

Rinossinusite crónica e imunodeficiências primárias – Uma relação menosprezada

Chronic rhinosinusitis and primary immunodeficiencies – An underestimated relationship

Data de receção / Received in: 01/10/2024

Data de aceitação / Accepted for publication in: 31/12/2024

Rev Port Imunoalergologia 2025; 33 (1): 27-37

Inês Farinha^{1,2,*} , Tomás Freitas^{1,*} , Emília Faria^{1,2} , Graça Loureiro³ 

*Ambos os autores contribuíram de forma igual para a escrita deste trabalho

¹ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Grupo de Interesse de Imunodeficiências Primárias da SPAIC

³ Grupo de Interesse de Rinite/Rinossinusite da SPAIC

Contribuições dos autores: Inês Farinha – Procedeu à concetualização, investigação, redação e edição do trabalho; Tomás Freitas – Contribuiu na investigação, redação e revisão do trabalho; Emília Faria – Contribuiu para a supervisão e revisão do trabalho; Graça Loureiro – Contribuiu para a concetualização, supervisão e revisão do trabalho.

RESUMO

As imunodeficiências primárias (IDP), mais recentemente designadas erros inatos da imunidade, compreendem um grande grupo de doenças heterogêneas, na sua globalidade associadas a um aumento da incidência de infeções, autoimunidade, doenças autoinflamatórias, alergias e neoplasias. A rinossinusite crónica (RSC) representa uma das complicações mais frequentes nestes doentes, destacando-se que episódios recorrentes e graves de sinusite são um dos 10 sinais de alerta de IDP propostos pela Fundação Jeffrey Modell. As deficiências predominantemente de anticorpos são as IDP mais frequentemente associadas à RSC. O reconhecimento e diagnóstico precoce de IDP em indivíduos com RSC possibilita o tratamento precoce das agudizações e, se indicado, considerar antibioterapia profilática e reposição de imunoglobulina humana. Uma abordagem multidisciplinar e de coopera-

ção entre especialistas em imunologia e otorrinolaringologia, é fundamental para o correto enquadramento diagnóstico e terapêutico.

Palavras-chave: Erros inatos da imunidade, imunodeficiências primárias, rinosinusite crónica.

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Primary Immunodeficiencies (PID), more recently referred to as Inborn Errors of Immunity, comprise a large and heterogeneous group of diseases globally associated with an increased incidence of infections, autoimmunity, auto-inflammatory diseases, allergies, and cancer. Chronic rhinosinusitis (CRS) is one of the most frequent complications in these patients, and recurrent, severe episodes of sinusitis are among the 10 warning signs of PID proposed by the Jeffrey Modell Foundation. predominantly antibody deficiencies are the PIDs most frequently associated with CRS. Early recognition and diagnosis of PIDs in individuals with CRS enables early treatment of exacerbations and, if indicated, consideration of prophylactic antibiotic therapy and human immunoglobulin replacement. A multidisciplinary approach and cooperation between specialists in immuno-allergology and otorhinolaryngology is essential for the correct diagnosis and treatment.

Key-words: Chronic rhinosinusitis, inborn errors of immunity, primary immunodeficiencies,

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Estima-se que a rinosinusite crónica afeta 5-12% da população e está associada a diversas comorbilidades (1). Recentemente, a sua etiopatogenia tem vindo a ser esclarecida em torno do enfoque da inflamação T2 e não T2. No entanto, a patologia nasossinusal apresenta uma complexidade mais abrangente, sendo que o papel das infeções e dos defeitos do sistema imunológico motivam uma revisão da literatura focando o seu enquadramento na etiopatogenia da doença.

AS IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

As imunodeficiências primárias (IDP), mais recentemente designadas erros inatos da imunidade (EII), com-

preendem um grande grupo de doenças resultantes de variantes genéticas que comprometem a imunidade inata e adaptativa (imunidade humoral e celular) (2). Dependendo do comprometimento mais ou menos precoce na linhagem celular linfóide e/ou mieloide, as IDP manifestam-se com gravidade variável, desde fenótipos assintomáticos a condições fatais se não tratadas. Muitos doentes com IDP não estão diagnosticados, estão subdiagnosticados ou mal diagnosticados (3).

As IDPs são atualmente categorizadas pela União Internacional das Sociedades de Imunologia (IUIS) – Comité de Peritos (CE) – em erros inatos da imunidade, em: (i) Imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral; (ii) Imunodeficiências combinadas com síndromes ou características associadas; (iii) Deficiências predominantemente de anticorpos; (iv) Doenças de desregulação imune; (v) Defeitos congénitos do número e/ou

função dos fagócitos; (vi) Defeitos da imunidade inata e intrínseca; (vii) Doenças autoinflamatórias; (viii) Deficiências do complemento; (ix) Síndromes de falência medular; (x) Fenocópias de EII (2, 4, 5).

A incidência e prevalência das IDP são desconhecidas, embora se estime que este grupo de doenças, afetem globalmente 1:10 000 indivíduos, com o registo da Sociedade Europeia de Imunodeficiências (ESID) a incluir atualmente informações sobre mais de 30 000 doentes com IDP (6). As deficiências de anticorpos são o subtipo mais comum, respondendo a aproximadamente 50% de todos os casos de IDP (7).

Estas patologias são geralmente diagnosticadas na infância, ainda que a IDCV possa apenas manifestar-se mais tarde, em idade de adulto jovem. O tratamento adequado, permite atualmente prolongar a sobrevivência à idade adulta (3, 8, 9).

É fundamental excluir a presença de imunodeficiência secundária decorrente de condições médicas muito mais frequentes, compreendendo doenças primárias, como doenças hematológicas, autoimunes, renais, entre outras, vírus da imunodeficiência humana e desnutrição, ou causas iatrogénicas, como quimioterapia e imunossuppressores (10).

Clinicamente, e de um modo geral as IDP são dominadas por uma maior suscetibilidade a infeções e/ou de maior gravidade, bem como outros distúrbios de desregulação imunológica, como autoimunidade, doenças auto-inflamatórias, alergias e neoplasias (2, 11). Infeções respiratórias recorrentes frequentemente são o primeiro sinal de alerta e contribuem significativamente para a morbimortalidade.

A Sociedade Europeia de Imunodeficiências (ESID) recomenda um rastreio para IDP em adultos com quatro ou mais infeções com necessidade de antibioterapia num ano, infeções recorrentes ou persistentes exigindo antibioterapia prolongada, duas ou mais infeções bacterianas graves, duas ou mais pneumonias confirmadas por imagem em três anos, infeções por microrganismos atípicos ou em localizações incomuns e principalmente história fa-

miliar de IDP (12). Além das infeções recorrentes, a imunodeficiência na idade pediátrica pode manifestar-se com atraso de crescimento ou baixo peso (8), mas o principal fator de risco é a presença de antecedentes familiares de IDP.

A abordagem e prognóstico de um doente com IDP podem e frequentemente são alterados pela presença de comorbilidades. As complicações do trato respiratório superior associadas às IDP incluem infeções agudas e crónicas, alterações anatómicas do trato respiratório superior, manifestações atópicas e doenças linfoproliferativas (13).

RINOSSINUSITE CRÓNICA E IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

A rinosinusite crónica (RSC) é uma das comorbilidades mais comuns em doentes com IDP (11, 13), embora a sua frequência varie consoante o tipo de estudo e a IDP. De acordo com uma revisão sistemática, estima-se que 10% a 54% dos doentes com RSC tinham IDP (14). Karadeniz *et al.* verificaram recentemente uma taxa de RSC de 31,8% num total de 44 doentes com IDP, incluindo doentes com défice de anticorpos, com imunodeficiência combinada, doença dos fagócitos e doença de desregulação imune, sem diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes tipos de IDP. A prevalência de RSC foi maior quando comparado com a reportada na população em geral de 11-12,5% (11). A maior prevalência de RSC em doentes com IDP, comparada com a população geral, sugere que a RSC recorrente constitui um potencial indicador de IDP (15), particularmente as deficiências predominantemente de anticorpos.

ETIOPATOGENIA

A etiologia da RSC na IDP é complexa e inclui fatores externos ao hospedeiro (por exemplo, poluição, fumo

de tabaco), fatores gerais do hospedeiro (por exemplo, genética, alergia, doenças sistémicas que afetem a mucosa nasossinusal como a granulomatose com poliangéite anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) e fatores locais do hospedeiro (por exemplo, alterações anatómicas, transporte mucociliar deficiente) que podem estar presentes no doente com compromisso da função imunológica (16-18).

Há evidência da presença de atopia nos doentes com IDP. Um estudo realizado em 2018 em doentes pediátricos e adultos com IDP mostrou que 90,3% relatavam sintomas alérgicos, mas apenas 22% tinham testes cutâneos positivos (11). Também Agondi *et al.* relatou que embora 43,1% dos doentes com IDCV tivessem história de atopia, apenas em 5% foi possível objetivar alergia. Recentemente, num estudo de Karadeniz, 35% dos doentes com RSC e IDP apresentavam testes cutâneos positivos (11). Outro fator de risco descrito para RSC são as alterações anatómicas. No entanto, os dados disponíveis são heterogêneos, com a taxa de desvio do septo nasal em doentes com RSC e IDP a alcançar os 50%, mas estabelecer uma relação de causalidade é discutível (11).

Correntemente são prevalentes as evidências mostrando que as IDP estão na base da etiologia da RSC. As imunoglobulinas presentes nas secreções nasais fornecem uma das primeiras linhas de defesa contra potenciais microrganismos e irritantes ambientais. Os anticorpos são fundamentais na proteção da mucosa, particularmente da mucosa respiratória, presente nas vias respiratórias superiores e inferiores, designadamente o défice de IgG ou de subclasses de IgG (IgG2 e IgG4), pois têm papel fulcral na resposta imune face a agentes bacterianos capsulados. Consequentemente, os indivíduos com défices predominantemente de anticorpos desenvolvem, com frequência, rinosinusites agudas e crónicas, otites e pneumonias (9). O comprometimento de um dos mecanismos de defesa do hospedeiro predispõe a infeções que por sua vez causam danos mais graves da mucosa do que seria expectável em doentes imunologicamente saudáveis. Neste contexto, é recomendado que os doentes com

RSC difícil de tratar ou refratária – persistência das infeções nasossinuais após cirurgia, resposta inadequada à antibioterapia, microrganismos atípicos isolados em cultura sinusal – sejam avaliados quanto à presença de uma IDP subjacente (1, 9).

Karadeniz *et al.* avaliaram 44 doentes com IDP. Foram questionados sobre sintomatologia nasossinusal e foi realizada avaliação por endoscopia nasal. Verificou que, após exame otorrinolaringológico, 24 dos 44 (54,5%) doentes com IDP avaliados tinham rinosinusite e 25 deles tinham alterações anatómicas (desvio do septo nasal, hipertrofia de cornetos, polipose nasal, hipertrofia das vegetações adenoides, hipertrofia de amígdalas). Após englobar sintomas e exame físico, 31,8% dos doentes cumpriam diagnóstico de RSC (11).

Em síntese, a disfunção imunológica tem sido considerada como um fator de risco para RSC e RSC refratária; no entanto, há poucos dados sobre os benefícios do tratamento da disfunção imunológica no *outcome* da RSC (19).

EPIDEMIOLOGIA

As IDP mais frequente associadas à RSC são as **deficiências predominantemente de anticorpos**, que inclui desde o défice seletivo de IgA, o défice de subclasses de IgG, a imunodeficiência comum variável (IDCV), a agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) e a deficiência específica de anticorpos (DEA) com níveis normais de imunoglobulinas (13). Uma incidência de 21,8% de imunodeficiência humoral foi observada por Vanlerberghe *et al.* em doentes com RSC refratária (20) e uma meta-análise de Schwitzguebel *et al.*, que incluiu 1418 doentes com RSC num total de 13 estudos, verificou que 23% dos doentes com RSC de difícil tratamento e 13% dos indivíduos com RSC recorrente apresentavam défice de anticorpos (16). No entanto, estão publicados estudos em que não se verificou diferença significativa na prevalência de RSC entre os diferentes grupos de IDPs (11).

O **défice seletivo de IgA**, a IDP mais comum na população geral, é na maioria dos casos clinicamente assintomática e sem gravidade. No entanto, sabe-se que há um maior risco de infeções do foro otorrinolaringológico e a sua prevalência é significativamente maior em indivíduos com RSC. Dos vários estudos publicados em doentes com RSC refratária, o diagnóstico de défice seletivo de IgA variou de 1,3% a 6,58% (13, 20). Num estudo realizado em doentes com IDP em idade pediátrica, em 25% dos doentes com défice de IgA foram reconhecidos sinais e sintomas clínicos de RSC (21). Também Chee *et al.* relataram que 16,7% dos doentes com RSC estudados tinham níveis baixos de IgA e 6,2% preenchiam os critérios do diagnóstico de défice seletivo de IgA (22).

O **défice de subclasses de IgG** é frequentemente um diagnóstico laboratorial, embora possa resultar em infeções sinopulmonares recorrentes, atopias, défice concomitante de IgA e uma resposta inadequada à vacinação(9). O défice de subclasses de IgG foi observado em doentes com RSC refratária (5-50%), embora não se saiba ao certo o seu impacto clínico, uma vez que 2% a 20% dos indivíduos saudáveis apresentam níveis reduzidos de uma ou mais subclasses de IgG (16, 19). Alguns estudos mostraram que baixo nível de IgG1 e/ou IgG2 com IgG4 baixo está associado à sinusite crónica ou recorrente, enquanto outros descrevem que a deficiência relativa de subclasse de IgG3 foi a anormalidade mais comum em doentes com RSC (17,9%) (20). A aparente associação de IgG3 e atopia pode explicar a alta incidência de RSC nesse grupo de doentes, colocando a hipótese de a RSC estar mais relacionada à inflamação alérgica do que ao defeito imunológico humoral (21). Por outro lado, num estudo em idade pediátrica, a RSC foi observada em 65,5% dos doentes com défice de subclasse de IgG, nomeadamente de IgG2 e IgG4 face a agentes bacterianos capsulados (21).

A **imunodeficiência comum variável (IDCV)** é, por outro lado, a imunodeficiência primária sintomática mais comum. As infeções recorrentes do trato respiratório são a característica clínica primordial destes doen-

tes, mas uma ampla multiplicidade de manifestações clínicas podem ocorrer, incluindo autoimunidade, alterações gastrointestinais e risco aumentado de doença neoplásica. A RSC é uma característica comum da IDCV, inclusive os sintomas nasossinusais foram identificados por Oksenhendler como o sintoma inaugural em 36% os doentes com IDCV (23). Kashani *et al.* verificaram que 52% dos doentes com IDCV apresentavam RSC, reafirmando a associação entre patologias (24). Do mesmo modo, a investigação imunológica de doentes com RSC refratária efetuada por vários autores culminou em 2,0-10,3% de diagnósticos de IDCV, ainda que alguns estudos não tenham permitido identificar IDCV numa amostra de doentes com RSC refratária (13, 20, 22). A reposição de imunoglobulina é o tratamento padrão da IDCV e tem demonstrado reduzir a incidência de infeções pulmonares e diminuir significativamente as hospitalizações, embora pareça ser menos eficaz na redução das infeções sinusais ou melhoria da RSC (23). Infeções sinusais bacterianas agudas em doentes com IDCV são comumente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, semelhante à população em geral (8). A abordagem da rinosinusite em doentes com IDCV é semelhante ao de doentes sem imunodeficiência, embora a decisão de iniciar antibioterapia deva ser antecipada e a duração do tratamento possa ser prolongada.

A **agammaglobulinemia ligada ao X (ALX)**, tem frequentemente apresentação clínica no primeiro ano de vida (9). Estudos demonstraram uma maior prevalência de 40-86% de RSC em doentes com ALX (19, 21). Na revisão de Mazza *et al.*, as IDP foram encontradas em 10-54% na RSC resistente ao tratamento, mais comumente a IDCV e a ALX (14).

A **deficiência específica de anticorpos (DEA)** caracteriza-se por uma resposta comprometida à vacinação com antígenos de polissacarídeos (como na vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*) na presença de infeções sinopulmonares recorrentes ou crónicas. Apesar de ainda não ter sido estabelecido um consenso quanto ao número de serotipos e ao grau de deficiência necessário

para o diagnóstico, consideram-se hoje que doseamentos de anticorpos superiores ou iguais ao valor de referência para, pelo menos, 50% dos serotipos ou um aumento de duas vezes ou mais no doseamento de anticorpos para, pelo menos, 50% dos serótipos, quando se comparam os resultados pré e pós-vacinação são geralmente considerados como uma resposta normal à vacinação contra *S. pneumoniae* (25). Num estudo realizado por Kashani *et al.*, do total de 239 doentes com RSC e níveis normais de IgG avaliados, 23,4% tinham DEA (24). Tem-se verificado uma maior prevalência em doentes com RSC refratária, variando de 12% a 67%, consoante o estudo e critérios de diagnóstico utilizados (26, 27). De acordo com Boyle *et al.*, a incidência de DEA em crianças com infeções recorrentes é de 14,9%, embora a prevalência na população em geral não seja conhecida. Num estudo realizado por Keswani, 24% dos doentes com RSC avaliados para imunodeficiência tinham DEA, enquanto 11% de uma população normal apresentavam uma resposta imune deficiente à vacinação (28).

Apesar de a RSC ser uma das manifestações mais comuns de défices predominantemente de anticorpos e a disfunção dos anticorpos pareça desempenhar um papel mais importante na patogénese da RSC, **outros componentes do sistema imunológico**, nomeadamente **disfunção de linfócitos T**, parecem desempenhar também um papel na sua etiopatogenia (11).

Nas **imunodeficiências combinadas**, tanto as células T quanto as células B podem estar comprometidas, direta ou indiretamente. Indivíduos infetados com vírus geralmente benignos, como citomegalovírus ou vírus Epstein-Barr, fungos ou bactérias oportunistas, devem ser avaliados quanto a defeitos nas células T, pois essas infeções sugerem uma anormalidade na imunidade celular (9). Num estudo realizado por Chee *et al.* em doentes com RSC refratária foram detetados defeitos combinados na função de anticorpos e células T. Curiosamente, anormalidades na função das células T foram os defeitos mais frequentemente detetados. Embora a contribuição desse achado para a patogénese da RSC refratária seja desco-

nhecida, a função intacta das células T desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de uma resposta imunológica humoral normal, bem como na resposta celular contra vírus e fungos (22). Portanto, é sugerido que testes de imunidade celular também sejam contemplados na avaliação diagnóstica da função do sistema imunológico destes doentes.

A **imunodeficiência combinada grave (SCID)** é a forma mais grave de deficiência combinada de células B e células T, condicionando diagnóstico no primeiro ano de vida. Caracteriza-se por infeções bacterianas, virais e fúngicas graves e recorrentes a agentes atípicos e geralmente oportunistas, alterações gastrointestinais recorrentes e comprometimento do crescimento. A reconstituição imunológica com transplante de células-tronco hematopoéticas é curativa em 90% dos casos, mas sem intervenção é expectável ocorrência de mortalidade até aos 2 anos de idade (8, 9). Dada a sua raridade e variabilidade, à data, não são divulgados na literatura estudos de prevalência que detalhem a ocorrência de RSC em doentes com SCID.

A **síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)** é uma causa rara de imunodeficiência. Estes doentes apresentam um sistema imunitário comprometido, o que os torna suscetíveis a diversas infeções, incluindo infeções sinopulmonares, cutâneas, gastrointestinais, geniturinárias e neurológicas (8). No entanto, as taxas específicas de prevalência da RSC nestes doentes não se encontram detalhadas.

A **doença granulomatosa crónica (DGC)** é uma IDP rara caracterizada pela formação de granulomas e por uma resposta inflamatória crónica. A sinusite afeta 15% dos doentes com DGC com infeções fúngicas sinusais frequentes. O tratamento envolve antibióticos e antifúngicos profiláticos ao longo da vida, com tratamento agressivo de complicações infecciosas (8, 9).

As **deficiências de complemento** são IDP clinicamente heterogéneas. As deficiências dos componentes iniciais da via clássica do complemento estão associadas a infeções bacterianas encapsuladas, enquanto a deficiência de C3 e de lectina de ligação ao manano está mais

associada a infeções piogénicas recorrentes graves e as deficiências da via comum tardia e de properdina na via alternativa estão associadas a um aumento das infeções por *Neisseria*. Os doentes com infeções recorrentes do trato respiratório sem a presença de outros fatores de risco, bem como as infeções recorrentes de organismos encapsulados, devem ser avaliados para pesquisa de deficiência do complemento. Nesses casos, é indicado um doseamento de complemento, incluindo testes para a via clássica do complemento (CH50), a via alternativa (AH50) e a via da lectina de ligação à manose (9, 29). Um estudo realizado por Gaunbaek *et al.* verificou que a frequência de deficiência do complemento era significativamente mais elevada nos doentes com RSC do que nos indivíduos saudáveis, na maioria défcies de lectina de ligação ao manano (30).

Dentro das doenças raras que devem fazer parte do diagnóstico diferencial de uma RSC refratária é imprescindível excluir patologia como a **discinesia ciliar primária** (DCP) e **fibrose quística** (FQ). A **DCP**, previamente designada doença dos cílios imóveis, associada a anomalias estruturais e funcionais dos cílios, provoca a persistência de bactérias potencialmente patogénicas na mucosa, contribuindo para a infeção (18). Clinicamente caracteriza-se comumente por otite média, RSC, bronquite crónica e infertilidade devido a uma motilidade ciliar diminuída (31). Um estudo que incluiu 384 doentes com DCP revelou que afeções nasais crónicas foram a clínica mais comumente relatada (89%) e a avaliação otorrinolaringológica revelou a presença de pólipos nasais em 15% (32). Frija-Masson *et al.* reportou que 95% dos doentes com DCP tinham RSC (33). A **FQ** é uma doença autossómica recessiva decorrente de mutações no gene CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) que conduzem a um transporte inadequado de iões através das superfícies epiteliais, causando compromisso da depuração mucociliar e a disfunção de vários órgãos. A RSC é a manifestação respiratória mais comum na FQ devido à hiperviscosidade do muco e à deficiente depuração mucociliar. Com base na avaliação radiológica, a

prevalência de RSC em pacientes com FQ atinge os 100%, adicionalmente a presença de pólipos nasais na idade pediátrica deve levantar a suspeita de FQ (34).

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

É importante destacar que episódios graves recorrentes de sinusite constituem um dos 10 sinais gerais de alerta de IDP propostos pela Fundação Jeffrey Modell, tendo sido posteriormente subdivididos em sinais de alerta de IDP no primeiro ano de vida – mais de 2 episódios de sinusite por ano – e na idade adulta – mais de 4 episódios de sinusite por ano (3, 13). Perante a presença de dois ou mais dos sinais de alerta, deve-se considerar a possibilidade de estar perante uma IDP.

O diagnóstico precoce de IDP em indivíduos com RSC possibilita uma abordagem terapêutica mais imediata e criteriosa, englobando a gestão das agudizações e, se indicado, profilaxia antibiótica, vacinação antipneumocócica e terapêutica de reposição de imunoglobulina (9). Contudo, a escassa evidência científica relativamente à caracterização clínica, imagiológica e laboratorial da afeção nasossinusal em doentes com IDP, traduz-se na ausência de diretrizes específicas no tratamento e abordagem de doentes com RSC e IDP.

As *guidelines* atuais alertam que a função imunológica deve ser avaliada em indivíduos com RSC ou rinossinusite aguda recorrente no caso de falência terapêutica ou RSC em associação a otite média, bronquiectasia ou pneumonia (9). Várias têm sido as propostas de avaliação destes doentes sem que se tenha chegado a um documento de consenso internacional. Huwylar *et al.* consideram que a avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo com contagem diferencial para quantificar linfócitos, doseamento de imunoglobulinas séricas (IgM, IgG, IgA e IgE) e avaliação da resposta específica de anticorpos a antígenos de vacinas polissacáridicas, incluindo *S. pneumoniae* (9, 27). Alguns autores acrescentam ainda o doseamento de subclasses de IgG

(20). Também nas *guidelines* da *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS) é recomendada a medição dos níveis séricos de imunoglobulinas e, se os níveis forem normais, mas perante uma forte suspeita clínica, avaliação da resposta à imunização com antígenos proteicos e antígenos polissacarídeos (níveis de anticorpos pré e pós-imunização) (1).

Uma revisão sistemática de Mandava *et al.* verificou que a maioria dos artigos incluídos recomendava a realização de rastreio para imunodeficiências após infeções sinusais recorrentes (quatro ou mais episódios por ano) ou refratárias, através da quantificação de imunoglobulinas e dos títulos de anticorpos pós-vacinação. Adicionalmente, a avaliação de atopia também é frequentemente recomendada (35).

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A abordagem da rinossinusite em doentes com IDCV é semelhante à abordagem dos doentes sem imunodeficiência, embora a decisão de iniciar antibioterapia deva ser antecipada e a duração do tratamento possa ser prolongada. Salienta-se a relevância da terapêutica ajustada ao isolamento cultural. Os objetivos do tratamento incluem melhorar a qualidade de vida e o controlo sintomático através da diminuição da inflamação da mucosa, antibioterapia, manutenção de vias de drenagem sinusais e limitação da gravidade e frequência das agudizações. Opções de tratamento específicas para doentes com RSC e IDP incluem antibioterapia profilática, antibioterapia dirigida por cultura, cirurgia endoscópica dos seios paranasais e terapia de reposição com imunoglobulina, em particular nos défices humorais. No entanto, atualmente, não há consenso e faltam diretrizes clínicas estabelecidas sobre o tratamento apropriado dessa população (16).

De modo geral, as lavagens nasais com solução salina e os glicocorticoides tópicos são os pilares do tratamento da RSC, com antibioterapia reservada para as agudizações (1). O reconhecimento da IDP em indivíduos com

RSC possibilita o tratamento precoce e agressivo das agudizações, antibioterapia profilática e início de reposição de imunoglobulina humana (IG) endovenosa (IGEV) ou subcutânea (IGSC), se indicado.

Apesar de Ocampo *et al.* recomendar antibioterapia profilática na abordagem da RSC em doentes com défice de anticorpos (4), alguns estudos não permitiram verificar diferenças com significado estatístico, nomeadamente clínicas, radiológicas ou endoscópicas, com esta abordagem (11).

Vários estudos investigaram o papel da IG em doentes com IDP e RSC, mas os resultados têm-se mostrado controversos. Num estudo realizado em doentes com IDCV ou DEA, Walsh *et al.* verificaram uma diminuição significativa nas agudizações e a interrupção do uso de antibióticos profiláticos em 56% dos indivíduos (36). Também Garvey *et al.* reportou benefícios no uso de IGEV em doentes com IDP e RSC, com diminuição da utilização de fármacos e melhoria na qualidade de vida (37). Por outro lado, um estudo europeu verificou que apenas 8% dos doentes com IDCV e RSC tiveram melhoria da RSC com a administração de IGEV (7).

Relativamente ao seu potencial de prevenir evolução para RSC em doentes com IDP, num estudo em que IGEV foi administrada em aproximadamente 80% dos doentes, não se verificaram diferenças com significado estatístico na incidência de RSC entre os doentes que receberam tratamento com IGEV e que não receberam (11).

Assim, a iniciação de terapêutica de reposição com IGEV deve depender de uma avaliação cuidadosa por especialistas e individualizado, tendo em consideração tanto os sintomas clínicos quanto os achados laboratoriais e/ou imagiológicos de cada doente. Esta parece ser mais eficaz quando administrada em altas doses no início da doença, mas mais estudos são necessários (14).

Para doentes com RSC, a cirurgia endoscópica dos seios paranasais é uma opção para garantir vias de drenagem permeáveis e melhorar a ventilação, quando o tratamento médico não é suficiente (1). Poucos estudos foram realizados para avaliar a sua eficácia em doentes com IDPs,

mas com base nas evidências disponíveis parecem demonstrar o seu benefício, com melhoria nos sintomas, na qualidade de vida, nos *scores* endoscópicos e imagiológicos. Contudo, o seu benefício e indicações parece ser sobreponível ao verificado em doentes imunocompetentes (19).

A prevenção e tratamento da sinusite aguda parece ser mais benéfica do que o tratamento da RSC quando já se desenvolveram alterações inflamatórias crónicas (11, 18). Assim, exames otorrinolaringológicos regulares e implementação de um tratamento intensivo e precoce pode melhorar o *outcome* nesta população e hipoteticamente prevenir o desenvolvimento de RSC. São necessários mais estudos, idealmente prospetivos, que avaliem o efeito das várias intervenções terapêuticas específicas nas IDP para a RSC.

CONCLUSÃO

Em síntese, a RSC deve ser sistematicamente investigada em indivíduos com IDP, tendo em conta que o comprometimento das vias aéreas superiores contribui significativamente para o aumento da morbilidade associada às doenças das vias aéreas inferiores, além de afetar negativamente a qualidade de vida, o sono, a capacidade de concentração e desempenho, a capacidade olfativa, entre outros. De forma recíproca, é imperativo que a IDP seja meteticulosamente pesquisada em situações de RSC recorrente, refratária e/ou grave, considerada um dos 10 sinais de alerta de IDP, com o objetivo de assegurar um diagnóstico precoce de IDP. Acredita-se que esta abordagem, focada no diagnóstico e tratamento precoce, possa efetivamente melhorar o prognóstico das IDP, reduzindo as complicações a longo prazo e melhorando a qualidade de vida.

Por conseguinte, uma abordagem multidisciplinar e de cooperação entre especialistas em imunoalergologia e otorrinolaringologia é fundamental para o correto enquadramento diagnóstico e terapêutico. A avaliação com história clínica detalhada e estudos laboratoriais imunológicos pode revelar a presença de IDP em doentes com

RSC refratária; por outro lado, doentes com IDP devem ser submetidos a avaliação clínica e/ou imagiológica quanto à presença de RSC, potenciando uma abordagem preventiva e terapêutica ajustada.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID


Inês Farinha  0000-0002-0427-8814

Tomás Freitas  0000-0002-2657-2395

Emília Faria  0000-0002-9602-1599

Graça Loureiro  0009-0003-1191-7922

Autor correspondente:

Inês Costa Farinha 

Serviço de Imunoalergologia,
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Email: ines_farinha9@hotmail.com;
11855@ulscoimbra.min-saude.pt

REFERÊNCIAS

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.
2. Bousfiha A, Mounir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022;42(7):1508-20. doi:10.1007/s10875-022-01352-z
3. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res* 2018;66(3):367-80. doi:10.1007/s12026-018-8996-5
4. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27(1):34-8. doi:10.2500/ajra.2013.27.3831

5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42(7):1473-507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3.
6. European Society for Immunodeficiencies. Registry Working Party Reporting website. 2019 [Available from: <https://esid.org/Working-Parties/RegistryWorking-Party/Reporting-website>].
7. Stevens WW, Peters AT. Immunodeficiency in chronic sinusitis: recognition and treatment. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29(2):115-8. doi:10.2500/ajra.2015.29.4144.
8. Vieira T, Leblanc A, Santos N, Costa JT. Imunodeficiências primárias – Da suspeita clínica ao tratamento. 1.ª Edição. Bial 2012. ISBN 978-989-8483-12-6.
9. Huwyler C, Lin SY, Liang J. Primary immunodeficiency and rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020;40(2):233-49. doi:10.1016/j.iac.2019.12.003.
10. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. *Front Immunol* 2019;10:33. doi:10.3389/fimmu.2019.00033.
11. Karadeniz EB, Aliyeva C, Aydemir S, Karaaslan BG, Mustu U, Ada M, et al. Chronic rhinosinusitis in patients with primary immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2023;184(3):302-10. doi:10.1159/000527265.
12. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, Reisli I, Guner SN, Sayar EH, et al. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(2):151-5 e1. doi:10.1016/j.ana.2015.12.001.
13. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost MH, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, et al. Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27(4):213-24. doi:10.18176/jiaci.0166.
14. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(10):1029-33. doi:10.1002/alr.21789.
15. Chiarella SE, Grammer LC. Immune deficiency in chronic rhinosinusitis: Screening and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(2):117-23. doi:10.1080/1744666X.2016.1216790.
16. Schwitzguebel AJ, Jandus P, Lacroix JS, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1523-31. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.016.
17. Odat H, Alqudah M. Prevalence and pattern of humoral immunodeficiency in chronic refractory sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(10):3189-93. doi:10.1007/s00405-016-3981-x.
18. Duse M, Caminiti S, Zicari AM. Rhinosinusitis: prevention strategies. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18 Suppl 18:71-4. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00639.x.
19. Samargandy S, Grose E, Chan Y, Monteiro E, Lee JM, Yip J. Medical and surgical treatment outcomes in patients with chronic rhinosinusitis and immunodeficiency: A systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021;11(2):162-73. doi:10.1002/alr.22647.
20. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: A retrospective analysis. *B-ENT*. 2006;2(4):161-6.
21. Bernatowska E, Mikoluc B, Krzeski A, Piatosa B, Gromek I. Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(9):1587-92. doi:10.1016/j.ijporl.2006.04.013.
22. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope*. 2001; 111(2):233-5. doi:10.1097/00005537-200102000-00008.
23. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008;46(10):1547-54. doi:10.1086/587669.
24. Kashani S, Carr TF, Grammer LC, Schleimer RP, Hulse KE, Kato A, et al. Clinical characteristics of adults with chronic rhinosinusitis and specific antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(2):236-42. doi:10.1016/j.jaip.2014.09.022.
25. Thong BY, Pawankar R, Park HS, Abdul Latiff AH. Evaluating immune responses to pneumococcal vaccines. *Asia Pac Allergy* 2023;13(3): 127-31. doi: 10.5415/apallergy.000000000000114.
26. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, Grammer LC, Conley DB, Harris KE, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(4):241-4. doi:10.2500/ajra.2011.25.3653.
27. Alqudah M, Graham SM, Ballas ZK. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(6):409-12. doi:10.2500/ajra.2010.24.3532.
28. Keswani A, Dunn NM, Manzur A, Kashani S, Bossuyt X, Grammer LC, et al. The clinical significance of specific antibody deficiency (SAD) severity in chronic rhinosinusitis (CRS). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1105-11. doi:10.1016/j.jaip.2016.11.033.
29. Mollah F, Tam S. Complement Deficiency. [Updated 2023 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557581/>.
30. Gaunsbaek MQ, Lange B, Kjeldsen AD, Svane-Knudsen V, Skjoedt K, Henriksen ML, et al. Complement defects in patients with chronic rhinosinusitis. *PLoS One* 2012;7(11):e47383. doi: 10.1371/journal.pone.0047383.
31. Suzuki I, Hirano K, Arai S, Maruyama Y, Mizuyoshi T, Tokudome T, et al. Primary ciliary dyskinesia with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Case Rep* 2020;21:e923270. doi: 10.12659/AJCR.923270.
32. Lam YT, Papon J-F, Alexandru M, Anagiotos A, Armengot M, Boon M, et al. Sinonasal disease among patients with primary ciliary dys-

- kinesia: an international study. *ERJ Open Research* 2023;9(3):00701-2022. doi:10.1183/23120541.00701-2022.
33. Frija-Masson J, Bassinet L, Honore I, Dufeu N, Housset B, Coste A, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2017;72(2):154-60. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207891.
34. Krajewska J, Zub K, Stowikowski A, Zatoński T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: A review of therapeutic options. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279(1):1-24. doi:10.1007/s00405-021-06875-6.
35. Mandava S, Lin J, Joshua C, Payne SC, Mattos JL. Evaluation and workup of immunodeficiencies in recurrent acute rhinosinusitis: A scoping review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023;13(6):1017-23. doi:10.1002/alr.23106.
36. Walsh JE, Gurrola JG, 2nd, Graham SM, Mott SL, Ballas ZK. Immunoglobulin replacement therapy reduces chronic rhinosinusitis in patients with antibody deficiency. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7(1):30-6. doi:10.1002/alr.21839.
37. Garvey EA, Arielle Best K, Naimi B, Duffy A, Hannikainen P, Kahn C, et al. Benefits of immunoglobulin (Ig) replacement therapy for primary and secondary immunodeficiency in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2023. doi:10.1002/ohn.579.