

**PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL ASSOCIADO À DISFUNÇÃO IMUNE
DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL MUITO
PRECOCE.**

Dara Mariel Gomes de Almeida¹

Beatriz Agra Niceas²

Julia Santos Sousa Tabosa³

Michela Cynthia da Rocha Marmo⁴

Paula Teixeira Lyra⁵

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil – 10º Período - Medicina
URL Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0436453386380883>
ORCID: 0009-0001-2840-8062; E-mail: dara.mariel@hotmail.com
CPF: 111.457.894-04
Telefone: 87 99909-4481

² Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil – 10º Período - Medicina
URL Lattes: <https://lattes.cnpq.br/1398944363674210>
ORCID: 0009-0008-4212-186X; E-mail: bia-agra@hotmail.com
CPF: 704.806.964-38
Telefone: 81 99663-9796

³ Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP, Recife, PE, Brasil – 10º Período - Medicina
URL Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0268484553299500>
ORCID: 0009-0005-1514-5207; E-mail: juliastabosa@gmail.com
CPF: 108.733.384-99
Telefone: 81 99813-4215

⁴ Médica especialista em gastroenterologia pediátrica, doutora em saúde da criança e do adolescente, supervisora do programa de Residência em Gastroenterologia pediátrica e coordenadora do ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP);
URL Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4404649658979162>
ORCID: 0000-0001-8388-8292; E-mail: michelamarmo@gmail.com

⁵ Médica especialista em pediatria e em alergia e imunologia, preceptora da residência de pediatria e preceptora do ambulatório de Imunodeficiência, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP);
URL Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5984071055090160>
ORCID: 0000-0002-5904-7562; E-mail: paulatlyra@gmail.com

Conflito de interesses: Os autores declaram que não apresentam conflitos de interesses.

Agradecimento: Programação de Iniciação Científica (PIC/FPS) e Faculdade Pernambucana de Saúde.

Financiamento: Não houve.

Autor correspondente: Michela Cynthia da Rocha Marmo

Rua dos Coelhos, 300, Recife, Pernambuco

(81) 99945-4116.

michelamarmo@gmail.com

RESUMO

Objetivos: Avaliar o perfil clínico-laboratorial associado à disfunção imune dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) de início antes dos seis anos de idade.

Métodos: Realizado um estudo de corte transversal de amostra casuística. A pesquisa foi realizada no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e no Hospital-Dia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco. A coleta de dados ocorreu entre agosto de 2022 até agosto de 2023. Os dados foram coletados retrospectivamente e digitados em banco específico do Excel. **Resultados:** A amostra incluiu 42 pacientes com DII de início muito precoce acompanhados no IMIP. Apresentaram idade média de diagnóstico de 46 meses e prevalência do sexo masculino. Quanto às características clínicas, a diarreia foi o sintoma mais frequente, presente em 92,86% dos pacientes, seguido da enterorragia e da dor abdominal. No que se refere à avaliação laboratorial, apenas 1 paciente apresentou IgG abaixo do percentil 3. Em relação ao perfil linfocitário, 34,62% dos linfócitos CD4, 8,33% dos CD8 e 65,22% dos CD19 apresentaram-se abaixo do percentil 10. **Conclusões:** Os pacientes com DII de início muito precoce consistem em um grupo de pacientes com um curso mais agressivo e associação com imunodeficiências primárias, é importante o seguimento e atenção rigorosa para estas possibilidades com acompanhamento clínico e laboratorial regular.

Palavras-chaves: Doenças Inflamatórias Intestinais; Doenças da Imunodeficiência Primária; crianças; avaliação de sintomas; testes laboratoriais.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the clinical-laboratory profile associated with immune dysfunction in patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) that began before the age of six. **Methods:** A cross-sectional study was carried out using a case-by-case sample. The research was carried out at the Pediatric Gastroenterology Service and at the Day Hospital of the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco. Data collection took place between August 2022 and August 2023. Data were collected retrospectively and entered into a specific Excel database. **Results:** The sample included 42 patients with very early-onset IBD followed at IMIP. They had a mean age at diagnosis of 46 months and a male prevalence. Regarding clinical characteristics, diarrhea was the most frequent symptom, present in 92.86% of patients, followed by enterorrhagia and abdominal pain. Regarding laboratory evaluation, only 1 patient had IgG below the 3rd percentile. Regarding the lymphocyte profile, 34.62% of CD4 lymphocytes, 8.33% of CD8 lymphocytes and 65.22% of CD19 lymphocytes were below the 10th percentile. **Conclusions:** Patients with very early-onset IBD consist of a group of patients with a more aggressive course and association with primary immunodeficiencies. It is important to monitor and strictly pay attention to these possibilities with regular clinical and laboratory monitoring.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases; Primary Immunodeficiency Diseases; children; symptom assessment; laboratory tests.

INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são condições definidas como uma inflamação crônica e recidivante do trato gastrointestinal¹ e incluem a Retocolite Ulcerativa (RCUI), Doença de Crohn (DC) e colites indeterminadas.² Essas condições podem surgir em qualquer idade, tendo um pico precoce de incidência entre os 15 e 29 anos e um potencial segundo pico de incidência por volta dos 60 a 70 anos.^{3,4,5} Uma das populações com DII de crescimento rápido nos últimos anos são as crianças com doença de início muito precoce, definidas como aquelas que são diagnosticadas com menos de 6 anos de idade e correspondem entre 4% a 10% dos pacientes pediátricos com DII.^{6,7,8}

O início e a progressão da doença se devem à associação de fatores genéticos, ambientais e relacionados à microbiota que influenciam a resposta inflamatória convergindo em uma resposta imune desregulada dos componentes da mucosa intestinal contra a microbiota.¹ A integridade intestinal é mantida por vários mecanismos de defesa que incluem a camada de células epiteliais, células caliciformes secretoras de muco, células de Paneth produtoras de peptídeos antimicrobianos, imunoglobulina A (IgA) e tecido linfóide associado a mucosa como as placas de Peyer e esse conjunto atua como uma barreira do sistema imune e é regulado de forma única.^{9,10,11,12,13,14} A resposta esperada é de tolerância ou supressão apesar da exposição constante a alimentos e bactérias a um grande reservatório de linfócitos, macrófagos e células dendríticas tendo, assim, um importante papel na manutenção do equilíbrio entre imunidade ativa e tolerância intestinal.^{12,13}

A base genética desse quadro está em discussão há vários anos e recentes estudos revelaram polimorfismos genéticos desempenham papéis centrais na patologia dessas

inflamações.¹⁵ Dentre as doenças associadas, os polimorfismos genéticos envolvidos na etiopatogenia das DII, deve-se dar atenção às doenças monogênicas, algumas delas consistem em imunodeficiências primárias que apresentam um fenótipo característico das DII de início muito precoce.¹⁶

As imunodeficiências primárias incluem um grupo de mais de 150 distúrbios nas quais há déficit de algum componente ou disfunção do sistema imune, a maioria delas já identificou o seu determinante genético.^{17,18} Os distúrbios imunes são classificados em defeitos que afetam o sistema humoral (células B), defeitos do sistema celular (células T), defeitos tanto de células B como de células T, defeitos em macrófagos e neutrófilos ou no sistema complemento.^{17,19} Essa desregulação pode levar à um processo inflamatório descontrolado e conseqüentemente dano tecidual.^{19,20}

Nas imunodeficiências primárias, o sistema gastrointestinal é o segundo órgão alvo afetado, depois do trato respiratório, e foram reportadas em aproximadamente 5% a 50% dos pacientes.^{12,17,21,22} Em algumas imunodeficiências, a inflamação do trato gastrointestinal é o sintoma principal e pode manifestar-se antes de outras características dos erros inatos da imunidade. Em outros casos, as DII são resultado de uma maior suscetibilidade à infecção.^{23,24} Assim, o reconhecimento precoce dessas causas primárias permite a adaptação de terapias precocemente, influenciando positivamente o curso das DII.¹⁶

As manifestações clínicas das DII nas crianças e adolescentes podem variar, mas 22% das crianças apresentam deficiência de crescimento, anemia, doença perianal ou outra manifestação extraintestinal como a única característica inicial predominante.^{8,25,26,27} Além disso, elas não sofrem apenas com os sintomas comuns vistos em adultos e podemos encontrar diarreia, dor abdominal, tenesmo, urgência evacuatória, anorexia, perda de peso e atraso puberal.^{28,29,30} O perfil laboratorial presente em crianças

com DII inclui anemia, trombocitose, hipoalbuminemia, marcadores inflamatórios elevados e, recentemente, a calprotectina fecal, uma proteína derivada de neutrófilos e com elevada concentração no cenário de inflamação intestinal, vem emergindo como um biomarcador útil.^{31,32}

As DII associadas e/ou secundárias aos defeitos monogênicos da imunidade têm o comportamento clínico-laboratorial diferenciado sendo mais grave e mais frequentemente associado ao risco de morte. O diagnóstico da imunodeficiência de base determina o fenótipo da DII apresentada, incluindo sua gravidade. As imunodeficiências como as associadas aos polimorfismos da interleucina 10 (IL10) e seus receptores, a doença granulomatosa crônica, a imunodeficiência combinada e inibidor da proteína de apoptose ligado ao X (XIAP) podem apresentar fenótipos extremamente graves pouco responsivos ao tratamento habitual determinado para a DII. Em algumas patologias, o transplante de medula óssea faz parte do tratamento em pacientes refratários ao tratamento medicamentoso. Ainda, esses pacientes precisam de cuidados em relação à profilaxia de infecções, as quais podem piorar e mudar o curso da DII apresentada.³³ Autores com o Charbit-Henrion em 2018 já propõem uma “triagem” direcionada ao status imunológico dos pacientes com DII de início muito precoce. Esta triagem consistiria da análise de leucócitos e seus componentes, imunoglobulinas e o teste de dihidrorodamina (DHR) podendo se estender até a análise genética como Exoma.³⁴

O cenário descrito mostra a necessidade do conhecimento do status imunológico dos pacientes pediátricos com DII visando direcionar a investigação e o tratamento necessários caso sejam encontradas alterações sugestivas. As sociedades internacionais de gastroenterologia já se posicionam quanto a atenção que deve ser dada a esses pacientes, principalmente quando a DII tem início antes dos 6 anos de idade. O não reconhecimento das imunodeficiências associadas podem colaborar para quadros mais

graves e pouco responsivos ao tratamento, o que leva a mais sofrimento e complicações dos pacientes com DII de início muito precoce, envolvendo tratamentos desnecessários e onerosos devido à investigação não global destes pacientes.

Considerando a importância das imunodeficiências primárias no contexto dos pacientes pediátricos com DII, este estudo tem como objetivo investigar a presença de alterações clínico-laboratoriais que indiquem a possibilidade de imunodeficiências primárias associadas ao fenótipo característico da DII nos pacientes acompanhados em um ambulatório de referência para reconhecer e caracterizar esta casuística, cujo esse perfil ainda não é bem conhecido.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de corte transversal de amostra casuística. O estudo foi realizado no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e no Hospital-Dia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) onde os pacientes com DII são acompanhados. O IMIP é um hospital de referência para acompanhamento e tratamento de crianças e adolescentes com DII, onde funciona um ambulatório de DII que ocorre semanalmente no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica, localizado no Ambulatório Especializado de Pediatria. Alguns destes pacientes também recebem tratamento específico com imunobiológicos usados na DII no Hospital-Dia do IMIP sendo referência no estado para este tipo de tratamento.

A coleta de dados ocorreu no período de 01 de agosto de 2022 a 31 de agosto de 2023 e os dados foram obtidos a partir da análise de prontuários dos pacientes acompanhados no ambulatório do hospital de realização da pesquisa.

A população do estudo consiste em crianças com idade de 0 a 18 anos com diagnóstico previamente estabelecido de DII de início muito precoce (início da doença

ou diagnóstico antes dos 6 anos de idade) acompanhados no Ambulatório de DII no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e no Hospital-Dia do IMIP.

Os participantes eleitos para o estudo foram paciente pediátricos de 0 a 18 anos com diagnóstico de DII (DC e RCUI – segundo os critérios de Porto) e classificação de DII muito precoce de acordo com a classificação de Paris, sendo excluídos pacientes com colite indeterminada.

Inicialmente os participantes foram abordados quanto ao desejo expresso de participar da pesquisa e, quando de acordo, tiveram conhecimento do conteúdo do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE), em seguida, assinaram o consentimento na participação da pesquisa tanto do responsável quanto da criança (caso a criança com mais de sete anos de idade).

Os participantes do estudo foram avaliados no momento da consulta de rotina no Ambulatório de DII. Esses participantes são acompanhados em média a cada três meses para avaliação clínica e realização de exames laboratoriais de controle. Neste momento também foi realizada a análise de dados do prontuário destes pacientes para coleta de dados adicionais do paciente e do acompanhamento da DII. Os resultados do hemograma, as dosagens de imunoglobulinas e o perfil de linfócitos também foram levantados.

Os dados avaliados foram divididos em variáveis sociodemográficas e clínicas: sexo; idade atual na coleta; idade ao diagnóstico; tipo de DII; sinais e sintomas no diagnóstico; patologias associadas; presença de doença penetrante, estenosante, perianal e de início infantil; tratamento e tratamentos associados. Além disso, foram avaliados os dados laboratoriais: leucócitos, subpopulação de leucócitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos), subtipos de linfócitos (CD3, CD4, CD8 e CD19), imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE).

Os dados clínicos e exames laboratoriais foram resgatados no momento da consulta utilizando formulário específico para a coleta e foram digitados em banco de dados específico no Excel. Após o término da coleta, foi realizada uma comparação entre nosso banco de dados e os resultados no sistema de exames do próprio laboratório do IMIP, corrigindo-se eventuais erros e inconsistências. Com isso, foi criado um banco de dados único e definitivo que foi utilizado para análise estatística, na qual, as variáveis contínuas foram descritas em mediana, de acordo com a distribuição da amostra e as frequências descritas em porcentagem. Para a análise estatística, foi considerado como neutropenia o valor de neutrófilos < 1.500 e leucopenia o valor de leucócitos < 4.000 . Além disso, para análise das imunoglobulinas e perfil linfocitário foram usados os valores de referência da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Os dados coletados estiveram disponíveis apenas para os membros da pesquisa guardados nos bancos de dados específicos para a pesquisa.

O presente estudo atendeu às recomendações para pesquisa em seres humanos, priorizando a dignidade, a autonomia, a não maleficência, beneficência e a proteção aos sujeitos de pesquisa, e atendeu à resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). A coleta de dados foi iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humanos do IMIP, sob o número de CAAE 65626722.6.0000.5201.

RESULTADOS

Atualmente, o ambulatório conta com 76 pacientes com diagnóstico de DII acompanhados regularmente, sendo que 42 pacientes têm DII de início muito precoce. Quarenta e dois pacientes preencheram critérios de inclusão para o estudo, destes verificou-se que 45,24% (19/42) tinham diagnóstico de DC e 54,76% (23/42) tinham diagnóstico de RCUI, sendo 61,90% (26/42) do sexo masculino. A mediana da idade de

diagnóstico foi de 28 meses, tendo os pacientes com RCUI levado mais tempo para definição diagnóstica (46 meses). A maioria dos participantes do estudo eram provenientes da Região Metropolitana do Recife, sendo estes 45,23% (19/42), os demais foram procedentes do interior do estado de Pernambuco ou de outros estados vizinhos do Nordeste. As características dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

No momento do diagnóstico, considerando os 42 participantes estudados, a diarreia foi o sintoma mais frequente 92,86% (39/42), seguido da enterorragia 64,29% (27/42) e dor abdominal 42,86%. Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes participantes do estudo estão demonstrados na Figura 1. Nos pacientes analisados neste estudo as manifestações extraintestinais mais comuns foram a colangite esclerosante (11,90%) e a artrite (7,14%), não sendo identificadas outras.

A DII complicada esteve presente em 30,95% dos pacientes e foi evidente em ambos os sexos predominando no sexo feminino (53,85%), sendo a mais comum a doença penetrante com desenvolvimento de fístulas (62,5%) especialmente nos pacientes com DC (87,5%).

Quando avaliados em relação ao tratamento, encontrou-se 97,62% (41/42) dos pacientes em vigência de tratamento, destes 59,52% (25/42) com azatioprina, 45,23% (19/42) com mesalazina, 35,71% (15/42) com corticoides, 16,66% (7/42) com anti-TNF-alfa e 2,38% (1/42) com metotrexato e antibióticos.

Dos 42 pacientes verificou-se que 71,43% (30/42) apresentavam patologias associadas ao decorrer do tratamento, sendo a mais comum tuberculose pulmonar 16,6% (5/30) e outras patologias como otite 10% (3/30) e pneumonia 3,33% (1/30) foram menos frequentes.

Em relação a contagem sérica de leucócitos, três de 42 pacientes (7,14%) apresentaram leucopenia e neutropenia nos exames laboratoriais.

Na contagem de linfócitos, nove de 42 pacientes (21,95%) dos casos apresentaram linfopenia. Em relação ao perfil de linfócitos CD4, 34,62% (9/26) dos pacientes se apresentaram abaixo do percentil 10 (p10). No que se refere aos valores dos linfócitos CD8, 8,33% (2/24) dos pacientes ficaram abaixo do p10. Observando os linfócitos CD19, 65,22% (15/23) dos pacientes se mostraram abaixo do p10. Nenhum paciente estudado tinha contagem de linfócitos abaixo de percentil 3. As características laboratoriais estão demonstradas na Tabela 2.

No que se refere a avaliação das imunoglobulinas, apenas 1 paciente apresentou níveis de IgG (imunoglobulina G) abaixo do percentil 3. O perfil das imunoglobulinas dos participantes do estudo está demonstrado na Tabela 3.

DISCUSSÃO

Os pacientes estudados foram selecionados de um único centro de referência para o atendimento em DII em crianças e adolescentes. Neste centro de referência, o atendimento periódico dos pacientes em um ambulatório especializado de gastroenterologia pediátrica com padronização de condutas, permitiu o registro de informações e a realização do estudo. Os resultados mostraram um grupo de crianças heterogêneo a partir da análise de suas características clínicas e laboratoriais.

Nos 42 pacientes avaliados, houve predominância dos casos de RCUI de início muito precoce (54,76%). Uma revisão recente mostra esta predominância da prevalência na DII pediátrica na América do Sul, Caribe e leste asiático.³⁵ Contudo, a mesma revisão mostra dificuldades em estabelecer esses dados por falta de informações em muitas regiões como a própria América do Sul. Quanto a prevalência de DII de início muito precoce, os dados são mais variáveis, tendo o predomínio da RCUI em países da Europa Ocidental.³⁵ Cuccinotta et al encontrou uma prevalência maior de RCUI nos seus

pacientes com DII de início muito precoce.³⁶ A escassez de dados de diversos países impossibilitam haver informações mais precisas.

Em nosso estudo, evidenciamos um predomínio de pacientes da Região Metropolitana do Recife (45,24%) apesar do hospital do estudo, o IMIP, assim como o seu serviço de gastroenterologia pediátrica serem referências para pacientes encaminhados de diferentes regiões do estado de Pernambuco e de outros estados vizinhos do Nordeste. Sabe-se que a DII é predominante em populações de centros urbanos e mais frequentes em países desenvolvidos, diminuindo sua frequência em países em desenvolvimento e comportando-se com o chamado gradiente norte-sul entre os hemisférios.^{37,38}

Quanto ao sexo, no nosso estudo foi encontrada uma predominância do sexo masculino tanto nos pacientes com DC quanto nos pacientes com RCUI. Esta distribuição difere entre os estudos realizados com crianças e adultos como é relatado na revisão de Sauer e Kugathasan (2009) que faz o contraponto entre esses estudos.³⁹ Malaty et al. (2010) verificaram em sua coorte retrospectiva em um hospital do Texas (USA) que a DC foi mais frequente nos meninos e a RCUI nas meninas.⁴⁰ Herzog et al. (2014) encontraram em crianças suíças menores de 10 anos o predomínio de meninos na DC e predomínio de meninas na RCUI.⁴¹ Hildebrand et al. (2003), ao estudar crianças suecas no período de 12 anos, verificaram uma incidência aumentada de meninos com DC comparada a uma taxa de incidência semelhante entre os sexos nas crianças com RCUI.⁴² Tais estudos apresentam dados diferentes e não mostram um padrão de distribuição da DII entre os sexos na população pediátrica.

A diarreia foi o sintoma mais frequente no momento do diagnóstico entre os pacientes com DII deste estudo, totalizando 92,86% dos casos. A enterorragia também foi um sinal relevante e frequente em ambas as formas de DII, sendo a segunda queixa

mais frequente. Usami et al também relatam esses sinais e sintomas na DII de início muito precoce, sendo que a enterorragia é a queixa mais prevalente nos seus pacientes.⁴³

De modo geral, as manifestações extraintestinais mais comuns na DII Infantil são a falência do crescimento, artrite e espondiloartropatia, porém nos pacientes analisados neste estudo as manifestações extraintestinais mais comuns foram a colangite esclerosante (11,90%) e a artrite (7,14%), discordando, então, da afirmativa de que a colangite esclerosante seria a manifestação extraintestinal menos comum neste determinado grupo.⁴⁴

A DII complicada esteve presente em 30,95% dos pacientes e foi evidente em ambos os sexos predominando no sexo feminino (53,85%), sendo mais comum a doença penetrante com desenvolvimento de fístulas (62,5%). Em nossos pacientes foi evidenciado a presença de fístulas perianais (4,76%) e fístulas retovaginais (18,75%). A doença perianal é definida como inflamação perto ou no ânus, caracterizando-se pela presença de tags, fissuras, fístulas, abscessos ou estenoses com sintomas de dor, prurido, sangramento, drenagem purulenta e incontinência fecal.⁴⁵ Usami et al também relatam doença perianal nos seus pacientes, relatando a prevalência de 20% de doença perianal.⁴³ Begue et al descreve um grupo de 13 crianças com DII de início antes de um ano de idade e encontra doença perianal em 54% dos casos, enfatizando a importância dessa manifestação clínica nessa idade.⁴⁶

O fenótipo agressivo e pouco responsivo dos pacientes com DII Infantil foi descrito por Ruemmele et al. (2006) em um grupo de crianças com DII de evolução atípica.^{47,48} A partir desse relato, surgiu uma série de estudos e destaca-se um marco na literatura quando Glocker et al. (2009) publicaram os primeiros trabalhos associando esse grupo de início precoce da DII, porém mais agressivo, ao quadro de imunodeficiência.⁴⁹ Neste artigo, os autores associam a DII, que posteriormente foi chamada de Infantil pela

Classificação de Paris⁵⁰, a um defeito na via de sinalização da IL-10 e, em seguida, autores de outros países também descreveram essa associação.^{46,49,51,52,53} Logo, essas crianças com curso mais agressivo da doença foram mais investigadas, sendo observado que muitas tinham associações não só com alterações na via de sinalização da IL-10, como apresentavam outros defeitos genéticos. Especula-se que esses defeitos possam estar associados aos quadros clínicos mais agressivos da DII.^{23,54}

Nesse contexto, os medicamentos biológicos tornaram-se um dos componentes muito presentes da terapia da DII em adultos e crianças. Em crianças com DC, observa-se uma remissão de 56% em 1 ano, já para a RCUI evidencia-se 39% de remissão no mesmo período. Os anti-TNF normalmente são utilizados em crianças com DII refratárias a corticosteroides ou naqueles que são dependentes de corticosteroides apesar da terapia imunomoduladora e quando há fístulas.⁵⁵ Os pacientes com DII de início muito precoce têm particularidades em relação a resposta ao tratamento, dada a associação com imunodeficiências em que o tratamento medicamentoso não é uma opção e o transplante de medula óssea seria a medida curativa, como acontece na doença granulomatosa crônica, na imunodeficiência XIAP e na deficiência da IL-10 e seu receptor.^{56, 57}

Considerando a possibilidade de imunodeficiência primária, Kelsen et al sugerem algoritmos de investigação para estes pacientes na busca de evidências que sugiram esta associação.⁵⁸ No nosso estudo, havia apenas um paciente com IgG menor que o valor esperado para o percentil 3, predominando as alterações relacionadas ao número de leucócitos (neutropenia). Contudo, dados os fenótipos específicos e resistência ao tratamento convencional, a possibilidade de imunodeficiências de caráter genético e monogênico crescem, sendo importante seguir neste diagnóstico diferencial.⁵⁶

Dentre as limitações do nosso estudo, destacamos que, apesar da disponibilidade de um setor laboratorial no hospital de estudo, uma parcela dos pacientes não realizou os

exames laboratoriais sugeridos pelo estudo, o que acabou comprometendo resultados mais fidedignos. Ainda devemos acrescentar que apesar de importantes e que em todos os estudos sobre DII de início muito precoce, a avaliação imunológica é fundamental, esta avaliação tem custo elevado sendo limitado a alguns hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS), indicando que estes pacientes devam ser acompanhados em hospitais de referência com equipe experiente e multidisciplinar, possibilitando melhor atenção e priorização de exames e tratamentos.

CONCLUSÃO

Os pacientes com DII de início muito precoce consistem em um grupo de pacientes com DII pediátrica com particularidades como um curso mais agressivo e associação com imunodeficiências primárias, é importante o seguimento e atenção rigorosa para estas possibilidades com acompanhamento clínico e laboratorial regular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011; 474(7351): 307-17.
2. Romano C, Famiani A, Gallizzi R, et al. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*. 2008; 122:1278-81.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991; 100:350–358.
4. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen SW, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:254–61.
5. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126:1504–17.
6. Benchimol EL, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014; 147:803–13.
7. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2092–98.
8. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18:509–23.
9. A. Schirbel, C. Fiocchi. Inflammatory bowel disease: established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis*. 2010; 11:266–76.
10. Barnes MJ, Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Immunity*. 2009; 31:401–11.

11. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8:411–20.
12. Kobrynski LJ, Mayer L. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. *Clin Immunol.* 2011; 139:238–48.
13. Spahn TW, Kucharzik T. Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs. *Gut.* 2004; 53:456–65.
14. Agarwal S, Mayer L. Gastrointestinal manifestations in primary immune disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16:703-11.
15. Kanegane H. Inflammatory bowel diseases and primary immunodeficiency diseases. *Immunol Med.* 2018; 41:154-61.
16. Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P, et al. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies—clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28:412-29.
17. Reda, SM. Gastrointestinal manifestations in children with primary immunodeficiency diseases. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 15:3-8.
18. Wang H, Wang M, Fan Z, et al. Possible primary immunodeficiency presenting with gastrointestinal symptoms: Case report and minireview. *Exp Ther Med.* 2013; 6:616-18.
19. Akkelle BS, Tutar E, Volkan B, et al. Gastrointestinal manifestations in children with primary immunodeficiencies: single center: 12 Year’s experience. *Dig Dis.* 2019; 37:45-52.
20. Kadaoui KA, Corthesy B. Secretory IgA mediates bacterial translocation to dendritic cells in mouse Peyer’s patches with restriction to mucosal compartment. *J Immunol.* 2007; 179:7751–7.

21. Lai Ping So A, Mayer L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Semin Gastrointest Dis.* 1997; 8:22–32.
22. Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007; 149:410–23.
23. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014; 147:990-1007.
24. Muller KE, Lakatos PL, Papp M, et al. Incidence and paris classification of pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2014; 2014.
25. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr.* 2003; 143:525–31.
26. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2003; 88:995–1000.
27. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:2005–10.
28. Moran, CJ. Very early onset inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg.* 2017; 356-59.
29. Low D, Nguyen DD, Mizoguchi E. Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7:1341–1356.
30. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011; 365:1713–25.
31. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group: Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics.* 2007; 119:1113–19.

32. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109:637–45.
33. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D et al. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastrol Nutr.* 2021; 72: 456-73.
34. Charbit-Henrion F, Parlato M, Hanein S, et al. Diagnosis yield of next-generation sequencing in very early-onset inflammatory bowel diseases: a multicenter study. *J Crohns Colitis.* 2018; 12: 1104-12.
35. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of Pediatric-onset inflammatory bowel disease: Systematic review. *Gastroenterology.* 2022; 162: 1147-59.
36. Cucinotta, U., Arrigo, S., Dipasquale, V. et al. Clinical Course of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastrol Nutr.* 2023; 76(5), 590-595.
37. Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology,* 2012; 142(1), 46-54
38. Ng, S. C., Tang, W., Ching, J. Y. et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013; 145(1), 158-165
39. Sauer, C. G., & Kugathasan, S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Gastroenterology Clinics.* 2009; 38(4), 611-628.

40. Malaty, H. M., Hou, J. K., & Thirumurthi, S. Epidemiology of inflammatory bowel disease among an indigent multi-ethnic population in the United States. *Clin Exp Gastroenterol.* 2010; 165-170.
41. Herzog, D., Buehr, P., Koller, R. et al. Gender differences in paediatric patients of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014; 17(3), 147-154.
42. Hildebrand, H., Finkel, Y., Grahnquist, L. et al. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *BMJ.* 2003; 52(10), 1432-1434.
43. Usami, M., Takeuchi, I., Kyodo R., et al. Clinical features of very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: a retrospective single-center study. *Intest. Res.* 2022; 20(4), 475-481.
44. Greuter, T., Bertoldo, F., Rechner, R. et. al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65(2), 200-206.
45. de Zoeten, E. F., Pasternak, B. A., Mattei, P. et al. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 57(3), 401-412.
46. Begue, B., Verdier, J., Rieux-Laucat, F. et al. Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106(8), 1544-1555.
47. Ruemmele, F. M., El Khoury, M. G., Talbotec, C. et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43(5), 603-609.

48. Kelsen, J. R., Sullivan, K. E., Rabizadeh, S. 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. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020; 70(3), 389-403.
49. Glocker, E. O., Kotlarz, D., Boztug, K. et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *NEJM*, 2009; 361(21), 2033-2045.
50. Levine, A., Griffiths, A., Markowitz, J. et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(6), 1314-1321.
51. Weitkamp, J. H., Koyama, T., Rock, M. T. et al. Necrotising enterocolitis is characterised by disrupted immune regulation and diminished mucosal regulatory (FOXP3)/effector (CD4, CD8) T cell ratios. *BMJ.* 2013; 62(1), 73-82.
52. Moran, C. J., Walters, T. D., Guo, C. H. et al. IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(1), 115-123.
53. Pigneur, B., Escher, J., Elawad, M. et al. Phenotypic characterization of very early-onset IBD due to mutations in the IL10, IL10 receptor alpha or beta gene: a survey of the Genius Working Group. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(13), 2820-2828.
54. Bianco, A. M., Girardelli, M., Tommasini, A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(43), 12296.
55. Lomazi, E. A., Oba, J., Rodrigues, M. et al. Brazilian Consensus on the management of inflammatory bowel diseases in pediatric patients: a Consensus of the Brazilian Organization for Crohn's disease and colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol.* 2023; 59, 85-124.

56. Hartono, S., Ippoliti, MR., Mastroianni, M. et al. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency diseases. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2019; 57(2):145-165.
57. Li Q, Zhang H, Dai S. New insights and advances in pathogenesis and treatment of very early onset inflammatory bowel disease. *Front Pediatr.* 2022; 10: 714054.
58. Kelsen, J. R., Baldassano, R. N. The role of monogenic disease in children with very early onset inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2017; 29(5), 566-571.

APÊNDICES

Tabela 1 - Características dos 42 participantes do estudo

Sexo – n (%)	
• Masculino	26 (61,9%)
• Feminino	16 (38,1%)
Idade do diagnóstico (mediana em meses)	
• Total	28
• DC	19
• RCUI	46
Procedência - n (%)	
• RMR*	19 (45,24%)
• ZM**	9 (21,43%)
• Agreste	6 (14,29%)
• Sertão	2 (4,76%)
• Outros***	6 (14,28%)
Diagnóstico - n (%)	
• DC	19 (45,24%)
• RCUI	23 (54,76%)
Total	42

(N: Número absoluto; % Porcentagem representativa; DC: Doença de Chron; RCUI: Retocolite Ulcerativa; *: Região Metropolitana do Recife; **: Zona da Mata de Pernambuco; ***: Outros Estados)

Figura 1. Sinais e sintomas iniciais apresentados pelos pacientes do estudo.

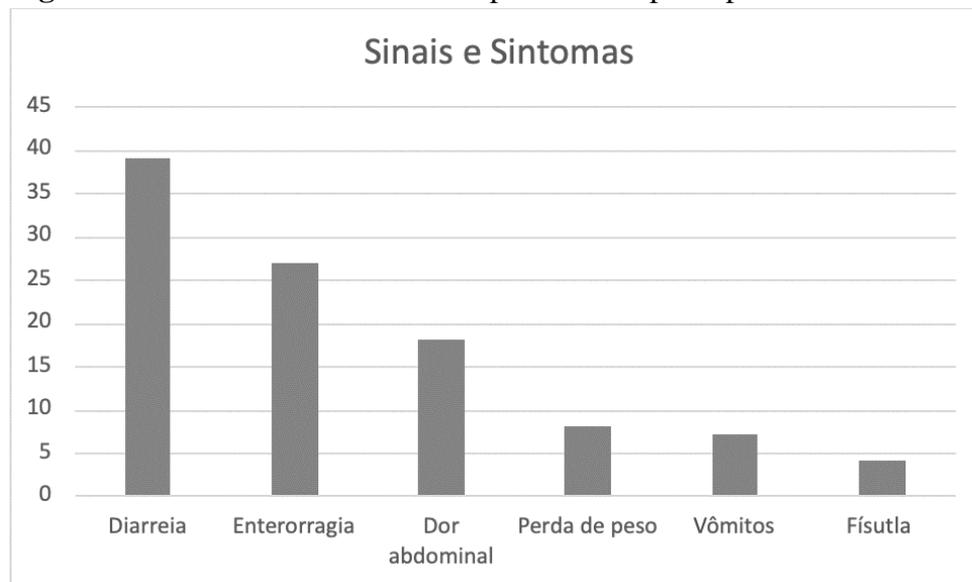


Tabela 2. Características laboratoriais: leucócitos, neutrófilos e linfócitos (N=42)

Leucócitos	Pacientes/total de pacientes (%)
Leucócitos	
• Leucopenia	3/42 (7,14%)
Neutrófilos	
• Neutropenia	3/42 (7,14%)
Linfócitos	
• Linfopenia	9/42 (7,14%)
Linfócitos CD4	26/42
• < P10	9 (34,6%)
• P10 – P50	3 (11,53%)
• P50 – P90	10 (38,46%)
• > P90	4 (15,38%)
Linfócitos CD8	24/42
• < P10	2 (8,3%)
• P10 – P50	9 (3,75%)
• P50 – P90	12 (50%)
• > P90	1 (4,16%)
Linfócitos CD19	23/42
• < P10	15 (65,21%)
• P10 – P50	1 (4,34%)
• P50 – P90	4 (17,39%)
• > P90	3 (13,04%)

(N: número absoluto; % Porcentagem representativa; P: Percentil)

Tabela 3 - Perfil de imunoglobulinas dos participantes

Imunoglobulina	N	%
IgA		
• < P3	-	7,32%
• P3 – P10	-	7,32%
• P10 – P25	-	-
• P25 – P50	5	-
• P50 – P75	2	6,45%
• P75 – P97	13	41,94%
• > P97	11	35,48%
IgM		
• < P3	-	-
• P3 – P10	-	-
• P10 – P25	-	-
• P25 – P50	5	16,13%
• P50 – P75	7	22,58%
• P75 – P97	7	22,58%
• > P97	12	38,71%
IgG		
• < P3	1	3,13%
• P3 – P10	-	-
• P10 – P25	1	3,13%
• P25 – P50	2	6,25%
• P50 – P75	5	14,29%
• P75 – P97	3	9,38%
• > P97	20	62,50%
IgE		
• Elevado	11	37,93%
• Normal	18	62,07%

(IgA: Imunoglobulina A; IgM: Imunoglobulina M; IgG: Imunoglobulina G; IgE: Imunoglobulina E; - Não observado)