# Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

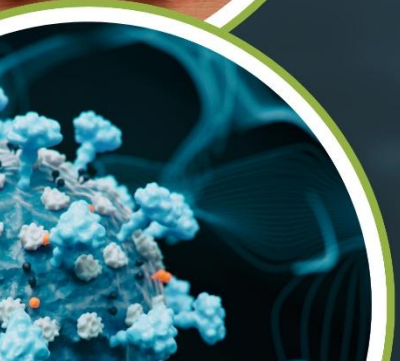
EDIÇÃO X

## Capítulo 1

# IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS COM MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS








**ALICE GUCHERT DAL-BÓ[1]**
**BENICIO VARGAS DA ROSA[1]**
**ANDREZZA VERRI LUCCA[1]**
**EDUARDA BORTOLON PEREIRA[1]**
**JÚLIA POLESE BRASIL DA SILVA[1]**
**LAURA VERÃO BORGES[1]**
**VITÓRIA SERRAGLIO BARUFFI[1]**
**PHELIPE DOS SANTOS SOUZA[2]**

1. Discente - Graduação em Medicina na Universidade do Vale do Itajaí.
2. Docente - Departamento de Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.



***Palavras-chave:*** *Alergia; Doenças da Imunodeficiência Primária; Gastroenteropatias.*

DOI 10.59290/9210954091

EDITORA PASTEUR

## INTRODUÇÃO

As imunodeficiências primárias (IDP), ou erros inatos da imunidade, configuram um grupo heterogêneo de centenas de doenças geneticamente determinadas que comprometem o desenvolvimento ou a função do sistema imune. Essas condições podem envolver defeitos da imunidade celular e/ou humoral, resultando em maior suscetibilidade a infecções, autoimunidade e inflamação crônica. Como o trato gastrointestinal é o maior órgão linfoide e concentra intensa atividade imunológica, ele se torna alvo frequente de alterações nessas condições (AGARWAL & CUNNINGHAM-RUNDLES, 2019).

A prevalência de manifestações gastrointestinais varia, sendo de acordo com alguns centros de referência entre 0 a 21% dos indivíduos com IDP. Entre os sintomas mais comuns, destacam-se má absorção, diarreia aguda ou crônica, dor abdominal, enteropatia e quadros que são similares à doença inflamatória intestinal, além de infecções oportunistas e hiperplasia linfoide nodular. Tais manifestações, além de debilitantes e de difícil manejo clínico, contribuem significativamente para a morbimortalidade desses pacientes (SANCHEZ *et al*., 2023).

Assim, considerando a relevância clínica e diagnóstica das gastroenteropatias associadas às IDP e a necessidade de fornecer evidências aos profissionais de diferentes níveis de atenção, o presente capítulo propõe-se a realizar uma revisão da literatura sobre o tema. Para isso, realizou-se uma revisão narrativa com o objetivo de sintetizar os principais aspectos relacionados à fisiopatologia, às manifestações clínicas, ao diagnóstico e ao manejo das imunodeficiências primárias com envolvimento gastrointestinal.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de outubro a novembro de 2025, por meio de pesquisa na base de dados PubMed, SciELO, *Science Direct* e *Google Scholar*, com a combinação dos descritores "*primary immunodeficiency*", "*common variable immunodeficiency*", "*CVID*", "*gastrointestinal manifestations*", "*gastrointestinal disease*", "*enteropathy*" e "*inflammatory bowel disease*".

Foram incluídos trabalhos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2012 a 2025 e que abordavam a relação entre imunodeficiências primárias e manifestações gastrointestinais, estudos do tipo revisão, relatos de casos, estudos observacionais e livros, de modo parcial ou na íntegra. Foram excluídos trabalhos que não abordavam diretamente a proposta estudada.

Foram selecionados 14 trabalhos, submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia imunológica do trato gastrointestinal, principais imunodeficiências com envolvimento gastrointestinal, manifestações clínicas gastrointestinais, diagnóstico e investigação laboratorial, tratamento e manejo multidisciplinar e perspectivas futuras e pesquisa translacional.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos materiais coletados, o trato gastrointestinal surge como um dos principais alvos de manifestações nas imunodeficiências primárias, marcado por inflamação crônica, infecções recorrentes, alterações da microbiota e fenótipos autoimunes. Alguns estudos diferem em pro-

fundidade e enfoque. Em conjunto, eles ressaltam a grande heterogeneidade clínica e histológica observada em diferentes IDPs, a necessidade de integrar dados clínicos, laboratoriais, genéticos e patológicos para o diagnóstico, além da complexidade do manejo terapêutico e multidisciplinar.

**Fisiopatologia imunológica do trato gastrointestinal**

O trato gastrointestinal (TGI) é o maior órgão imunológico do corpo, responsável pela digestão, defesa contra patógenos e manutenção da tolerância a antígenos alimentares e à microbiota (AGARWAL & CUNNINGHAM-RUNDLES, 2019). Essa função depende do sistema imune associado ao intestino (GALT). Nas imunodeficiências primárias (IDPs), mutações que afetam esses mecanismos levam à inflamação desregulada, infecções persistentes e enteropatias autoimunes (VELTHOF *et al*., 2025; ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022).

Estrutura e componentes do GALT

O GALT inclui placas de Peyer, linfonodos mesentéricos, folículos linfoides e células imunes distribuídas na mucosa. O epitélio intestinal, reforçado por *tight junctions* e moléculas antimicrobianas das células de Paneth, atua como barreira ativa. Células M transportam antígenos, enquanto células dendríticas (DCs) realizam reconhecimento e apresentação antigênica (AGARWAL & MAYER, 2013; ITANI *et al.*, 2022).

Regulação imunológica: DCs, Tregs e IgA secretória

Em condições fisiológicas, DCs induzem tolerância por meio de Tregs e produção de sIgA, sustentadas por TGF-β, IL-10 e ácido retinoico (MOWAT & AGACE, 2024; BELKAID & HARRISON, 2017). Quando ativadas de forma excessiva ou disfuncionais, promovem respostas pró-inflamatórias mediadas por Th1/Th17 (IFN-γ, IL-17). A sIgA neutraliza patógenos sem inflamação; sua deficiência leva à disbiose, inflamação crônica e infecções como *Giardia lamblia* (AGARWAL & CUNNINGHAM-RUNDLES, 2019; AKKELLE *et al*., 2019). Defeitos em FOXP3 prejudicam Tregs e causam IPEX, quadro de enteropatia autoimune grave (REDA, 2017).

Tolerância oral e defesa de mucosa

A tolerância oral depende de Tregs, IL-10, TGF-β e sIgA (BELKAID & HARRISON, 2017). Falhas na barreira epitelial, nas células de Paneth, no muco ou nos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) resultam em inflamação descontrolada, como observado na doença granulomatosa crônica, caracterizada por abscessos e ulcerações intestinais persistentes (AGARWAL & CUNNINGHAM-RUNDLES, 2019).

Defeitos genéticos e desregulação imunológica nas IDPs

Mutações em IL10, IL10RA e IL10RB comprometem vias anti-inflamatórias cruciais, causando colite grave de início precoce (ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022). Na imunodeficiência comum variável, a hipogamaglobulinemia e disfunção de linfócitos B e T resultam em infecções, má absorção e enteropatia inflamatória com atrofia vilositária e ausência de plasmócitos (VELTHOF *et al*., 2025). Outras IDPs, como síndrome Hiper-IgM, Wiskott-Aldrich e DiGeorge, cursam com inflamação intestinal devido à disfunção de linfócitos T, B ou fagócitos (AKKELLE *et al.,* 2019).

Falhas da imunidade inata e adaptativa: inflamação e infecção crônica

A homeostase intestinal requer equilíbrio entre respostas inatas e adaptativas. Nas IDPs, defeitos em neutrófilos, macrófagos, células B ou T levam à inflamação crônica, infecções persistentes e formação de granulomas (AGARWAL & CUNNINGHAM-RUNDLES, 2019). O desequilíbrio microbiano e a perda da integridade epitelial geram um ciclo de disbiose e ativação imune contínua, culminando em diarreia crônica, má absorção e aumento do risco de linfoproliferação intestinal (ITANI *et al.*, 2022; ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022).

**Principais imunodeficiências com envolvimento gastrointestinal**

As imunodeficiências inatas (IEI) agrupam-se em 10 categorias: imunodeficiências combinadas, imunodeficiências combinadas com características sindrômicas, deficiências predominantemente de anticorpos, doenças de desregulação imunológica, defeitos congênitos de fagócitos, defeitos da imunidade intrínseca e inata, doenças autoinflamatórias, deficiências do complemento, falência hematopoiética e fenocópias de IEI (TANGYE *et al*., 2022). O tipo de infecção predominante auxilia a inferir o defeito subjacente, com infecções bacterianas sugerindo deficiência de células B, infecções virais ou fúngicas sugerindo deficiência de células T e a associação de ambas sugerindo imunodeficiências combinadas (AGARWAL & MAYER, 2013). Entre os principais exemplos estão XLA e CVID como defeitos de linfócitos B, SCID, síndrome de DiGeorge completa e deficiência de CD40 e CD40L como imunodeficiências combinadas, CGD e LAD como defeitos fagocitários, deficiências de C1 inibidor e C1q como deficiências do complemento e síndromes de desregulação imunológica como ALPS, IPEX e hemofagocitose familiar (IPOPI, 2012). Essas alterações genéticas produzem fenótipos distintos e por vezes sobrepostos, exigindo integração clínica e investigação laboratorial específica para diagnóstico e tratamento adequados.

Imunodeficiência comum variável

A imunodeficiência comum variável (CVID) é a imunodeficiência primária sintomática mais prevalente, com estimativas de ocorrência entre 1/25.000 e 1/50.000 indivíduos. Trata-se de uma condição heterogênea, cuja fisiopatologia envolve defeitos na diferenciação e função de linfócitos B, embora mutações em genes relacionados ao seu desenvolvimento (como BAFF-R, CD19, CD20, CD21, CD81 e ICOS) sejam identificadas apenas em uma minoria dos casos. Clinicamente, caracteriza-se por infecções bacterianas recorrentes, sobretudo do trato respiratório, frequentemente complicadas por bronquiectasias, além de manifestações não infecciosas como doenças autoimunes (por exemplo, púrpura trombocitopênica imune e anemia hemolítica), infiltração linfocitária/granulomatosa e maior risco de neoplasias. O diagnóstico requer hipogamaglobulinemia, definida por redução de IgG associada a diminuição de IgA e/ou IgM, combinada à baixa resposta a vacinas proteicas e polissacarídicas. O reconhecimento costuma ocorrer entre 20 e 40 anos, com atraso diagnóstico médio de 6 a 8 anos. O tratamento padrão é a reposição mensal de IgG, que reduz a incidência de infecções, embora exerça efeito limitado sobre fenômenos autoimunes e inflamatórios (AGARWAL & MAYER, 2013).

As manifestações gastrointestinais se apresentam em 20% a 60% dos pacientes e incluem diarreia crônica, má absorção, perda de peso e maior suscetibilidade a infecções, especialmente por *Giardia lamblia*, o agente mais frequentemente isolado, além de outros patógenos des-

critos como *Cryptosporidium parvum, Citomegalovírus, Salmonella spp.* e *Campylobacter jejuni*. A gastrite crônica por *Helicobacter pylori* é comum e pode evoluir para gastrite atrófica e anemia perniciosa, demandando suplementação de vitamina B12 e vigilância endoscópica devido ao risco aumentado de adenocarcinoma gástrico. No intestino delgado, podem ocorrer lesões *sprue-like*, com atrofia vilositária semelhante à doença celíaca, porém sem positividade sorológica ou associação com os haplótipos HLA-DQ2/DQ8, alterações essas que geralmente não respondem à dieta isenta de glúten, mas podem melhorar com corticosteroides, azatioprina ou 6-mercaptopurina. O envolvimento hepático também é descrito, incluindo hepatites autoimunes, colestase, cirrose biliar primária e hiperplasia nodular regenerativa, esta última associada à hipertensão portal. Hiperplasia nodular linfoide e quadros semelhantes à doença inflamatória intestinal são frequentes, caracterizados histologicamente por ausência de plasmócitos, apoptose acentuada, distorção criptal e granulomas, e seu manejo segue o de DII convencional, utilizando corticosteroides, 5-ASA e imunossupressores, com cautela pelo risco infeccioso (AHMED *et al.*, 2025).

IPEX - Desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligadas ao Z (FOXP3)

A síndrome IPEX (síndrome de imunodesregulação, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X) é causada por mutações no gene FOXP3, um regulador transcricional essencial para o desenvolvimento de células T reguladoras e para a manutenção da tolerância periférica. Sua fisiopatologia envolve a perda de função das Tregs devido à redução da expressão da proteína FOXP3, levando à autoimunidade sistêmica. Laboratorialmente, os linfócitos T CD3+, CD4+ e CD8+, bem como os subconjuntos de células B, estão presentes em números normais, bem como os níveis séricos de IgG, IgA e IgM, estes últimos podendo estar discretamente diminuídos por perda proteica entérica. A doença se manifesta tipicamente nos primeiros meses de vida, cursando com diabetes mellitus, diarreia intratável, falha de crescimento, eczema e anemia hemolítica. O diagnóstico é estabelecido pela diminuição da expressão de FOXP3, redução do número de Tregs e identificação de mutação no gene FOXP3. Sem tratamento agressivo, os pacientes evoluem para óbito antes dos 2 anos devido à desnutrição, distúrbios hidroeletrolíticos ou infecções. O tratamento sintomático inclui repouso intestinal com nutrição parenteral total, insulina quando necessário, além de transfusões de hemácias e plaquetas. A imunossupressão com ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus e corticosteroides pode melhorar a diarreia, mas não mantém remissão prolongada. O tratamento curativo é o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Frequentemente, a doença apresenta curso grave, com uma enteropatia severa caracterizada por diarreia aquosa, por vezes mucoide ou sanguinolenta, geralmente antes dos 3 meses de idade. Histologicamente, é demonstrado atrofia vilositária total ou parcial, infiltrado linfocitário e plasmocitário na lâmina própria e destruição mucosa e submucosa, com preservação da muscular (BACCHETTA *et al*., 2016).

Deficiência de IL-10 e IL-10R

As deficiências IL10 e do receptor de IL10R são erros inatos da imunidade (EII) monogênicos que causam doenças inflamatórias intestinais (DII) de início precoce. As mutações de perda de função em IL-10RA ou IL-10RB comprometem a sinalização da IL-10, citocina crucial para limitar a produção de citocinas pró-inflamatórias e manter a homeostase imune intestinal. A perda da via de IL-10 evidencia que nenhuma outra via imune compensa sua função,

justificando o fenótipo inflamatório intenso. A apresentação clínica ocorre no primeiro ano de vida, com enterocolite, doença perianal, abscessos múltiplos e fístulas enterocutâneas, frequentemente necessitando de diversas intervenções cirúrgicas. A histopatologia revela ulcerações mucosas, infiltrado inflamatório epitelial e abscessos envolvendo até a muscularis própria. O diagnóstico é confirmado por sequenciamento de IL-10RA e IL-10RB, seguido de testes funcionais utilizando ensaios de STAT3 ou TNF-α. O tratamento com agentes anti-inflamatórios e anticorpos não produz remissão sustentada, sendo observada remissão clínica duradoura em pacientes que passaram por transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Em todos os pacientes observou-se colite refratária antes dos 3 meses, frequentemente associada à doença perianal, foliculite e artrite. Outras manifestações gástricas envolvem diarreia com sangue, alergia alimentar e úlceras orais. Manifestações semelhantes à doença de Crohn incluem fístulas perianais e retovaginais (SHARIFINEJAD *et al.,* 2022).

**Manifestações gastrointestinais nas imunodeficiências primárias**

As manifestações gastrointestinais representam uma das formas clínicas mais frequentes e debilitantes em pacientes com imunodeficiências primárias. O trato gastrointestinal (TGI) é um dos maiores compartimentos imunológicos do organismo, contendo extensa interface mucosa exposta a antígenos externos, o que explica a elevada suscetibilidade a infecções, inflamação crônica, autoimunidade e disfunções absortivas nesses indivíduos (AGARWAL & MAYER, 2013). Estudos mostram que entre 20% e 60% dos pacientes com IDPs apresentam algum grau de comprometimento gastrointestinal, variando segundo o tipo de imunodeficiência, a intensidade do defeito imune e o tempo de evolução da doença (VELTHOF *et al.*, 2025; AKKELLE *et al*., 2019).

A fisiopatologia envolve, principalmente, defeitos em imunidade humoral (como na deficiência seletiva de IgA e na imunodeficiência comum variável – CVID), falhas combinadas celulares e humorais (como SCID) e defeitos de maturação linfocitária ou de troca de classe de imunoglobulinas (como na síndrome de hiper-IgM). Tais alterações resultam em diminuição da neutralização de patógenos entéricos, perda da integridade de barreira epitelial, ativação inflamatória crônica e disbiose, além de fenótipos histológicos característicos, como hiperplasia nodular linfoide, linfocitose intraepitelial e ausência de plasmócitos em biópsias intestinais (VELTHOF *et al.,* 2025).

Diarreia aguda e crônica

A diarreia é uma das manifestações mais prevalentes nas IDPs, podendo ser aguda, recorrente ou crônica, e frequentemente refratária ao tratamento convencional. Está relacionada tanto a infecções oportunistas quanto a enteropatias inflamatórias ou autoimunes. Em CVID, por exemplo, a diarreia crônica pode ocorrer em até 50% dos pacientes e não está necessariamente associada à presença de agentes infecciosos, mas à disfunção imunológica da mucosa intestinal (AGARWAL & MAYER, 2013; ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022).

Na deficiência seletiva de IgA, a diarreia é frequentemente desencadeada por *Giardia lamblia*, devido à falha de defesa local contra parasitas luminais (REDA, 2017). Em imunodeficiências combinadas, como SCID, a diarreia tem alta prevalência desde o início da vida e está associada a infecções virais persistentes (rotavírus, norovírus) e bacterianas recorrentes, com risco elevado de desidratação e falência nutricional (ITANI *et al.,* 2022).

Má absorção, perda ponderal e desnutrição

A má absorção resulta de inflamação crônica da mucosa, atrofia vilositária, disbiose, proliferação bacteriana e infecções recorrentes. A perda ponderal pode ser o primeiro sinal clínico em indivíduos com imunodeficiência não diagnosticada, especialmente em crianças com CVID, SCID ou deficiência de IgA (AKKELLE *et al.,* 2019). O processo de má absorção pode ocorrer na ausência de diarreia, e muitas vezes se associa à deficiência de ferro, vitaminas lipossolúveis e proteínas.

Dor abdominal

Pode surgir devido a diferentes alterações do trato gastrointestinal, como o crescimento bacteriano exacerbado do intestino delgado e a enteropatia associada à imunodeficiência comum variável. No supercrescimento bacteriano, a dor aparece junto com inchaço abdominal, gases e diarreia, decorrentes do excesso de bactérias no intestino. *Giardia, Campylobacter, Salmonella* e rotavírus são os agentes mais associados, com maior gravidade e recorrência do que na população geral (REDA, 2017; ITANI *et al.*, 2022). Já a enteropatia dessa imunodeficiência causa má absorção crônica e pode se parecer com doença celíaca ou doenças inflamatórias do intestino. Ambas as condições podem levar à perda de peso, anemia e prejuízo nutricional (AHMED *et al.*, 2025).

Refluxo gastroesofágico

O refluxo é descrito especialmente em imunodeficiências associadas a atraso ponderoestatural e distúrbios de motilidade intestinal. A imunodeficiência também favorece esofagites infecciosas por Candida, CMV ou HSV, devendo sempre ser considerada a investigação etiológica quando o refluxo é refratário a inibidores de bomba de prótons (AGARWAL & MAYER, 2013).

Esteatorreia

A esteatorreia resulta da má absorção de gorduras e está associada tanto a infecções intestinais crônicas quanto à redução de enzimas pancreáticas vinculadas à inflamação sistêmica. Sua presença é marcante em CVID com enteropatia crônica e em SCID com comprometimento mucoso extenso (VELTHOF *et al.*, 2025).

**Enteropatias autoimunes e eosinofílicas**

A enteropatia autoimune é descrita principalmente em CVID e se caracteriza por inflamação linfocítica difusa, atrofia vilositária e ausência de plasmócitos no infiltrado mucoso. Pode mimetizar doença celíaca, porém sem resposta à dieta isenta de glúten, sendo considerada uma entidade própria das IDPs (VELTHOF *et al.*, 2025). Enteropatias eosinofílicas também foram relatadas em subgrupos com deficiência de IgA e síndrome de hiper-IgM (ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022).

Hepatomegalia, colangite e doença hepática

Comprometimento hepático ocorre em até 30% dos pacientes com CVID, indo desde elevação leve e persistente de transaminases até doenças graves, como colangite esclerosante e hepatopatia inflamatória autoimune (AGARWAL & MAYER, 2013). A colangite por Cryptosporidium spp. é uma manifestação clássica e grave em imunodeficiências combinadas e em pacientes em uso prolongado de imunossupressores.

Esteatose hepática

A esteatose ocorre tanto por síndrome de má absorção crônica quanto por inflamação sistêmica e alterações na síntese lipídica hepática, sendo frequente em CVID e deficiência de IgA. Estudos apontam que a inflamação de baixo grau e a disbiose intestinal podem contribuir para o acúmulo hepático de gordura nesses pacientes (VELTHOF *et al*., 2025).

**Diagnóstico e investigação laboratorial das imunodeficiências primárias com manifestações gastrointestinais**

O diagnóstico das imunodeficiências primárias em pacientes com sintomas gastrointestinais exige alto grau de suspeição clínica, uma vez que as manifestações podem mimetizar doenças gastrointestinais comuns, como doença celíaca, síndrome do intestino irritável e doença inflamatória intestinal. A presença de diarreia crônica, perda ponderal, infecções entéricas recorrentes, má resposta terapêutica e achados histológicos atípicos deve levantar a hipótese de imunodeficiência subjacente (AGARWAL & MAYER, 2013; ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022).

Exames laboratoriais iniciais

A investigação inicial deve incluir exames amplos e de fácil acesso, começando pelo hemograma completo, que pode revelar linfopenia, anemia ou eosinofilia. A dosagem sérica de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE) constitui a principal triagem das imunodeficiências humorais, enquanto a fenotipagem linfocitária por citometria de fluxo permite avaliar populações T, B e NK, auxiliando na distinção entre imunodeficiências humorais e combinadas. A avaliação do complemento (CH50, C3 e C4) é indicada especialmente quando há infecções bacterianas recorrentes ou suspeita de defeitos da via clássica. Reduções seletivas, como IgA isoladamente baixa, sugerem deficiência de IgA; já a presença de hipogamaglobulinemia com número normal de linfócitos B é mais compatível com CVID (AKKELLE *et al.,* 2019).

Exames de segunda etapa e investigação avançada

Quando há suspeita de imunodeficiência, prossegue-se com a análise das subclasses de IgG, especialmente em pacientes com infecções recorrentes e IgG total normal. A avaliação da resposta vacinal (tétano, pneumococo, *Haemophilus*) é essencial para determinar a produção de anticorpos específicos (AGARWAL & MAYER, 2013). Nos casos sugestivos de imunodeficiência combinada, realizam-se testes funcionais linfocitários, podendo incluir proliferação de linfócitos T. Sequenciamento genético é indicado em quadros pediátricos, graves ou com histórico familiar. A dosagem de IgE auxilia no diagnóstico diferencial, sobretudo em enteropatias eosinofílicas. O diagnóstico de CVID requer hipogamaglobulinemia, resposta vacinal inadequada e exclusão de causas secundárias (ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022).

Achados histológicos e papel da biópsia intestinal

A biópsia intestinal torna-se essencial nos casos em que há comprometimento gastrointestinal significativo ou quando a avaliação laboratorial não é conclusiva. Entre os achados mais indicativos de imunodeficiência destacam-se a ausência ou grande redução de plasmócitos na mucosa intestinal, considerada praticamente patognomônica de CVID quando associada à hipogamaglobulinemia (VELTHOF *et al.,* 2025). Outros achados incluem hiperplasia nodular linfoide, frequentemente observada em deficiência de IgA e CVID, além de atrofia vilositária com infiltrado linfocitário intraepitelial, quadro que pode simular doença celíaca, porém sem resposta à dieta sem glúten. Também podem ser encontrados granulomas não caseosos, particularmente em subgrupos de CVID com fenótipo inflamatório sistêmico, e padrões de enteropatia autoimune caracterizados por infiltrado linfocitário denso e vilosidades encurtadas. A ausência de plasmócitos destaca-se como um dos sinais histológicos mais característicos de CVID e é amplamente utilizada para diferenciá-la de doença celíaca e doenças inflamatórias intestinais (VELTHOF *et al.,* 2025; AGARWAL & MAYER, 2013).

Diagnóstico diferencial

Os quadros gastrointestinais de maior relevância para o diagnóstico foram reunidos e podem ser visualizados no **Quadro 1.1**, que apresenta um panorama comparativo entre as principais condições consideradas no processo diagnóstico.

**Quadro 1.1** Tabela dos diagnósticos diferenciais gastrointestinais

| Condição | Elemento que a diferencia de IDP |
|---|---|
| Doença celíaca | Responde à dieta sem glúten; plasmócitos preservados |
| Doença inflamatória intestinal | Imunoglobulinas normais; lesões segmentares; neutrófilos abundantes |
| Síndrome do intestino irritável | Sem perda ponderal ou inflamação orgânica |
| Enteropatia autoimune secundária a drogas/imunoterapia | Associação temporal a medicamentos |
| Infecções isoladas por *Giardia* ou *Cryptosporidium* sem imunodeficiência | Resolução completa após tratamento antimicrobiano |

**Fonte:** Adaptado de AGARWAL & MAYER, 2013; VELTHOF *et al*., 2025; ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022; ITANI *et al*., 2022.

Em pacientes com inflamação intestinal crônica, sorologias negativas para doença celíaca, ausência de plasmócitos e refratariedade terapêutica, o diagnóstico de IDP deve ser prioritariamente considerado (ITANI *et al*., 2022).

## Tratamento e manejo multidisciplinar

Devido à sua complexidade clínica, o tratamento de imunodeficiências primárias (IDP), mais especificamente das IDPs com manifestações gastrointestinais (IDP-GI), requer uma abordagem ampla e integrada, baseada em princípios de medicina personalizada e na atuação coordenada de múltiplos profissionais de saúde, com intervenções direcionadas tanto à correção da disfunção imunológica quanto ao manejo das complicações digestivas associadas (AGARWAL & MAYER, 2013; ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022).

A condução clínica ideal envolve a avaliação precoce por gastroenterologistas e imunologistas, além da participação conjunta patologistas, fundamentais para a interpretação de biópsias que podem apresentar padrões histológicos específicos, relacionados à etiologia e prognóstico; infectologistas para o controle de infecções oportunistas; nutricionistas, no manejo de distúrbios de absorção e suporte nutricional, e, quando indicado, hematologistas e equipes de transplante (AGARWAL & MAYER, 2013).

As manifestações gastrointestinais em IDP têm etiologia multifatorial, frequentemente associada à disbiose, deficiência mucosal de IgA e falhas de imunorregulação; fatores que moldam diretamente as decisões terapêuticas (ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022). A integração entre clínicos, endoscopistas e patologistas é essencial para correlacionar achados histológicos com o perfil imunológico, o que reforça a importância de solicitar paineis completos, incluindo imunoglobulinas, subtipos e resposta vacinal quando houver padrões sugestivos (VELTHOF *et al.,* 2020).

Nesse contexto, os métodos de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e técnicas avançadas, incluindo enterografia por TC ou RM, assumem papel complementar ao identificar complicações estruturais, tais como abscessos, estenoses ou pneumatoses. Esses achados orientam decisões terapêuticas, especialmente em fases agudas, e contribuem

para um manejo mais preciso e integrado do paciente (ITANI *et al*., 2022).

Diretrizes internacionais recomendam que o manejo desses pacientes seja realizado em centros de referência, com reuniões regulares de equipe multidisciplinar para revisão de casos e definição de condutas (REDA, 2017; ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022). Essa abordagem integrada não apenas otimiza a resposta terapêutica como também reduz a morbidade e melhora a qualidade de vida dos pacientes (ITANI *et al.,* 2022).

O tratamento das IDP com manifestações gastrointestinais pode ser organizado em três eixos complementares: reposição imunológica e profilaxia infecciosa; terapias direcionadas às manifestações gastrointestinais; e suporte clínico geral. A reposição com imunoglobulina, por via intravenosa ou subcutânea, é pilar do manejo das imunodeficiências humorais, especialmente na CVID e na deficiência seletiva de IgA, reduzindo infecções recorrentes e contribuindo, de forma indireta, para a melhora dos sintomas digestivos (AGARWAL & MAYER, 2013; REDA, 2017). Em situações de maior gravidade, como infecções persistentes, inflamação refratária ou envolvimento sistêmico significativo, podem ser necessários antimicrobianos direcionados e, em casos específicos, transplante de medula óssea (AGARWAL & MAYER, 2013).

As enteropatias associadas às IDP frequentemente apresentam resposta subótima às terapias convencionais, justificando o uso individualizado de imunomoduladores, incluindo corticosteroides e imunossupressores (AGARWAL & MAYER, 2013). Nas deficiências combinadas, como a SCID, o transplante precoce de células-tronco hematopoiéticas permanece a única intervenção capaz de restaurar de forma duradoura a função imune (ITANI *et al.,* 2022). Em crianças, o quadro gastrointestinal costuma preceder o diagnóstico e impõe prioridade ao manejo da desnutrição, ao controle rigoroso de infecções, inclusive parasitárias e ao suporte clínico, com reidratação e reposição nutricional adequadas.

No contexto da CVID, terapias semelhantes às utilizadas na DII: corticosteroides, 5-aminossalicilatos, azatioprina e 6-mercaptopurina, podem ser consideradas, embora a resposta seja frequentemente limitada e o risco de infecção exija monitorização contínua (ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022). Em casos refratários, agentes biológicos como infliximabe e vedolizumabe têm sido empregados, com resultados variáveis e dependentes do perfil genético e imunológico do paciente (ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022; VELTHOF *et al.,* 2025). Outras medidas incluem profilaxia antibiótica, imunização com vacinas inativadas e uso criterioso de hemoderivados irradiados para reduzir o risco de doença enxerto-contra-hospedeiro (ITANI *et al.,* 2022).

O seguimento prolongado deve contemplar vigilância para linfoproliferação e neoplasias, avaliação contínua da segurança e eficácia das terapias imunomoduladoras, monitorização do estado nutricional e, quando disponível, análise da microbiota intestinal como ferramenta complementar de estratificação de risco (AGARWAL & MAYER, 2013; VELTHOF *et al.,* 2025). Reda (2017) destaca ainda a necessidade de adaptar protocolos a cenários com recursos limitados, onde o acesso a estratégias terapêuticas avançadas é restrito.

Do ponto de vista prognóstico, o reconhecimento precoce da imunodeficiência e o manejo oportuno das complicações gastrointestinais são determinantes para prevenir danos irreversíveis ao epitélio intestinal e ao fígado, influenciando de maneira decisiva a evolução clínica (VELTHOF *et al.,* 2025).

**Perspectivas futuras**

As perspectivas futuras no manejo das IDP-GI indicam uma mudança de estratégias essencialmente de suporte para intervenções de caráter molecular, reparador e biologicamente direcionado. O avanço do sequenciamento genético tem permitido identificar mutações diretamente relacionadas aos fenótipos gastrointestinais, como variantes em IL10, IL10RA e IL10RB, associadas à colite de início precoce e estimulando o desenvolvimento de terapias de precisão, incluindo terapia gênica e transplante hematopoiético precoce como alternativas potencialmente curativas (ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022). A imunomodulação guiada por vias específicas também vem ganhando destaque, exemplificada pelo uso de abatacepte em deficiência de CTLA4 e de bloqueadores seletivos de citocinas em quadros inflamatórios particulares, embora os dados ainda derivem de pequenas séries e relatos de caso (ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022).

Paralelamente, a crescente compreensão da interação entre disbiose, inflamação mucosa e desregulação imune tem impulsionado pesquisas sobre estratégias de modulação da microbiota, incluindo transplante de microbiota fecal e intervenções voltadas ao restabelecimento do equilíbrio ecológico intestinal, que surgem como potenciais adjuvantes terapêuticos (ITANI *et al*., 2022).

**Pesquisa translacional**

O campo da pesquisa translacional tem avançado ao integrar achados genômicos, imunológicos e microbiológicos à prática clínica, impulsionando a medicina de precisão e possibilitando intervenções mais eficazes e menos tóxicas (VELTHOF *et al*., 2025). Entre os principais desafios, destaca-se a necessidade de biomarcadores capazes de distinguir de modo confiável enteropatias autoimunes ou inflamatórias de causas infecciosas nas imunodeficiências primárias, além da compreensão mais profunda das respostas imunes de mucosa, fundamentais para orientar terapias específicas (AGARWAL & MAYER, 2013). Nesse cenário, ganham relevância a estratificação de subfenótipos de enteropatia na CVID, o estudo refinado do microbioma e o desenvolvimento de intervenções que modulam o microambiente intestinal; áreas nas quais ainda persistem lacunas quanto aos mecanismos moleculares que sustentam a inflamação (ANDERSEN & JØRGENSEN, 2022). Em paralelo, esforços para padronizar descritores histológicos e correlacioná-los com perfis moleculares representam um avanço crítico para o estabelecimento de biomarcadores robustos e para o desenho de ensaios clínicos mais direcionados (VELTHOF *et al.,* 2025).

Além dessas dimensões biológicas, estudos qualitativos enfatizam a importância de integrar aspectos psicossociais ao cuidado, já que pacientes com IDP e manifestações gastrointestinais convivem com impactos significativos decorrentes da cronicidade, das restrições dietéticas e do estigma associado aos sintomas (REDA, 2017). Assim, o futuro do manejo das IDP-GI tende a se consolidar na articulação entre diagnóstico molecular precoce, terapias imunológicas específicas, modulação racional da microbiota e acompanhamento clínico contínuo; um modelo sustentado pelo avanço da pesquisa translacional e pela consolidação da medicina personalizada, com potencial para melhorar o prognóstico e ampliar a qualidade de vida desses pacientes.

## CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou que as imunodeficiências primárias com manifestações

gastrintestinais constituem um grupo complexo e heterogêneo de condições, nas quais a interação entre defeitos imunológicos, disbiose, inflamação crônica e infecções recorrentes molda um espectro amplo de apresentações clínicas. Os estudos analisados demonstraram que diarreia persistente, má absorção, enteropatias autoimunes, hiperplasia linfoide nodular, infecções oportunistas e acometimento hepático são achados frequentes e constantemente subestimados na prática clínica. Observou-se, ainda, que características histológicas, como ausência de plasmócitos, atrofia vilositária e infiltrados linfocitários atípicos, podem constituir pistas diagnósticas fundamentais, reforçando a necessidade de integração entre avaliação clínica, imunológica, endoscópica, patológica e genética.

O estudo também destacou que o manejo eficaz dessas condições depende da multidisciplinaridade, envolvendo imunologistas, gastroenterologistas, nutricionistas, infectologistas, patologistas e equipes de transplante, uma vez que a reposição de imunoglobulina, terapias imunomoduladoras, controle de infecções e suporte nutricional são pilares essenciais, porém frequentemente insuficientes de forma isolada.

Além disso, o diagnóstico precoce mostrou-se determinante para reduzir complicações, prevenir dano tecidual irreversível e melhorar o prognóstico a longo prazo. Apesar dos avanços recentes, permanecem lacunas importantes na compreensão dos mecanismos que sustentam a inflamação intestinal nas IDPs, especialmente no que se refere à comunicação entre microbiota, barreira epitelial, vias regulatórias e resposta imune de mucosa. A escassez de biomarcadores capazes de diferenciar processos infecciosos, autoimunes e inflamatórios também limita a precisão diagnóstica e terapêutica. Assim, torna-se evidente a necessidade de estudos que aprofundem a caracterização molecular dessas enteropatias, que explorem o papel da microbiota como moduladora da resposta imune e que avaliem intervenções inovadoras, como terapias-alvo e estratégias de modulação microbiana.

Dessa forma, conclui-se que as IDP com manifestações gastrintestinais representam um campo de alta relevância clínica e científica, demandando vigilância contínua, aprimoramento diagnóstico e desenvolvimento de terapias cada vez mais direcionadas. O avanço da pesquisa translacional e da medicina personalizada surge como caminho promissor para melhorar a qualidade de vida e o desfecho dos pacientes afetados, reforçando a importância de estudos futuros que integrem genética, imunologia, microbiologia e prática clínica.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, S. & MAYER, L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 11, p. 1050, 2013. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.024.

AGARWAL, S. & CUNNINGHAM-RUNDLES, C. Gastrointestinal manifestations and complications of primary immunodeficiency disorders. Immunology and Allergy Clinics of North America, v. 39, p. 81, 2019. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.006.

AHMED, A. *et al*. Gastrointestinal manifestations of common variable immunodeficiency: a mentored review. Digestive Diseases and Sciences, v. 70, p. 1933, 2025. doi: 10.1007/s10620-025-09106-8.

ANDERSEN, I.M. & JØRGENSEN, S.F. Gut inflammation in CVID: causes and consequences. Expert Review of Clinical Immunology, v. 18, p. 31, 2022. doi: 10.1080/1744666X.2021.2008241.

AKKELLE, B.S. *et al.* Gastrointestinal manifestations in children with primary immunodeficiencies: single center: 12 years experience. Digestive Diseases, v. 37, p. 45, 2019. doi: 10.1159/000492569.

BACCHETTA, R. *et al*. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1417, p. 5, 2016. doi: 10.1111/nyas.13011.

BELKAID, Y. & HARRISON, O.J. Homeostatic immunity and the microbiota. Immunity, v. 46, p. 562, 2017. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES - IPOPI. Diagnosis of primary immunodeficiencies. IPOPI, 12 nov. 2012.

ITANI, M. *et al*. Gastrointestinal manifestations of immunodeficiency: imaging spectrum. Radiographics, v. 42, p. 759, 2022. doi: 10.1148/rg.210169.

MOWAT, A.M. & AGACE, W.W. Regional specialization of intestinal immunity. Nature Reviews Immunology, v. 14, p. 667, 2014. doi: 10.1038/nri3738.

REDA, S. Gastrointestinal manifestations in children with primary immunodeficiency diseases. The Egyptian Journal of Pediatric Allergy & Immunology, v. 15, p. 3, 2017. doi: 10.1159/000492569.

SHARIFINEJAD, N. *et al.* The clinical, molecular, and therapeutic features of patients with IL10/IL10R deficiency: a systematic review. Clinical and Experimental Immunology, v. 208, p. 281, 2022. doi: 10.1093/cei/uxac040.

TANGYE, S.G. *et al.* Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Clinical Immunology, v. 42, p. 1473, 2022. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.

VELTHOF, L. *et al.* Gastrointestinal disease in common variable immunodeficiency disorder (CVID): histological patterns, diagnostic clues and pitfalls for the pathologist and gastroenterologist. Journal of Clinical Medicine, v. 14, p. 497, 2025. doi: 10.3390/jcm14020497.