



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

TRABALHO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE PARA LICENCIADOS  
PRÉ- BOLONHA

---

SÓNIA CRISTINA GASPAR DE LEMOS

**IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS E NEOPLASIAS  
HEMATOLÓGICAS - QUANDO INVESTIGAR?**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR MANUEL BRITO

PROFESSOR DOUTOR JORGE SARAIVA

AGOSTO 2014



IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS E NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS  
- QUANDO INVESTIGAR?

Sónia Cristina Gaspar de Lemos

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

lemosonia@gmail.com



## Lista de Abreviaturas

A - anos

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ALPS-síndrome linfoproliferativa autoimune

AT- ataxia-telangiectasia

ATM - ataxia-telangiectasia mutated

CHP - células hematopoiéticas pluripotenciais

CMMRD - constitutional mismatch repair-deficiency

Cr- cromossoma

CSR-class switch recombination

DQ-ADN- duplas quebras de ADN

E- esplenomegália

H- hepatomegália

HF- história familiar

IDP- imunodeficiência primária

ITK -IL-2-inducible T cell kinase

L- linfadenopatia

LAGC- linfoma anaplásico de grandes células

LB- linfoma B

LBDGC- linfoma B difuso de grandes células

LH- linfoma de Hodgkin

LLE- linfoma linfoepetiloide

LNH - linfoma não Hodgkin

MNI- mononucleose infecciosa

NH – neoplasia hematológica

NHEJ - non-homologous end joining

NK- natural killer

PMS2- postmeiotic segregation increased, s. Cerevisiae, 2

PNET - tumor neuroectodérmico primitivo

SI- sistema imunológico

SNB- síndrome de Nijmegen Breakage

SNC- sistema nervoso central

TCR – receptor das células T

VEB- virus Epstein Barr

XLP1- síndrome linfoproliferativa ligada ao X tipo 1

XMEN -X linked immunodeficiency with magnesium defect, EBV infection and neoplasia

## Índice

RESUMO .....	9
INTRODUÇÃO: .....	11
MATERIAIS E MÉTODOS: .....	12
RESULTADOS .....	15
1-Ataxia - telangiectasia.....	15
2- Síndrome de Nijmegen Breakage (SNB).....	18
3-Síndrome LIG4 (Deficiência de ADN ligase IV).....	19
4-Deficiência de ARTEMIS.....	21
5- CMMRD por deficiência de PMS2 .....	22
6- Síndrome linfoproliferativa ligada ao X tipo I (XLP1).....	23
7-Deficiência de ITK (IL-2-inducible T cell kinase).....	24
8- XMEN.....	25
9-Deficiência de CD27.....	26
10- Síndrome linfoproliferativo autoimune .....	27
DISCUSSÃO.....	29



## RESUMO

**Introdução:** A ocorrência de uma neoplasia hematológica (NH) como forma de apresentação de uma imunodeficiência primária (IDP) tem sido descrita como um evento raro. Nos últimos anos foram descobertas novas IDP em que a primeira grande manifestação foi uma NH. O tratamento de NH em contexto de IDP pode ter implicações terapêuticas e na selecção de exames complementares. Por este motivo, o diagnóstico de IDP deve ser considerado antes do tratamento da NH.

O objectivo deste trabalho foi determinar a frequência de aparecimento de uma NH em doentes com IDP ainda não diagnosticada e identificar sinais de alerta de IDP na presença de NH em doentes menores de 18 anos.

**Material e métodos:** Foram pesquisados casos publicados nos últimos 15 anos na Pubmed de doentes com menos de 18 anos em que a NH antecedeu o diagnóstico de IDP.

**Resultados:** Foram encontrados 50 doentes com dez diferentes IDP (de 144 doentes com IDP e NH) em que a NH antecedeu o diagnóstico de IDP. A média de idade de aparecimento da NH foi de 6,6 anos e a mais frequente foi o linfoma não Hodgkin (LNH). As leucemias foram maioritariamente leucemia linfoblástica aguda de células precursoras T (LLA-T) e ocorreram em média pelos 3,6 anos. Os linfomas de Hodgkin (LH) surgiram em média aos 7,5 anos. Dos 23 linfomas em que foi possível estabelecer o estadio, 21 (91,3%) apresentavam estadios avançados. Vinte e seis doentes (52%) tinham alterações neurológicas, alterações cutâneas, baixa estatura ou microcefalia prévias. Sete (14%) eram fenotipicamente normais mas tinham passado de infecções víricas recorrentes. As IDP pertenciam a dois grupos: IDP com mutações em genes reparadores de ADN e IDP com predisposição a infecções víricas. No primeiro grupo ocorreram leucemias e linfomas e os doentes tinham normalmente características fenotípicas diferentes da população geral. No segundo grupo, ocorreram apenas linfomas e os doentes eram fenotipicamente normais. Presença de

consanguinidade e história familiar (HF) de cancro existia em pelo menos 30% e 22% dos doentes, respectivamente.

**Conclusão:** NH ocorreram antes do diagnóstico de IDP em 34,7% dos doentes. São sinais de alerta de IDP na presença de NH: NH em idade inferior à esperada particularmente LH e LLA-T, presença de neoplasias simultâneas ou sequenciais, NH associadas a infecção VEB, alterações cutâneas, défices neurológicos, dismorfismos, baixa estatura, microcefalia, citopenias autoimunes, história familiar de cancro e consanguinidade.

Nos doentes com dismorfismos, défice cognitivo, alterações neurológicas ou cutâneas, deve ser feita a pesquisa de instabilidade cromossómica e o doseamento de alfafetoproteína (se mais de 2 anos). Nos restantes, recomenda-se a quantificação de subpopulações linfocitárias incluindo linfócitos CD27 e NKT e cargas virais de VEB.

#### PALAVRAS- CHAVE:

Imunodeficiência primária, linfoma, leucemia, XMEN, ITK, ALPS, XLP1, PMS2, deficiência de Artemis, ataxia-telangiectasia, síndrome de Nijmegen Breakage, deficiência de CD27, deficiência de ADN ligase IV

## **INTRODUÇÃO:**

A ideia de que o sistema imunitário (SI) impede o crescimento de células neoplásicas emergiu no final do séc. XIX logo após o estabelecimento do papel da imunidade na defesa contra infecções. Em 1908, o prêmio Nobel Paul Ehrlich escreveu que “durante o complexo desenvolvimento são comuns células aberrantes. Felizmente, na maioria das pessoas, elas permanecem latentes graças a mecanismos positivos do organismo”. Acrescentou que estes “mecanismos positivos” eram função do SI e quando estavam deprimidos ocorria um rápido crescimento de células neoplásicas”. Em 1970, Burnet teorizou que “uma importante função do SI era eliminar células que devido a mutações representavam potencial perigo para a vida. Sem esta vigilância imunológica, o cancro seria muito mais frequente e ocorreria em idades mais precoces do que na realidade acontece”(1). A melhor evidência da importância do SI no desenvolvimento de NH é o aumento da frequência destas em doentes com IDP (2) e a possível regressão com a restauração da imunocompetência através do alotransplante de células hematopoiéticas pluripotenciais (CHP) (3).

As IDP são doenças genéticas que predis põem a infecções, doenças autoimunes e neoplasias. Nas crianças com IDP, o risco de neoplasias é de 4%, 10.000 vezes maior do que nas imunocompetentes, a maioria das quais são NH (4).

Uma NH pode ser a primeira forma de apresentação de uma IDP. O tratamento das NH em doentes com IDP é complicado pelas complicações infecciosas inerentes à imunodeficiência e pela maior sensibilidade à radiação ionizante e agentes quimioterapêuticos. Por este motivo, nos doentes com NH que tenham IDP, o diagnóstico da IDP é importante por poder implicar alterações na escolha da terapêutica e nos exames complementares de diagnóstico e follow-up. Assim o pediatra oncologista deve considerar a possibilidade de uma IDP em doentes que se apresentem com NH, antes do início do tratamento. Além disso, um diagnóstico definitivo permite ainda considerar a possibilidade de um alotransplante, identificar familiares de risco e aconselhamento genético.

O objectivo deste trabalho foi fazer uma revisão das IDP que podem apresentar-se com uma NH, avaliar a frequência de diagnóstico de NH em crianças com IDP não previamente diagnosticada e identificar sinais de alerta para IDP em crianças e adolescentes com NH.

## **MATERIAIS E MÉTODOS:**

Foi feita uma análise retrospectiva de casos de doentes em que a NH foi a primeira forma de apresentação de IDP ou contribuiu para o seu diagnóstico definitivo (diagnóstico de NH antes do diagnóstico da IDP). Os casos foram identificados de acordo com a seguinte estratégia:

1- A partir do documento publicado em 2014 pelo Expert Committee of the International Union of Immunological Societies que reúne todas as IDP conhecidas e as suas principais manifestações, foram identificadas as IDP cujas manifestações podem incluir: linfoma, leucemia, malignidade ou sensibilidade à radiação(5).

2- Para cada IDP do ponto 1, foi feita uma pesquisa na Pubmed utilizando a combinação “IDP” AND (lymphoma OR leukemia OR lympho\*) no campo título/abstracto. Esta pesquisa foi limitada a casos clínicos em artigos disponíveis, escritos em inglês e publicados no período entre 1999 e 2014. Para incluir apenas casos pediátricos a pesquisa foi limitada a idades entre 0 e 18 anos. Foram seleccionados os casos em que foi possível saber se a NH antecedeu ou não o diagnóstico de IDP e excluídas as situações em que a NH foi posterior a transplante de órgãos sólidos ou de células hematopoiéticas pluripotenciais (CHOP).

3- Nos doentes em que a NH antecedeu o diagnóstico de IDP, foi analisado: **1- nos doentes**, a presença de: dismorfismos, alterações cutâneas, microcefalia, défice cognitivo, alterações neurológicas, atraso de crescimento/baixa estatura, doença autoimune e infeções recorrentes ou graves anteriores; **2- na família**: história familiar de cancro, IDP ou doença

autoimune à data da NH e presença de consanguinidade; **3- na NH:** a idade de aparecimento, o tipo, a localização e o estadio. Nos casos em que o estadio não era mencionado, sempre que possível, foi inferido a partir de dados disponíveis na história e utilizada a classificação Ann Arbor e St Jude para os LH e LNH respectivamente.



## RESULTADOS

Das mais de 180 IDP descritas no documento do Expert Committee of the International Union of Immunological Societies, 28 incluíam linfoma, leucemia, malignidade, ou sensibilidade à radiação como possíveis manifestações. Em treze não foram encontrados casos de NH antes dos 18 anos ou era desconhecido se a IDP era ou não conhecida quando surgiu a NH. Em cinco, todos os doentes tiveram NH depois do diagnóstico de IDP (síndrome de Wiskott-Aldrich, neutropenia congénita grave, imunodeficiência com instabilidade centromérica e anomalias faciais, imunodeficiência comum variável, síndrome de Bloom). Em 10 foram encontrados doentes menores de 18 anos em que a NH foi a primeira forma de apresentação de IDP ou que levou ao diagnóstico definitivo: ataxia-telangiectasia (AT), síndrome de Nijmegen Breakage (SNB), deficiência de ADN ligase IV, deficiência de PMS2, deficiência de Artemis, deficiência de IL-2-inducible T cell kinase (ITK), X linked immunodeficiency with magnesium defect, EBV infection and neoplasia (XMEN), síndrome linfoproliferativa ligada ao X tipo 1 (XLP1), deficiência de CD27 e síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS). O número total de doentes com estas 10 IDP foi 144. O número total em que a NH antecedeu o diagnóstico da IDP foi de 50 (34,7%).

### **1-Ataxia - telangiectasia**

A AT é uma síndrome de quebras cromossómicas de hereditariedade autossómica recessiva, que cursa com ataxia cerebelar progressiva, telangiectasias, imunodeficiência, radiosensibilidade e risco elevado de neoplasias. Na Europa, tem uma prevalência de 1/150000 (6). A variante de AT tem características semelhantes mas início mais tardio e progressão mais lenta da doença. As duas situações resultam da perda total (AT clássica) ou parcial (variante de AT) da expressão ou actividade da ATM codificada pelo gene ATM localizado no cromossoma 11q22.3 (7). Na ausência de ATM são observados rearranjos cromossómicos envolvendo o loci do receptor dos linfócitos T (TCR) nos cromossomas 7 e 14 e o das cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas nos cromossomas 14, 2 e 22. Nesta

IDP, o risco de leucemias e linfomas é particularmente elevado, 70 a 500 e 200 a 750 vezes maior, respectivamente, do que na população geral (8).

Das 96 crianças e adolescentes com AT e que tiveram NH (7, 9-26) dezassete (12M e 5F) apresentaram NH antes do diagnóstico de AT. A média de idade de surgimento da NH foi 4,2 anos e variou entre os 6 meses e 12 anos. As NH de linhagem T foram seis vezes mais frequentes do que as de linhagem B. A LLA-T foi a mais frequente (58,9%) e ocorreu em média pelos 2,4 anos. Todos os LH surgiram antes dos 8 anos. Dum modo geral, os linfomas apresentaram-se em estadios avançados. Predominaram translocações envolvendo os cromossomas 7 e 14.

**Tabela 1-** Características das NH em dezassete doentes antes do diagnóstico de AT

Nº		Idade NH (A)	NH	Locais envolvidos	Estadio	Citogenética	Ref.
1●	M	6	Burkitt	Amígdala, rins	Alto grau	ND	(9)
2□	F	11	Burkitt	Ovário	II*	t(7;14)	(10)
3	F	3,6	LH	Massa torácica	ND	ND	(11)
4	F	8	LH (DL)	Mediastino, pulmão	IV	ND	(12)
5□	M	6	LH VEB+ (EN)	Mediastino	IVB	t(7;7)(p13;q34), t(14;16)(q11;q21)	(13)
6●	M	12	LL- T	MO	IV	↑ Rearranjos Cr 7 e 14	(14)
7●	M	0,5	LL-T	-	III	ND	(15)
8	M	3	LLA-T	-	-	del (6q), t (7,14)	(17)
9●	F	1,6	LLA-T	-	-	↑ Rearranjos Cr 7 e 14	(18)
10	M	1,2	LLA-T	-	-	ND	(19)
11●	M	2,1	LLA-T	Mediastino, osso	-	t(7;14)	(19)
12□	M	3,2	LLA-T	-	-	47,XY+ M[3]/46,XY [10]	(7)
13□	M	1,4	LLA-T	-	-	46,XY (15 (q10)[2]/46,xy [23]	(7)
14□	M	3,8	LLA-T	-	-	ND	(7)
15●	M	1,7	LLA-T	-	-	↑ Rearranjos Cr 7 e 14	(14)
16●	M	2,5	LLA-T	SNC	-	↑ Rearranjos Cr 7 e 14	(14)
17●	F	4	LLA-T	-	-	ND	(20)

(-) Não se aplica; (\*) inferido a partir dos dados descritos, (●) citotoxicidade grave com doses convencionais de quimioterapia e/ou radioterapia; (□) quimioterapia com doses ajustadas a AT; Cr- cromossoma; ND- não descrito, DL- depleção de linfócitos; EN- esclerose nodular. **Doente 1-** grave hematúria com necessidade de múltiplas transfusões, secundária a quimioterapia; **Doente 2-** linfoma primário do ovário, apraxia oculomotora, distonia intermitente; **Doente 7-** desenvolveu LNH-B durante terapêutica de manutenção; **Doente 15-** PNET secundário à terapêutica; **Doente 16-** leucoencefalopatia e PNET secundários à terapêutica

Três doentes (doente 7, 9 e 10) não apresentavam qualquer manifestação fenotípica característica de AT. Catorze (82,3%) não apresentavam telangiectasias. Manifestações neurológicas estavam presentes em 13 (76,4%) - tinham sido atribuídas a outras doenças neurológicas como paralisia cerebral atáxica (doente 1, 8 e 11) e distonia familiar (doente 16) ou eram demasiado subtis (ataxia ligeira, distúrbios da motricidade fina) e por isso não valorizadas. Só a doente 3 tinha passado de infeções recorrentes. Consanguinidade, história familiar de cancro da mama, familiares já conhecidos com AT e/ou NH existiam em pelo menos 9 doentes (53%) (Tabela 2).

**Tabela 2** – Características dos dezassete doentes com NH antes do diagnóstico de AT

Nº	Idade NH	Manifestações de AT	AF	Ref
1	6	Diagnóstico prévio de paralisia cerebral atáxica	Mãe- cancro da mama	(9)
2	11	Ataxia progressiva desde 6 anos, atraso motor, telangiectasias	ND	(10)
3	3,6	Pneumonias, ↓IgA e IgG, ↑IgM	Consanguinidade	(11)
4	8	Ataxia, défice cognitivo, telangiectasias	Consanguinidade	(12)
5	6	Ataxia ligeira, atraso do desenvolvimento	ND	(13)
6	12	Ataxia ligeira, atraso da motricidade fina	Primo de 16	(14)
7	0,5	Não	ND	(15)
8	3	Diagnóstico de paralisia cerebral atáxica	ND	(17)
9	1,6	Não	ND	(18)
10	1,2	Não	ND	(19)
11	2,1	Diagnóstico prévio de paralisia cerebral	Irrelevantes	(19)
12	3,2	Ataxia ligeira, atraso do desenvolvimento	Consanguinidade	(7)
13	1,4	Ataxia ligeira	Consanguinidade Primo de 12	(7)
14	3,8	Ataxia ligeira	Consanguinidade Primo de 12, irmão de 13	(7)
15	1,7	Ataxia ligeira, atraso fala	Distonia familiar	(14)
16	2,5	Diagnóstico prévio de distonia familiar	Distonia familiar Consanguinidade	(14)
17	4	Ataxia ligeira, fala arrastada, telangiectasias	Irrelevantes	(20)

Vários doentes tiveram complicações secundárias a citotoxicidade com doses convencionais de radioterapia e de drogas anti-neoplásicas, incluindo uma segunda neoplasia (PNET) nos doentes 15 e 16. O doente 7 desenvolveu uma segunda neoplasia diferente da primeira (LNH-B) durante a terapêutica de manutenção da primeira (LL- T) (Tabela 1).

## **2- Síndrome de Nijmegen Breakage (SNB)**

A SNB é uma IDP com instabilidade cromossômica, rara e para a qual não há estimativas fiáveis da sua prevalência, estando descritos mais de 150 casos. É causada por mutações hipomórficas bialélicas no gene NBN que codifica a nibrina. Fenotipicamente as características mais marcantes da síndrome são a microcefalia, presente ao nascimento e progressiva, e os dismorfismos faciais nomeadamente fácies bird-like (nariz em bico e micrognatia). Aproximadamente 40% dos doentes têm neoplasias antes dos 20 anos, 90% das quais são NH, principalmente LBDGC e LL-T. Estão também descritos casos de leucemias de células B ou T (25, 27). O transplante de CHP deve ser considerado nos doentes com NH uma vez que a correcção do SI pode prevenir futuras neoplasias (27).

De 22 doentes com NBS e NH, sete (31,8%) tiveram linfomas antes do diagnóstico da síndrome (16, 25, 28). Os linfomas eram de linhagem B ou T, surgiram entre os 4,3 e 17 anos (média 10,1) e incluíam linfomas raros (LLE-T e LAGC de linhagem B) ou em localizações raras (tiróide e as glândulas salivares) e em estádios III. Todas os doentes em que era referido (5 em 7), tinham microcefalia associada a fácies bird-like, a baixa estatura ou défice cognitivo (Tabela 3).

Apenas no doente 24 se suspeitou de SNB devido à aparência característica e diagnóstico de LL-T. Nos restantes seis o diagnóstico foi feito após grave citotoxicidade durante quimioterapia.

**Tabela 3-** Características de sete doentes com NH antes do diagnóstico da SNB

Doente	18●	19●	20●	21●	22●	23●	24
Sexo	F	F	M	M	M	M	F
Idade NH (A)	17	6,5	5,9	15,6	15	4,3	6,9
NH	LLEP-T	LAGC-B	LB	LBDGC	LAGC	LL-T	LL-T
Local da NH	L inguinal bilateral	Tiróide, glândulas salivares	ND	ND	ND	ND	ND
Estádio	III	III	III	III	III	III	III
Infeções antes da NH	ND	<b>Sim</b>	Não	ND	Não	ND	<b>Sim</b>
Microcefalia	<b>Sim</b>	ND	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	ND	<b>Sim</b>
Dismorfismos	<b>Fácies bird-like</b>	ND	ND	<b>Fácies bird-like</b>	<b>Distrofia</b>	ND	<b>Fácies bird-like</b>
Baixa estatura	<b>Sim</b>	ND		<b>Sim</b>	ND	ND	ND
Défice cognitivo	<b>Sim</b>	ND	<b>Sim</b>	ND	ND	ND	ND
Consanguinidade	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
HF de cancro	ND	<b>Sim</b>	ND	ND	ND	ND	ND
Referencia	(28)	(16)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)

(●) citotoxicidade grave com doses convencionais de quimioterapia; L- linfadenopatia; LB- linfoma B; **Doente 18-** leucemia monocítica aguda 3 anos depois do linfoma; **Doente 19** - irmão com linfoma centroblastico aos 9 anos

### 3-Síndrome LIG4 (Deficiência de ADN ligase IV)

A deficiência de ADN ligase IV ou Síndrome LIG4 é uma IDP de hereditariedade autossómica recessiva causada por mutações hipomórficas no gene LIG4 (13q22-q34)(29). Foi a primeira IDP reconhecida como associada a um defeito na non-homologous end joining (NHEJ) em 1999 (30). É caracterizada pela presença de microcefalia, dimorfismos faciais descritos como bird-like e atraso do desenvolvimento. Na literatura estão descritos 15 casos, 13 em crianças (29, 31-36).

Quatro das 13 crianças (33%) desenvolveram NH entre os 2 e 14 anos (média 8,7). Em duas, a NH foi a primeira manifestação da IDP - eram “saudáveis” até aos 4,5 e 14 anos altura em que desenvolveram LLA-T. As outras duas tinham passado de infeções graves e citopenias- tinham sido excluídas várias IDP, mas a hipótese de deficiência de ADN ligase IV

foi só considerada após o aparecimento do linfoma na presença de elevada radiosensibilidade e microcefalia. Os dois linfomas tiveram apresentação/envolvimento extraganglionar e eram VEB positivos. Com exceção do doente 25, do qual existe pouca informação, a presença de microcefalia associada a dismorfismos ou défice cognitivo estavam presentes em todos. Três doentes (75%) apresentavam citopenias. Existia história familiar de cancro da mama e do SNC num doente. (Tabela 4)

**Tabela 4-** Características dos quatro doentes com NH antes do diagnóstico da deficiência de ADN ligase IV

	25●	26●	27●	28●
Sexo	M	M	F	F
Idade da NH (A)	14	4,5	2	14
NH	LLA-T	LLA-T	LBDGC-VEB+	LBDGC-VEB+
Local da NH	-	Massa mediastino	L, H, cérebro, pulmão	Seio maxilar
Estádio	-	-	III*	I*
Infecções antes da NH	Não	Não	<b>Sim</b> (+++)	<b>Sim</b> (++)
Microcefalia	?	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>
Dismorfismos	Não	<b>Sim</b>	Não	<b>Sim</b>
Défice cognitivo	Não	<b>Sim</b>	Não	Não
Radiossensibilidade	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>
Citopenias	?	<b>Sim</b>	<b>Sim</b> (AI)	<b>Sim</b>
Consanguinidade	?	? (não)	Não	Não
HF de cancro	?	<b>Sim</b>	Não	?
Referencia	(34)	(35)	(34)	(33)

(●) citotoxicidade grave com doses convencionais de quimioterapia e/ou radioterapia; (\*) inferido a partir de dados descritos; H- hepatomegália; (-) não se aplica; AI- autoimune, **Doente 25-** após quimioterapia de indução padrão e irradiação craniana, desenvolveu citopenia grave e encefalopatia induzida por radiação, morrendo 8 meses após tratamento. **Doente 26-** braquicefalia, baixa implantação do cabelo, pregas epicânticas bilaterais, clinodactilia, anomalias genitais. Cancro da mama na avó materna e tia paterna e de tumor cerebral num primo. Após terapêutica de indução desenvolveu neutropenia e faleceu de sepsis 6 semanas depois. Não foram feitos estudos imunológicos. **Doente 27-** variante de SCID ( $T^{\text{low}}B^{\text{low}}NK^+$ ). Após quimioterapia desenvolveu mucosite grave, hemorragia gastrointestinal e aspergilose. Morreu durante preparação para transplante. **Doente 28 -** baixa estatura, polidactilia. Após quimioterapia desenvolveu eritema descamativo da pele, diarreia e neutropenia grave e faleceu.

Todos estes doentes tiveram graves complicações relacionadas com toxicidade induzida pela radiação e/ou quimioterapia para tratamento da NH e que conduziram à morte. Em todos os casos examinados, os fibroblastos dos doentes mostraram radiosensibilidade e diminuição da capacidade de reparar duplas quebras de ADN (DQ-ADN)(37).

#### 4-Deficiência de ARTEMIS

A deficiência de Artemis devido a mutações hipomórficas foi descrita em 15 doentes, 13 deles eram crianças(37). Artemis é uma proteína envolvida na via NHEJ. Mutações nulas resultam num quadro de SCID radiosensível enquanto mutações hipomórficas causam imunodeficiência combinada com instabilidade genómica(38).

Duas das 13 crianças (15,3%) desenvolveram LBDGC ou leucemia linfocítica granular T, aos 9 meses e 5,5 anos, respectivamente. Eram fenotipicamente normais mas tinham passado de infecções antes do aparecimento da NH, apresentavam linfopenia e imunoglobulinas alteradas nomeadamente aumento de IgM. (Tabela 5)

**Tabela 5**-Características dos dois doentes com NH antes do diagnóstico da deficiência de Artemis

Doente	29	30
Sexo	M	M
Idade da NH (anos)	0,7	5,5 A
NH	LBGC VEB+	Leucemia linfocítica granular T
Local NH	Fígado, pulmão, músculo	-
Citogenética	Trissomia Cromossoma 9	ND
Radiossensibilidade	<b>Sim</b>	ND
Citopenia AI	+	ND
Infecções antes da NH	<b>Sim</b> +++	<b>Sim</b> +++
Consanguinidade	Não	<b>Sim</b>
IgG	↑ Monoclonal	↓
IgA	↓	↓
IgM	↑	↑
CD4	↓	
CD8	↓	
CD19	↓	↓
Referencia	(38)	(39)

**Doente 30** - suspeita prévia de síndrome de Hiper IgM (SHIGM)

## 5- CMMRD por deficiência de PMS2

CMMRD (constitutional mismatch repair-deficiency) é caracterizada por um largo espectro de tumores como leucemias, linfomas, tumores cerebrais e adenocarcinomas do tracto gastrointestinal, ocorrendo sobretudo na infância. Desde 1999, data em que surgiram as primeiras descrições, mais de 100 doentes com CMMRD devido a mutações bialélicas em MSH2, MSH6, MHL1 ou PMS2 foram descritos. Enquanto mutações heterozigóticas são responsáveis pela síndrome de Lynch que afecta sobretudo adultos, mutações bialélicas são responsáveis por CMMRD. Mutações bialélicas de PMS2 foram descritas em 14 famílias (40). Defeitos de PMS2 conferem resistência a certos agentes quimioterapêuticos como agentes metilantes implicando considerações terapêuticas específicas(41).

**Tabela 6-** Características dos 5 doentes com NH antes do diagnóstico de deficiência de PMS2

Doente	31	32	33	34	35
Sexo	F	F	M	F	F
I NH (A)	13	13	6	6	10
NH	Burkitt	LL-T	LL-T	LL-T	LNH-T
Local NH	Pélvis (ovário)	Mediastino	Mediastino	Mediastino, rins, pulmão	ND
Alterações cutâneas	<b>M. café c/leite</b>	<b>M. café c/ leite</b>	<b>M. café c/ leite</b>	<b>M. café c/ leite</b>	<b>M. café c/ leite</b>
Outras neoplasias	Glioblastoma Adeno- carcinoma	Adeno- carcinoma	Sim Posterior à NH	Sim Posterior à NH	Sim Posterior à NH
Infecções	Não	Não	Não	Não	Não
Consanguinidade	Não*	Não	Não	Não	<b>Sim</b>
HF cancro	<b>Sim</b> (cancro do colon, leucemia)	Não	<b>Sim</b> (irmão de 32)	<b>Sim</b> (irmã c/ PNET)	<b>Sim</b> (irmã)
Referencia	(42)	(40)	(40)	(41)	(43)

(\*) – Inferido a partir da descrição do caso; **Doente 31** - Morreu 8 meses após a apresentação. Bisavó materna cancro do colon. Tia-avó faleceu de leucemia aos 12 anos; **Doente 32** -glioblastoma cerebral 2 anos antes; **Doente 33**- glioblastoma aos 9 anos e adenomas do colon aos 11; **Doente 34**- irmã faleceu com PNET aos 9 anos, apresentava manchas café com leite; **Doente 35**- carcinoma do colon aos 11 anos. Irmã com adenocarcinoma do colon aos 13 anos;

LNH de linhagem B ou T antecederam o diagnóstico desta IDP em 5 crianças e surgiram entre os 6 e 13 anos (média 9,6). Uma das crianças (doente 31) descrita como previamente saudável, apresentou-se aos 13 anos com três neoplasias (linfoma de Burkitt, glioblastoma cerebral e adenocarcinoma do recto) e outra (doente 32) com duas (LL-T e adenocarcinoma rectal). Nenhuma das cinco tinha história relevante de infecções graves ou recorrentes que tivessem feito suspeitar de IDP. Todas apresentavam manchas café com leite e tinham pais saudáveis. Em quatro, havia história familiar de leucemia, adenocarcinoma do colon ou PNET noutros familiares que não os pais. (Tabela 6)

#### **6- Síndrome linfoproliferativa ligada ao X tipo I (XLP1)**

XLP1 é uma IDP de hereditariedade ligada ao cromossoma X causada por mutações no gene SH2DIA que codifica a molécula SAP (SLAM-associated protein)(44). Os doentes são habitualmente saudáveis até contraírem infecção VEB quando então desenvolvem mononucleose infecciosa (MNI) fulminante, disgamaglobulinemia ou linfoma(45). No entanto nem todos os casos estão relacionados com infecção a VEB(46). Desde 1975 mais de 270 rapazes foram identificados com XLP1 (47) mas as mutações foram identificadas pela primeira vez em 1999.

Cinco crianças com XLP1 tiveram linfomas como manifestação inicial da IDP. Os linfomas eram de linhagem B, preferencialmente localizados ao intestino e ocorreram até à idade escolar. Em dois doentes os linfomas eram VEB positivos. No doente 36, o diagnóstico de XLP1 só foi feito 11 anos depois do linfoma de Burkitt, quando teve MNI grave. Durante este período teve múltiplas infecções incluindo infecção a herpes zóster e pneumonia. Após a MNI desenvolveu um segundo linfoma (linfoma imunoblástico B difuso de grandes células) do SNC. O doente 38 teve simultaneamente linfoma de Burkitt, LBDCG do cerebelo e linfocitose hemafagocítica (HLH). Dois irmãos (37 e 38) tiveram LNH recorrentes. Em

três doentes existia história familiar de linfoma ou MNI fulminante. Todos os doentes eram saudáveis e sem história de infecções até à data do primeiro linfoma. (Tabela 7).

**Tabela 7-** Características dos cinco doentes com NH antes do diagnóstico de XLP1

	36	37	38	39	40
Sexo	M	M	M	M	M
I NH (A)	7	3	4	4;13	2; 5; 9
NH	Burkitt VEB+	Burkitt	Burkitt VEB+ e LBDGC VEB+	1°LNH-B 2°LNH-B	1°Linfoma 2°LNH-B 3°LNH-B
Localização	Ileum terminal	ND	ND Cerebelo	1°Colon 2°Intestino	1°Intestino 2°colon-rectal 3°Intestino
Estadio	ND	IV	Alto grau	ND	ND
HLH	Não	Não	<b>Sim</b>	Não	Não
Infecções antes da NH	Não	Não	ND	Não	Não
HF cancro	<b>Sim</b>	Não	Não	Não	Não (Irmão de 39)
HF de MNI fulminante	ND	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	Não	Não
Consanguinidade	ND	ND	Não	Não	Não
Referencia	(48)	(47)	(49)	(50)	(50)

**HLH-** linfocitose hemofagocítica; **Doente 36-** irmão faleceu aos 5 anos com linfoma linfoblástico T dos pulmões; **Doente 37-**irmão e primo materno faleceram de MNI fulminante aos 10 meses e 2 anos, respectivamente; **Doente 38-** Um tio e dois tios- avós maternos faleceram de insuficiência hepática e febre entre os 2 e 4 anos. Um familiar faleceu após vacina contra sarampo.

### 7-Deficiência de ITK (IL-2-inducible T cell kinase)

A deficiência ITK é causada por mutações homozigóticas no gene ITK e caracterizada pela incapacidade de controlar infecções por VEB. Foi identificada pela primeira vez em 2009 (51) e actualmente estão descritos seis doentes, todas crianças(51, 52).

Cinco das seis crianças (83%) desenvolveram linfomas, todos Hodgkin e VEB positivos, entre os 3 e os 8 anos. A sexta criança, irmão de um dos doentes, morreu aos 12 anos. Admite-se que também tivesse défice de ITK mas é desconhecido se teve NH. Duas crianças (doente 41 e 42) exibiam inicialmente características clínicas e laboratoriais consistentes com linfocitose hemofagocítica mas que progrediram para linfoma. Uma terceira (doente 43) teve também linfocitose hemofagocítica associada a recidiva de

linfoma, 4 meses depois da quimioterapia. O doente 45 fez transplante de medula óssea. Trinta meses depois estava clinicamente bem e sem evidência de imunodeficiência primária.

(Tabela 8)

**Tabela 8-**Características dos cinco doentes com NH antes do diagnóstico da deficiência de ITK

	41	42	43	44	45
Sexo	F	F	F	M	M
I NH (anos)	8	5	4,5	5	3
NH	LH VEB+	LH VEB+	LH VEB+	LH VEB+	LH VEB+
Localização	Massa nasal	L,H,E	L,E	L	L, pulmão, rim
Estadio	ND	ND	Avançado	ND	Avançado
HLH	<b>Sim</b>	<b>Sim</b>	<b>Sim</b> (na recidiva)		
Infecções	<b>Infecções víricas recorrentes</b>	<b>Episódios febris recorrentes</b>	<b>Episódios febris</b>	<b>Inf víricas recorrentes</b>	<b>Inf víricas recorrentes</b>
HF	Pais saudáveis	Irmã de 41			Irmão de 43
Consang.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Evolução	Faleceu	Faleceu	Faleceu apos recidiva de linfoma com HLH	Sobreviveu	TMO (bem)
Referencia	(51)	(51)	(52)	(52)	(52)

**L**-linfadenopatia; **H**- hepatomegália, **E**-esplenomegália; **TMO**- transplante medula óssea; **Doente 41** - linfoproliferação B não maligna 1,5 anos antes; **Doente 43**- surdez neurosensorial profunda e atraso mental ligeiro.

Com excepção da criança que apresentava surdez profunda e atraso ligeiro do desenvolvimento, todas as restantes eram normais. Em todas havia consanguinidade e passado de episódios febris/infecções, a maioria virais.

## 8- XMEN

XMEN foi identificada pela 1ª vez em 2011 (53) e até à data foi descrita em 6 crianças e um adulto (54). É uma IDP caracterizada por infecção VEB e neoplasia, de hereditariedade ligada ao X e causada por mutações no gene codificador transportador do magnésio (MAGT1).

Duas das seis crianças (33,3%) com XMEN tiveram linfomas VEB positivos como manifestação inicial da doença, aos 7 e 17 anos, respectivamente. Ambas tiveram novos linfomas 7 e 5 anos depois do primeiro. Todos os quatro linfomas eram VEB positivos. Os doentes tinham normal desenvolvimento e crescimento. Tinham em particular a presença de esplenomegalia e passado de infecções víricas como molusco contagioso e varicela grave seguida de zóster recorrente. Em nenhum deles se suspeitou da doença até ao desenvolvimento dos linfomas. (Tabela 9)

**Tabela 9** - Características dos dois doentes NH antes do diagnóstico de XMEN

Doente	46	47
Sexo	M	M
Idade NH (A)	7; 14	17; 22
NH	1ºBurkitt VEB+ 2º Burkitt VEB+	1ºHodgkin VEB+ 2ºHodgkin VEB+
Localização de NH	ND ND	ND ND
Infecções	<b>Víricas recorrentes incluindo 2 episódios de molusco contagioso</b>	<b>Víricas recorrentes incluindo varicela grave seguida de zóster recorrente</b>
HF	ND	ND
Referencia	(54)	(54)

### 9-Deficiência de CD27

Foi descrita pela primeira vez em 2012 e até agora foi identificada em dez doentes, todas crianças. O fenótipo variou entre deficiência assintomática de células B de memória, HLH, distúrbios linfoproliferativos e linfoma (55).

Linfomas VEB positivos foram observados em 2 das 10 (20%) crianças, aos 2 e 17 anos. Na doente 48 o diagnóstico foi estabelecido retrospectivamente a partir do ADN no cartão de Guthrie depois de confirmado o diagnóstico no irmão. (Tabela 10)

**Tabela 10-**Características dos dois doentes com NH antes do diagnóstico da deficiência de CD27

Doente	48	49
Sexo	F	M
Idade NH (anos)	2	17
NH	Linfoma VEB+	LNH-T VEB+
Infeções antes da NH	ND	<b>Sim</b>
HF de cancro	ND	<b>Sim</b> Irmão de 48
Consanguinidade	Sim	Sim
Referencia	(55)	(55)

**Doente 49** -outro irmão faleceu aos 22 anos com linfoma

### 10- Síndrome linfoproliferativo autoimune

Apenas um doente com ALPS (doente 50) o diagnóstico foi feito após aparecimento da NH. Tratou-se de um rapaz de 15 anos com história de linfadenopatia, esplenomegalia e trombocitopenia autoimune com 6 anos de evolução. Uma biopsia de um gânglio axilar mostrou LH. Entre os nódulos, foram observadas células T duplamente negativas e que sugeriram o diagnóstico(56).

No total 51 NH antecederam o diagnóstico de IDP em 50 doentes (um doente tinha duas NH simultâneas- linfoma de Burkitt e LBDGC) A relação masculino/feminino foi de 1,4 (25-M, 18-F) nos doentes com IDP de hereditariedade autossómica. A média de idade do diagnóstico da NH foi 6,6 anos (mínimo 6 meses, máximo 17 anos). Foram observados todos os principais tipos de NH. Predominaram os LNH (52,9%), seguidos das LLA-T (23,5%) e dos LH (19,6%). Os LNH incluíram linfoma de Burkitt (25,9%), LL-T (25,9%), LBDGC (22,2%) e linfoma anaplásico (7,4%). As leucemias foram particularmente LLA-T. Nos linfomas a apresentação extraganglionar foi frequente e em estadios avançados. (Tabela 11).

Aproximadamente metade dos doentes (52%) apresentavam alterações neurológicas ou cutâneas, défice cognitivo, baixa estatura ou microcefalia prévias. Nove (18%) eram fenotipicamente normais mas tinham passado de infeções víricas recorrentes (sete doentes)

ou infeções por microrganismos oportunistas (dois doentes). Existia consanguinidade e HF de cancro à data da NH em pelo menos 30% e 22% dos doentes, respectivamente.

**Tabela 11-**Idade de aparecimento e estadio de 51 NH em 50 doentes com IDP

NH	Nº	Idade (A)		Estadio				
		Média (SD)	Mediana	I	II	III	IV	ND
<b>Leucemia T</b>	<b>13</b>	<b>3,7 (3,2)</b>	<b>3</b>					
LLA-T	12	3,6 (3,3)	2,7					
LLG-T	1	-	-					
<b>LNH</b>	<b>27</b>	<b>7,9 (4,9)</b>	<b>6,7</b>					
LBDGC	6	6,7 (5,8)	4	1*		1	3	1
Burkitt	7	7,3 (3,3)	7		1		3	3
LL- T	7	6 (4)	6			3	2	2
LAGC	2	10,7	10,7			2		
LLE-T	1	-	-			1		
LNH B	2	3,9	3,9			1		1
LNH T	2	12,5	12,5					2
<b>Hodgkin</b>	<b>10</b>	<b>7,5 (4,5)</b>	<b>5,7</b>				5	5
Linfoma (não especificado)	1	-	-					1
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>6,6 (4,8)</b>	<b>5,25</b>	1	1	8	13	15

Aos linfomas descritos como em estadio avançado ou de alto grau foi atribuído o estadio 4

**Tabela 12-** Distribuição das 51 NH de acordo com a IDP

	LBDGC	Burkitt	LL-T	Hodgkin	Anaplástico	Leucemia	Outros
AT *	-	2	2	3	-	10	-
SNB*	1	-	2	-	2	-	1 LLE 1 LNH-B
ADN ligase IV*	2	-	-	-	-	2	-
PMS2 *	-	1	3	-	-	-	1 LNH-T
Artemis*	1	-	-	-	-	1	-
ITK **	-	-	-	5	-	-	-
XMEN **	-	1	-	1	-	-	-
CD27**	-	-	-	-	-	-	1 LNH-T 1 Linfoma
XLP**	2	3	-	-	-	-	1 LNH-B
ALPS	-	-	-	1		-	-
Total	6	7	7	10	2	13	6

(\*) IDP por defeitos hereditários nas vias reparadores do ADN; (\*\*) IDP com susceptibilidade a infeções víricas

Nas IDP por defeitos nas vias de reparação de ADN ocorreram linfomas ou leucemias enquanto nas caracterizadas por susceptibilidade a infecção por vírus, ocorreram apenas linfomas. (Tabela 13)

## DISCUSSÃO

NH como principal forma de apresentação de uma IDP tem sido descrita como um evento raro (7, 19, 35, 57, 58). Esta raridade pode ser explicada porque os dois grupos de doenças per se são raros mas também pelo não diagnóstico de IDP em doentes com NH. Neste estudo, cinquenta (34,7%) doentes com dez diferentes IDP tiveram NH antes do diagnóstico de IDP. Só nos últimos cinco anos, três novas IDP (ITK, XMEN e deficiência de CD27) foram descobertas em 22 doentes menores de 18 anos, nove dos quais (41%) tiveram NH como principal forma de apresentação da IDP. Isto significa que no passado, doentes com NH considerados “imunocompetentes” poderiam na realidade não o ser.

A importância de considerar o diagnóstico de uma IDP antes do início do tratamento de uma NH prende-se com a extrema sensibilidade à radiação ou agentes citostáticos e à resistência a agentes metilantes. Leucoencefalopatia, encefalopatia por radiação, desenvolvimento de segundas NH ou outras formas de citotoxicidade foram observadas em todos os doentes com AT, SNB, deficiência de ADN ligase IV e deficiência de Artemis que receberam doses terapêuticas.

As NH observadas nestes doentes foram heterogêneas e incluíam leucemias e linfomas de linhagem T ou B e LH. Comparativamente com doentes imunocompetentes, a idade de aparecimento da NH foi inferior para os principais tipos de NH. Esta diferença foi marcante para os LH, raros antes dos 10 anos, neste grupo a mediana de aparecimento foi 5,7 anos. Um estudo anterior que comparou crianças com LH e IDP com crianças com LH e sem IDP confirmou que os LH em doentes com IDP surgiram mais precocemente (7,8 anos) do que população pediátrica geral onde a média foi 11,5 anos.(8) Invulgar foi também a elevada frequência de LLA-T numa idade em que normalmente são observadas LLA-B. Nos LNH foi comum o envolvimento extraganglionar e os estadios avançados, como é habitual em idade pediátrica (59).

O predomínio do sexo masculino era esperado uma vez que várias destas IDP são de hereditariedade ligada ao X, contudo este predomínio também se verificou em IDP autossómicas recessivas como a AT.

Relativamente às características dos doentes, dum modo geral observaram-se dois grupos de doentes: um distinguiu-se pela existência de alterações cutâneas, défices neurológicos, dismorfismos, baixa estatura e microcefalia prévias e incluiu os doentes com: AT, SNB, deficiência de ADN ligase IV ou de PMS2. Os doentes apresentaram leucemias ou linfomas. No outro grupo, os doentes eram fenotipicamente normais, havia tendência a infecções víricas e desenvolveram apenas linfomas, maioritariamente VEB positivos. Neste grupo incluíam-se os doentes com: deficiência de ITK, deficiência de CD27, XMEN e XLP1 (neste ultimo as infecções foram mais frequentes após o linfoma). Consanguinidade, história familiar de cancro, NH simultâneas ou aparecimento de uma segunda NH foram observadas nos dois grupos.

As IDP do primeiro grupo resultam defeitos hereditários dos mecanismos de reparação do ADN. ATM e nibrina são proteínas envolvidas na detecção DQ-ADN. ADN ligase IV e Artemis fazem parte da via NHEJ responsável pela resolução efectiva das DQ-ADN (60). Uma vez que a radiação potencialmente induz DQ-ADN, a radiosensibilidade é universal. PMS2 é uma proteína envolvida na reparação de erros de emparelhamento. A sua ausência provoca instabilidade microssatélite(60).

Na AT predominaram NH de linhagem T, das quais a LLA-T foi a mais frequente e ocorreu numa idade muito precoce. A ausência em três doentes de características de AT prendeu-se com o início muito precoce da NH, antes da idade habitual do seu aparecimento ou por confusão da ataxia ligeira com a dificuldade própria da idade em aprender a andar. Contudo, as crianças tinham entre 0,5 e 1,6 anos e apresentaram LLA-T e LL-T, inabituais nesta idade. A ausência de telangiectasias na maioria dos doentes não deve excluir o

diagnóstico uma vez que estas só são tipicamente evidentes a partir dos 6 anos(14). Em contrapartida existiam alterações neurológicas em 76,4%.

É importante considerar o diagnóstico de AT ou variante de AT em crianças ou adolescentes com qualquer NH em idade inferior á esperada, principalmente de células T. A presença de alterações neurológicas mesmo que minor, mesmo na ausência de telangiectasias deve ser sempre valorizada. A ocorrência de cancro da mama, pelo aumento da frequência deste nas mães portadoras (23), outros familiares com AT e rearranjos cromossómicos envolvendo cromossomas 7 e 14, são também dados a valorizar.

Os doentes com SNB apresentavam microcefalia associada a fácies bird-like e/ou baixa estatura ou défice cognitivo, linfomas raros (LLE-T e LACC de linhagem B) ou em localizações raras como tiróide e glândulas salivares. Localizações extremamente raras têm sido descritas em casos de NBS incluindo LBDGC pulmonar num doente com 6 anos (27).

Devem chamar a atenção para SNB, NH em doentes com microcefalia, fácies bird-like, défice cognitivo ou baixa estatura. O diagnóstico diferencial entra com o défice de ADN ligase IV.

Na deficiência de ADN ligase IV, os doentes apresentavam alterações como: microcefalia, dismorfismos e défice cognitivo. Esta IDP deve ser considerada em doentes com NH, na presença de microcefalia, dismorfismos faciais ou atraso do desenvolvimento, particularmente associadas a citopenias autoimunes. Na HF há a considerar a ocorrência de cancro da mama ou mieloma, pela possível correlação entre polimorfismos do gene LIG4 e o risco destas neoplasias(33). Normalmente há tendência a hipogamaglobulinemia e linfopenia mas o espectro pode variar entre alterações imunológicas minor até imunodeficiência combinada grave (variante de SCID)(34). São também frequentes as citopenias(61).

O grupo dos doentes com deficiência de PMS2 salientou-se pela presença de manchas café com leite, outras neoplasias além da NH, simultâneas ou sequenciais e história familiar de neoplasias (particularmente em irmãos). O espectro de neoplasias incluiu tumores

primários do SNC e adenocarcinoma do colon. A ausência de HF de neoplasias nos pais foi surpreendente uma vez que estes são portadores assumidos de mutações heterozigóticas, responsáveis pela Síndrome de Lynch. Uma explicação é serem ainda demasiados jovens para terem desenvolvido a síndrome (<50 anos).

Deve considerar-se a deficiência de PMS2 em todos os doentes com NH se existirem: manchas café com leite, HF de tumores associados à síndrome de Lynch especialmente nos mais velhos, consanguinidade, crianças com neoplasias múltiplas ou irmão com cancro na infância(42).

Como o diagnóstico molecular destas IDP pode levar algum tempo, na sua suspeita e necessidade de iniciar terapêutica anti-neoplásica algumas ferramentas permitem a antecipação do diagnóstico. Um nível elevado de AFP é útil na AT, após os dois anos de idade. A pesquisa de instabilidade cromossômica pode auxiliar no diagnóstico já que de maneira espontânea, 5 a 15% dos linfócitos estimulados com PHA apresentam as translocações e inversões específicas. Outra ferramenta útil é a elevada frequência de aberrações cromossômicas induzidas por radiação ou por um agente como a bleomicina (29, 62). Nestes doentes protocolos terapêuticos diferentes dos habituais com doses mais reduzidas proporcionam melhores resultados(25). São recomendadas RM e ecografias em vez da TAC e radiografias para evitar exposição excessiva à radiação ionizante (27).

Nos doentes do grupo de IDP com susceptibilidade a infecções víricas não ocorreu citotoxicidade importante. Nestes casos, o diagnóstico de IDP tem vantagens pela possibilidade de identificar familiares de risco e de aconselhamento genético.

Nos doentes com XLP1, os linfomas foram predominantemente localizados ao trato digestivo inferior e recorrentes. A maioria foi de linhagem B, mas LNH de células T e LH foram descritos noutros doentes (46). Os doentes tinham normal desenvolvimento e eram saudáveis até ao aparecimento da NH.

XLP1 deve ser suspeitada em qualquer rapaz com linfoma, sobretudo se localizado ao intestino. É frequente a HF de linfoma ou MNI fulminante em familiares do sexo masculino.

SAP a proteína implicada na XLP1 participa na transmissão do sinal entre linfócitos B e linfócitos citotóxicos CD8 e NK. Na sua ausência as células B infectadas continuam a replicarem-se.

As crianças com deficiência de ITK tiveram exclusivamente LH VEB positivos, antes dos 8 anos, elevada associação a HLH e passado de infecções víricas. Eram normais e tinham normal desenvolvimento.

Tendo em conta a elevada associação entre deficiência de ITK, infecção a VEB e LH, a deficiência de ITK deve ser considerada em crianças de ambos os sexos, com LH VEB positivo abaixo dos 10 anos. A tendência a infecções víricas recorrentes e a presença de consanguinidade são outros dados a favor.

ITK é uma enzima intracelular encontrada primariamente na célula T. É necessária para o desenvolvimento de células NKT e parece ter um papel crítico na resposta a infecção a VEB. A susceptibilidade a infecções a outros vírus pode ser justificada pelo papel destas células na resposta a vírus. Nos doentes até agora estudados havia claramente uma diminuição de células NKT no sangue periférico (51, 52).

Tal como na deficiência de ITK, nos doentes com XMEN os linfomas foram VEB positivos, os doentes tinham normal desenvolvimento mas susceptibilidade a infecções víricas. A idade de apresentação da NH não foi tão precoce como em ITK. Todos doentes com XMEN até agora identificados apresentavam esplenomegalia e cargas virais de VEB persistentemente elevadas no sangue periférico apesar de serologias indicativas de infecção VEB passada. Linfopenia CD4 e inversão da relação CD4/CD8 com valores habitualmente inferiores a 1,3 foram também observadas e considerada uma característica major(54).

Dada a associação de XMEN com linfomas VEB positivos, XMEN deve ser suspeitado em doentes do sexo masculino com linfomas VEB positivos, elevadas cargas virais

de VEB e susceptibilidade a infecções víricas. A doença tem diferenças de ITK e XLP1. Especificamente, doentes com XMEN não desenvolvem MNI fulminante, raramente tem HLH e tem níveis normais de células NKT. A apresentação mais tardia, comparativamente com ITK e XLP tem sido atribuída á presença de NKT nos doentes com XMEN.

MAGT1, a proteína implicada em XMEN, é um transportador específico do magnésio com elevada expressão nas células hematopoiéticas(54). A ausência de MAGT1 bloqueia o aumento transitório do fluxo de magnésio induzido pelo TCR necessário para a activação das células T e também diminuição crónica dos níveis basais de magnésio. Este segundo defeito causa perda de expressão de receptores NKG2D, um receptor de NK e de células T citotóxicas envolvidas na imunidade antivírica e antitumoral(53).

Nos dois doentes com deficiência de CD27, os linfomas foram VEB positivos e ocorreram em idades variáveis (2 e 17 anos). A presença de um linfoma de células T num dos doentes sugere que podem ser encontrados quer linfomas B quer T. A observação de que os restantes casos de deficiência de CD27, apresentaram HLH ou MNI fatal, revela um fenótipo semelhante a XLP1. Todos os doentes apresentavam diminuição de linfócitos CD27 e iNKT.

A deficiência de CD27 deve ser considerada em doentes com linfomas VEB positivos, independente do sexo e da idade particularmente se em associação com HLH.

CD27 é um receptor de membrana que interage com CD70 e influencia as funções das células NK, T e B. Perturbações deste eixo comprometem a imunidade e a geração de memória contra vírus incluindo VEB, influenza e outros(55). Os doentes têm diminuição de linfócitos CD27 e iNKT no sangue periférico.

Não existem na literatura revisões ou estudos que abordem a questão da NH como principal manifestação de IDP em idade pediátrica. Muitos dos casos aqui descritos foram encontrados em artigos cujos principais objectivos não passavam pela descrição das características dos doentes, das NH ou da história familiar. Apesar disso foi possível concluir que nos doentes com NH a possibilidade de uma IDP subjacente é mais frequente do que na

realidade se pensa e que uma IDP deve ser considerada em crianças e adolescentes com NH se: NH em idade inferior à esperada particularmente LH e LLA-T, presença de várias neoplasias simultâneas ou sequenciais, NH associadas a infecção VEB, alterações cutâneas, alterações neurológicas, déficit cognitivo, dismorfismos, baixa estatura, microcefalia, infecções víricas recorrentes, HF de cancro e consanguinidade.

Na abordagem dos doentes com NH deve ser dada atenção a alterações do fenótipo, feita uma avaliação do desenvolvimento e um exame neurológico. Nos doentes com alterações, são úteis a pesquisa de instabilidade cromossômica e o doseamento de alfa-fetoproteína (se > 2 anos). Nos restantes, recomenda-se a quantificação de subpopulações linfocitárias incluindo linfócitos CD27 e NKT e cargas virais de VEB.

#### AGRADECIMENTOS:

Bem-haja aos que tiveram a paciência de ler e reler e deram sugestões.

## REFERÊNCIAS

1. Schwartz RS. Immunodeficiency, immunosuppression, and susceptibility to neoplasms. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;28:5-9.
2. Leechawengwongs E, Shearer WT. Lymphoma complicating primary immunodeficiency syndromes. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(4):305-12.
3. Cha HJ, Yim H. The accumulation of DNA repair defects is the molecular origin of carcinogenesis. *Tumour Biol.* 2013;34(6):3293-302.
4. Paller AS. Genetic immunodeficiency disorders. *Clinics in Dermatology.* 2005;23(1):68-77.
5. 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).
6. Micol R, Ben Slama L, Suarez F, Le Mignot L, Beaute J, Mahlaoui N, et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2011;128(2):382-9 e1. Epub 2011/06/15.
7. Bielorai B, Fisher T, Waldman D, Lerenthal Y, Nissenkorn A, Tohami T, et al. Acute lymphoblastic leukemia in early childhood as the presenting sign of ataxia-telangiectasia variant. *Pediatric hematology and oncology.* 2013;30(6):574-82. Epub 2013/03/21.
8. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol.* 2011;86(1):48-55. Epub 2010/12/02.
9. Cohen JM, Cuckow P, Davies EG. Bladder wall telangiectasis causing life-threatening haematuria in ataxia-telangiectasia: a new observation. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2008;97(5):667-9. Epub 2008/04/09.
10. Danby CS, Allen L, Moharir MD, Weitzman S, Dumont T. Non-hodgkin B-cell lymphoma of the ovary in a child with Ataxia-telangiectasia. *Journal of pediatric and adolescent gynecology.* 2013;26(2):e43-5. Epub 2013/01/15.
11. Etzioni A, Ben-Barak A, Peron S, Durandy A. Ataxia-telangiectasia in twins presenting as autosomal recessive hyper-immunoglobulin M syndrome. *The Israel Medical Association journal : IMAJ.* 2007;9(5):406-7. Epub 2007/06/27.
12. Yalcin B, Kutluk MT, Sanal O, Akyuz C, Anadol D, Caglar M, et al. Hodgkin's disease and ataxia telangiectasia with pulmonary cavities. *Pediatric pulmonology.* 2002;33(5):399-403. Epub 2002/04/12.
13. Hummel J, Thorland E, Lim M. Hodgkin lymphoma in a young child contributing to a diagnosis of ataxia telangiectasia: review of the literature. *J Hematopathol.* 2010;3(2-3):69-76.
14. Yanofsky RA, Seshia SS, Dawson AJ, Stobart K, Greenberg CR, Booth FA, et al. Ataxia-telangiectasia: atypical presentation and toxicity of cancer treatment. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques.* 2009;36(4):462-7. Epub 2009/08/05.
15. Seidemann K, Henze G, Beck JD, Sauerbrey A, Kuhl J, Mann G, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2000;11 Suppl 1:141-5. Epub 2000/03/09.
16. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, Sauerbrey A, Muller S, Reiter A. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33(6):536-44.
17. Ussowicz M, Musial J, Duszenko E, Haus O, Kalwak K. Long-term survival after allogeneic-matched sibling PBSC transplantation with conditioning consisting of low-dose busilvex and fludarabine in a 3-year-old boy with ataxia-telangiectasia syndrome and ALL. *Bone marrow transplantation.* 2013;48(5):740-1. Epub 2012/10/30.
18. Hersby DS, Sehested A, Kristensen K, Schmiegelow K. T-cell ALL in Ataxia Telangiectasia Cured With Only 7 Weeks of Anti-leukemic Therapy. *Journal of pediatric hematology/oncology.* 2014. Epub 2014/03/26.

19. Loeb DM, Lederman HM, Winkelstein JA. Lymphoid malignancy as a presenting sign of ataxia-telangiectasia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2000;22(5):464-7. Epub 2000/10/19.
20. Janic D, Dokmanovic L, Jovanovic N, Lazic J. T-cell acute lymphoblastic leukemia in a child with ataxia-telangiectasia: case report. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2007;29(10):713-5. Epub 2007/10/09.
21. Sandlund JT, Hudson MM, Kennedy W, Onciu M, Kastan MB. Pilot study of modified LMB-based therapy for children with ataxia-telangiectasia and advanced stage high grade mature B-cell malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(2):360-2.
22. Shabbat S, Aharoni J, Sarid L, Ben-Harush M, Kapelushnik J. Rituximab as monotherapy and in addition to reduced CHOP in children with primary immunodeficiency and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):664-6.
23. Reiman A, Srinivasan V, Barone G, Last JI, Wootton LL, Davies EG, et al. Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. *British journal of cancer*. 2011;105(4):586-91. Epub 2011/07/28.
24. Claret Teruel G, Giner Munoz MT, Plaza Martin AM, Martin Mateos MA, Piquer Gibert M, Sierra Martinez JI. Variability of immunodeficiency associated with ataxia telangiectasia and clinical evolution in 12 affected patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(7):615-8.
25. Bienemann K, Burkhardt B, Modlich S, Meyer U, Moricke A, Mauz-Korholz C, et al. Promising therapy results for lymphoid malignancies in children with chromosomal breakage syndromes (Ataxia telangiectasia or Nijmegen-breakage syndrome): a retrospective survey. *Br J Haematol*. 2011;155(4):468-76. Epub 2011/09/20.
26. Irsfeld H, Korholz D, Janssen G, Wahn V, Schrotten H. Fatal outcome in two girls with hodgkin disease complicating ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome) despite favorable response to modified-dose chemotherapy. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34(1):62-4. Epub 1999/12/28.
27. Chrzanowska KH. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7-13.
28. Pastorczak A, Szczepanski T, Trelinska J, Finalet Ferreira J, Wlodarska I, Mycko K, et al. Secondary acute monocytic leukemia positive for 11q23 rearrangement in Nijmegen breakage syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(8):1469-71.
29. Gruhn B, Seidel J, Zintl F, Varon R, Tonnies H, Neitzel H, et al. Successful bone marrow transplantation in a patient with DNA ligase IV deficiency and bone marrow failure. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2:5. Epub 2007/01/17.
30. Riballo E, Critchlow SE, Teo SH, Doherty AJ, Priestley A, Broughton B, et al. Identification of a defect in DNA ligase IV in a radiosensitive leukaemia patient. *Current biology : CB*. 1999;9(13):699-702. Epub 1999/07/08.
31. Bacon CM, Wilkinson SJ, Spickett GP, Barge D, Lucraft HH, Jackson G, et al. Epstein-Barr virus-independent diffuse large B-cell lymphoma in DNA ligase 4 deficiency: *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;131(4):1237-9, 1239.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.027. Epub 2012 Dec 8.
32. Buck D, Moshous D, de Chasseval R, Ma Y, le Deist F, Cavazzana-Calvo M, et al. Severe combined immunodeficiency and microcephaly in siblings with hypomorphic mutations in DNA ligase IV. *Eur J Immunol*. 2006;36(1):224-35.
33. Toita N, Hatano N, Ono S, Yamada M, Kobayashi R, Kobayashi I, et al. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with DNA ligase IV (LIG4) syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143(7):742-5.
34. Enders A, Fisch P, Schwarz K, Duffner U, Pannicke U, Nikolopoulos E, et al. A severe form of human combined immunodeficiency due to mutations in DNA ligase IV. *J Immunol*. 2006;176(8):5060-8.
35. Ben-Omran TI, Cerosaletti K, Concannon P, Weitzman S, Nezarati MM. A patient with mutations in DNA Ligase IV: clinical features and overlap with Nijmegen breakage syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2005;137A(3):283-7. Epub 2005/08/10.
36. van der Burg M, van Veelen LR, Verkaik NS, Wiegant WW, Hartwig NG, Barendregt BH, et al. A new type of radiosensitive T-B-NK+ severe combined immunodeficiency caused by a LIG4 mutation. *J Clin Invest*. 2006;116(1):137-45. Epub 2005/12/17.

37. Woodbine L, Gennery AR, Jeggo PA. The clinical impact of deficiency in DNA non-homologous end-joining. *DNA Repair*. 2014;16:84-96.
38. Moshous D, Pannetier C, Chasseval Rd R, Deist FI F, Cavazzana-Calvo M, Romana S, et al. Partial T and B lymphocyte immunodeficiency and predisposition to lymphoma in patients with hypomorphic mutations in Artemis. *J Clin Invest*. 2003;111(3):381-7.
39. Bajin IY, Ayvaz DC, Unal S, Ozgur TT, Cetin M, Gumruk F, et al. Atypical combined immunodeficiency due to Artemis defect: a case presenting as hyperimmunoglobulin M syndrome and with LGLL. *Molecular immunology*. 2013;56(4):354-7. Epub 2013/08/06.
40. Bougeard G, Olivier-Faivre L, Baert-Desurmont S, Tinat J, Martin C, Bouvignies E, et al. Diversity of the clinical presentation of the MMR gene biallelic mutations. *Fam Cancer*. 2014;13(1):131-5.
41. Kratz CP, Niemeyer CM, Juttner E, Kartal M, Weninger A, Schmitt-Graeff A, et al. Childhood T-cell non-Hodgkin's lymphoma, colorectal carcinoma and brain tumor in association with cafe-au-lait spots caused by a novel homozygous PMS2 mutation: Leukemia. 2008 May;22(5):1078-80. Epub 2007 Nov 15.
42. Walter AW, Ennis S, Best H, Vaughn CP, Swensen JJ, Openshaw A, et al. Constitutional mismatch repair deficiency presenting in childhood as three simultaneous malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(11):1.
43. Kruger S, Kinzel M, Walldorf C, Gottschling S, Bier A, Tinschert S, et al. Homozygous PMS2 germline mutations in two families with early-onset haematological malignancy, brain tumours, HNPCC-associated tumours, and signs of neurofibromatosis type 1. *European journal of human genetics : EJHG*. 2008;16(1):62-72. Epub 2007/09/14.
44. Rezaei N, Mahmoudi E, Aghamohammadi A, Das R, Nichols KE. X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma. *Br J Haematol*. 2011;152(1):13-30. Epub 2010/11/19.
45. Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(6):1329-41 e2; quiz 42-3. Epub 2011/04/26.
46. Brandau O, Schuster V, Weiss M, Hellebrand H, Fink FM, Kreczy A, et al. Epstein-Barr virus-negative boys with non-Hodgkin lymphoma are mutated in the SH2D1A gene, as are patients with X-linked lymphoproliferative disease (XLP). *Hum Mol Genet*. 1999;8(13):2407-13.
47. Zhu J, Zhang Y, Zhen ZJ, Chen Y, Wang J, Cai RQ, et al. Lymphoma and cerebral vasculitis in association with X-linked lymphoproliferative disease. *Chin J Cancer*. 2013;32(12):673-7.
48. Weeks JK, Helton KJ, Conley ME, Onciu M, Khan RB. Diffuse CNS vasculopathy with chronic Epstein-Barr virus infection in X-linked lymphoproliferative disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(4):884-6.
49. Hugle B, Astigarraga I, Henter JI, Porwit-MacDonald A, Meindl A, Schuster V. Simultaneous manifestation of fulminant infectious mononucleosis with haemophagocytic syndrome and B-cell lymphoma in X-linked lymphoproliferative disease. *Eur J Pediatr*. 2007;166(6):589-93.
50. Strahm B, Rittweiler K, Duffner U, Brandau O, Orłowska-Volk M, Karajannis MA, et al. Recurrent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in two brothers with X-linked lymphoproliferative disease without evidence for Epstein-Barr virus infection. *Br J Haematol*. 2000;108(2):377-82.
51. Huck K, Feyen O, Niehues T, Ruschendorf F, Hubner N, Laws HJ, et al. Girls homozygous for an IL-2-inducible T cell kinase mutation that leads to protein deficiency develop fatal EBV-associated lymphoproliferation. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1350-8.
52. Stepensky P, Weintraub M, Yanir A, Revel-Vilk S, Krux F, Huck K, et al. IL-2-inducible T-cell kinase deficiency: clinical presentation and therapeutic approach. *Haematologica*. 2011;96(3):472-6.
53. Li FY, Lenardo MJ, Chaigne-Delalande B. Loss of MAGT1 abrogates the Mg<sup>2+</sup> flux required for T cell signaling and leads to a novel human primary immunodeficiency. *Magnes Res*. 2011;24(3).
54. Li FY, Chaigne-Delalande B, Su H, Uzel G, Matthews H, Lenardo MJ. XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg<sup>2+</sup> regulation of immunity against Epstein-Barr virus. *Blood*. 2014;123(14):2148-52.

55. Salzer E, Daschkey S, Choo S, Gombert M, Santos-Valente E, Ginzel S, et al. Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica*. 2013;98(3):473-8. Epub 2012/07/18.
56. van den Berg A, Maggio E, Diepstra A, de Jong D, van Krieken J, Poppema S. Germline FAS gene mutation in a case of ALPS and NLP Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2002;99(4):1492-4. Epub 2002/02/07.
57. Hummel JM. Hodgkin lymphoma in a young child contributing to a diagnosis of ataxia telangiectasia: review of the literature. *J Hematopathol*. 2010;3:69-76.
58. Baron-Ruiz I, Martin-Mateos MA, Plaza-Martin AM, Giner-Munoz MT, Piquer M. Lymphoma as presentation of common variable immunodeficiency. *Allergologia et immunopathologia*. 2009;37(1):51-3. Epub 2009/03/10.
59. Truong T, Weitzman S, Arceci R. Non-Hodgkin Lymphoma of Childhood. In: Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, Kyle RA, editors. *Neoplastic Diseases of the Blood*: Springer New York; 2013. p. 1049-72.
60. Thoms KM, Kuschal C, Emmert S. Lessons learned from DNA repair defective syndromes. *Experimental dermatology*. 2007;16(6):532-44. Epub 2007/05/24.
61. Woodbine L, Gennery AR, Jeggo PA. Reprint of "The clinical impact of deficiency in DNA non-homologous end-joining". *DNA Repair (Amst)*. 2014;17:9-20. Epub 2014/05/02.
62. Meneses QFBMDPN. Síndrome sde inestabilidad cromosómica asociados com inmunodeficiencia : aspectos citogeneticos de importancia en el diagnóstico. *Alergia, asma e imunologia*. 2012;21:13-22.