Os resultados deste estudo retrospectivo de 67 pacientes com VEOIBD confirmam a complexidade e a heterogeneidade da doença. Os achados clínicos e laboratoriais ressaltam a importância de uma investigação detalhada que vai além dos sintomas gastrointestinais. A prevalência de histórico de uso de antibióticos, internamentos prévios, alergias, infecções recorrentes e outras doenças autoimunes, juntamente com um forte histórico familiar de condições imunomediadas, sugere uma base etiológica multifatorial, com potencial influência de fatores ambientais e genéticos.

A variabilidade encontrada nos exames laboratoriais básicos (hemograma, imunoglobulinas e complemento) reforça a presença de desregulações imunológicas subjacentes. Esses marcadores podem servir como alertas para a necessidade de investigações imunológicas e genéticas mais aprofundadas.

Em suma, nossos dados sublinham a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e individualizada no manejo da VEOIBD, considerando o histórico clínico e familiar completo para guiar diagnósticos diferenciais e tratamentos mais precisos, com o objetivo de correlacionar os achados da avaliação imunológica e as apresentações clínicas e, quando disponíveis, os diagnósticos moleculares.

BIBLIOGRAFIA

Crowley E, Wagner N, Pan J, Khalouei S, Elkadri A, Fieldler K, et al. Prevalence and clinical features of Inflammatory Bowel Diseases associated with monogenic variants, identified by whole-exome sequencing in 1000 children at single enter. ***Gastroenterology***, **2020** 158 (8): 2208-20.

Fernandes A, Bacalhau S, Cabral J. Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing? ***Acta medica portuguesa*, 2011** 24 Suppl 2, 333–338.

Hall C H T, de Zoeten E F. Understanding very early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) in relation to inborn errors of immunity. ***Immunological reviews*, 2024** 322(1), 329–338.

Kelsen J R, Sullivan K E, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and

management for patients with Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. ***Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2020** 70(3), 389–403.

Kuenzig M E, Fung S G, Marderfeld L, Mak J W Y, Kaplan G G, Ng S C, et al. Twenty-first century trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic review. ***Gastroenterology*, 2022** 162(4), 1147–1159.e4.

Serra E G, Schwerd T, Moutsianas L, Cavounidis A, Fachal L, Pandey S, et al. Somatic mosaicism and common genetic variation contribute to the risk of very-early-onset inflammatory bowel disease. ***Nature communications*, 2020** 11(1), 995.

Uhlig H H, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. ***Gastroenterology*, 2014** 147(5), 990–1007.e3.

Zheng H B, de la Morena M T, Suskind D L. The Growing need to understand Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. ***Frontiers in immunology*, 2021** 12, 675186.