36 AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA EM INFECÇÕES DE REPETIÇÃO

Anete Sevciovic Grumach

Doutora em Pediatria. Médica Imunologista do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina do ABC. Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica em Alergia e Imunologia Clinica da Faculdade de Medicina da USP.

Introdução

A incidência das imunodeficiências primárias é estimada em 1 de cada 10000 indivíduos, com diferenças regionais. Considerando-se pacientes hospitalizados, a freqüência das imunodeficiências é maior. Observa-se que, nos últimos anos, um número crescente de pacientes vem sendo investigado para distúrbios imunológicos e o seu diagnóstico tem sido realizado mais precocemente. As ID primárias acometem o sexo masculino e feminino com uma proporção de 5 para 1 em lactentes e crianças e 1:1,4 em adultos. São mais frequentemente vistas em crianças que em adultos (8).

Quanto às imunodeficiências secundárias, sua frequência é muito maior que a primária e, segundo Stiehm (1996), cerca de 10% dos pacientes que apresentam processos infecciosos de repetição, serão diagnosticados como portadores de imunodeficiências primárias ou secundárias (3).

A infecção respiratória é uma característica comum das imunodeficiências primárias. As pneumonias bacterianas de repetição ocorrem nos distúrbios de células B e as pneumonites causadas por organismos oportunísticos nos distúrbios de células T. Após o diagnóstico e início do tratamento dos distúrbios imunológicos, o comprometimento pulmonar, ainda, pode estar relacionado a complicações. Como exemplo, a bronquiectasia progressiva insidiosa pode ocorrer na hipogamaglobulinemia e, frequentemente, é diagnosticada em fase tardia da doença pulmonar, resultando na morte do paciente quando adulto jovem. O reconhecimento é, assim, muito importante, necessitando-se de tratamento agressivo com antibióticos, fisioterapia e altas doses de imunoglobulina impedindo a progressão da doença pulmonar (4).

A resposta imune

O Sistema Imune é parte de um sistema de defesa que protege o indivíduo da invasão de microrganismos. As barreiras iniciais são a pele, mucosas e as substâncias por elas secretadas. Os mecanismos de defesa do hospedeiro incluem mecanismos específicos, a imunidade mediada por anticorpos e por células, e não específicos, representados pelo sistema complemento e pelo sistema fagocítico.

Infecções bacterianas e virais podem invadir o organismo de várias formas e mecanismos efetores imunológicos necessários para o controle eficiente do agente infeccioso são dependentes de diferentes vias. Uma via importante usada por muitos patógenos é a infecção local através das superfícies mucosas dos tratos respiratório, digestivo e urinário. A maioria das infecções bacterianas e virais nas superfícies mucosas induzem uma resposta imune própria para os linfonodos locais. Os prinicipais mecanismos efetores iniciais incluem a IgA secretória e granulócitos. O primeiro mecanismo que atua para eliminar os microrganismos que rom-

pem a integridade da superfície epitelial é a fagocitose por polimorfonucleares e fagócitos mononucleares.

As infecções virais de órgãos sólidos periféricos incluindo a pele são amplamente controladas por linfócitos T citotóxicos com a capacidade de extravasar e entrar nos tecidos sólidos periféricos infectados; os anticorpos podem não atuar nesta fase do processo. Ocasionalmente, agentes infecciosos entram diretamente na circulação sanguínea, ou por pequena dose de infecção ou por altas doses de infecção com transfusões de sangue contaminado. Um patógeno disseminado por via sanguínea é melhor controlado por anticorpos neutralizantes.

Em seguida, na ausência de anticorpos, os polissacárides da superfície bacteriana podem ativar a via alternativa do complemento, resultando na aderência de C3b. Por sua vez, o C3b ativa os componentes de ataque a membrana do complemento (C5 a C9), que lisa a bactéria suscetível. Para bactérias encapsuladas resistentes, o C3b é responsável pela opsonização necessária para fagocitose por polimorfonucleares e macrófagos. Além disso, fatores derivados do complemento aumentam a permeabilidade vascular e atraem células fagocíticas adicionais ao sítio de infecção. Infecções bacterianas menores são controladas por estes mecanismos sem a manifestação da doença. Tais infecções subclínicas, entretanto, podem ser suficientes para desencadear o desenvolvimento de anticorpos protetores, imunidade celular ou ambos (7).

Os dois principais tipos de células envolvidas nas respostas imunes são as células T e B. São geradas em diferentes micro ambientes, desenvolvem-se como linhagens separadas e expressam tipos diferentes de receptores de antígenos, mas, atuam juntas na discriminação entre próprio e não próprio.

Quando os agentes infecciosos atravessam estas barreiras, as células T coordenam a resposta imune, após o reconhecimento de antígenos apresentados na superfície de macrófagos, células dendríticas e de Langerhans na pele. Ativados desta maneira, os linfócitos T produzem fatores solúveis que envolvem outras células B e T na resposta. Esta rede de interações celulares, estabelecida por células T auxiliares, é contrabalanceada pela ativação de células T supressoras. Mesmo sem as células B e seus produtos, as células T podem controlar as infecções virais ou fúngicas, rejeitar enxertos de tecidos estranhos e causar reações de hipersensibilidade tardia. Em conjunto, estes tipos de respostas são denominadas de imunidade celular.

Por outro lado, com o auxílio da célula T, as células B ativadas dividem-se e maturam em plasmócitos, que, por sua vez, secretam imunoglobulinas. A imunidade humoral atua eliminando bactérias, neutralizando toxinas, prevenindo a reinfecção viral e, também, nas reações alérgicas imediatas.

Outros mecanismos, ainda, atuam na defesa do hospedeiro, como: produtos solúveis, linfocinas e anticorpos que recrutam macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos e células "natural killers" para participar da resposta imune.

A importância relativa e a eficiência destes mecanismos de defesa contra diferentes agentes infecciosos são resumidos a seguir:

• Bactérias extra celulares e vírus: complemento, anticorpos e fagocitose;

• Bactérias intracelulares, fungos e parasitas: Linfócitos T (linfocinas), monócitos e macrófagos;

• Vírus intracelulares: células "natural killer", células T citotóxicas;

• Toxinas : anticorpos

A resposta imune na criança

A sequência de desenvolvimento de diferentes mecanismos de defesa do hospedeiro explica o padrão de suscetibilidade a diferentes patógenos no lactente e na infância.

A imunidade mediada por linfócitos T está bem desenvolvida no recém-nascido, portanto, infecções persistentes e graves por microrganismos intracelulares são incomuns em crianças sadias, em qualquer idade.

Quanto à imunidade humoral, o recém-nascido apresenta níveis de IgG semelhantes ao materno decorrentes da passagem transplacentária desta imunoglobulina. Há produção própria de IgM e a IgA sérica apresenta-se baixa ou indetectável nesta idade. Aos três meses, em decorrência do catabolismo da IgG, verifica-se redução dos seus

níveis séricos, elevando-se gradativamente a partir do sétimo mês de vida. A partir de então, há um aumento na produção de imunoglobulinas e maturação da resposta de anticorpos, atingindo sua plenitude na adolescência (6,13).

As infecções virais, por outro lado, aumentam drasticamente com a queda dos níveis de IgG maternos durante os primeiros 6 meses de vida. As infecções virais ocorrem com uma frequência de cerca de 10 ao ano até que as crianças alcancem 3 a 5 anos de idade. A IgA secretória, inicialmente suplementada pelo leite materno, passa a ser produzida, atingindo níveis adequados já no segundo ano de vida.

A suscetibilidade a infecções bacterianas sistêmicas, graves nos primeiros meses de vida provavelmente reflete as condições da função fagocítica e de complemento nesta faixa etária. Esta suscetibilidade está particularmente presente com relação a patógenos aos quais o recém nascido pode estar exposto durante o parto ou nos berçários e aos quais não há anticorpos maternos. Destacam-se como exemplos, as infecções por estreptococos do grupo B, as quais podem produzir colonização superficial sem induzir anticorpos em muitas mulheres ou por *Escherichia coli*, cujas superfícies de polissacárides induz em principalmente anticorpos IgM e não atravessam a placenta (6, 13).

As funções de complemento e fagocíticas encontram-se em aproximadamente 60% dos níveis de adulto no período neonatal e atinge os níveis de adulto com cerca de 6 meses de idade. Desta forma, poucas infecções bacterianas sistêmicas ocorrem, embora infecções localizadas são favorecidas por infecções virais prévias ou por condições locais, causando patologia considerável em algumas crianças (6, 13).

Componentes da Defesa Pulmonar

As partículas e imunógenos que penetram na intimidade do pulmão enfrentam um complexo sistema de defesa, de extrema eficiência (Tabela I).

Há diversos reflexos que tentam expulsar os agressores (tosse, espirros); além disso, há uma barreira anatômica representada por pelos nasais e pela disposição estrutural dicotomizada das vias aéreas, o que determina um filtro aerodinâmico muito efetivo.

Tabela 1 – Mecanismos de defesa do sistema respisratório
Mecanismos de controle
• Barreiras anatômicas Turbinatos nasais Angulação das vias aéreas
• Secreções traqueobrônquicas: imunoglobulinas, componente secretor, complemento, anti-proteases, enzimas
• "Clearance" mucociliar
• Defesa celular não específica Macrófago alveolar Leucócitos polimorfonucleares
Mecanismos imunes específicos
• Gânglios linfáticos de drenagem- tecido linfóide nasofaríngeo
• Tecido linfóide associado aos brônquios (BALT)
• Agregados linfocitários de união broncoalveolar
• Vasos linfáticos de interconexão

As mucosas brônquicas estão cobertas por muco e juntamente com os cílios, constituem o sistema mucociliar. Este muco é substituído até a periferia pela surfactante, material tensoativo que tem importante propriedade anti-bacteriana. Como mecanismos inespecíficos, deve-se mencionar, também, a lisozima, interferon, lactoferrina e transferrina. Por último, os fagócitos, amplamente distribuídos na via aérea propriamente dita, no interstício e nos alvéolos, cumprem, também, uma importante função na defesa inespecífica (11).

As imunoglobulinas, na árvore traqueobrôn-quica e nas superfícies alveolares, neutralizam os organismos por aglutinação e aumento da fagocitose após a opsonização. As imunoglobulinas em secreções respiratórias originam-se de várias fontes: difusão de soro, secreção de plasmócitos de submuco-sa e secreção de linfócitos B intra-alveolares. A proporção das classes de imuno-globulinas respiratórias predominantes, IgA e IgG, diferem em várias partes do pulmão. Enquanto a IgA é predominante nas vias aéreas superiores, a proporção relativa de IgG aumenta em direção às vias aéreas inferiores (11).

Os linfócitos T estão presentes por todo o trato respiratório: linfonodos adjacentes ao brônquio no hilo; subjacentes a mucosa brônquica no tecido linfóide associado ao brônquio; e no parênquima pulmonar e vias aéreas, em pequeno número. Antígenos inalados são processados pelos macrófagos alveolares ou por outras subpopulações de células mononucleares incluindo células dendríticas. A apresentação dos antígenos por macrófagos e células "natural killer" ativam células T auxiliares, que, por sua vez, resultam na expansão de linfócitos T citotóxicos antígeno específicos. As células T supressoras são, também, importantes para o pulmão controlando esta resposta imune, assim, sua delicada estrutura não é danificada (5,11).

Imunodeficiências

1.Considerações Gerais

Uma ou mais alterações dos mecanismos de defesa do organismo podem resultar em maior suscetibilidade aos processos infecciosos e, estes, caracterizam as imunodeficiências (2,3).

Os distúrbios da resposta imune podem ser classificados em: primários, que resultam de defeitos congênitos do sistema imunológico e secundários, como consequência de várias condições patológicas como desnutrição, distúrbios metabólicos e tumores. As causas mais comuns de imunodefici-ências são as adquiridas.

O acometimento do sistema imune (primário ou secundário) foi classificado, segundo a Organização Mundial de Saúde (8), em:

- Predominantemente humoral (anticorpos)
- Imunodeficiências Combinadas (humoral e celular)
- Outras Síndromes bem definidas
- Distúrbio de fagócitos
- Deficiências de Complemento
- Imunodeficiências associadas com ou secundárias a outras doenças
- Outras Imunodeficiências

A **etiologia** das imunodeficiências é, em muitos casos, não definida. Com relação às imunodeficiências primárias, grande progresso ocorreu nos últimos anos com o sequenciamento de genes e seus produtos.

As ID primárias são doenças pouco comuns, mas, a suspeita e diagnóstico precoces podem levar a uma maior sobrevida. a definição da natureza genética do defeito no hospedeiro torna possível o aconselhamento familiar, o diagnóstico pré-natal e de portador e o número crescente de defeitos da imunidade fornece dados para uma melhor compreensão da imunoregulação (3).

As imunodeficiências são distúrbios heterogêneos que incluem defeitos sistêmicos e defeitos limitados a uma única proteína produzida por uma linhagem celular específica. Confrontando o espectro de anormalidades clínico-laboratoriais do sistema imune, pode ser difícil distinguir os defeitos primários dos secundários. Além disso, defeitos primários podem ser acompanhados de distúrbios secundários. A patogênese das imunodeficiências está relacionada na Tabela II.

2. Características Clínicas

Todos lactentes e crianças com frequência elevada de **processos infecciosos** devem ser avaliados quanto à possibilidade de imunodeficiência, no entanto, há algumas condições clínicas que sugerem sua investigação (13):

Tabela II – Patogênese das Imunodeficiências

Causas	Exemplo
Defeitos Genéticos	Deficiência de Adenosina deaminase
Drogas ou Toxinas	Corticosteróides, fenitoína
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Desnutrição proteico-calórica, deficiência de Zinco
Infecção	Vírus Epstein-Barr, HIV
Anormalidades cromossômicas	Trissomia do 18 em deficiência de IgA, Síndrome de Down

· Processos infecciosos de repetição , exceto nas amigdalites ou infecções de trato urinário isoladas e/ou

· Infecções graves ou de curso prolongado ou associadas a complicações importantes ou ainda, dependente do uso de antibióticos e/ou

· Infecções por microrganismos oportunistas ou não usuais.

Defeitos de imunidade humoral predispõem o paciente a infecções piogênicas por bactérias extracelulares encapsuladas que requerem opsonização para remoção: *Streptococcus pneumoniae*, espécies de hemófilos, espécies de *Neisseriae* e de *Staphylococcus*. A pneumonia por *Pneumocystis carinii* pode ocorrer ocasionalmente nestes pacientes apesar da imunidade mediada por célula intacta. Além da doença pulmonar, estes pacientes podem desenvolver infecção gastrointestinal crônica por *Giardia lamblia* e infecções virais persistentes do sistema nervoso central. A sobrevida até a vida adulta é comum, mas estes pacientes estão sob risco de desenvolver bronquiectasia e fibrose pulmonar (Tabela IV) (2).

A **imunidade celular** é importante como mecanismo protetor contra células infectadas por vírus, células neoplásicas e fungos. Alguns organismos intracelulares, por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis* e *Legionella*, são fagocitados por macrófagos, mas, uma vez na célula, multiplicar-se-ão livremente, eventualmente destruindo e rompendo o macrófago a menos que o macrófago seja ativado pelas linfocinas, particularmente interferon gama, de células T auxiliares. Pacientes com distúrbios da imunidade mediada por célula estão sob risco de pneumonia por estes organismos. Além disso, estes pacientes tem alta incidência de neoplasias, particularmente, tumores linforeticulares e são suscetíveis a doença enxerto versus hospedeiro se administrado sangue ou medula óssea alogênica não relacio-

Tabela III - Agentes infecciosos mais comumente relacionados aos diferentes tipos de Imunodeficiências

Defeito humoral	Defeito celular	Defeito de Granulócitos	Defeito de Complemento
Streptococcus, *Staphylococcus* e *Haemophylus* Enterovírus	Citomegalovírus, Vírus Epstein-Barr, Varicela, Infecções intestinais e respiratórias crônicas Infecções por germes oportunistas	*Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Serratia* *Candida*, *Nocardia* e *Aspergillus*	*Neisseriae*, *Streptococcus*

nada. Considerando-se que as células T auxiliares são importantes na ativação da célula B, a maioria dos pacientes com doenças afetando a imunidade celular também apresenta prejuízo da imunidade humoral (Tabela V) (6,9).

Infecções por bactérias incomuns tais como *Serratia marscenscens*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas* pode indicar um **defeito de neutrófilos** (Tabela VI). Além das infecções frequentes, outros dados importantes sugerindo os defeitos de neutrófilos incluem uma história de separação tardia do cordão umbilical, maior de 2 semanas, e lenta cicatrização da lesão (9,10).

Infecções por *Neisseriae* podem ser encontradas em indivíduos deficientes dos componentes terminais do complemento. As deficiências dos primeiros componentes do sistema complemento associam-se a doenças auto-imunes (Tabela VII) (6).

As imunodeficiências também podem estar associadas a **doenças auto-imunes**, **tumores** e **quadros alérgicos graves (2)**.

A **época de instalação dos sintomas** pode fornecer dados sobre a possível etiologia. Devido à presença de imunoglobulinas maternas protetoras, lactentes com defeitos de imunoglobulinas primários tais como a *agamaglobulinemia de Bruton* (níveis séricos de IgG < 200 mg/dl, IgM e IgA baixos ou indetectáveis e células B ausentes) comumente não apresentam infecções graves netre 3 e 6 meses de idade quando estes anticorpos foram catabolizados. Pacientes com *Síndrome de Di George* (aplasia tímica, hipoparatireoidismo, malformações cardíacas e fácies característico), comumente, manifestam-se precocemente por convulsões hipocalcêmicas/tetania decorrente do hipoparatireoidismo ou pela ocorrência de distúrbios cardíacos ao invés das infecções de repetição. Lactentes com *Síndrome de Wiskott-Aldrich* ou imunodeficiência com eczema e trombocitopenia, comumente apresentam-se antes dos 18 meses de idade. Ao contrário, pacientes com deficiência de IgA, geralmente, são identificados após os 18 meses. A *Imunodeficiência Comum Variável* (hipogamaglobulinemia) inicia-se na segunda década de vida, mas, pode ocorrer em outras faixas etárias (3,10).

A história de **imunização** é essencial à avaliação. O relato de infecção por vacina viral viva atenuada é suspeita de imunodeficiência considerando-se que lactentes com defeitos de células T, defeitos de T e B

Tabela IV : Características clínico-laboratoriais nas Imunodeficiências Humorais
Infecções bacterianas de repetição: pneumonias, meningites, otites, septicemia, pioderma, gastroenterite
Organismos: *Pneumococcus, Streptococcus, Meningococcus, Pseudomonas, H. influenzae*
Eczema
Formas graves de hepatite
Déficit de crescimento
Linfonodos e tonsilas: pequenos
História de doença similar em outros membros da família
Imunoglobulinas séricas: muito baixas ou ausentes
Isohemaglutininas: baixas ou ausentes
Resposta de anticorpos: pobre ou ausente
Plasmócitos: ausentes na medula óssea, linfonodos e lâmina própria e lâmina própria
Biópsia de linfonodo: folículos linfoides e centros germinativos pouco desenvolvidos
Complicações: artrite, má absorção, leucemia

e defeitos de células B podem desenvolver infecções graves ou fatais de vacinas vivas (3,13).

As reações adversas ao esquema vacinal básico devem ser observadas. O uso prévio de medicamentos ou a ocorrência de infecções virais podem estar relacionadas à patogênese da imunodeficiência.

A **história familiar** de consanguinidade, de processos infecciosos de repetição ou de morte precoce de familiares próximos ou mais distantes, pode também auxiliar na suspeita clínica. A pesquisa de dados epidemiológicos sugestivos de infecção pelo HIV como transfusão sanguínea nos pais ou na criança, uso de drogas ou promiscuidade deve ser sempre incluída (6).

Como em qualquer investigação de doença, o **exame físico** é de muita importância nas imunodeficiências. Pacientes que são pequenos para a idade podem ter retardo de crescimento secundário a infecções de repetição associados a certas imunodeficiências de células B e T. Uma escassez de tecido linfóide tais como tonsilas e linfonodos sugere imunodeficiência e é especialmente vista na agamaglobulinemia ligada ao X. A hepatoesplenomegalia e adenopatia difusa poderia sugerir infecção pelo HIV ou imunodeficiência comum variável. Certos achados físicos específicos são sugestivos de distúrbios específicos tais como telangiectasia na conjuntiva bulbar, na base do nariz e orelhas e na fossa antecubital com ou sem ataxia na Síndrome de ataxia telangiectasia, a dermatite crônica na Síndrome de hiper IgE e eczema na Síndrome de Wiskott-Aldrich, periodontite crônica nos defeitos de quimiotaxia de neutrófilos, e cabelo prateado na Síndrome de Chédiak-Higashi. Crianças com Deficiência de Adesão Leucocitária podem apresentar gengivoestomatite grave e erosão dentária como uma consequência da função leucocitária anormal (Tabelas IV, V, VI, VII) (9,10).

3. Avaliação Laboratorial da Resposta Imune

Após uma história cuidadosa e exame físico, a avaliação laboratorial pode ser esquematizada para detectar a imunodeficiência específica. A maioria das imunodeficiências pode ser descartada se a escolha apropriada de testes for feita, resultando em baixo custo (1).

Para uma triagem inicial da competência imunológica, os seguintes exames laboratoriais podem

Tabela V : Características clínico-laboratoriais nas Imunodeficiências Celulares
Infecções virais graves: sarampo, varicela, citomegalovírus, pólio
Infecções por protozoários: pneumocystis carinii
Eczema Reações graves por vacinas para varicel e pólio
Reações fatais a imunização para BCG
Infecções fúngicas graves: monilíase, histoplasmose, criptocccus
História familiar de morte precoce, secundária a infecção
Incidência aumentada de tumores linforreticulares
Reação fatal enxerto versus hospedeiro após transfusões sanguíneas
Linfonodos e tonsilas pouco desenvolvidos
Linfopenia (variável)
Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia: resposta negativa a antígenos comuns
Sombra tímica ausente ao RX de tórax
Medula óssea: poucos linfócitos
Biópsia de linfonodo: áreas corticais depletadas de elementos linfóides
Resposta de linfócitos deficiente a mitógenos e antígenos, *in vitro*

Tabela VI: Características clínico-laboratoriais nos Distúrbios de Fagócitos
Linfadenite supurativa crônica
Hepatoesplenomegalia
Doença pulmonar crônica
Deramatite eczematóide em áreas de infecção
Granuloma não caseoso e histiocitose pigmentada em tecidos afetados
Leucocitose
Hipergamaglobulinemia
Imunidade humoral e celular intactas
Infecções causadas por: Staphylococcus aureus, organismos Gram negativos de baixa virulência: Aerobacter aerogenes, Klebsiella, Serratia marcescens
Defeitos em morte intracelular de bactérias
Teste do NBT e ensaios bactericidas afetados (doença Granulomatosa Crônica)

ser solicitados:

• Hemograma completo com contagem de plaquetas

• Dosagem quantitativa de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE)

• Títulos de isohemaglutininas, anticorpos específicos contra antígenos previamente sensibilizados (poliovírus, sarampo, tétano, ...) e contra polissacárides (Pneumococos)

• Radiografia de tórax para avaliar a sombra tímica

• Testes cutâneos de leitura tardia (Candidina, tricofitina, Estreptoquinase-estreptodornase, PPD)

• Teste do NBT

• Ensaios hemolíticos para avaliar a via clássica (CH50) e a via alternativa (APH50)

A triagem inicial dever incluir um **hemograma com contagem de plaquetas** para avaliar o número total de neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas. A neutropenia, linfopenia e anormalidade da morfologia de leucócitos pode ser detectada desta forma. A anemia pode estar presente em crianças com doença crônica. O exame de eritrócitos para corpúsculos de Howell-Jolly ajudará a excluir a asplenia congênita. As plaquetas podem estar anormalmente baixas em crianças com função da medula óssea pobre ou doença auto-imune, e as plaquetas serão baixas e morfologicamente pequenas em crianças com Síndrome de Wiskott-Aldrich. A elevação persistente da velocidade de hemosedimentação pode ser uma indicação de infecção crônica por imunodeficiência (8).

Se a contagem de neutrófilos é persistentemente

Tabela VII: Características clínico-laboratoriais nas Deficiências de Complemento
Doença auto-imune semelhante a lupus
Infecções por *Neisseriae*
Angioedema de repetição
Ensaio hemolítico para via clássica (CH50) ou alternativa (APH50) afetados
História familiar de consanguinidade

alta, mesmo quando o paciente não apresenta sinais de infecção, uma deficiência de adesão leucocitária deveria ser suspeitada. Se a contagem de neutrófilos é normal, é pouco provável que a neutropenia congênita ou adquirida e defeitos graves de quimiotaxia sejam identificados. Se a contagem de linfócitos for normal, um defeito grave de linfócitos T é pouco provável. É importante lembrar , entretanto, que a contagem de linfócitos de lactentes é normalmente muito alta. Por exemplo, aos 9 meses de idade, o limite inferior do normal é de 4500 linfócitos/mm3 (8,12).

Na suspeita de anormalidade da imunidade humoral deve-se solicitar as dosagens dos **níveis de imunoglobulinas** incluindo IgG, IgA e IgM. Os valores de IgE seriam apropriados em pacientes com suspeita de atopia, Síndrome de Wiskott-Aldrich ou de Síndrome de Hiper IgE. A **dosagem de subclasses de IgG** não deveria ser usada como triagem de pacientes com suspeita de imunodeficiência, mas deveria ser reservado para pacientes com resposta específica a anticorpos prejudicada após estímulo com antígeno e ainda com níveis baixos ou normais de imunoglobulinas. A deficiência da subclasse IgG2 pode estar associada com deficiência de IgA. Ocasionalmente, a **eletroforese de proteínas séricas** e de urina pode ser útil para avaliar pacientes com gamopatia oligo ou policlonal e imunodeficiência. A análise de urina para proteínas de mieloma também pode ser útil (1, 13).

Vários métodos estão disponíveis para a quantificação de imunoglobulinas. Três procedimentos comumente usados incluem nefelometria, imunodifusão radial e ELISA.

Para o estabelecimento da função da célula B, a produção de anticorpos deve ser avaliada. Pacientes com infecção de repetição devem ser avaliados ainda que os níveis de imunoglobulinas sejam normais. As dosagens de isohemaglutininas, que são anticorpos IgM formados em todos indivíduos após exposição a antígenos bacterianos por reação cruzada com antígenos polissacárides A e/ou B sanguíneos não representados nas hemácias. Por exemplo, indivíduos com tipo sanguíneo AB não formarão isohemaglutininas e pacientes com tipo A deveriam ter anti-B e tipo B, anti-A. Estes anticorpos deveriam estar normalmente presentes em crianças maiores e adultos com títulos acima de 1:10. A produção de anticorpos , também, pode ser testada para antígenos proteicos vacinais, assim como para antígenos polissacárides de pneumococos ou hemófilos. O bacteriófago FX174 pode ser utilizado para avaliar a capacidade de resposta, utilizando-o como vacina e verificando a resposta imune primária (IgM) ou secundária (IgG), ou ainda, com relação à memória imunológica (8, 12).

Se uma imunodeficiência celular é suspeitada, a avaliação inicial deveria incluir radiografias posteroanterior e lateral de tórax para avaliar a sombra tímica. A função imune celular pode ser triada com o uso de teste cutâneo de hipersensibilidade tardia. Estes testes cutâneos, se negativos, sugere a ocorrência de imunidade celular prejudicada e/ou ausência de sensibilização prévia (8,12).

A **avaliação *in vitro* dos linfócitos** envolve a identificação dos linfócitos B e das subpopulações de linfócitos T. Ambos podem ser identificados com o uso de citometria de fluxo e anticorpos monoclonais fluorescentes. Para testar a função linfocitáira no laboratório, a proliferação ou transformação de linfócitos é realizada. Mitógenos tais como a concanavalina A, fitohemaglutinina e mitógeno "pokeweed" exercem um estímulo não específico e proliferação de células T normais (e B). A proliferação de linfócitos pode ser avaliada pela demonstração de linfócitos transformados, que lembram blastos ou por síntese aumentada de DNA, monitorada pelo uso de timidina tritiada (14).

O paciente com suspeita de **deficiência de fagócito** deve ser inicialmente avaliado por um hemograma completo. As anormalidade da função leucocitária podem envolver dificuldade na aderência, locomoção, deformabilidade, reconhecimento, formação de fagossomo, degranulação, morte microbiana ou eliminação do material englobado. Testes padrão da função de granulócitos incluem o NBT (nitroblue tetrazolium) e o teste de quimioluminescência. O teste do NBT é um teste de ativação do metabolismo oxidativo durante a fagocitose na qual o NBT é reduzido a formazan pelos ânions superóxido produzidos por fagócitos estimulados. Cada uma das funções referidas previamente podem ser avaliadas por técnicas apropriadas ou por expressão de moléculas em superfície de granulócitos (CD11a,b,c/CD18) (1, 14).

Para o diagnóstico de **deficiência hereditária de complemento**, o teste de triagem mais útil é o complemento hemolítico total (CH50). Ensaios

hemolíticos para a via alternativa (APH50) e ensaio de níveis de properdina deveriam ser solicitados em pacientes com infecções repetidas ou disseminadas por *Neisseriae*. O diagnóstico de angioedema hereditário (deficiência de C1INH) pode ser confirmado pela dosagem quantitativa ou avaliação funcional do inibidor de C1 esterase (8,14).

Os resultados dos exames laboratoriais devem ser sempre comparados aos valores normais para a faixa etária e ensaios funcionais com células devem ser sempre realizados com controles simultanea mente.

Anormalidades que necessitem testes mais complexos devem ser realizados em centros especializados (Tabela VIII).

4. Tratamento

O tratamento das imunodeficiências consiste em uma abordagem geral e nos cuidados específicos para cada doença. Os ***cuidados gerais*** referem-se a:

Orientação de higiene ambiental e pessoal: Considerando-se que muitos pacientes imunodeficientes apresentam quadros alérgicos concomitantes orienta-se o controle ambiental. Quanto à higiene pessoal, deve-se ressaltar os cuidados com a pele e principalmente, com os dentes, para que não se tornem focos infecciosos.

Nutrição: A importância do estado nutricional deve-se à repercussão de deficiências proteicas e de oligoelementos sobre a resposta imune, o que pode resultar em agravante do estado imunológico.

Aspectos psicológicos: As restrições sociais e de rotina de vida impostas ao paciente imunodeficiente acabam gerando distúrbios emocionais que devem ser abordados. A repercussão do diagnóstico sobre a dinâmica familiar deve ser sempre considerada.

Tratamento dos processos infecciosos: O médico deve atuar precocemente na possibilidade de um processo infeccioso em criança portadora de imunodeficiente. A suscetibilidade do paciente a certos microrganismos pode ser presumida a partir do setor da resposta imune comprometido (2,12,13).

Tabela VIII – Testes laboratoriais adicionais para pesquisa de Imunodeficiências

Deficiência Humoral	Contagem de células B (CD19/CD20) Níveis de subclasses de IgG Resposta de anticorpos a novos antígenos Níveis de Imunoglobulinas secretórias
Deficiência Celular	Contagem de Subpopulação de linfócitos Resposta proliferativa de linfócitos a mitógenos, antígenos Avaliação da atividade citotóxica Ensaio enzimático: Adenosinodeaminase e Purinonucleosídeo fosforilase
Distúrbio fagocítico	Atividade quimiotática Ensaios fagocíticos Atividade bactericida Avaliação de moléculas de adesão (CD11b/CD18) Ensaios enzimáticos (mieloperoxidase, G6PD,...)
Deficiência de Complemento	Ensaio hemolítico para via alternativa (APH50) Dosagem de produtos de ativação Dosagem das proteínas Ensaios funcionais

Imunização: O esquema vacinal deve ser aplicado com restrições para microrganismos vivos atenuados, de um modo geral.

Fisioterapia e Avaliação da Função Pulmonar: Como os quadros pulmonares são responsáveis por grande parte das complicações desenvolvidas pelos imunodeficientes, um cuidado especial deve ser dedicado ao trato respiratório (4,5).

Precauções: A administração de sangue e derivados deve ser cautelosa para se evitar reações enxerto versus hospedeiro, por exemplo. A irradiação do hemoderivado deve ser indicada para que não haja sensibilização do indivíduo. Quanto à antibioticoterapia profilática, esta deve ser indicada para profilaxia de infecções como por *P.carinii* ou quadros de vias aéreas recorrentes.

A **terapêutica específica** é dirigida à restauração da resposta imune que pode ser feita de forma definitiva por intermédio do transplante de medula óssea ou terapia gênica, ou ainda, através do suporte imunológico com a utilização de gamaglobulina endovenosa e imunomoduladores (2,12).

Referência Bibliográfica

1.Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, Manissadjian A Laboratory screening for the diagnosis of children with primary immunodeficiencies J Invest Allergol Clin Immunol, 1(3):195-200, 1991.

2.Carneiro-Sampaio MMS Introdução ao Estudo das Imunodeficiências IN Carneiro-Sampaio MMS; Grumach AS Alergia e Imunologia em Pediatria, Sarvier, São Paulo, 1992, pp 127-130.

3.Conley ME; Stiehm ER Immunodeficiency Disorders: General Considerations IN Stiehm ER Immunologic Disorders in Infants & Children, WB Saunders, Philadelphia, 4th edition, 1996, pp 201-252.

4.Marcy TW, Reynolds HY Pulmonary consequences of congenital and acquired primary immunodeficiency states. Clin Chest Med, 10(4): 503-519, 1989.

5.Newson T, Chippindale AJ, Cant AJ Computed tomography scan assessment of lung disease in primary immunodeficiencies. Eur J Pediatr, 158: 29-31, 1999.

6.Norman Me; South MA Evaluation of children for immunologic deficiency disease. Clin Pediatr, 13(8): 644-648, 1974.

7.Ochsenbein AF; Zinkernagel RM Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. Immunol today, 21(12): 624-630, 2000.

8.Primary Immunodeficiency Diseases: Report of a WHO Scientific Group Clin Experimental Immunol, 109(Suppl 1):1-28, 1997.

9.Puck JM Primary Immunodeficiency Diseases JAMA 278:1835-1841, 1997.

10.Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP The primary immunodeficiencies. N Engl J Med, 311(4): 235-242, 1984.

11.Ruiz EP, Frías JP, Martin FJG, López RV, Martinez BG, Valverde AM Manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias. An Esp Pediatr, 48:238-44, 1998.

12.Shearer WT, Buckley RH, Engler RJM, Finn Jr AF, Fleisher TA, Freeman TM, Herrod III HG, Levinson AI, Lopez M, Rich RR, Rosenfeld SI, Rosenwasser LJ Practice parameters for the diagnosis and management of immunodeficiency. Ann Allergy, Asthma & Immunol,76: 282-294, 1996.

13.Sorensen RU; Moore C Immunology in the Pediatrician's Office Ped Clin N Am 41(4): 691-714, 1994.

14.Wahn U Evaluation of the child with suspected primary immunodeficiency Pediatr Allergy Immunol, 6:71-79, 1995.