



INFLUÊNCIA DA DISPLASIA ECTODÉRMICA NA IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA COMO CAUSA DE SUSCEPTIBILIDADE A INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS – INVESTIGAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DE UM CASO CLÍNICO

IULLE COSTA SANCHEZ; KARINA SERRA DE FREITAS FERNANDES; JOHN WESLEY PEREIRA SANTIAGO; MILCIADES RUBEN ALVARENGA ROJAS

RESUMO

A displasia ectodérmica é uma anomalia congênita caracterizada por disfunção germinativa do tecido ectodérmico durante seu desenvolvimento, afetando pele, dentes e cabelos. Epidemiologicamente, apresenta incidência de 7 em cada 10.000 nascidos vivos, com proporção de sexo de cinco homens para uma mulher. Além de rara, também pode apresentar mais de 170 formas clínicas diferentes, sendo a displasia germinativa triádica (pele, dentes e cabelos) e a fissura orofacial as mais comuns, embora não sejam as únicas formas e pode afetar as glândulas sudoríparas e estruturas não ectodérmicas associadas. A mucosa respiratória está constantemente exposta a diversos tipos de agentes nocivos, atuando como um sofisticado mecanismo de defesa, a barreira mucociliar, quando eficiente, ajuda a manter a homeostase do sistema respiratório. Quando essa barreira não funciona corretamente, geralmente ocorrem infecções do trato respiratório superior e otites (eczemas médios, externos e recorrentes), muitas vezes acompanhadas de perda auditiva neurossensorial. O paciente pode apresentar quadros crônicos como faringite, laringite, disfonia e odinofagia, além de rinite atrófica acompanhada de epistaxe e catarro frequentes. O presente trabalho esclarece como a displasia ectodérmica altera a imunidade inata e adaptativa, tornando a porta suscetível a processos infecciosos periódicos. A displasia ectodérmica gera disfunções no sistema mucociliar e alterações em seus componentes (cílios, fluido mucoso periciliar) e interação dinâmica entre eles, afetando o transporte de secreções respiratórias e contribuindo para processos infecciosos periódicos. Para o estudo do mecanismo patológico foi realizada uma investigação de campo, com acompanhamento e relato de um caso clínico, onde foi avaliada a influência do fator de transcrição nuclear NF- κ B na ativação do sistema imune inflamatório.

Palavras-chave: Displasia Ectodérmica; Imunidade Inata; Imunidade Adaptativa

1 INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas (AC) afetam em média 2% dos nascidos vivos (CALONE, 2009) e são classificadas como alterações funcionais ou estruturais do desenvolvimento fetal que ocorrem antes do nascimento com ambiente de causa genética ou não genética, ainda que a manifestação de a anomalia aparece anos após o nascimento (CALONE, 2009). Do ponto de vista biológico, as AC são um grupo de distúrbios do desenvolvimento embrionário e intrauterino de diversas origens que muitas vezes são danificados simultaneamente (NHOCANSE, 2012). A displasia é caracterizada pela estrutura anormal das células dos tecidos que leva a alterações morfológicas

(NHOCANSE, 2012). Abordamos uma investigação de campo desta categoria, relatando um caso clínico de displasia ectodérmica.

A displasia ectodérmica é uma doença heterogênea rara em que duas ou mais estruturas anatômicas derivadas do ectoderma são alteradas (hipoplasia ou displasia) durante o desenvolvimento. A mais comum é a Síndrome Hipoidrótica (HED) ou Christ-Siemens Touraine, e a Anidróica relacionada ao grau de sudorese devido à ausência total de glândulas sudoríparas (VARGHESE, 2011; MOKHTARI, 2012), porém, classificar o quadro clínico é um tanto desafiador, pois as características se sobrepõem, com expressão variável e baixo número de pacientes, dificultando a identificação de todo o espectro fenotípico.

Epidemiologicamente, apresenta incidência de 7 em cada 10.000 nascidos vivos, com proporção de sexo de cinco homens para uma mulher (SANTOS, 2012). Além de rara, também pode apresentar mais de 170 formas clínicas diferentes, sendo a displasia germinativa triádica (pele, dentes e cabelos) e a fissura orofacial as mais comuns, embora não sejam as únicas formas (HSIEH, 2018) e pode afetar as glândulas sudoríparas e estruturas não ectodérmicas associadas.

Geralmente se manifesta com comprometimento do aparelho respiratório, sendo uma das principais queixas dos pacientes que procuram atendimento médico. A complexidade do tratamento está relacionada à previsibilidade em relação ao momento e ao tipo de abordagem escolhida, dependendo dos sintomas apresentados e não das causas, uma vez que têm origem genética. O objetivo deste trabalho é esclarecer como a displasia ectodérmica altera a imunidade inata e adaptativa, tornando a porta suscetível a processos infecciosos periódicos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Paciente do sexo masculino, 7 anos, com diagnóstico de displasia ectodérmica, realiza acompanhamento médico periódico no Hospital Regional “Dr. Aníbal Leoncio Medina Valiente” localizado em Pedro Juan Caballero – Paraguai. A sua doença de base está relacionada com causas genéticas, sendo o terceiro caso de manifestação na sua família, facto que permitiu o diagnóstico precoce. Seu tratamento consiste nos sintomas, com manifestações respiratórias graves, que são causas de internações recorrentes. Em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e com a validação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (CIF), os responsáveis legais do paciente confirmaram ter conhecimento da natureza deste estudo e autorizaram a apresentação do caso.

O paciente apresenta atrofia mandibular que contribui para apraxia, com malformação na arcada dentária e hipodontia, a pele é fina, seca, descamativa e com hipotricose, as unhas são hiperconvexas e alopecia transitória com capilares finos, hipolipídicos e hipocromáticos. Porém, no caso descrito, a situação que mais chama a atenção é o histórico frequente de infecções do trato respiratório superior e otites, relacionado ao déficit estrutural e fisiológico na barreira mucociliar e alterações secretoras das mucosas, comprometendo a imunidade inata e geradora. manifestações de patologias otorrinolaringológicas recorrentes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A mucosa respiratória está constantemente exposta a diversos tipos de agentes nocivos, atuando como um sofisticado mecanismo de defesa, a barreira mucociliar, quando eficiente, ajuda a manter a homeostase do sistema respiratório (JEFFERI, 1992).

Quando essa barreira não funciona corretamente, geralmente ocorrem infecções do trato respiratório superior e otites (eczemas médios, externos e recorrentes), muitas vezes acompanhadas de perda auditiva neurossensorial (GONZÁLES, 2005). O paciente pode apresentar quadros crônicos como faringite, laringite, disfonia e odinofagia, além de rinite atrófica acompanhada de epistaxe e catarro frequentes (GONZÁLES, 2005).

O muco nasal é uma mistura complexa de secreções de células caliciformes, submucosa, glândulas lacrimais e água. Também é composto por células inflamatórias, como macrófagos, basófilos, mastócitos e eosinófilos, cujas concentrações variam em diferentes estados de doença (LUND, 1996). Também fazem parte da composição do muco nasal proteínas como albumina, lactoferrina, glicoproteínas (mucinas de alto peso molecular), lisozimas e todas as principais imunoglobulinas. IgA e IgG secretoras correspondem a 50% da proteína total do muco nasal. Outras substâncias como eletrólitos, citocinas, interferons, leucotrienos, histamina, substância P e bradicinina também fazem parte da composição do muco nasal.

Em condições patológicas, ocorre intensa alteração na composição do muco, afetando direta e indiretamente a função mucociliar, principalmente devido às alterações nas propriedades viscoelásticas do muco respiratório (CHILVERS, 2006). O principal mecanismo de controle da secreção nasal é autonômico, com a estimulação parassimpática aumentando o volume das secreções. Embora esse mecanismo seja basicamente mediado pela acetilcolina, a presença do peptídeo intestinal vasoativo (VIP) sugere a existência de mecanismos não mediados pela acetilcolina (CHILVERS, 2006). O paciente apresenta retenção de secreções na mucosa nasal, devido à ausência de cílios e provável alteração na composição do muco. Essas alterações estruturais geram estase de secreções e infecções respiratórias recorrentes.

Existe um subgrupo de crianças com DE que apresentam imunodeficiência, cuja apresentação clínica é muito ampla, demonstrando defeitos tanto celulares como moleculares (KU, 2007). O mais estudado e frequentemente encontrado é a diminuição da resposta proliferativa das células T e da síntese de citocinas. Sabe-se que esta doença é mediada pelo fator de transcrição nuclear NF- κ B, essencial no processo de homeostase da epiderme e no desenvolvimento dos apêndices cutâneos, que atua como fator de transcrição para inúmeros sinais críticos e ativação de sistemas de imunidade e inflamação. Devido a essa alteração, os pacientes ficam sujeitos a uma resposta inflamatória reduzida a processos infecciosos, como infecções recorrentes do trato respiratório superior, distúrbios mucocutâneos (LUENGO, 2008). O fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) é uma proteína que regula a expressão do gene da imunoglobulina em linfócitos B9 e a resposta imune, o estresse genotóxico, as reações inflamatórias, a adesão celular e a proteção contra infecções. O NF- κ B também regula o produto de outros produtos genéticos.

Os autores descrevem um número significativo de pacientes com DE-I com infecções por bactérias gram-positivas e gram-negativas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e micobactérias, além de deficiência na produção de antipolissacarídeos. anticorpos, desencadeando uma infecção grave. Nesse sentido, indivíduos portadores dessa patologia podem apresentar alterações na imunidade inata e adaptativa, justificando sua suscetibilidade a infecções (SINGH, 2009).

4 CONCLUSÃO

A displasia ectodérmica gera disfunções no sistema mucociliar e alterações em seus componentes (cílios, fluido mucoso periciliar) e interação dinâmica entre eles,

afetando o transporte de secreções respiratórias e contribuindo para processos infecciosos periódicos, principalmente por bactérias gram positivas e gram negativas. como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e micobactérias.

O NF- κ B desempenha papel importante no processo de homeostase da epiderme e no desenvolvimento de anexos cutâneos, além de atuar como fator de transcrição de inúmeros sinais críticos para ativação dos sistemas imunológico e inflamatório. Essas alterações na imunidade inata e adaptativa, com a deficiência na produção de anticorpos antipolissacarídeos, explicam a suscetibilidade a infecções graves e a retenção de secreções na mucosa nasal.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidad Internacional Tres Fronteras UNINTER, sede Pedro Juan Caballero – Paraguay, pelo apoio para realização desta pesquisa e publicação deste trabalho.

REFERÊNCIAS

ALONE A, MADI JM, ARAÚJO BF, ZATTI H, MADI SRC, LORENCETTI J, MARCONNO. Malformações congênitas: aspectos maternos e perinatais. Revista da AMRIGS. 2009; 3 (53): 226-230.

CARRILLO M, AGUILAR P, RICO G, ARENAS R. Displasia ectodérmica anhidrótica: informe de três casos familiares sugestivos de herencia ligada al cromosoma X. Dermatología Cosmética, médica y Quirúrgica. 2014;12(3):175-8.

CHILVERS MA, RUTMAN A, O' Callaghan. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. J Allergy Clin Immunol 2003;112(3):518-24.

GOTHWAL S, NAYAN S. Ectodermal dysplasia. Digital Medicine. 1 de enero de 2015;1(1):46.

GUPTA M, SUNDARESH KJ, BATRA M, RATHVA VJ. An unusual case of ectodermal dysplasia: combating senile features at an early age. BMJ Case Rep. 3 de febrero de 2014;2014: bcr2013201225.

HSIEH YL, RAZZOOG M, HAMMAKER SG. Oral care program for successful long-term full mouth habilitation of patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia. Case Rep Dent. 2018; 2018:11-13. doi:10.1155/2018/4736495

J. GONZÁLES GARCIA, H. GALERA RUIZ, F. MUÑOZ BORGE. Manifestaciones ORL de la displasia ectodérmica hipohidrótica. Acta Otorrinolaringol Esp 2005; 55: 176 - 178.

JEFFERY PK, GAILLARD D, MORET S. Human airway secretory cells during development and in mature airway epithelium. Eur Resp J 1992; 5:93-104.

JOSEPH S, CHERACKAL GJ, JACOB J, VARGHESE AK. Multidisciplinary

management of hypohidrotic ectodermal dysplasia - a case report. Clinical Case Reports [Internet]. 2015 May [cited 2020 Oct 14];3(5):280–6. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=102580438&lang=es&site=ehost-live> KU C-L, PICARD C, ERDOS M, JEURISSEN A, BUSTAMANTE J, PUEL A, ET AL. IRAK4 AND NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. J Med Genet 2007; 44:16-23.

LUENGO-BLANCO M, PRANDO C, BUSTAMANTE, J, ARAGÃO-FILHO W C, PEREIRA, P V S, REHDER J, PADDEN C, CASANOVA J-L, NEWBURGER P E, CONDINO-NETO A. Essential role of nuclear factor-B for NADPH oxidase activity in normal and anhidrotic ectodermal dysplasia leukocytes. Blood 2008; 112:1453-60.

LUND VJ. Nasal physiology: Neurochemical receptors, nasal cycle, and ciliary action. Allergy Asthma Proc 1996;17(4):179-84.

MESHRAM GG, KAUR N, HURA KS. A case report of hypohidrotic ectodermal dysplasia: A mini-review with latest updates. J Family Med Prim Care. 2018;7(1):264-6.

MITTAL M, SRIVASTAVA D, KUMAR A, SHARMA P. Dental management of hypohidrotic ectodermal dysplasia: A report of two cases. Contemp Clin Dent. 2015;6(3):414. doi:10.4103/0976-237x.161907

MOKHTARI S, MOKHTARI S, LOTFI A. Christ-siemens-touraine syndrome: a case report and review of the literature. Case Rep Dent. 2012; 2012:586418.

NHOCANSE GS, MELO DG. Confiabilidade da Declaração de Nascido Vivo como fonte de informação sobre os defeitos congênitos no Município de São Carlos, São Paulo, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2012; 17 (4): 55-963

RODRIGUES LS, LIMA RHS, COSTA LC, BATISTA RFL. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. Epidemiol. Serv. Saúde. 2014; 23 (2): 295-304.

SCHNABL D, GERHARD S, BIEDERMANN R, ET AL. Dental Management and Prosthetic Rehabilitation of Patients Suffering from Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: A Report of Two Case Histories. Int J Prosthodont. 2018;31(6):552-557. doi:10.11607/ijp.58575.

SINGH A, ZAREMBER K A, KUHNS D B, GALLIN J I. Impaired priming and activation of the neutrophil NADPH oxidase in patients with IRAK4 or NEMO deficiency. J Immunol 2009; 182:6410-17.

VARGHESE SP. Hypohidrotic ectodermal dysplasia - a case study. Oral & Maxillofac Pat J. 2011; 2(1):123-126

YILDIRIM M, YORGANCILAR E, GUN R, TOPCU I. Ectodermal dysplasia: Otolaryngologic evaluation of 23 cases. Ear, Nose Throat J. 2012;91(2). doi:10.1177/014556131209100221 6. Urbina VE, Santos EA, Navarro BE. Prosthodontic treatment of pat