

CDD: 616-079

CDU: 616-097

DEFICIÊNCIAS IMUNOLÓGICAS

LUIZ FERNANDO JOBIM *

O autor apresenta os diversos mecanismos biológicos que são importantes na avaliação da vigilância imunológica. Cita diversas doenças e síndromes, explicando o mecanismo imunológico associado. Também são abordados os transtornos imunológicos em doenças autoimunes e neoplasias.

A falta de capacidade no combate às infecções, a produção de anticorpos contra os próprios tecidos e o aparecimento de neoplasias são alterações imunológicas intimamente relacionadas. Os fatos conhecidos hoje são frutos de pesquisas isoladas dentro de cada uma destas patologias, possibilitando a observação de que tudo apresenta uma única origem e esta é a quebra do estado de vigilância imunológica. Com toda certeza podemos afirmar que é a deficiência deste estado de alerta a causa do maior percentual de mortalidade entre humanos, pois poderemos englobar todas as situações fatais como: doenças infecciosas, câncer e doenças autoimunes.

O próprio envelhecimento das células preocupadas na vigilância é responsável pela incidência exagerada de neoplasias, pela produção de auto-

anticorpos e facilidade em adquirir infecções. Este é o perfil do velho, encontrado há milhares de anos, e para o qual a Medicina somente consegue aumentar a sobrevivência, combatendo os efeitos da grande patologia que é a Quebra do Estado de Vigilância Imunológica. Talvez a fonte da juventude seja o estímulo ao sistema imunológico, não permitindo suas deficiências e, quando descoberto o melhor meio de assim agir, poderemos aumentar a vida média de nossa população.

SISTEMA DE VIGILANCIA IMUNOLÓGICA E SUA AVALIAÇÃO

Existe na medula óssea e no fígado dos fetos em desenvolvimento uma célula primitiva, primordial ou «Stem Cell». Esta célula precursora de várias linhagens leucocitárias é a responsável pelo povoamento dos órgãos linfóides centrais conhecidos como Timus e Bursa de Fabricius.

O Timus, secretando hormônios como a Timosina, abriga, amadurece ou transforma as células primitivas em futuras células linfóides, responsáveis pela Imunidade Celular. Estas,

* Chefe da Unidade de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Professor Titular de Imunopatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Auxiliar de Ensino do Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre.

quando atingem a circulação e os órgãos linfóides periféricos (linfonodos e baço), são chamadas de linfócitos T (LT). A metade da população linfocitária circulante apresenta as características destas células e que, reconhecendo os antígenos específicos por seus receptores localizados na membrana celular, transformam-se em células maiores, blásticas e produtoras de linfocinas.

As linfocinas procuram eliminar os antígenos, realizando a quimiotaxia para macrófagos, inibindo a migração destas células fagocitárias após a chegada ao local, (MIF) neutralizando a multiplicação de vírus (interferon), aumentando a permeabilidade vascular para facilitar o afluxo de outras células, destruindo diretamente o agente agressor (linfotóxina) etc. As linfocinas promovem a inflamação e assim o organismo defende-se contra os agentes invasores, procurando destruir, fagocitar e eliminar. É de se observar que a imunidade celular não depende da produção de anticorpos, mas de uma luta quase corpo a corpo entre células e antígenos (Fig. 1).

Os linfócitos T localizam-se na região paracortical e cortical profunda dos linfonodos, apresentando-se em volta das arteríolas centrais da polpa branca no baço. Estas células apresentam receptores de membrana para eritrócitos de carneiro, possibilitando sua identificação pelo método de rosetas (1) (4) (6) (7). Este último permite reconhecer o número de linfócitos T circulantes ou em infiltrados inflamatórios, pois quando colocamos eritrócitos de carneiro (E) em contato com linfócitos humanos ob-

servaremos a adesão de E nos linfócitos T

Existem várias maneiras de avaliarmos a função da imunidade celular. Os simples testes cutâneos com PPD, candidina, tricotina, toxoplasmina, vírus da caxumba e estreptoquinase/estreptodornase, possibilitam conhecer o estado de reatividade do organismo frente a estes antígenos comuns. Um indivíduo com plena função de seus linfócitos T deverá reagir a pelo menos dois destes estímulos e sempre ao estímulo com o Dinitroclorobenzeno. Esta última substância promove uma dermatite de contato em praticamente todas as pessoas que a pinçarem sobre a pele, reação esta relacionada com a integridade da sua população de linfócitos T.

A estimulação linfocitária «in vitro», com fitohemaglutinina é outra possibilidade de estudar a função dos linfócitos T, pois estas células entram em transformação blástica, quando cultivadas com este mitógeno. A verificação das transformações é visual, pelo auxílio da microscopia, ou pela incorporação de Timidina T³ (amino ácido essencial e necessário aos núcleos de células em transformação) às culturas e contagem de cintilações/minuto no contador de partículas beta. Vários outros métodos existem para avaliar a imunidade celular, como produção do MIF, transformação blástica com antígenos como PPD, candidina etc.

A Bursa de Fabricius é um órgão encontrado nas aves junto da cloaca. Neste local passam experiências as células primitivas provenientes da medula óssea e do fígado, dando origem às futuras células formadoras

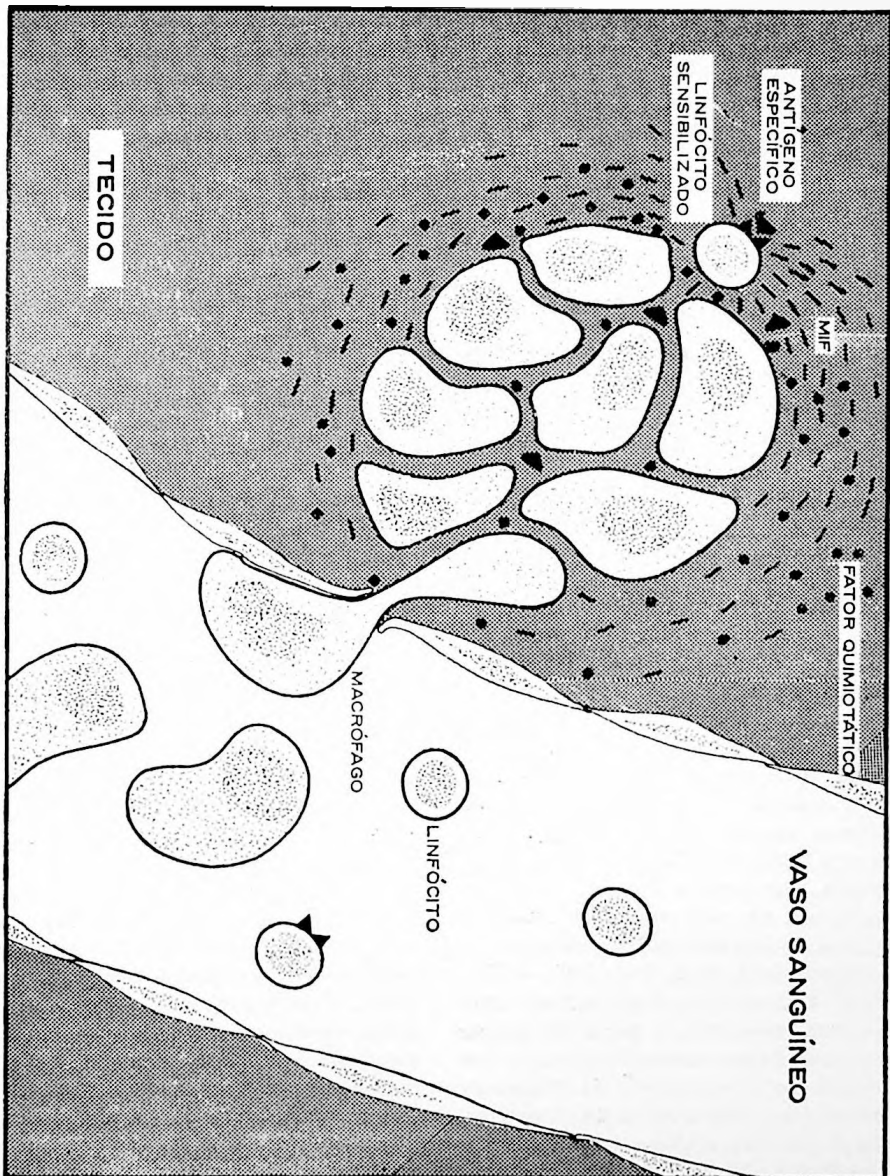


FIGURA 1

de anticorpos, conhecidas como linfócitos B ou plasmócitos. Nos mamíferos não existe um local específico como nas aves, mas seu equivalente é o tecido linfóide do tubo digestivo (apêndice, amígdalas, placas de Peyer) e a medula óssea.

Os linfócitos B (LB) são aproximadamente 1/5 da população linfocitária circulante e produzem ativamente os anticorpos após o contato com antígenos específicos, reconhecendo-se por intermédio de receptores de membrana. Os anticorpos produzidos pelos linfócitos B pertencem a família de proteínas conhecidas coletivamente como imunoglobulinas. Entretanto, nem todas as imunoglobulinas são anticorpos, porém todos os anticorpos são imunoglobulinas. Cada molécula de anticorpo consiste de dois pares de cadeias polipeptídicas, sendo que um par apresenta peso molecular mais elevado do que o outro. Devido a este último fato passou-se a classificar as cadeias em pasadas e leves.

Existem dois tipos de cadeias leves, Kappa e Lambda, sendo que em uma determinada molécula de imunoglobulina ambas as cadeias leves devem ser do mesmo tipo. Existem cinco tipos de cadeias pesadas: alfa, gama, delta, mu e epsilon, sendo que a inicial de cada nome determina a classe de imunoglobulina, ou seja respectivamente, IgA, IgG, IgD, IgM e IgE. Algumas imunoglobulinas apresentam mais de dois pares de cadeias polipeptídicas, exemplificando-se com a IgM que é na maioria das vezes um pentâmero, constituído de cinco cadeias pesadas e cinco leves.

A IgG é a única imunoglobulina que passa a barreira placentária. Ela fi-

xa o complemento, mas menos eficientemente do que a IgM. Constitui a maior parte da concentração sérica de anticorpos, sendo ativa na defesa contra bacterianas, vírus e células tumorais.

A IgA não fixa complemento e apresenta grande papel na defesa ao nível das secreções digestivas, brônquicas e lacrimais, constituindo-se na grande barreira contra a invasão do organismo pelos micróbios, vírus e fungos (10).

A IgM é a imunoglobulina com maior peso molecular (900.000 PM), sendo a primeira classe de anticorpos a ser produzida na defesa ativa, e precoce, quando o organismo está infectado com bactérias ou vírus. Fixa o complemento de maneira efetiva, promovendo lise de bactérias, fungos e células tumorais. Em certas ocasiões (autoagressão) poderá destruir leucócitos, eritrócitos, plaquetas e outras células da economia.

A IgE é a responsável pelos estados de alergia ou anafilaxia, promovendo a liberação de histamina. A IgD é pouco conhecida.

Muitas maneiras são utilizadas para avaliar as concentrações de imunoglobulinas, assim como suas classes, sub-classes e respectivos fragmentos. A imunoelektroforese, imunodifusão radial e eletroforese de proteínas são as mais conhecidas. A presença e o título de isoaglutininas sanguíneas é outra modalidade de estudarmos a presença de IgM. A produção de anticorpos específicos após a estimulação com antígenos conhecidos é também utilizada.

O linfócito B apresenta imunoglobulinas na membrana citoplasmática,

possibilitando a visualização e contagem por intermédio da imunofluorescência. Além desta característica, estas células tem receptores para a fração C3b do complemento, favorecendo a identificação pelo método de roseta em que se utiliza eritrócito humano (HE), sensibilizado com anticorpo de coelho anti-eritrócito humano (A) e complemento de camundongo (C). O complexo HEAC é colocado em contato com linfócitos, ficando os linfócitos B marcados pelo complexo HEAC na sua membrana, lembrando que o receptor que faz a adesão é a fração C3b do complemento.

Os linfócitos B localizam-se nos folículos linfóides dos linfonodos e estão indiretamente sob grande influência dos linfócitos T. Existem linfócitos T que suprimem a produção de anticorpos (linfócito T «supressor») e linfócitos T que ajudam a produção dos mesmos (linfócitos T «helper»).

O sistema do complemento é constituído por 11 proteínas séricas que são ativadas em cascata quando um anticorpo de classe fixadora de complemento (nem todo anticorpo tem esta qualidade) reage com o antígeno específico. Vários componentes do sistema do complemento apresentam atividades biológicas importantes. As frações C3a e C5a são quimiotáticas para polimorfonucleares, facilitando a fagocitose nos locais de reação imunológica, e também aumentam a permeabilidade vascular. As mesmas são responsáveis pela aderência ativa das células fagocitárias aos antígenos, pois as últimas apresentam receptores para estes componentes do complemento. As frações C8 e C9 realizam

perfurações nos antígenos celulares causando lise coloidsmótica (3).

A fagocitose é outro grande componente do sistema de vigilância, pois faz a limpeza do material destruído pelos linfócitos T, B e sistema do complemento. Os macrófagos são os maiores responsáveis pelos mecanismos inflamatórios, pois liberam suas enzimas lisossômicas durante o combate com os antígenos. Defeitos na qualidade e quantidade destas células leva a estados de infecção quase permanente.

O bom funcionamento de linfócitos T supressor e «helper», de linfócitos B, de macrófagos e do sistema do complemento, favorece a uma ótima vigilância imunológica. Estados de deficiência imunológica, auto-agressão e câncer podem surgir caso contrário.

AGAMAGLOBULINEMIA INFANTIL LIGADA AO SEXO (X)

Crianças do sexo masculino com agamaglobulinemia usualmente permanecem com saúde durante os 6 primeiros meses de vida, especialmente pela proteção materna que acontece devido a passagem de imunoglobulina G da mãe para o filho, via transplacentária. As infecções se tornam mais evidentes na segunda metade do primeiro ano. Dependendo do meio ambiente, o início poderá até ser retardado. As crianças apresentam invariavelmente infecções com bactérias piogênicas, principalmente pneumococos, meningococos e *Haemophilus influenzae*.

Estas crianças raramente ultrapassavam a infância antes da era anti-

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS POR DEFICIÊNCIA IMUNOLÓGICA FAMILIAR

TIPO	DEFEITO CELULAR	INFECÇÕES	GENÉTICA
Asmaglobulinemia infantil ligada ao sexo (x)	B	Infecções recorrentes com germes piogênicos extracelulares	Recessiva ligada ao sexo
Deficiência seletiva de imunoglobulinas	B*	Bronquites, sinusites, mal absorção, esteatorréia	Desconhecida (recessiva autossômica)
Hipogamaglobulinemia transitória da infância	B	Infecções recorrentes com germes piogênicos extracelulares	Familiar (genética)
Imunodeficiência ligada ao sexo com Hiper IgM	B	Infecções recorrentes, trombocitopenia, anemia aplástica e anemia hemolítica.	Ligada ao sexo
Deficiência imunológica com diminuição de IgM	B	Infecções recorrentes	
Hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge)	T	Morte usual na infância, infecção viral frequente, fungos e Pneumocistis carinii	Sem evidência
Linfopenia episódica com linfocitoxina	T	Infecções recorrentes, linfopenia	?
Imunodeficiência com globulinemia normal ou hiperglobulinemia	BT**	Pneumonia recorrente	?
Imunodeficiência com ataxia-telangiectasia	BT	Infecções sinopulmonares frequentes em casos com diminuição de IgA	Recessivo autossômico
Imunodeficiência com trombocitopenia e eczema (Síndrome de Wiskott-Aldrich)	BT	Infecções frequentes com vírus, bactérias e fungos.	Recessivo ligado ao sexo
Imunodeficiência com timoma	BT	Infecções recorrentes com piógenos, algumas vezes com vírus e fungos	
Imunodeficiência com nanismo de membros curtos	BT	Nanismo de membros curtos, linfopenia	Recessivo autossômico
Imunodeficiência com hipoplasia hematopoética	BTS	Raramente sobrevive primeiras semanas de vida	
Imunodeficiência Severa Combinada	BTS	Infecções recorrentes	
A) Recessiva autossômica	BTS	Infecções recorrentes	
B) Ligada ao sexo (x)	BTS	Infecções recorrentes	
C) Esporádica	BT	Infecções frequentes com vírus e bactérias patogênicas	Recessivo autossômico
Imunodeficiências variáveis			

S: células primitivas (Stem Cells)

B: células B

T: células T

* Envioimento de algumas populações de células encontradas em alguns nias não em todos pacientes

biótica. Sinusites purulentas, pneumonias, septicemias, meningites e abscessos cutâneos são as formas mais comuns de infecções.

Estes pacientes não apresentam aumento de suscetibilidade às infecções virais e doenças exantemáticas da infância. Septicemias e pneumonias por *pseudomonas aeruginosa* são as causas mais frequentes de morte.

Muitos meninos apresentam artrite, especialmente das grandes articulações. Esta complicação desaparece quando inicia-se a terapêutica com gamaglobulina. Várias doenças do colégeno foram identificadas nestas crianças deficientes. Uma síndrome, lembrando dermatomiosite, é encontrada nestes pacientes, notando-se infiltrações linfocitárias adjacentes aos vasos sanguíneos de menor calibre. Esta última complicação não é reversível com corticóides ou imunossuppressores e, possivelmente, é devida a infecção por vírus de ação lenta.

Anemia hemolítica, alergia a drogas, eczema atópico, dermatite de contato, rinite alérgica e asma tem sido observadas com alta frequência em agamaglobulinêmicos.

O soro das crianças com agamaglobulinemia congênita contém menos de 100 mg/100 ml de IgG. Os níveis de isoaglutininas são baixos ou ausentes. Estimulação com antígenos de diversas qualidades falha em provocar formação de anticorpos específicos.

Observamos tanto leucopenia como notável leucocitose em pacientes com agamaglobulinemia. A contagem de linfócitos é normal, assim como a imunidade celular observada pelas reações cutâneas positivas ao Dinitroclorobenzeno (DNCB), ao PPD e

outros antígenos. A resposta linfocitária, «in vitro», à fitohemaglutinina é normal, assim com a rejeição de transplantes de pele.

O diagnóstico desta deficiência é feito pela demonstração da ausência de plasmócitos em linfonodos estimulados com antígenos. Os defeitos encontrados nesta patologia é a ausência de plasmócitos nos gânglios, baço, medula óssea e intestino. Como o exame da medula óssea de crianças não é muito adequado para sabermos se existe normalidade em relação ao número de plasmócitos, tem sido utilizada a biópsia de linfonodos após estimulação antigênica ou a contagem de linfócitos B circulantes por receptores de membrana.

Os linfonodos apresentam diminuição do número de centros germinativos e acúmulo de linfócitos bem desenvolvidos nas áreas corticais profundas. Hipoplasia das amígdalas ao exame físico é outra característica da patologia. Hiperplasia de células reticulares após estímulos são causa de persistente linfadenopatia nas crianças maiores.

Administração de gamaglobulina tem provado ser eficiente em prevenir a recorrência de severas infecções piogênicas nestes pacientes. A dose profilática efetiva de gamaglobulina tem sido estabelecida empiricamente. As infecções bacterianas invasivas são usualmente prevenidas quando elevamos o nível sérico de gamaglobulina até aproximadamente 300 mg/100 ml. Não achamos ser necessária a administração profilática de antibióticos a estes pacientes que re-

cebem injeções mensais de doses adequadas de anticorpos. A terapêutica antibiótica é usada somente para tratar infecções específicas que pas- sam sobrevir.

Gamaglobulina não pode ser aplicada intravenosamente. O efeito nocivo tem sido atribuído a agregação de pequenas quantidades de gamaglobulina durante os procedimentos de preparação, promovendo severas reações pirogênicas e cardiovasculares seguidas da injeção intravenosa. Atualmente uma nova preparação de gamaglobulina endovenosa, comercialmente chamada de gamavenina, tem sido usada. A preparação deste subproduto é feito com o tratamento da gamaglobulina com pepsina, fragmentando-se o componente Fc do anticorpo que o tornava antigênico. A vida média da gamaglobulina assim preparada é muito curta, menos de uma dia, o que a torna de utilização somente durante os períodos de infecção propriamente dito, não tendo sentido usá-la profilaticamente.

Preparações comerciais de gamaglobulina contém somente pequenas quantidades de IgA e IgM. Não existem preparações destas últimas imunoglobulinas para uso clínico. Con- torna-se esta dificuldade administrando plasma total, o que tem sido bem sucedido como profilaxia contra infecções. Utiliza-se um único doador reconhecidamente sem Antígeno Austrália e sem história prévia de hepatite. Seu plasma pode ser obtido pela plasmáfereze, sendo que uma unidade poderá ser utilizada cada mês para controlar a susceptibilidade as infecções.

DEFICIÊNCIAS SELETIVAS DE IMUNOGLOBULINAS

O desenvolvimento de técnicas de imunoeletroforese possibilitou o descobrimento de deficiências de anticorpos, envolvendo um ou dois grupos de imunoglobulinas, enquanto os níveis das outras eram normais ou elevados. Seis combinações dessas deficiências são possíveis, entretanto somente duas dessas tem sido reportadas extensivamente. Calcula-se que uma em cada 200 admissões hospitalares representam atualmente alguma forma de deficiência seletiva de imunoglobulinas.

A ausência isolada de IgA sérica ocorre numa significativa proporção na população normal. A deficiência de IgA tem sido associada com esteatorréia e sprue não tropical. Esses pacientes não apresentam células produtoras de IgA na lâmina própria do intestino, onde normalmente estas células são encontradas em grande abundância. Muitos pacientes com ataxia-telangiectasia não apresentam IgA sérica nem IgA secretora.

Deficiência familiar de IgA é bem documentada. O modo de transmissão desse defeito não está claramente estabelecido. Vários pacientes com ausência de IgA apresentam anticorpos circulantes anti-IgA o que pode resultar num catabolismo rápido da IgA quando transfundida, e mesmo de reações pelo seu emprego.

Deficiência seletiva de IgA tem sido associada com muitas infecções sin- brônquicas e raramente com septicemia. Deficiências de sub-classes de IgG tem sido encontradas em pacien-

tes com bronquiectasias progressivas crônicas (5).

HIPOGAMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA DA INFÂNCIA

O feto humano é capaz de formar anticorpos intra-uterinamente, quando estimulado após a vigésima semana de gestação. Infecções intra-uterinas como sífilis, citomegalovirus, rubéola ou toxoplasmose resultam em síntese de anticorpos pelos fetos. Estes anticorpos são principalmente IgM e ocasionalmente IgG ou IgA.

O recém nascido normal apresenta níveis maternos de IgG, pois esta imunoglobulina passa livremente a barreira placentária. Crianças nascidas de mães com agamaglobulinemia não apresentam anticorpos no soro do cordão umbilical. As outras imunoglobulinas praticamente não passam a barreira placentária. O nível máximo de IgM que pode-se encontrar no sangue do cordão é aproximadamente 10% do nível materno, concentrações maiores do que esta indicam infecção intra-uterina e portanto produção local de anticorpos.

A passagem transplacentária de gamaglobulina começa no terceiro ou quarto mês de vida fetal, e esta parece envolver um sistema de transporte ativo na placenta, o qual reconhece algumas estruturas específicas atribuída ao fragmento Fc da molécula de IgG. O recém nascido começa a produzir anticorpos de classe IgM após o contato com antígenos nas primeiras semanas de vida, aumentando rapidamente seus níveis de IgM. No final do primeiro ano a criança tem aproximadamente 75% dos níveis

de IgM do adulto normal. A síntese de IgA começa pela terceira semana de vida, sendo que o nível deste grupo de imunoglobulinas tende a aumentar lentamente, atingindo 75% dos valores do adulto no final do segundo ano. A IgG materna é catabolizada pela criança, alcançando níveis de 200 a 300 mg/100 ml no final do segundo mês, sendo que neste momento começam a ser sintetizadas significantes quantidades de IgG. Os níveis de IgG rapidamente aumentam até valores normais do adulto no final do primeiro ano.

Em algumas crianças existe um retardo no início da síntese de seus próprios anticorpos, tendo sido designado hipogamaglobulinemia transitoria da infância. Esta anormalidade parece ser de igual frequência em meninos e meninas. Estas crianças usualmente recuperam-se desta incapacidade entre o décimo oitavo e o trigésimo mês de vida. Durante o período de deficiência na síntese de seus próprios anticorpos, as crianças apresentam susceptibilidade a infecções da pele, meninges e aparelho respiratório, usualmente sobrevivendo infecções com microorganismos encapsulados. Otites médias recorrentes, bronquiolites e bronquites são as formas mais comuns de infecções nestas crianças. Vários casos na mesma família tem sido observados.

Os gânglios apresentam-se com centros germinativos muito pequenos e com poucas células plasmáticas. A imunidade celular destes pacientes está intacta. Muitas vezes estas crianças necessitam administração de gamaglobulina.

IMUNODEFICIÊNCIA COM HIPER IgM LIGADA AO SEXO (X)

Um dos defeitos parciais mais comuns de imunoglobulinas é caracterizado pela deficiência de IgA, IgG e um aumento da quantidade de IgM no soro. Os níveis de IgM alcançam de 150 à 1000 mg/100 ml nestes pacientes. Esta grande elevação dos níveis de IgM não proporciona picos monoclonais no proteinograma. A IgM destes pacientes parece ser composta de moléculas normais com atividades de anticorpos, apresentando distribuição normal de cadeias Kappa e Lambda. Além da susceptibilidade a infecções, estes pacientes apresentam trombocitopenia adquirida, neutropenia, lesões renais, anemia hemolítica e anemia aplástica.

O defeito aparentemente é herdado como um fenômeno ligado ao sexo. Quatro meninos em uma família e dois meninos em outra foram reportados apresentarem este defeito, assim como identificou-se gêmeos idênticos apresentando a mesma deficiência.

Pacientes com esta síndrome algumas vezes desenvolvem processos infiltrativos malignos de células produtoras de IgM. A malignização compromete primariamente o aparelho gastrointestinal, para posteriormente envolver as demais vísceras. Imunodeficiências com hiper-IgM tem sido frequentemente associadas com rubeóla congênita.

APLASIA TIMICA CONGÊNITA (SÍNDROME DE DIGEORGE)

DiGeorge observou uma anomalia

congenita que pode resultar de um defeito da embriogênese da terceira e quarta bolsas faringéias, levando a aplasia das paratireóides e do Timus. Esta anormalidade não foi demonstrada apresentar incidência familiar hereditária, mas talvez represente a consequência de algum acidente intra-uterino. Todas as crianças com esta síndrome tem manifestações de tetania neonatal proveniente dos níveis baixos de cálcio sanguíneo. A hipocalcemia tende a melhorar durante o primeiro ano de vida. Hipertelorismo, implantação anormal das orelhas, anomalias nos grandes vasos sanguíneos e Tetralogia de Fallot são os defeitos mais encontrados em crianças com Aplasia Timica que sobrevivem ao período neonatal. Estes pacientes mostram susceptibilidade a infecções virais, fúngicas e bacterianas. Na autópsia, encontramos a falta das paratireóides e do timus, sendo que tecido de paratireóides e miniatura do timus podem ser encontrados em posições ectópicas. Nefrocalcinose tem sido encontrada em 50% dos casos. O tecido linfóide da medula óssea, baço e aparelho gastro-intestinal apresentam células plasmáticas em número normal. Os centros germinativos corticais estão presentes nos linfonodos. A área paracortical timo-dependente exibe diminuição moderada ou severa de linfócitos, sendo substituídos por células reticulares.

A resposta humoral a alguns estímulos primários assim como a concentração sérica de imunoglobulinas são normais. A hipersensibilidade retardada não se manifesta aos antígenos comuns como a candidina ou Estreptoquinase. Sensibilização ao di-

nitroclorobenzeno (DNCB) não é possível. A rejeição de transplantes de pele está ausente ou anormalmente retardada. A resposta dos linfócitos à estimulação *in vitro* pela fitohe-maglutinina, células halogênicas ou outros estímulos está profundamente deficiente. O defeito da função linfocitária, «*in vitro*» e «*in vivo*», tem sido dramaticamente revertido por transplante de tecido tímico fetal para crianças com essa síndrome. Aumento da população de linfócitos nas áreas timo-dependente dos linfonodos, retorno a rejeição normal de transplante de pele, resposta adequada aos antígenos intradérmicos, sensibilização com dinitroclorobenzeno e normalização das respostas *in vitro* estão bem documentadas. Algumas dessas correções tem sido aparentes após 48 horas do transplante de timus fetal.

Recentemente foram demonstrados pacientes com formas incompletas desta síndrome, resultando em patologia clinicamente mais benigna. A morte pode ocorrer na infância devido a anomalias cardíacas ou complicações infecciosas.

LINFOPENIA EPISÓDICA COM LINFOCITOTOXINA

Poucas crianças tem sido descritas nas quais a função dos linfócitos T está episódica ou profundamente deprimida por linfocitotoxinas circulantes, que são complemento dependentes. Linfopenia recorrente, hiperimmunoglobulinemia e ausência de função de linfócitos T são as características desta síndrome. Está associada a anormalidades cromossômicas familiares. A morte acontece por infecções

ou por tumores linforreticulares rapidamente progressivos.

IMUNODEFICIÊNCIA COM GAMAGLOBULINA NORMAL OU HIPERIMUNOGLOBULINEMIA

Giedion e Scheidegger publicaram em 1957 o caso de uma criança com infecções bacterianas recorrentes. Observaram a ausência sérica de IgA e IgM, encontrando concentrações normais de IgG. Poucos outros casos foram estudados após 1957.

Seligman e colaboradores observaram recentemente pacientes com quantidades normais ou aumentadas de todas as imunoglobulinas, mas que não produziam anticorpos a estímulos que regularmente levavam a resposta em crianças normais. A base desta estranha deficiência não está descoberta até hoje.

ATAXIA — TELANGIECTASIA HEREDITÁRIA

Esta patologia é aparentemente transmitida de modo recessivo. As crianças afetadas apresentam-se atáxicas e desenvolvem movimentos coreoatetóides e pseudo-paralisia dos movimentos oculares durante a infância. As telangiectasias desenvolvem-se posteriormente, entre a idade de 5 ou 6 anos e mesmo até a adolescência. Elas invariavelmente acometem, a conjuntiva, a face, sobranceiras, espaços antecubitais e poplíteos. Infecção sinopulmonar progressiva pode aparecer. A morte por infecções respiratórias crônicas ou tumores linforreticulares é comum na segunda e terceira década da vida.

Os pacientes com esta deficiência não apresentam IgA sérica em 80% dos casos. Existe defeito da imunidade celular, estando o timus hipoplásico ou displásico, acontecendo diminuição

de células nas áreas timodependentes dos linfonodos. As respostas «in vitro» a estímulos como fitohemaglutina e células halogênicas estão afetadas.



FIGURA 2

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

A síndrome de Wiskott-Aldrich é caracterizada por eczema, trombocitopenia e infecções recorrentes. É uma síndrome com herança ligada ao sexo, afetando meninos, os quais raramente sobrevivem a primeira década de vida. A morte sobrevém por infecções, hemorragias e tumores linforreticulares. Severas infecções com bactérias gram-positivas, gram-negativas, vírus e fungos são muito frequentes. Existe uma progressiva perda da imunidade celular, com modificações concomitantes na histopatologia dos linfonodos, os quais mostram progressiva diminuição dos linfócitos nas áreas paracorticais (Fig. 2). A concen-

tração sérica de IgM é usualmente baixa, mas os níveis de IgG e IgA são normais ou elevados. Isohemaglutininas são ausentes do soro devido a existir um defeito na síntese de anticorpos contra antígenos de polisacáride.

A restauração parcial desta síndrome tem sido feita com transplantes de medula óssea ou pela administração de fator de transferência obtido a partir de linfócitos de doadores normais. O efeito do fator de transferência pode durar até um ano.

IMUNODEFICIÊNCIA COM TIMOMA

Agamaglobulinemia é observada com considerável frequência em paci-

entes portadores de timoma. Estes pacientes podem também ter uma deterioração progressiva da função de seus linfócitos T. A anormalidade tímica é um timoma do estroma epitelial.

IMUNODEFICIÊNCIA COM NANISMO

DE MEMBROS CURTOS

Nanismo de membros curtos muitas vezes está associado com defeitos de células T. Linfopenia, diminuição da resposta «in vitro» ao estímulo com fitohemaglutinina e outros antígenos específicos tem sido observados. Vários pacientes apresentam infecções fatais ou muito severas com varicela ou vacínia. Em alguns casos, a associação de nanismo com imunodeficiência combinada, anormalidade da pele e desenvolvimento patológico do timus tem sido observada. Estes defeitos são aparentemente herdados como recessivos autossômicos.

IMUNODEFICIÊNCIA SEVERA COMBINADA

Em 1950 Glanzmann e Riniker descreveram duas crianças não relacionadas, as quais morreram durante o segundo ano de vida, após terem experimentado sérias infecções. A última incluía doença pulmonar, diarreia e rash morbiliforme persistente. Eles notaram linfopenia persistente e profunda nestas duas crianças. Atualmente, mais de 200 casos dessa doença tem sido descritos, sendo talvez a forma mais comum de defeito imunológico geneticamente determinado. Nas primeiras descrições desta patologia pensava-se que a doença era

transmitida por fenômenos recessivos autossômicos. Estudos posteriores das famílias afetadas sugeriram que outra forma desta doença é transmitida como um defeito genético ligado ao cromossoma X. As últimas conclusões são baseadas nas documentações de: 1) meninos atípicos em mais de tres gerações, 2) duas mães que eram gêmeas idênticas apresentaram filhos deficientes, 3) surgimento da doença em dois filhos da mesma mãe, mas com pais diferentes. Provalmente são doenças geneticamente diferentes, mas com o mesmo quadro clínico.

As infecções começam precocemente entre os 3 e 6 meses de idade e uma rápida sucessão de infecções debilitantes acontece durante os dois primeiros anos de vida. Quase todos os pacientes com esta doença apresentam diarreia crônica com fezes aquosas. Frequentemente a cultura das fezes mostram o crescimento de *Salmonella* ou de *Escherichia coli* enteropática. Infecções pulmonares são invariavelmente encontradas, sendo que abscessos do pulmão por *Pseudomonas aeruginosa* é causa comum de morte. Monilíase extensa da boca e faringe, persistindo durante o período neonatal é frequentemente o primeiro sinal desta doença. Infecções virais muitas vezes levam ao êxito letal. Deve-se evitar qualquer vacinação com elementos vivos como o BCG, vacina anti-variolica e imunização com o vírus da poliomielite.

Em 1958 pesquisadores suíços demonstraram que a agamaglobulinemia é o principal defeito nestes pacientes. A concentração sérica de imunoglobulinas é baixa, não se observando síntese de anticorpos. Leucopenia é usu-

almente encontrada, principalmente devido a baixa contagem linfocitária, sendo que contagens normais também são observadas. A microscopia eletrônica revela que os linfócitos são na maioria formas imaturas, lembrando linfoblastos. Granulócitos e plaquetas estão normais, entretanto a leucocitose pode não ocorrer na presença de infecções. Eosinofilia é comum e granações anormais nos eosinófilos tem sido encontrados. A medula óssea está uniformemente deficiente em células plasmáticas, linfócitos e linfoblastos. O provável defeito primário desta deficiência está na formação de células primitivas na medula óssea. Biópsias dos linfonodos falta completa de centros germinativos, células plasmáticas e uma profunda deficiência ou ausência de linfócitos.

A imunidade celular está completamente ausente. Estas crianças não respondem a testes com antígenos de *Cândida*, mesmo na presença de infecção generalizada por este fungo. Elas não conseguem ser sensibilizadas ao dinitroclorobenzeno. Os linfócitos do sangue periférico são completamente incompetentes a estimulação com fitohemaglutinina ou com células halogênicas. Transplantes de pele são aceitos sem nenhum sinal de rejeição. Na autópsia, o tecido linfóide está deficiente no baço, amígdalas, apêndice e intestino. O timus é achado com dificuldade e usualmente localizado no pescoço, pesando menos de 1 grama e estando composto principalmente de células de sustentação. A hipoplasia e displasia do timus são características sempre encontradas nesta entidade.

A terapêutica com gamaglobulina não produz os efeitos desejados. Tentativas de restauração da competência imunológica com transplante de timus, de células fetais hematopoiéticas e transplante de medula óssea tem sido testado. Estes transplantes só são possíveis quando o tecido transplantado apresenta os mesmos determinantes de histocompatibilidade (HLA). A não observação destes determinantes genéticos faz com que o tecido transplantado rejeite o hospedeiro, ocasionando uma doença severa e fatal (rash maculopapular, trombocitopenia, leucopenia, icterícia, anasarca e maciças hemorragias).

Alguns pacientes com imunodeficiência combinada severa apresentam níveis normais de uma ou de todas imunoglobulinas. Esta forma de linfopenia com imunoglobulinas normais tem sido designada como Síndrome de Neselef. O curso clínico desta patologia é pouco menos maligno, mas a morte até o terceiro ano de vida tem sido regra. Alta incidência de anemia hemolítica Coombs positiva tem sido encontrada junto com outros tipos de fenômenos auto-imunes. Estimulação com toxinas bacterianas não resulta na produção detectável de anticorpos. Este fato mostra que a resposta imunológica destas crianças está grossamente anormal, embora apresente níveis normais de imunoglobulinas. Recentemente dois casos, os quais parecem ser variantes da síndrome de Neselef foram tratados, recebendo transplante de timus fetal. Um dia, após o transplante as funções das células T começaram a surgir e a celularidade do sangue periférico normalizou. Esta síndrome assim como a

de DiGeorge mostra-nos que transplantes de timus fetal tem contribuído para a restauração imunológica dos pacientes.

IMUNODEFICIÊNCIAS VARIÁVEIS COMUNS

Muitos pacientes com imunodeficiências não apresentam características que se possam enquadrar em qualquer uma das síndromes anteriores. Estes pacientes são ditos apresentam agamaglobulinemia adquirida ou de início tardio ou alguma forma das chamadas disgamaglobulinemias. Deterioração da função de células T é freqüentemente observada. A aquisição de agamaglobulinemia tem sido bem documentada, mas as observações destas situações não revelam a causa da depressão súbita da síntese dos anticorpos.

A hipogamaglobulinemia adquirida primária tem sido encontrada igualmente tanto no sexo feminino como no masculino, mas alguns casos lembram uma herança dominante e outros uma evidência clara de herança recessiva autossômica. Existe incidência elevada de várias outras anormalidades imunológicas nos familiares destes pacientes, incluindo-se lúpus eritematoso, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica, anemia perniciosa etc.

A grande característica clínica é a predisposição às infecções piogênicas, particularmente sinusites e pneumonias recorrentes. Pacientes com bronquiectasias progressivas crônicas devem ser investigados a respeito deste diagnóstico. Outra característica que atinge vários dos adultos com esta

patologia é a síndrome de mal absorção caracterizada por diarréia, esteatorréia e outras anormalidades de absorção. A biópsia do intestino delgado é raramente de valor, pois na maioria dos casos não encontramos o achatamento dos vilos intestinais característicos do sprue não tropical e o material de biópsia parece então causada por infecção com *Giardia* intestinalis. Recentemente descobriu-se que a síndrome de má absorção destes pacientes é freqüentemente ser normal. Em alguns casos hiperintestinalis, sendo que estes organismos, algumas vezes não são demonstrados nas fezes, mas somente se examinado o muco obtido por aspiração do intestino delgado. Tratamento com metronidazole pode dar alívio dramático da má absorção.

Outra característica da forma variável de imunodeficiência é a presença de granulomas não caseosos. Os pulmões, baço, pele, fígado e medula óssea são os locais freqüentemente atingidos, não sendo possível cultivar microorganismos nestas lesões. Tratamento com cortisona tem ajudado na recuperação. Muitos pacientes apresentam esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. A concentração de imunoglobulinas no soro dos pacientes com agamaglobulinemia adquirida usualmente revelam níveis de IgG entre 500mg/100 ml. Estas concentrações são mais elevadas do que aquelas encontradas em pacientes com deficiências hereditárias. IgA e IgM também são encontradas em quantidades significantes no soro destes pacientes. Os linfonodos usualmente apresentam

poucas células plasmáticas, podendo-se encontrar diminuição dos folículos, em contraste com ausência de folículos das agamaglobulinemias geneticamente determinadas.

A cultura de linfócitos dos pacientes com forma adquirida primária revela síntese diminuída da produção de RNA e DNA após estimulação com fitohemaglutinina ou com células halogênicas. Transplantes de pele mostram rejeição retardada.

Uma alta incidência de neoplasias linforreticulares é observada nestes pacientes com forma adquirida de deficiência, sendo que outros tipos de câncer, especialmente do estômago e intestino são também mais frequentes. Número reduzidos ou normais de linfócitos B são encontrados na circulação.

DEFEITOS SECUNDÁRIOS DA IMUNIDADE

Deficiências das funções dos linfócitos B podem ocorrer secundariamente à malignização do sistema linfóide, particularmente na leucemia linfática crônica. O catabolismo das imunoglobulinas aumenta na síndrome nefrótica, podendo ocorrer hipogamaglobulinemia. Existe perda de imunoglobulinas em doenças esfoliativas da pele e enteropatias exsudativas de qualquer natureza. Nos pacientes com mieloma existe aumento no catabolismo das imunoglobulinas em consequência dos altos níveis da globulina mielomatososa, além de diminuição da síntese de imunoglobulinas normais.

Deficiências dos linfócitos T podem ser secundários a vários tumores malignos, podem acompanhar pacientes

com lepra lepromatosa, certas viroses e infecções parasitárias. Dentre as infecções virais, o vírus do sarampo é o que mais reconhecivelmente deprime, com gravidade, o sistema de imunidade celular. Outros fatores como má nutrição, envelhecimento e uremia são reconhecidamente elementos acompanhados de deficiência imunológica.

DEFICIÊNCIA IMUNOLÓGICA X NEOPLASIA

Existem várias condições que demonstram a existência de relação entre estados de deficiência imunológica e neoplasias, sendo de aceitação geral que o organismo, em algumas ocasiões, desenvolve células neoplásicas que serão destruídas pelas células imunocompetentes em condições normais.

- 1) Pacientes com deficiências imunológicas apresentam alta incidência de câncer.
- 2) A incidência de tumores malignos é alta na infância (sistema imunológico não totalmente desenvolvido), diminui no adulto jovem e aumenta com a velhice.
- 3) Administração de agentes imunodepressores e irradiação resultam em maior incidência de câncer em humanos e animais de laboratório.
- 4) Células tumorais podem ser transplantadas em pacientes submetidos à imunossupressão, não obstante a existência de barreira genética.
- 5) A retirada dos agentes imunossupressores faz com que o organismo rejeite os tumores ante-

riormente transplantados, mesmo na vigência de metástases disseminadas.

- 6) Tímectomia favorece a indução ou transplantação de tumores em animais.
- 7) Regressão de tumores experimentais é paralela ao aumento da imunidade celular do hospedeiro.
- 8) Os tumores que se desenvolvem, in vivo, apresentam antígenos estranhos ao hospedeiro, favorecendo reações imunológicas contra as células tumorais. Anticorpos bloqueadores podem levar o organismo a defender-se deficientemente em relação aos novos antígenos e às células indesejáveis.
- 9) Regressões dramáticas de tumores em humanos e animais tem sido observados com estímulos imunológicos como BCG, Fator de Transferência, Timosina e outros agentes favorecedores do aumento da imunidade celular.
- 10) Depressão da imunidade celular tem sido observada na maioria dos tumores, sendo proporcional com a gravidade e prognóstico da doença. Todo paciente com neoplasia deve ser submetido a testes da avaliação de sua competência imunológica.
- 11) Neoplasias do sistema linfóide são as que apresentam as deficiências imunológicas mais importantes. A leucemia linfóide crônica é caracterizada por deficiência de IgM e IgA, embora

relacione-se a um aumento de linfócitos B deficientes.

DEFICIÊNCIA IMUNOLÓGICA X AUTO-AGRESSÃO

Muitas patologias auto-imunes apresentam-se associadas a alguma forma de deficiência imunológica primária ou secundária. Assim como, algumas doenças com diminuição da imunidade celular possuem auto-anticorpos circulantes. Anormalidades sorológicas (auto-anticorpos) ocorrem em alta incidência em parentes próximos de pacientes portadores de deficiências imunológicas, sugerindo uma aberração imunológica familiar.

Várias doenças de auto-agressão parecem estar relacionadas com diminuição da imunidade celular, principalmente de linfócitos T «supressor». A hepatite crônica ativa, com antígeno associado a hepatite (HAA) positivo, não apresenta auto-anticorpos, sendo provável o defeito na produção de anticorpos de boa qualidade contra o antígeno viral, permanecendo reinfecções pelo agente que manterá a doença. A hepatite crônica ativa com HAA negativo apresenta auto-anticorpos antinucleares, anti-músculo liso e anti-mitocôndria. Esta patologia é provável que se mantenha por deficiência de linfócito T «supressor» (geneticamente determinada), possibilitando formação de auto-anticorpos pelos linfócitos B.

Infecções virais podem alterar o timus e o sistema linfóide, causando perda de reconhecimento das estruturas normais de nossas células (self), e subsequente produção de auto-anticor-

pos. Talal apresentou teoria de interação genética, viral e imunológica na patogênese da auto-imunidade e malignização dos camundogos NZB/NZW (tabela 2).

A deficiência de imunidade celular no controle de certas infecções virais, resultando em auto-agressão (imune-complexos) e neoplasias, pode mostrar a relação que existe entre deficiências imunológicas, auto-agressão e câncer.

A deficiência imunológica que existe com o envelhecimento nos leva a crer na correlação entre a falta de vigilância imunológica, auto-agressão e neoplasia. O velho apresenta-se com alta incidência de auto-anticorpos como fator anti-nuclear, fator reumatóide, anticorpo anti-células parietais e anti-tireóide. Periartrites, amiloidose senil, anemia hemolítica e possivelmente diabetes são doenças com carac-

terísticas de auto-imunidade que acometem o velho.

A lepra lepromatosa é um exemplo de doença em que existe deficiência de imunidade celular, diminuição do número de linfócitos T circulantes, hipergamaglobulinemia e alta incidência de fator antinuclear, fator reumatóide e falsas reações sorológicas para sífilis. A presença destes auto-anticorpos não está relacionada com destruições teciduais. (tabela 3)

SUMMARY

The author presents several biological mechanisms important for the evaluation of the immunologic vigilance. He lists diseases and syndroms and explains the associated immunologic mechanisms. He also explains the immunologic defects related with auto-immune diseases and neoplasms.

TABELA 2:

Fatores imunológicos, genéticos e virais na patogênese da auto-imunidade em camundongos NZB/NZW.

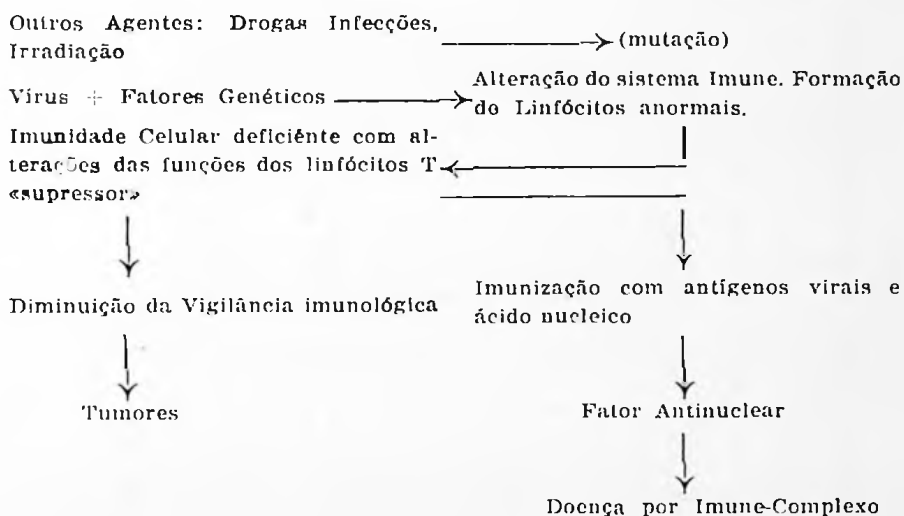


TABELA 3
 AUTO-ANTICORPOS E ANTIGENO AUSTRÁLIA EM L. L.

PACIENTES	V. D. R. L.	AgAu	ANTINÚCLEO	LÁTEX AR
1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
2	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
3	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
4	Negativo	Negativo	Negativo	Frac. Pos.
5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6	Negativo	Negativo	Negativo	Frac. Pos.
7	Pos. Forte	Positivo	Negativo	Frac. Pos.
8	Pos. Forte	Negativo	Negativo	Frac. Pos.
9	Pos. Forte	Negativo	Negativo	Negativo
10	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
11	Pos. Forte	Positivo	Negativo	Positivo
12	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
13	Frac. Pos.	Negativo	Negativo	Positivo
14	Positivo	Negativo	+ Padrão	Frac. Pos.
15	Frac. Pos.	Negativo	Homogêneo	Positivo
16	Frac. Pos.	Negativo	+ Padrão	Frac. Pos.
17	Frac. Pos.	Negativo	Homogêneo	Positivo
18	Negativo	Negativo	Negativo	Frac. Pos.
19	Pos. Forte	Negativo	Negativo	Negativo
20	Frac. Pos.	Negativo	Negativo	Positivo
MÉDIA	Pos. 55%	Pos. 10%	Pos. 10%	Pos. 75%

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. COOMBS, R. R. A. et alii — Rosette-formation between human lymphocytes and sheep red not involving immunoglobulin receptors. *International Archives of Allergy*, 39(5/6):658-63, 1971.
2. COOPER, M. D. et alii — Immunologic defects in patients with Wiskott-Aldrich Syndrome. In: GOOD, R. A. ed. — *Immunologic deficiency diseases in man*. New York, National Foundation, 1968. p. 378-87. (Birth Defects Original Articles Series, v.4, n.1)
3. GEWURZ, H. — The Immunologic role of complement. In: GOOD, R. A. & FISHER, D. W. — *Immunobiology*. Stamford, Sinauer Associates, 1971. cap. 10. p.95-103. [Sect. 3]
4. HOLM, G. et alii — Rosette formation «in vitro» between normal lymphocytes and sheep erythrocytes. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* [B], 79:443, 1971.
5. JOBIM, L. F. — Deficiências imunológicas. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*, 16(1):43-9, Mar. 1972.
6. JONDAL, M.; HOLM, G.; WIGZELL, H. — Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *Journal of Experimental Medicine*, 136(2):207-15, Aug. 1972.
7. LAY, W. H. et alii — Binding of sheep red blood cells to a large population of human lymphocytes. *Nature*, 230:531-2, Apr. 1971.
8. NAKAMURA, R. — Approach to the diagnosis of immune deficiency diseases. In: —. — *Immunopathology*. Boston. Little Brown, 1974. cap. 3 p.43-97.
9. SILVEIRA, N. P. A.; MENDES, N. F.; TOLNAI, M. E. A. — Tissue localization of two populations of human lymphocytes distinguished by membrane receptors. *The Journal of Immunology*, 108(5):1456-60, May 1972.
10. TOMASI, T. B. — The Gamma A Globulins: first line of defense. In: GOOD, R. A. & FISHER, D. W. — *Immunobiology*. Stamford, Sinauer Associates, 1971. cap. 8. p.76-83. /Sect. 2/

