



# 14

## **IMUNODEFICIÊNCIAS CONGÊNITAS OU PRIMÁRIAS**

*DENNIS ALEXANDER R. BURNS  
MÔNICA DE ARAÚJO ÁLVARES DA SILVA*



## Capítulo 14

# IMUNODEFICIÊNCIAS CONGÊNITAS OU PRIMÁRIAS

*DENNIS ALEXANDER R. BURNS*  
*MÔNICA DE ARAÚJO ÁLVARES DA SILVA*

### IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS OU CONGÊNITAS

Anormalidades dos diversos setores do sistema imune resultam em maior susceptibilidade a infecções e a doenças autoimunes.

Embora muito rara, a imunodeficiência deve ser suspeitada em qualquer indivíduo que apresente infecções de repetição.

Na infância, a imaturidade do sistema imune aumenta naturalmente o número de infecções e, associado a exposição excessiva a fatores agravantes como creche, escola, poluentes, fumaça de cigarros, imunizações incompletas, estado nutricional insatisfatório, alergias ou alterações anatômicas, suscitam respostas inadequadas às infecções, sendo freqüentes as visitas aos ambulatórios de pediatria por infecções recorrentes, severas ou não.

A imunodeficiência deve sempre ser suspeitada e investigada nestes pacientes, porém os fatores agravantes citados anteriormente devem ser levados em consideração, visto que a correção dos mesmos leva à solução do quadro clínico. Muitos casos rotulados como infecções de repetição podem tratar-se de patologias banais tratadas inadequadamente. O uso indiscriminado de antibióticos tem feito surgir cepas cada vez mais resistentes de micro-organismos que são responsáveis pela recorrência das infecções na infância.

A Fundação Jeffrey Modell e a Cruz Vermelha dos Estados Unidos elaboraram quadro com 10 sinais de suspeição para imunodeficiências primárias:

1. Oito ou mais otites em um período de 12 meses
2. Duas ou mais sinusites severas em 12 meses
3. Uso prolongado de antibióticos com pouco ou nenhum efeito
4. Duas ou mais pneumonias em 12 meses
5. Ganho pênndero-estatural inadequado
6. Infecções cutâneas recorrentes ou abscessos de órgãos internos
7. Candidíase persistente ou recorrente após idade de 1 ano
8. Necessidade de antibióticos intravenosos para combater infecções comuns
9. Presença de infecções como meningite, osteomielite, celulite ou sepse.
10. História familiar de imunodeficiência primária

O encontro de um destes dados deve ser exaustivamente investigado para imunodeficiência.

Este capítulo aborda de forma prática as imunodeficiências primárias e os defeitos imunológicos que acompanham algumas das síndromes genéticas não imunológicas mais freqüentes, descrevendo as características clínicas das patologias mais freqüentes.

## **IMUNODEFICIÊNCIA PREDOMINANTEMENTE HUMORAL OU DE LINFÓCITOS B**

### **AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO CROMOSSOMO X (ALX) DOENÇA DE BRUTON**

#### **Característica básica da doença:**

Alterações limitadas às células B – deficiência severa de célula B e de imunoglobulinas (séricas e de membrana) com infecções piogênicas recorrentes.

#### **Defeito genético:**

Doença hereditária recessiva ligada ao X. Consiste em mutações no gene *btk* localizado no Xq22 do braço longo do cromossomo X, que codifica uma proteína tirosina-cinase específica de célula B, a tirosina-cinase de Bruton (Btk).

A Btk é integrante da família das tirosina-cinase que fazem a transdução de sinais em célula hematopoiéticas, sendo, desta forma, necessária para o crescimento e diferenciação das células pré-B.

A Btk é expressa em altos níveis em todas as células da linhagem B, incluindo as células pré-B e nos neutrófilos polimorfonucleares. Não é encontrada nas células da linhagem T. Entretanto, na agamaglobulinemia ligada ao X (ALX), somente as células B apresentam-se alteradas onde a maturação da linhagem B é interrompida no estágio pré-B na medula óssea. Logo, as células pré-B são encontradas na medula óssea, porém as células B com imunoglobulinas de superfície no sangue ou tecidos linfóides estão ausentes ou em níveis muito baixos.

#### **Quadro clínico:**

Crianças do sexo masculino – início dos sintomas = após 6 a 9 meses de vida, quando se esgota a IgG materna transmitida por via transplacentária.

Quadro de infecções de repetição: infecções respiratórias e gastro-intestinais são predominantes, porém podem ocorrer dermatites, meningites, artrites ou septicemia.

São mais comuns as bactérias piogênicas como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* e *Pseudomonas sp.* Outras bactérias são a *Salmonella* e *Campylobacter*.

Embora a resposta imune contra vírus esteja preservada, podem ocorrer infecções por enterovírus (*Echovírus*, *Coxsackievírus*, e *Poliovírus*). Iniciam como infecção do trato gastro-intestinal e disseminam, causando meningoencefalite crônica, dermatomiosite ou hepatite. Pode ocorrer poliomielite pós-vacinal. *Giardia lamblia* é comum associar-se à síndrome de má-absorção. Outras manifestações de ALX são a neutropenia, alopecia, enteropatia perdedora

de proteína, má-absorção com deficiência de dissacaridasas, amiloidose.

No exame físico, é marcante a hipoplasia ou ausência dos tecidos ricos em linfócitos B, como amígdalas, adenóides, e nódulos linfáticos.

**Alterações imunes:**

Concentração séricas de IgG menores que 100mg/dl ou praticamente indetectáveis. Há raros casos de ALX com níveis de IgG de 200 a 300 mg/dl. IgA, IgM e IgE são muito reduzidos ou indetectáveis.

Não há formação de anticorpo após estímulo antigênico, o que pode ser evidenciado por reações sorológicas para agentes de infecções prévias ou pós-vacinais, como difteria, tétano, ou *H. Influenzae*.

Geralmente há hipoplasia de adenóides, amígdalas e linfonodos periféricos, onde não se observam centros germinativos, nódulos linfóides ou plasmócitos

Pode ocorrer neutropenia intermitente, geralmente durante episódios de infecções agudas

O número de linfócitos B no sangue periférico geralmente é muito baixo ou ausente (<1%) na ALX. Os linfócitos T são normais e os testes cutâneos de hipersensibilidade tardia geralmente são positivos.

A avaliação dos linfócitos B periféricos nos primeiros meses de vida pode auxiliar na suspeita de ALX nesta faixa etária, em que a dosagem de imunoglobulinas não tem valor diagnóstico, devido às IgG maternas.

**Tratamento:**

Reposição de imunoglobulinas = IM ou IV.

Os preparados disponíveis são ricos em IgG e com traços de IgA e IgM.

O uso de IGIV regularmente permite atingir níveis séricos normais de IgG nos portadores de ALX, melhorando sua evolução clínica, com menor frequência e severidade da infecção.

Dose mínima de 100-200mg/Kg/mês – esta dose pode ser aumentada em função do controle das infecções até 400mg/Kg/semana.

Infecções bacterianas agudas podem ocorrer mesmo em uso IGIV – nestes casos usar antibioticoterapia de amplo espectro precocemente, por longo período.

Vacinas de vírus vivos são contra-indicadas. As vacinas mortas são ineficazes.

**HIPOGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO X  
COM DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

**Característica básica da doença:**

Hipogamaglobulinemia associada à baixa estatura por falta do hormônio do crescimento (GH).

**Defeito genético:**

Herança recessiva ligada ao X. A causa é desconhecida. Estudos mostram ser um defeito intrínseco dos linfócitos B e que se localiza na região do cromossomo X do gene da agamaglobulinemia ligada ao X (ALX)

clássica. Isto sugere que a hipogamaglobulinemia ligada ao X com deficiência do GH resulta de uma variante alélica da ALX clássica que compromete o desenvolvimento do linfócito B e a produção do GH ou resulta de uma deleção gênica contígua que inclua o gene da ALX e o gene envolvido na produção de GH. O gene estrutural do GH localiza-se no braço longo do cromossomo 17, porém existe um gene ligado ao X que controla a produção do GH.

**Quadro clínico:**

Quadro semelhante ao da ALX, porém de início mais tardio (idade escolar ou mais tarde). Os pacientes apresentam baixa estatura e puberdade tardia.

**Alterações imunes:**

Pan-hipogamaglobulinemia.

Ausência de linfócitos B circulantes.

Não respondem à imunização por antígenos protéicos ou polissacarídeos.

Função de linfócitos T está preservada.

Retardo de idade óssea, e resposta deficiente do GH à insulina, arginina e L-dopa.

A somatomedina circulante também está diminuída.

**Tratamento:**

Reposição de imunoglobulinas (IGIV) e reposição de GH.

**DEFICIÊNCIA DE IMUNOGLOBULINAS COM AUMENTO DE IGM (SÍNDROME DE HIPER IGM)****Característica básica da doença:**

Infecções recorrentes associadas a baixos níveis de IgG, IgA e IgE porém, com IgM normal ou elevada.

**Defeito genético:**

Doença predominante no sexo masculino com modo mais comum de transmissão ligado ao cromossomo X. Casos de mulheres com a doença sugerem uma heterogeneidade genética com heranças autossômicas recessivas ou autossômicas dominantes. Há relatos secundários a rubéola congênita ou ao uso de drogas anti-epiléticas.

Embora a característica básica da síndrome de IgM seja a deficiência de anticorpos, observações clínicas e laboratoriais sugerem que a anormalidade da doença seja secundária a um defeito intrínseco dos linfócitos T. O defeito parece estar no gene do ligante do CD40 – o gp39 ou CD40L – localizado na banda q26 do cromossomo X.

O gp39 ou CD40L é expresso nas células T e liga-se ao CD40 presente nas células B. Esta interação de T e B transmite sinais de ativação para as células B e induz à diferenciação e proliferação das células B sendo portanto, necessária para o “switch” de IgM para os demais isotipos de imunoglobulinas. Desta forma, os pacientes sintetizam IgM normalmente, porém não sintetizam IgG, IgA e IgE.

O CD40 também é expresso pelos monócitos, células dendríticas foliculares, células epiteliais basais, e células epiteliais tímicas. A interação destas células com as células T deficientes em CD40L pode explicar outras anormalidades imunológicas observadas nesta síndrome, como neutropenia, infecção por *P.carinii*, aumento da incidência de doenças malignas, etc.

### **Quadro clínico:**

Início dos sintomas entre 6 meses e 2 anos de idade.

São freqüentes as infecções respiratórias recorrentes como otite média e pneumonia predominantemente por agentes bacterianos.

Pneumonias por *P.carinii* ocorrem em fase precoce da vida. Alterações gastrointestinais e malabsorção são freqüentes. Há relatos de infecções por *Giardia lamblia* e *Cryptosporidium*.

É frequente a hiperplasia linfóide, incluindo o aumento de tonsilas, linfonodos, baço e fígado por constante estímulo antigênico dos linfócitos B.

Ocorrem trombocitopenia, anemia hemolítica, hipotireoidismo, artrites e artralguas como manifestações de auto-anticorpos.

Ocorre neutropenia persistente ou intermitente em aproximadamente 50% dos pacientes, manifestando-se por estomatite persistente e úlceras orais recorrentes.

### **Alterações imunes:**

O número de células B periféricas é normal, expressando somente IgM ou IgD, e raramente IgG, IgA e IgE.

Níveis de IgG, IgA, e IgE são muito baixos ou ausentes. Níveis de IgM são normais ou elevados (até 1.000 mg/dl).

Anticorpos específicos tipo IgM estão presentes como isohemaglutininas, anti-tifóide O, etc.

Imunização com antígenos dependentes de células T (como o bacteriófago  $\Phi$ X174) apresenta resposta anticorpórica primária (IgM) normal ou baixa e secundária (amplificação e memória) deprimida.

Hiperplasia linfóide é freqüente com ausência dos centros germinativos e folículos.

Número de linfócitos T e subtipos e proliferação de linfócitos são normais.

Ocorre neutropenia persistente ou cíclica em 50% dos pacientes e anemia em 25%.

### **Tratamento:**

IGIV regular na dose de 300 a 500 mg/kg por mês ou em intervalo menor.

Profilaxia para *P. carinii* com sulfametoxazol-trimetropin.

G-CSF para pacientes com neutropenia persistente.

Esteróides para desordens auto-imunes como hiperplasia linfóide e artrite.

O prognóstico é sombrio com elevada morbidade e mortalidade.

Transplante de medula óssea geralmente não é indicado.

**SÍNDROME DE HIPER- IMUNOGLOBULINA D (SÍNDROME DE HIPER - IGD)*****Característica básica da doença:***

Doença muito rara caracterizada por aumento significativo de IgD, freqüentes reações adversas às imunizações e ataques recorrentes característicos.

***Defeito genético:***

Não é conhecido. Em metade dos casos há relatos de história familiar positiva.

A IgD parece exercer um papel na memória imunológica e na regulação imune, talvez associado à produção de certas linfocinas.

***Quadro clínico:***

Característica maior da doença são “ataques” recorrentes de febre, dor abdominal, diarreia, vômito, linfadenopatia, esplenomegalia, artralgia, artrite e máculo-pápulas eritematosas.

O início dos sintomas é usualmente no 1º ano de vida, e ocorre a cada 4-8 semanas com duração de 3 a 7 dias.

***Alterações imunes:***

Os níveis de IgD são significativamente elevados, com níveis de 145 a 5300 U/ml (normal £ 100 U/ml).

Os níveis de IgA apresentam-se também elevados na maior parte dos pacientes com síndrome de Hiper IgD. As imunoglobulinas IgG e IgM encontram-se aumentados em 1/3 dos pacientes.

O número de linfócitos B circulantes é normal com produção de anticorpos após imunização normal ou elevada.

A imunidade celular é normal.

Na medula óssea são encontradas elevadas percentagens de linfócitos contendo IgD citoplasmático proporcional aos níveis séricos de IgD.

Ocorrem aumento de VHS e neutrofilia.

***Tratamento:***

Não há tratamento eficaz.

Proporcionam melhora na severidade e freqüência dos ataques: colchicina, corticosteróides, ciclosporina e IGIV.

**IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL (HIPOGAMAGLOBULINEMIA ADQUIRIDA)*****Característica básica da doença:***

Refere-se a um grupo heterogêneo de pacientes com infecções bacterianas recorrentes, hipogamaglobulina, resposta anticorpórica alterada, número de linfócitos B normais e imunidade celular normal. Entretanto alguns pacientes apresentam anormalidades na função das células T. São pacientes que não foram classificados em outras síndromes de imunodeficiência bem definidas, logo, trata-se de um diagnóstico de exclusão.

**Defeito genético:**

Evidências sugerem uma predisposição genética, por sua história familiar positiva, mas parece não tratar-se de único defeito molecular.

Diferentes estudos de linfócitos B e T de pacientes com Imunodeficiência Comum Variável revelaram diversas anormalidades. Embora pacientes com Imunodeficiência Comum Variável apresentem número de linfócitos B maduros normais, eles são incapazes de diferenciar-se em plasmócitos secretores de imunoglobulinas.

Uma vez que a diferenciação dos linfócitos B é fortemente influenciada pelos linfócitos T por interação direta ou por secreção de linfocinas, a Imunodeficiência Comum Variável pode ser por um defeito intrínseco dos linfócitos B, um defeito dos linfócitos T ou um defeito de células acessórias.

**Quadro clínico:**

Início dos sintomas em qualquer idade, sendo mais freqüente após a puberdade.

Na Imunodeficiência Comum Variável predominam as infecções sinopulmonares recorrentes podendo ocorrer complicação como bronquiectasia.

São mais comuns: infecções por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *Stafilococos*

Ocorrem infecções prolongadas e persistentes por *Mycoplasma pneumoniae*, e infecções recorrentes por herpes simples e herpes zoster.

É freqüente a síndrome de malabsorção crônica, muitas vezes associada à *Giardia lamblia*.

Outra alteração descrita no TGI de pacientes com Imunodeficiência Comum Variável é a hiperplasia medular linfóide.

É usual a associação da Imunodeficiência Comum Variável com doenças auto-imunes e tumores malignos.

**Alterações imunes:**

Imunoglobulinas séricas estão sempre diminuídas porém em níveis maiores que ALX. Os níveis de IgG são menores que 300mg/dl. IgA e IgM são baixas ou indetectáveis.

Os títulos de isohemaglutininas e anticorpos específicos são baixos ou ausentes.

Os linfócitos B periféricos estão em número normais ou moderadamente deprimidos, ao contrário do que ocorre na ALX. Porém em até 30% dos pacientes com Imunodeficiência Comum Variável há uma diminuição na taxa de CD4/CD8, por um aumento significativo de CD8+.

Embora muitos pacientes apresentem imunidade de célula T intacta, um número significativo (até 50%) demonstram resultados de teste de função de célula T abaixo do normal ou raramente muito baixos.

Um subgrupo de pacientes apresenta redução na produção de interleucinas como IL2, IL4, e IL5 e baixa expressão de marcadores de ativação das células T como CD40L.

A atividade da célula NK é normal.

A biópsia de tecidos linfóides mostra ausência de plasmócitos. Apesar

da hiperplasia linfóide na Imunodeficiência Comum Variável, evidencia-se ausência de célula nas áreas dependentes de células B.

**Tratamento:**

O tratamento da Imunodeficiência Comum Variável é similar ao da ALX. A imunoglobulina endovenosa de uso regular permite uma vida quase normal nos pacientes que não apresentam alteração da imunidade celular. A dose padrão de imunoglobulina intravenosa (IGIV) é 400mg/Kg/mês, podendo haver resposta com doses menores ou haver necessidade de doses maiores (em doença pulmonar crônica).

Pacientes com infecções crônicas devem ser tratados com antibióticos de amplo espectro por longo período, indicando-se o rodízio de antibiótico a cada 2 semanas.

Em caso de complicações são necessários tratamentos específicos da bronquiectasia crônica (terapia física e drenagem postural); síndrome de malabsorção, e giardíase (metronidazol). Em pacientes com doenças auto-imunes deve-se ter cautela no uso de drogas esteróides ou imunossopressoras. Esteróides por curto prazo são bem tolerados.

A esplenectomia pode ser necessária em casos de hiperesplenismo.

Nestes casos há indicação de antibiótico - profilaxia pelos riscos aumentados de septicemia.

Pacientes com diminuição da produção de IL2 podem ser beneficiados com preparados experimentais de IL2 conjugada com polietilenoglicol (PEG).

O uso profilático de IGIV e antibiótico tem melhorado o prognóstico dos pacientes com Imunodeficiência Comum Variável. A maior complicação é a doença pulmonar crônica, que pode desenvolver-se mesmo com o uso de IGIV. As principais causas de morte são doença pulmonar crônica, hepatite viral, seqüela de gastroenterite crônica e doenças malignas. A média de vida dos pacientes do sexo feminino é de 55 anos e do sexo masculino é de 29 anos.

**DEFICIÊNCIA SELETIVA DE IgM****Característica básica da doença:**

Baixos níveis séricos de IgM, e outras classes de imunoglobulinas normais. Imunidade celular freqüentemente é normal. Os pacientes apresentam infecções bacterianas de repetição ou são assintomáticos.

**Defeito genético:**

Desconhecido.

Há relatos familiares da doença (pai - filho). Ocorre em ambos os sexos.

Alguns estudos sugerem um aumento da atividade de células T supressoras específicas para IgM no sangue periférico.

**Quadro clínico:**

Doença rara, acomete 0,03 a 1% da população. Pode ser assintomática ou manifestar-se com infecções sinopulmonares severas recorrentes, infecções do trato urinário, molusco contagioso disseminado, eczema crônico,

dermatite atópica, esteatorréia, anemia hemolítica auto-imune e lupus eritematoso sistêmico.

**Alterações imunes:**

IgM  $\leq$  20mg/dl ou ausente, por definição. IgG e IgA são normais.

Linfócito B carreando IgM são normais em número.

Imunidade celular é normal na maioria dos casos, porém pode estar comprometida.

Alguns pacientes apresentam resposta anticorpórica normal após imunização específica, com as outras classes de imunoglobulinas, porém outros não respondem adequadamente.

**Tratamento:**

Pacientes com sintomas significativos podem beneficiar-se de IGIV e uso de profilaxia com antibióticos.

**DEFICIÊNCIA SELETIVA DE IgA****Característica básica da doença:**

Ausência isolada ou nível muito baixo ( $<5\text{mg/dl}$ ) de IgA sérica ou secretora, caracterizada por grande número de pacientes assintomáticos, ou infecções de repetição ou associação a outras enfermidades. É a imunodeficiência de maior prevalência variando de 1:223 a 1:1000 em diferentes países. Variações da doença:

- deficiência parcial de IgA: pacientes com níveis de IgA baixos para a idade (2 desvios padrão da média) porém, maiores de 5mg/dl.
- deficiência transitória de IgA: alguns casos apresentam recuperação espontânea dos níveis normais de IgA, sendo esta mais freqüente em crianças menores que 5 anos portadoras de deficiência parcial de IgA. Talvez se deva a um retardo no amadurecimento do sistema IgA.
- deficiência de IgA adquirida: o uso de drogas como penicilamina, sulfasalazina, difenilhidantoína, ciclosporina, ouro, valproato de sódio e captopril podem ocasionar uma deficiência de IgA reversível após a suspensão do medicamento. Também pode causar deficiência de IgA a rubéola congênita e a infecção pelo Epstein-Barr vírus.

**Defeito genético:**

O defeito genético básico é desconhecido. Há muitos casos esporádicos. Porém, há casos familiares de transmissão autossômica recessiva, multifatorial ou autossômica dominante com expressão variável ou incompleta. É mais comum em crianças filhas de mães com deficiência de IgA que de pais com deficiência de IgA.

Existe uma associação entre deficiência de IgA e Imunodeficiência Comum Variável em diferentes gerações de uma mesma família, sugerindo uma relação genética entre doenças. O achado recente de alelos raros e de deleções de genes do MHC da classe III em ambos os distúrbios sugere que os genes de suscetibilidade para estes dois defeitos podem residir na região do MHC classe III do cromossomo 6.

A deficiência de IgA ocorre em crianças com anormalidades cromossômicas como aquelas envolvendo o cromossomo 18, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, distrofia do 20-nail, deficiência de  $\alpha$ 1-antitripina e outras. Porém, pacientes que não apresentam deficiência física ou mental não apresentam anormalidade cromossômica.

Há relatos de associação entre determinados tipos de HLA e a deficiência de IgA, como HLA-B8, HLA-A1, HLA-DR3 e outros.

Estudos de culturas de linfócitos em deficientes de IgA demonstraram que os plasmócitos sintetizam IgA, porém não a secretam. Alguns indivíduos possuem célula T supressoras que seletivamente inibem a produção de IgA por linfócitos normais.

### **Quadro clínico:**

Grande parte dos portadores de deficiência de IgA é assintomática, porém, em muitos casos há associação com diversas patologias.

1. Infecção sinopulmonares recorrentes: quadro mais freqüente na deficiência de IgA. Podem ser bacterianas ou virais. Há relatos de pneumonia recorrente, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite crônica, bronquiectasia e hemossiderose pulmonar. A deficiência de IgA e IgG2 combinadas aumenta o risco de infecções respiratórias crônicas e severas.
2. Alergia: pacientes com deficiência de IgA freqüentemente possuem IgE elevada. Isto pode ser explicado pelo fato de a ausência de IgA sérica significar uma redução da quantidade de anticorpos competindo com antígenos capazes de fazer ligação com a IgE. Adicionalmente, a ausência de IgA nas secreções aumenta a absorção de proteínas alergênicas, aumentando a síntese de IgE. As alergias mais comuns na deficiência de IgA são conjuntivite, rinite, urticária, eczema atópico, alergia alimentar e asma (forma mais refratária de asma – provavelmente por infecções secundárias agravando a inflamação).  
Alguns pacientes com deficiência de IgA podem desenvolver altos títulos de anticorpos contra IgA, manifestando reações severas (reações anafiláticas) quando expostos à molécula de IgA (ex.: transfusão de sangue; IGIV). O desenvolvimento destes anticorpos anti-IgA não é bem compreendido. Talvez sejam auto-anticorpos, ou sejam estimulados pelo leite materno ou transferência passiva de IgA materna ou sejam reações cruzadas com imunoglobulinas bovinas presente no leite de vaca.
3. Doenças do TGI: pacientes com deficiência de IgA apresentam uma maior freqüência de doenças gastrointestinais, como giardiase, doença celíaca, colite ulcerativa, enterite regional, anemia perniciosa, hiperplasia nodular intestinal, síndrome de má absorção e outras
4. Doenças auto-imunes: apresentam a maior freqüência de associação com a deficiência de IgA. As mais comuns são artrite reumatóide juvenil e do adulto e o lúpus eritematoso sistêmico. É freqüente a presença de auto-anticorpos em pacientes com deficiência de IgA, mesmo na ausência de

doenças auto-imunes. Portadores de elevados títulos de anticorpos contra o leite de vaca são mais propensos a desenvolver outros auto-anticorpos.

5. Doença maligna: diferentes tipos de câncer podem associar-se à deficiência de IgA, como carcinomas (principalmente o adenocarcinoma de estômago) e linfomas (geralmente originários de células B). Outros tipos são hepatoma primário, câncer ovariano, linfossarcoma, melanoma, linfadenopatia imunoblástica e timoma.

#### **Alterações imunes:**

Níveis de IgA sérica menor que 5mg/dl, com IgM, IgG, IgD e IgE normais ou elevados. Subclasses de IgG (especialmente IgG2) podem ser baixos. Na maioria dos casos a IgA secretora está ausente e o componente secretor está normal.

Resposta anticorpórica após imunização é normal.

Presença de auto-anticorpos, nem sempre associados a doença auto-imune.

Altos níveis de anticorpos séricos contra proteínas do leite de vaca, e contra proteínas do soro de vaca, cabra e ovelhas.

Número de linfócitos B circulantes (incluindo linfócitos B com IgA) é normal ou raramente reduzido. Entretanto há uma deficiência no amadurecimento destes linfócitos em plasmócitos secretores de IgA.

O número de linfócitos T supressores pode estar aumentado.

A imunidade celular é normal.

#### **Tratamento:**

Não há tratamento específico.

Colostro humano rico em IgA é indicado para distúrbios gastrointestinais.

Antibioticoterapia e profilaxia são indicados para as infecções de repetição.

IGIV não está indicada de rotina – por conter níveis muito baixos de IgA. A IgA administrada por via IV não atinge as secreções; pelos riscos de reação anafilática.

Transfusões sanguíneas, se necessárias, devem ser com sangue de doadores de deficiência de IgA; eritrócitos submetidos a lavagens ou eritrócitos autólogos estocados previamente.

### **DEFICIÊNCIA SELETIVA DE SUBCLASSES DE IgG**

#### **Característica básica da doença:**

Doença caracterizada por baixos níveis (2 desvios padrão abaixo da média geométrica da idade) de uma ou mais subclasses de IgG, incluindo pacientes com IgG baixa com IgM e IgA normais e que têm resposta anticorpórica deprimida.

Isto é: para crianças > 2 anos à IgG1 < 250mg/dl  
IgG2 < 50mg/dl  
IgG3 < 25mg/dl  
IgG4 pode ser indetectável em crianças normais, se for utilizado um método pouco sensível

**Defeito genético:**

Os anticorpos IgG podem ser subdivididos em 4 subclasses definidas pelas moléculas das cadeias pesadas da região constante da imunoglobulina, as quais apresentam diferenças funcionais e biológicas. Estas são as IgG1 (70%), IgG2 (20%), IgG3 (7%) e IgG4 (3%). As subclasses de IgG desenvolvem-se independentemente, com IgG1 e IgG3 precedendo no aparecimento em relação à IgG2 e IgG4. O defeito básico da deficiência de subclasses IgG é desconhecido. A deleção dos genes da região constante da cadeia pesada das imunoglobulinas foi demonstrada em pacientes assintomáticos. Porém, diferentes estudos mostram que pacientes sintomáticos com deficiências de subclasses de imunoglobulinas não apresentam tais deleções gênicas, além de a maioria dos pacientes não apresentarem ausência total de uma subclasse de imunoglobulina. Há casos familiares de deficiência de IgG3.

**Quadro clínico:**

Os pacientes apresentam infecções respiratórias recorrentes como sinusites, otites e rinites. Nas crianças há predomínio do sexo masculino e de deficiência de IgG2 e no adulto há predomínio do sexo feminino e de deficiência de IgG3. O agente mais freqüente são a *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, e *S. aureus*.

A deficiência de subclasses de IgG pode associar-se a doenças auto-imunes ou a outras imunodeficiências.

Deficiência de IgG1: geralmente associa-se a outras deficiências de subclasses e a baixos níveis de IgG sérica. Os pacientes podem ser classificados em imunodeficiência comum variável. Ocorrem infecções piogênicas persistentes e doença pulmonar progressiva.

Deficiência de IgG2: freqüentemente associa-se a deficiência de IgG4 e IgA. É caracterizada por uma inabilidade em responder aos antígenos polissacarídeos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitides*). Apresenta resposta normal a Ag protéicos.

Deficiência de IgG3: os anticorpos das subclasses IgG1 e IgG3 são eficientes neutralizadores de vírus. Na deficiência de IgG3 são freqüentes infecções recorrentes que levam à doença pulmonar crônica. Pode associar-se a deficiência de IgG1 ou de outras subclasses de IgG.

Deficiência de IgG4: é de difícil diagnóstico pois grande número de crianças normais apresentam níveis de IgG4 indetectáveis pelos métodos convencionais (imunodifusão radial). Somente dosagens por técnicas mais

sensíveis (RIE, ELISA) podem dar o diagnóstico de certeza de deficiência seletiva de IgG4 (<0,05mg/ml). Os pacientes podem apresentar infecções respiratórias recorrentes severas evoluindo para bronquiectasia. Pode associar-se a deficiência de IgG2 e IgA.

**Tratamento:**

Antibioticoterapia adequada para tratamento das infecções.

Profilaxia antibiótica proporciona melhora significativa dos pacientes.

Vacinas de polissacarídeos conjugada a proteínas.

IGIV para os casos clínicos significativos e resposta insuficiente aos antibióticos.

## **DEFICIÊNCIAS DE CADEIAS KAPPA E LAMBDA**

**Característica básica da doença:**

Pacientes com infecções respiratórias recorrentes e diarreia.

Há relatos de 2 pacientes que desenvolveram anemia perniciosa.

Diminuição dos níveis séricos de imunoglobulinas de cadeia leve tipo kappa ou tipo lambda.

**Defeito genético:**

As cadeias leves das imunoglobulinas podem subdividir-se tipos kappa ou lambda de acordo com seus determinantes antigênicos. No ser humano normal, a proporção destas é de 2:1 (kappa x lambda). Na doença, ocorre a deficiência da formação de uma das 2 cadeias.

Há estudos mostrando 2 pontos diferentes de mutação, uma em cada alelo, resultando na substituição de um simples aminoácido em cada molécula da cadeia leve kappa.

São necessários mais estudos.

## **DEFICIÊNCIA DE ANTICORPOS COM IMUNOGLOBULINAS NORMAIS OU ELEVADAS**

**Característica básica da doença:**

Infecções piogênicas recorrentes com níveis de anticorpos e imunidade celular normais, porém não se formam anticorpos específicos contra um ou mais agentes infecciosos.

**Defeito genético:**

Desconhecido – Todos os casos relatados são esporádicos sem característica familiar.

## IMUNODEFICIÊNCIA COM TIMOMA (SÍNDROME DE GOOD)

### **Característica básica da doença:**

Doença de adultos com diagnóstico entre 40 e 70 anos. Manifesta-se por infecções sinopulmonares recorrentes, e hipogamaglobulinemia adquirida, que antecede ou sucede o diagnóstico de tumor tímico. O timoma é predominantemente do tipo espinocelular e benigno, e raramente maligno. A imunodeficiência associada com timoma acomete os linfócitos B e T.

### **Defeito genético:**

Desconhecido.

## IMUNODEFICIÊNCIA DE LINFÓCITOS T OU COMBINADAS

Este grupo de patologias se caracteriza por apresentarem defeitos em linfócitos B e T.

As manifestações clínicas são precoces com infecções severas e potencialmente letais, graves defeitos de imunidade celular, deficiência de anticorpos, linfopenia, particularmente de linfócitos T.

Os portadores apresentam geralmente deficiência de crescimento, infecções oportunistas persistentes (*Candida*, *P. carinii*, *Citomegalovirus*).

## SÍNDROME DE DIGEORGE

*Hipoplasia Tímica ou Imunodeficiência Celular com Hipoparatiroidismo*

### **Característica básica da doença:**

Malformação congênita caracterizada por tetania hipocalcêmica, doença cardíaca congênita, fâcies atípico e aumento de infecções. Há uma aplasia ou hipoplasia tímica e redução quantitativa e funcional dos linfócitos T.

### **Defeito genético:**

Ocorre em ambos os sexos. A maioria dos casos é esporádica, mas a doença pode ser hereditária. Identificam-se deleções cromossômicas submicroscópicas em 22q11 em grande número dos casos.

A doença resulta da dismorfogênese da 3ª e 4ª bolsas faríngeas durante o início da embriogênese (6ª a 8ª semanas de vida fetal) com conseqüente hipoplasia tímica e das glândulas para-tireóides. Embora a maior ênfase seja para a 3ª e 4ª bolsas, podem ocorrer defeitos da 1ª à 6ª bolsas faríngeas.

As estruturas que se formam na mesma época também são afetadas, ocasionando anomalias dos grandes vasos (arco direito da aorta), cardiopatia congênita (CIA e CIV), alterações de face, atresia esofágica etc.

### **Quadro clínico:**

A síndrome completa consiste em:

Fâcies anormal, com baixa implantação das orelhas, hipertelorismo, micrognatia, inclinação anti-mongólica dos olhos, orelhas chanfradas e filtro curto do lábio superior;

Hipoparatiroidismo;  
Doença cardíaca congênita;  
Imunodeficiência celular.

A síndrome pode manifestar-se de forma parcial, caracterizada pela ausência de anormalidade imunológica e corresponde a 75% dos casos.

O diagnóstico da doença freqüentemente ocorre no período neonatal, pelo fâcies atípico, tetania neonatal conseqüente ao hipoparatiroidismo e/ou insuficiência cardíaca devida às normalidade cardíacas ou de arco aórtico.

Nos pacientes com anormalidades imunológicas predominam as infecções por fungos (*Candida*), vírus e *P. carinii*, bem como a doença do enxerto x hospedeiro em conseqüência de transfusões com sangue não irradiado.

Outras anormalidades que podem ocorrer são atresia de esôfago, ânus imperfurado, anormalidades urinárias (hidronefrose), etc. São crianças susceptíveis a morte súbita.

Ocorrem hipocalcemia, fósforo elevado e níveis de paratormônio muito baixos ou ausentes.

#### **Alterações imunes:**

O Rx de tórax revela ausência de imagem tímica. Também podem ser evidenciadas anormalidades conotrunciais, aumento da vascularização pulmonar e cardiomegalia.

O número de linfócitos é baixo, mas pode estar normal ou elevado. As células T estão muito diminuídas em número. A resposta dos linfócitos à estimulação com mitógenos (fitohemaglutinina e células alogênicas) é deprimida. Os testes de hipersensibilidade tardia são de pouco valor nos primeiros meses de vida.

Os níveis de imunoglobulinas são normais, mas respostas anticorpóricas específicas estão diminuídas. O número de células B está elevado. A atividade das células NK é normal.

#### **Tratamento:**

A imunodeficiência pode ser corrigida através de transplante de timo fetal (feto com mínimo de 14 semanas de vida), injeção de fatores tímicos ou através de transplante de medula óssea.

Além do tratamento dos quadros infecciosos, está indicada a profilaxia para *P. carinii*.

A hipocalcemia deve ser corrigida com cálcio, vitamina D e dieta pobre em fósforo. Muitas vezes é necessário usar o paratormônio.

O tratamento da insuficiência cardíaca deve ser imediato e agressivo. Em casos de transfusão de sangue deve-se fazer a irradiação com 3000R para prevenir a reação enxerto-versus-hospedeiro.

Evitar vacinas com vírus ou bactérias vivas.

## **CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA CRÔNICA (CMC)**

#### **Característica básica da doença:**

Imunodeficiência celular caracterizada por infecções recorrentes ou

persistentes na pele, unhas ou membranas mucosas por *Candida sp.* Pode associar-se a diferentes endocrinopatias. Testes de hipersensibilidade tardia para *Candida* são negativos.

**Defeito Genético:**

Ocorre em ambos os sexos. É uma herança autossômica recessiva. O gene defeituoso parece estar localizado no cromossomo 22. A doença resulta de defeitos na função dos linfócitos T. Porém, estudos mostram que nem todos os pacientes apresentam o mesmo defeito genético, e que defeitos em qualquer dos pontos da imunidade mediada por células T podem predispor à candidíase mucocutânea crônica (CMC).

A associação da CMC a endocrinopatias sugere um defeito auto-imune básico.

**Quadro Clínico:**

Infecções recorrentes ou persistentes por *Candida sp.*, que não sejam conseqüentes ao uso de antibióticos ou outras imunodeficiências definidas. A maioria dos casos é por *C. albicans*. As infecções ocorrem na pele, mucosas ou unhas. É rara a ocorrência de candidíase sistêmica.

A apresentação inicial da doença pode ser por infecções crônicas por *Candida* ou por uma endocrinopatia idiopática

Existem 6 síndromes clínicas de CMC:

- Candidíase oral crônica;
- CMC e poliendocrinopatias;
- Candidíase localizada crônica;
- Candidíase difusa crônica;
- Candidíase crônica com timoma;
- Candidíase crônica com ceratite intersticial.

Pacientes com CMC são suscetíveis a outras infecções (virais e bacterianas) ou desordens de outros órgãos, como vitiligo, alopecia, displasia do esmalte dentário, desordens gastrointestinais, desordens hematológicas, miopatias e câncer.

**Alterações imunes:**

Os testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e a proliferação de linfócitos “in vitro” à *Candida* são fracos ou negativos, apesar da infecção crônica por *Candida*. Os testes contra outros antígenos (diferentes da *Candida*) podem ser positivos.

O número total de linfócitos é normal. Os linfócitos periféricos respondem normalmente à PHA e células alogênicas e outros antígenos, exceto ao da *Candida*.

Em alguns pacientes a única alteração imunológica encontrada é a anergia ao antígeno da *Candida* em resposta ao teste de hipersensibilidade tardia.

Outros pacientes apresentam ausência de produção de MIF e de ativação de linfócitos pelos antígenos da *Candida*. Inibidores plasmáticos da imunidade celular também podem ocorrer.

A imunidade das células B é normal.

Ocasionalmente pode ocorrer deficiência seletiva de IgA ou aumento

de imunoglobulinas.

Exames endocrinológicos estão alterados de acordo com a patologia associada.

**Tratamento:**

Não existe um tratamento padronizado para a CMC devido à variedade de manifestações clínicas.

Uso de medicações anti-fúngicas é comum a todas as formas clínicas da doença. Muitas vezes o tratamento tópico não é suficiente, sendo necessário o uso sistêmico de anti-fúngico, seja via oral ou intra-venoso.

Transplante de medula óssea de um doador histocompatível tem sido realizado com sucesso, porém o prognóstico é reservado.

Pode ocorrer morte por outras doenças associadas, como Doença de Addison.

Pacientes com início precoce da doença raramente ultrapassam a 3ª década de vida. Aqueles com formas leves da doença têm vida normal.

Há estudos incipientes em relação ao uso de “fator de transferência” ou transplante de timo fetal.

**IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA SEVERA (ICS)**

Os indivíduos apresentam infecções severas e potencialmente letais, havendo diarreias persistentes, pneumonias, otites, septicemias, infecções cutâneas e deficiência de crescimento. São características básicas destas patologias a hipoplasia tímica, graves defeitos de imunidade celular, deficiência de anticorpos, linfopenia, particularmente de linfócitos T. O óbito sobrevém precocemente, em geral antes do primeiro ano de vida.

O seu principal diagnóstico diferencial é a infecção pelo HIV (AIDS).

- **ICS ligada ao X** – Causada por mutação na cadeia  $\gamma$  do receptor de IL-2 (IL-2R), a qual faz também parte dos receptores para IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Apresenta-se com número normal de células B. Os linfócitos T circulantes estão profundamente reduzidos. Imunoglobulinas diminuídas. O gene defeituoso foi mapeado no cromossomo Xq13.
- **ICS autossômica recessiva** – Causada por deficiência na maturação de células B e T. O número de células B circulantes é diminuído enquanto o de células T é acentuadamente reduzido. As imunoglobulinas estão diminuídas.

**SÍNDROME DO LINFÓCITO NÚ**

*(Deficiência de MHC I, MHC II ou ambos)*

**Características:**

Deficiência de MHC classe I apresenta HLA-A, HLA-B, HLA-C, ?2-microglobulinas reduzidas em linfócitos.

Deficiência de MHC classe II apresenta redução de HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ.

**Herança genética:**

Autossômica recessiva.

**Quadro clínico:**

Início antes dos 8 meses.

Infecções severas e recorrentes por bactérias, fungos e protozoários.

Deficiência de crescimento.

Diarréia crônica e má-absorção.

Linfonodos hipertrofiados.

**Patogênese:**

Imunoglobulinas séricas normais ou diminuídas.

Imunidade celular diminuída.

Inabilidade no reconhecimento de antígenos estranhos e conseqüente falha em iniciar a resposta inflamatória e a educação de linfócitos B.

**Diagnóstico:**

Células B diminuídas.

CD4 diminuídas.

Pan-hipogamaglobulinemia.

Sensibilidade tardia diminuída.

Redução de HLA-A, B, C e ?2-microglobulina IGIV ou HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ.

**Tratamento:**

Antibioticoterapia profilática para *P. Carinii*.

Transplante medular.

## SÍNDROME DE NEZELOF

**Características:**

Hipoplasia tímica com depleção de timócitos.

Ausência de corpúsculos de Hassal.

Distúrbio funcional de linfócitos T e B.

Gamaglobulinas em níveis séricos normais.

Anticorpos com funções diminuídas ou ausentes.

Linfopenia com relação CD4/CD8 normal.

Neutropenia e eosinofilia.

**Quadro clínico:**

Infecções recorrentes ou crônicas por fungos, vírus, protozoários ou bactérias.

Atraso do crescimento.

Diarréia crônica.

Candidíase oral ou cutânea.

Hepatoesplenomegalia.

Linfonodos hipoplásicos.

Diagnóstico diferencial com AIDS.

**Herança genética:**

AR.

**Diagnóstico:**

Linfopenia com grande deficiência de CD3, relação CD4/CD8 normal.

Anergia cutânea tardia negativos.

Soroconversão deficiente às imunizações.

**DEFICIÊNCIA DE ADENOSINA-DEAMINASE (ADA)****Características:**

Representa 50% das imunodeficiências combinadas severas autossômicas recessivas.

O esqueleto é afetado, havendo alargamento em forma de taça e espessamento das junções costochondrais.

Infecções severas, recorrentes e ameaçadoras à vida.

Linfopenia.

**Defeitos genéticos:**

Mutações e deleções no gene codificador de ADA, localizado no cromossomo 20q13-ter.

Herança autossômica recessiva.

**Defeitos imunológicos:**

Na ausência de ADA, ocorre acúmulo de deoxiadenosina e adenosina, metabólitos tóxicos do metabolismo das purinas (dATP) e da via metilação (S-adenosil homocisteína). Estes são tóxicos para os linfócitos, dificultando a proliferação, o que resulta em defeitos de função de células B e T.

**Quadro clínico:**

Variável, ocorre imunodeficiência combinada severa quando em vigência de perda total das funções dos linfócitos B e T.

**Tratamento:**

Transplante de medula óssea de doadores familiares compatíveis.

## **DEFICIÊNCIA DE PURINA-NUCLEOSÍDEO-FOSFORILASE (PNP)**

### **Características:**

Anomalias neurológicas.  
Alguns apresentam anemia hemolítica.  
Infecções recorrentes.

### **Defeitos genéticos:**

Mutações do gene da PNP, localizado no cromossoma 14q13.1.  
Herança autossômica recessiva.

### **Defeitos imunológicos:**

Deficiência acentuada de células T e sub-populações.  
Função das células T variavelmente afetada.  
Células NK aumentadas.

### **Quadro clínico:**

Vaccinia generalizada, varicela fatal, linfossarcoma, doença enxerto x hospedeiro mediada por células T, decorrente de transfusão de sangue ou medula óssea não irradiadas.

Anormalidades neurológicas como espasticidade e retardo mental.

Doenças autoimunes sendo a mais comum a anemia autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática e lúpus eritematoso sistêmico.

Linfopenia acentuada.

### **Tratamento:**

Transplante de medula óssea.

## **ATAXIA -TELANGIECTASIA**

### **Características:**

Anormalidades imunológicas, neurológicas, endocrinológicas, cutâneas e hepáticas.

São identificados 4 variantes genéticas da patologia.

### **Defeitos genéticos:**

Herança autossômica recessiva.

Os linfócitos são sensíveis a radiação ionizante e mostram freqüentes quebras, inversões e translocações envolvendo os sítios dos genes para receptores de células T (TCR) e para a cadeia pesada das imunoglobulinas, sendo estas alterações responsáveis pelas anormalidades combinadas em células B e T nesta síndrome.

Um gene defeituoso localiza-se no braço longo do cromossomo 11q22-23. Outros defeitos verificados são fragilidades ou instabilidades envolvendo os cromossomos 7 e 14.

**Defeitos imunológicos:**

Diminuição ou ausência de IgA, IgE, IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>.  
Resposta a antígenos polissacarídeos e protéicos diminuída.

Número e função de linfócitos T diminuídos.

Proliferação de linfócitos B e T diminuída.

Presença marcante de autoanticorpos.

**Quadro clínico:**

Ataxia cerebelar progressiva que se manifesta com comprometimento postural, movimentos coreoatetóides e nistagmo, se evidencia quando a criança começa a andar. Pode haver retardo mental.

Telangiectasias oculares acometendo as escleras e também cutâneas, especialmente em lobos das orelhas.

Pode surgir diabetes, déficit de crescimento e distúrbios do desenvolvimento sexual.

Infecções sinopulmonares bacterianas crônicas levando a bronquiectasias.

Hipoplasia tímica e em alguns casos, testicular.

Susceptibilidade aumentada a malignizações.

Imunodeficiência celular e humoral variável.

a-fetoproteína sérica elevada.

Óbito na adolescência ou início da idade adulta.

**Tratamento**

Medidas gerais de suporte.

Tratamento dos processos infecciosos e/ou neoplásicos.

Correção dos distúrbios endócrinos.

O transplante medular é resolutivo para a imunodeficiência.

A deterioração neurológica é irreversível.

**DISFUNÇÕES DE FAGÓCITOS**

Entre os polimorfonucleares, os neutrófilos são os mais abundantes e tem como função principal a fagocitose e a destruição de microorganismos, necessitando para isto da integridade de suas funções de aderência, migração, fagocitose, secreção, oxidação e destruição intracelular de patógenos.

As disfunções intrínsecas resultam de deficiências enzimáticas no processo de lise bacteriana, enquanto as extrínsecas resultam de redução ou supressão congênita ou adquirida do número de células fagocíticas circulantes, deficiência de opsonização, ou deficiência na quimiotaxia.

Os portadores apresentam grande susceptibilidade a infecções bacterianas e fúngicas, como *Pseudomonas*, *Serratia*, *Aspergillus* e *Candida*, combatendo no eficazmente no entanto as infecções por vírus.

## **SISTEMA POLIMORFONUCLEAR**

### **DEFICIÊNCIA NA QUANTIDADE DE NEUTRÓFILOS**

Define-se como neutropenia como o número de neutrófilos circulantes igual ou inferior a 500 células por  $\text{mm}^3$ . É um distúrbio relativamente freqüente e conduz a uma maior susceptibilidade à infecções bacterianas e fúngicas. Pode ser congênita ou secundária à infecções como parvovirose, drogas, toxinas, neoplasias, anticorpos antineutrofílicos, doenças autoimunes. Hipertensão na gravidez é uma causa importante de neutropenia neonatal. Os quadros mais comuns são infecções da pele, mucosas, pulmões, fígado e septicemias por germes da flora endógena normal. A neutropenia não aumenta a susceptibilidade à vírus ou parasitas.

#### *NEUTROPENIA CONGÊNITA (SÍNDROME DE KOSTMANN)*

Os pacientes apresentam-se com quadro de neutropenia absoluta e persistente. As células progenitoras destes pacientes apresentam capacidade proliferativa normal porém ocorre falha na maturação do estágio de promielócitos para mielócitos. Os pacientes respondem dramaticamente à administração de fator de estimulação de colônias para granulócitos (GM-CSF) com aumento do número de neutrófilos circulantes.

As infecções ocorrem logo após os primeiros meses de vida, sendo as pneumonias de repetição, otite média, gengivites e infecções urinárias as mais comuns. Cerca de 30% das crianças sobrevivem mais de 5 anos de idade.

#### *Neutropenia cíclica:*

Neutropenia que ocorre a ciclos de 14 a 36 dias, média 21 dias, podendo chegar a 200 células por  $\text{mm}^3$ , com duração de 3 a 10 dias, alternando-se com períodos de normalidade. O quadro pode ser acompanhado de flutuação do número de outras células como eosinófilos, monócitos e plaquetas.

Distúrbio familiar, com modo de transmissão genética autossômica dominante ou ainda ligada ao X, quando ocorre em associação à síndrome de hipergamaglobulinemia M.

O quadro clínico é de febre, mal-estar geral, periodontite, aftas, impetigo, faringites, adenopatias.

Os ciclos de neutropenia tendem a se espaçar com a maturidade ocasionando melhora clínica.

O tratamento com o GM-CSF diminui a duração dos ciclos e aumenta a contagem de neutrófilos durante as crises.

### **DOENÇA DE DEPÓSITO DE GLICOGÊNIO TIPO 1b**

Caracterizada pela deficiência de glicose-6-fosfatase, hepatomegalia, hipoglicemia de jejum a acidose láctica, neutropenia, anormalidades funcionais de neutrófilos como locomoção e quimiotaxia, infecções recorrentes como

pneumonias, estomatite e septicemia.

Estes defeitos celulares são devidos a distúrbios metabólicos do ciclo hexose-monofosfato e da glicólise anaeróbica.

## **DISTÚRBIOS DA MOVIMENTAÇÃO DE GRANULÓCITOS**

As desordens de quimiotaxia podem ser primárias ou secundárias a fatores inibitórios circulantes ou à geração defeituosa de fatores quimiotáticos como complemento.

### **DEFEITO DE ADESÃO DOS LEUCÓCITOS tipo 1 (LAD-1)**

Desordem de transmissão autossômica recessiva caracterizada por infecções bacterianas severas e recorrentes, com deficiência na formação de pus e cicatrização de ferimentos. É definida como a expressão defeituosa da molécula de adesão LFA-1 (CD11a), em linfócitos T e fagócitos, do receptor de iC3b em fagócitos (CD11b) e do receptor C3dg de fagócitos também chamado p150,95 (CD11c). Esta alteração é provocada pela síntese anormal do fragmento protéico b (CD18), que faz parte das moléculas iC3b, p150,95 e LFA-1.

Mutações no gene responsável pela fração b (CD18), localizado no cromossomo 21, são a base genética da LAD-1, levando a ausência, quantidade insuficiente ou ainda deficiências estruturais do CD18. Os genes para as sub-unidades CD11a (CD11a, CD11b, CD11c), localizados no cromossomo 16 não apresentam anormalidades.

Atualmente consegue-se identificar 5 sub-tipos diferentes de LAD-1, baseando-se nos níveis de RNA mensageiro de CD18, embora não hajam diferenças clínicas entre eles.

A deficiência ou ausência das moléculas de adesão CD-11 e CD-18 na superfície de fagócitos resulta em adesão ineficiente destes às células endoteliais, epiteliais ou células-alvo, comprometendo assim a migração de neutrófilos para o tecido extravascular e a fagocitose de partículas estranhas. O quadro clínico resultante da ausência ou diminuição da expressão das glicoproteínas de adesão ou seus ligantes varia de infecções severas e letais, em pacientes com CD11/CD18 indetectável em superfícies de leucócitos até um quadro de infecções mais brandas naqueles com níveis baixos, entre 3 e 10% do normal.

As infecções que acometem a pele, mucosas e trato gastrointestinal são necróticas, arrastadas e recorrentes, iniciam-se como nódulos que dão origem a úlceras e celulite sem contudo formar pus. A cicatrização é lenta. No período neonatal observa-se a queda muito tardia do coto umbilical, superior a 21 dias. Gengivite e doença periodontal são freqüentes, com destruição de estruturas alveolares e dentes. Otite média recorrente, sinusite e pneumonia são comuns. Abscessos e celulites podem originar peritonite e septicemia. Apendicite, enterocolite necrotizante, úlceras intestinais, traqueíte bacteriana, esofagite por *Candida* são achados não raros.

Os patógenos que mais comumente acometem estes indivíduos são o *S. aureus*, enterobactérias, *Pseudomonas sp* e *C. albicans*.

Laboratorialmente, a maior característica da LAD é a presença de neutrofilia intensa ( $>15.000/\text{mm}^3$ ) durante um processo infeccioso, sem contudo haver formação de pus. Isto se deve a diminuição de CD11/CD-18 que causará menor marginação e menor migração dos neutrófilos até o sítio da infecção. Os testes de função quimiotática, como a janela cutânea apresentam defeitos severos. A análise dos neutrófilos por citometria de fluxo utilizando anticorpos monoclonais para CD11/CD18 sela o diagnóstico de LAD.

Antibioticoterapia precoce e apropriada, visando o espectro e a resistência bacteriana ainda é a maior arma, embora hajam relatos de sucesso com transplantes medulares.

### **DEFEITO DE ADESÃO DOS LEUCÓCITOS TIPO 2 (LAD-2)**

Incapacidade de sintetizar fucose à partir de GPD manose levando a ausência em neutrófilos, de receptores sialil-Lewis X (CD15s) para E-selectina (CD62e). Este receptor é responsável pela rolagem de neutrófilos e monócitos em endotélio ativado nos sítios inflamatórios.

Os pacientes descritos na literatura apresentam um fenótipo próprio com tem retardo mental e cursam com infecções bacterianas recorrentes, doença periodontal e neutrofilia. Manifestação de transmissão hereditária autossômica recessiva. Não se conhecendo ainda sua localização cromossômial.

### **SÍNDROME HIPER-IgE (SÍNDROME DE JOB)**

A síndrome de Job é uma entidade autossômica dominante com penetrância incompleta, ocorrendo em sucessivas gerações e atingindo ambos os sexos.

Os portadores apresentam a face com um aspecto rude e alterações peculiares como alargamento e protusão nasal, proeminência frontal e pavilhão auricular espesso. Os indivíduos se parecem mais entre si do que com os outros membros da família e suas feições se tornam mais marcantes com a idade. A pele é acometida por lesões crônicas eczematosas com prurido intenso, abscessos frios múltiplos, persistentes, com grande coleção de pus sem haver calor local. Candidíase mucocutânea acomete 50% dos portadores atingindo boca, vagina, pele e unhas. Apresentam também otite média severa, sinusite recorrente, mastoidite e episódios múltiplos de pneumonia *S. aureus*, com pneumatoceles e empiema. Pode haver osteoporose levando a fraturas recorrentes. A densidade óssea é baixa em comparação a controles pareados por idade, sendo demonstrado grande ativação de macrófagos incluindo osteoclastos, com grande reabsorção óssea. É descrita artrite poliarticular acometendo punhos, metacarpo e falanges.

Os níveis séricos de IgE encontram-se entre 2.000 a 90.000, média 20.000UI/mL. Contrastando com portadores de dermatite atópica, os indivíduos com hiper-IgE raramente apresentam doenças alérgicas. Os níveis de CD23 são elevados. Ocorre hipereosinofilia na maioria dos casos. Os

níveis de excreção urinária de histamina são normais.

Alguns pesquisadores relatam que a produção de IFN-g pelos linfócitos T em portadores da síndrome de Job é drasticamente reduzida, o que poderia ser responsável pela superprodução de IgE. A proliferação de linfócitos pela estimulação com *C. albicans* e a resposta aos testes de hipersensibilidade tardia são também prejudicadas. São verificadas disfunções quimiotáticas.

O diagnóstico precoce de infecções bacterianas e fúngicas e a antibioticoterapia agressiva são fundamentos básicos para o tratamento da síndrome de Job. Alguns pacientes se beneficiarão da profilaxia com antibióticos orais visando a erradicação do *S. aureus*. A dermatite pode ter exacerbações severas e ser fonte de infecções, devendo ser tratada com corticosteróide tópico ou oral, antibióticos e antifúngicos. A imunoglobulina intravenosa reduz a frequência de infecções severas e eficaz no tratamento da dermatite, além de se associar a uma redução nos níveis de IgE. O uso de ciclosporina A na dose de 3mg/kg/dia, por 6 meses proporcionou grande melhora nas condições clínicas dos pacientes. Houve diminuição da IgE sérica e aumento da função quimiotática de neutrófilos. Como medidas gerais, a dermatite deve ser tratada com hidratantes e emolientes tópicos. O uso de antihistamínicos diminui o prurido.

### **DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA (DGC)**

A DGC é uma imunodeficiência congênita rara causada pela inabilidade dos fagócitos em produzir metabólitos ativos de oxigênio. Esta disfunção se deve a um defeito na NADPH-oxidase, a enzima responsável pela produção de superóxidos. A enzima é ativada por estímulos diversos como bactérias opsonizadas ou peptídios quimiotáticos e estimula o transporte de elétrons transmembrana, reduzindo o oxigênio a ânion superóxido. Este, rapidamente se converte em peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila. A NADPH-oxidase é composta de várias sub-unidades, duas das quais, gp91phox e p22phox, formam o citocromo b-558 ligado à membrana dos fagócitos, enquanto seus três componentes citosólicos, p47phox, p67phox e p40phox, tem que se translocar até a membrana após ativação. A DGC ligada ao X resulta de defeito na proteína de 91kd (Gp91phox) que é codificada no cromossomo X. Em alguns casos associa-se a deleção do braço curto de em Xp21. Na DGC autossômica recessiva ocorrem defeitos ou mutações nas proteínas de 22 kd (p22phox), 47kd (p47phox) ou 67kd (p67phox) que são codificadas em cromossomos autossômicos. Defeitos nestes componentes são a causa da DGC. Os modos de herança genética da DGC são explicados pela diversidade de locais onde podem ocorrer falhas.

Clinicamente a deficiência na produção de superóxidos, radicais de oxigênio e peróxido de hidrogênio que ocorre na DGC promove falha na destruição intracelular de micro-organismos e se manifesta precocemente, resultando em infecções piogênicas severas e recorrentes por bactérias catalase-positivas como *Staphylococcus*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, fungos como *Nocardia* e *Aspergillus*, e outros organismos, com formação de granulomas em linfonodos, fígado e pulmões. Formas mais leves da doença podem se manifestar somente na adolescência ou idade adulta.

Infecções cutâneas como abscessos, furunculose recorrente, dermatite eczematóide e impetigo ocorrem precocemente. Linfadenopatias supurativas recorrentes são comuns, necessitando drenagem cirúrgica.

Hepatoesplenomegalia, que ocorre mais tardiamente decorre de abscessos ou granulomas hepáticos.

As pneumonias são recorrentes e tem curso arrastado, podendo haver adenopatia peri-hilar, empiema e abscesso pulmonar. O achado de consolidações pulmonares após resolução de broncopneumonia são sugestivos de DGC.

As manifestações do aparelho digestivo incluem estomatite, gengivite, diarreia, colite granulomatosa, fistulas perianais e esteatorréia.

A formação de granulomas pode resultar em obstruções mecânicas de esôfago, piloro, ureter, uretra e outros ductos.

Há relatos de doenças colágeno-vasculares como lúpus discóide e doença reumática.

Pode-se encontrar focos de osteomielite. Manifestações de mucosas como conjuntivite, rinite e estomatite não são muito freqüentes.

Os portadores tem estatura menor que seus familiares, o que pode ser reflexo das infecções ou da má-absorção.

A cultura de material de locais infectados mostra crescimento de *S. aureus*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Serratia marscecens*, *C. albicans* e *Aspergillus*.

Os testes de quimiotaxia, fagocitose e desgranulação são normais porém a lise bacteriana não ocorre, devido à falta de ânions superóxidos.

O teste de redução do NBT (nitroblue-tetrazolium) é indicativo de função fagocitária e triagem de oxidação intracelular. O superóxido reduz o NBT em formazan, de coloração azul - escuro. Assim, o encontro deste pigmento revela positividade do teste. Em neutrófilos de indivíduos com DGC, privado de superóxido, não se encontrará formazan, pois o NBT não é reduzido, permanecendo solúvel e incolor. A maioria das mulheres portadoras de DGC ligada ao X é sadia, não sofrendo infecções recorrentes porque apenas parte dos neutrófilos é afetada enquanto os demais são capazes de reduzir o NBT.

A quimioluminescência de neutrófilos também é um indicador de geração de superóxidos.

A redução de ferrocitocromo c e a produção de peróxido de hidrogênio são utilizados em laboratórios de pesquisa para medir a atividade da NADPH-oxidase.

O hemograma mostra número e forma de neutrófilos normais, apropriados durante infecções. A hemossedimentação é elevada. Imunoglobulinas encontram-se em níveis normais.

RX de tórax revelam anomalias na maioria dos indivíduos. Cintilografias ou ecografias orientam o diagnóstico de granulomas, abscessos ou obstruções. A modificação de hábitos higiênicos, a profilaxia com sulfametoxazol+ trimetoprim e outros antibióticos ou antifúngicos, o diagnóstico precoce e a antibioticoterapia vigorosa são eficientes na profilaxia de infecções.

Os granulomas muitas vezes obstrutivos, respondem bem a antibioticoterapia e corticosteróides. Ocasionalmente recorre-se a procedimentos cirúrgicos.

A transfusão de leucócitos pode ser útil nos episódios severos de

infecções.

O uso de interferon-g recombinante (rIFN-g) na dose de 50mg/m<sup>2</sup>, sub-cutâneo, 3 vezes por semana mostrou ter baixa toxicidade e eficácia clínica significativa, permanecendo os pacientes livres de infecções após 12 meses. O transplante medular é considerado resolutivo para a DGC.)

### **SÍNDROME DE SHWACHMAN**

Doença de transmissão hereditária autossômica recessiva que cursa com insuficiência exócrina do pâncreas, má-absorção intestinal, eczema, deformidades ósseas, retardo do crescimento, hipoplasia medular com neutropenia, anemia e trombocitopenia e susceptibilidade a infecções recorrentes. Verifica-se diminuição da quimiotaxia de neutrófilos e defeito no metabolismo oxidativo. Há redução da positividade do NBT e da atividade bactericida para *S. aureus* e *C. albicans*.

### **DIABETES MELLITUS**

A quimiotaxia de neutrófilos é diminuída nos portadores e em seus familiares, sugerindo ser esta uma alteração primária no diabetes.

### **DOENÇAS METABÓLICAS DE DEPÓSITO:**

A deficiência de quimiotaxia é encontrada na mannosidose e na doença de Gaucher.

### **DEFICIÊNCIA DE TUFTSINA:**

Desordem familiar congênita autossômica dominante ou pós-esplenectomia caracterizada por susceptibilidade a infecções e fagocitose deficiente por granulócitos. A tuftsina é um tetrapeptídeo derivado da cadeia pesada das imunoglobulinas, que estimula a fagocitose por granulócitos e monócitos.

O quadro clínico se caracteriza por bronquites e pneumonias recorrentes, bronquiectasia, linfadenopatias, dermatite seborréica, sendo comumente identificados *Pneumococos*, *S. aureus* e *Candida*. O diagnóstico é dado pela demonstração da deficiência da atividade da tuftsina.

### **DEFEITOS ENZIMÁTICOS**

---

#### **DEFICIÊNCIA DE MIELOPEROXIDASE (MPO)**

A MPO é a enzima mais abundante nos leucócitos. Reage com o peróxido de hidrogênio para formar agentes oxidantes. São descritos pacientes com depleção ou ausência de mieloperoxidase em granulócitos acometendo 1 em cada 4000 indivíduos. Este defeito gera uma deficiência ou incapacidade de lise intracelular de microorganismos, e o portador sofre quadros infecciosos por *C. albicans*, pneumonias e acne recorrente. A apresentação clínica via de regra não é severa e freqüentemente os pacientes são assintomáticos. O gene para a mieloperoxidase localiza-se no cromossomo 17q21.3-q23 e sua transmissão é autossômica recessiva. A deficiência de mieloperoxidase é diagnosticada corando-se esfregaço de sangue periférico com 4-cloro-1-nafol ou 3-amino-9-carbazol.

### **DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO-DESIDROGENASE**

A G6PD, cujo gene se localiza em Xq28 e tende a freqüentes mutações, é um componente necessário à cadeia hexose monofosfato. A deficiência de G6PD em neutrófilos leva a menor produção de peróxido de hidrogênio resultando em maior sensibilidade a organismos intracelulares catalase-positivos. O quadro clínico se assemelha ao da Doença Granulomatosa Crônica porém inicia-se mais tardiamente. O teste do NBT pode ser usado para o diagnóstico.

### **DEFICIÊNCIA DE GLUTATION-REDUTASE**

Enzima catalizadora da reação de NADPH, sua deficiência resulta em anemia hemolítica. A cadeia de oxidação intracelular não sofre grande prejuízo e o portador não apresenta susceptibilidade aumentada a infecções.

### **DEFICIÊNCIA DE GLUTATION-SINTETASE**

Distúrbio muito raro onde o portador não consegue sintetizar o glutathione, potente antioxidante que elimina o peróxido de hidrogênio. Ocorrem assim danos à membrana celular que prejudicam a fagocitose.

Há tendência a anemia hemolítica, otites de repetição e alterações na lise intracelular de micro-organismos. Terapia com vitamina E e ácido ascórbico resulta em aumento da atividade bactericida do granulócito.

## **OUTRAS DESORDENS FAGOCÍTIAS**

---

### **SÍNDROME DE CHÉDIAK- HIGASHI (SCH)**

Desordem autossômica recessiva, precocemente fatal, caracterizada por grânulos citoplasmáticos gigantes em leucócitos e outras células nucleadas, defeitos imunológicos severos, albinismo óculo-cutâneo parcial, disfunção neurológica progressiva, diátese hemorrágica, anormalidades na

locomoção de granulócitos e monócitos, lise intra-celular de micro-organismo deficiente por redução de catepsina-G e elastase em neutrófilos e atividade deficiente de células NK, as quais não respondem a estímulos de IFN-g.

A atividade bactericida é deficiente: os grânulos gigantes característicos da SCH permanecem intactos durante a fagocitose, embora se incorporem ao vacúolo citoplasmático.

A movimentação celular é anormal devido a desorganização estrutural nos microtúbulos do citoesqueleto.

Observa-se com frequência neutropenia periférica ocasionada por destruição intramedular de células jovens.

O gene CHS1 foi identificado no cromossomo 1q42-q44.

As infecções piogênicas são severas e freqüentes, acometendo pele, trato respiratório e mucosas, porém menos deletérias que na Doença Granulomatosa Crônica. Cerca de 85% dos pacientes experimentam uma fase descrita como “acelerada”, onde ocorre proliferação linfo-histiocítica no sistema reticulo-endotelial, intensificando a neutropenia. Caracteriza por infecções bacterianas mais freqüentes, febre, hepatoesplenomegalia, icterícia, linfadenopatia, pancitopenia e infiltrado mononuclear difuso e pode levar ao óbito. Há a tendência em desenvolverem neoplasias malignas.

Precocemente o portador manifesta fotofobia e reflexo vermelho aumentado, albinismo parcial, cabelos com coloração prateada, doença periodontal. Apresentam ainda alterações sangüíneas como aumento do tempo de sangramento com contagem normal de plaquetas. Podem haver defeitos neurológicos motores e sensitivos, ataxia, miastenia e convulsões.

Os testes de quimiotaxia são anormais e a lise de micro-organismos está diminuída. A expressão de iC3b é diminuída. Defeitos de agregação plaquetária estão presentes. O encontro dos grânulos citoplasmáticos gigantes é patognomônico.

O tratamento destes indivíduos tem como escopo a infecção, atentando-se para o diagnóstico precoce e antibioticoterapia agressiva. A profilaxia deve ser considerada

O uso de metilprednisolona em altas doses isolado ou em combinação com agentes citotóxicos como a vincristina e a ciclofosfamida proporciona melhora temporária do quadro durante a fase acelerada, embora o prognóstico seja bastante reservado. Há também relatos de melhora clínica com a combinação aciclovir 500mg/m<sup>2</sup> e prednisona 2mg / kg / dia.

Altas doses de vitamina C tem sido utilizadas na tentativa de corrigir defeitos dos microtúbulos.

O transplante de medula tem prolongado a sobrevida destes indivíduos até 13 anos após o procedimento.

---

## **SISTEMA MONONUCLEAR**

---

### *MONOCITOSE*

Os monócitos perfazem 1 a 9% dos leucócitos totais. As principais causas de aumento do número de monócitos circulantes são as doenças

colágeno-vasculares, doenças inflamatórias intestinais e algumas infecções como a tuberculose e a endocardite sub-aguda. Pode ainda ocorrer em associação a infecções prolongadas ou em estados de neutropenia cíclica.

## **DESORDENS DA MOTILIDADE MONÓCITO/MACRÓFAGO**

---

### **SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH**

Defeito autossômico recessivo no braço curto do cromossomo X, em Xp11.22-11.23 (proteína com 501 aminoácidos denominada Proteína da Síndrome de Wiskott-Aldrich – WASP), que se apresenta com eczemas, infecções recorrentes, trombocitopenia, diminuição das imunoglobulinas especialmente IgM, falta de resposta a antígenos polissacárides, acentuada diminuição das isohemoaglutininas. Vasculites e glomerulonefrites são freqüentes. O quadro clínico é de instalação precoce cursando com hemorragias profusas em locais de incisões ou ferimentos, hematomas e petéquias. Infecções por encapsulados são severas e freqüentes, resultando em otites recorrentes, pneumonias, meningites e septicemias. O óbito é precoce, sendo a sobrevivida muito rara além da adolescência sendo as infecções ou os sangramentos as maiores causas. Neoplasias fatais se associam a 12% das mortes.

A síndrome caracteriza-se pela ausência do CD43 na superfície de células T, monócitos, plaquetas, neutrófilos e células B. Os portadores apresentam quimiotaxia deficiente e redução da citotoxicidade dependente de anticorpos. O padrão sérico das imunoglobulinas consiste em baixos níveis de IgM, normais ou ligeiramente baixos de IgG e elevação de IgA e IgE.

### **DEFICIÊNCIA DE COMPLEMENTO**

---

O sistema complemento é formado por 31 proteínas do plasma e da membrana celular, entre os componentes clássicos (C1 a C9), fragmentos clivados dos componentes clássicos e proteínas reguladoras (C1-INH, C4 bp, properdina, fatores B, D, H, I). O componente C1 é formado por 3 elementos, C1q, C1r e C1s. A ativação deste sistema complemento é feita por anticorpos IgG ou IgM, complexos antígeno/anticorpo, bactérias e vírus que se ligam a C1q, e iniciam a sequência de ativação dos componentes clássicos. Desempenha papel importante na defesa do hospedeiro, exercendo atividade lítica para bactérias e vírus encapsulados, promovendo opsonização de bactérias, vírus, fungos e partículas estranhas, gerando fragmentos moduladores da resposta imune e removendo imunocomplexos.

A ativação das partículas protéicas leva à liberação de C3a e C5a, fragmentos que agem como anafilatoxinas, opsoninas e quimioatratadores de neutrófilos e monócitos, além da formação do conjunto C5b6789, chamado Complexo de Ataque à Membrana, responsável pela lise celular.

A deficiência de qualquer um destes componentes associa-se a doenças colágeno-vasculares e predisposição a infecções severas e fulminantes.

As deficiências de complemento parecem ser transmitidas de forma autossômica recessiva e heterozigotos podem ser identificados pelo menor nível sérico do componente. As deficiências genéticas da via alternativa são muito raras. A deficiência de properdina é ligada ao X. O modo de transmissão genética do fator D é desconhecido.

## **DEFICIÊNCIA DE COMPONENTES DA VIA CLÁSSICA**

---

### **DEFICIÊNCIA DE C1q**

A maioria dos pacientes apresentam lúpus eritematoso sistêmico, síndrome lúpus-símile, sem a típica sorologia de LES ou glomerulonefrite membrano-proliferativa. Alguns indivíduos apresentam infecções severas ou de repetição como meningite, septicemia recorrente, otite média recorrente, piodermite, pneumonia, estomatite, monilíase oral persistente.

Pode ocorrer em famílias, embora ainda não se conheça seu modo de transmissão hereditária.

O complemento total ( $CH_{50}$ ) que expressa a capacidade lítica do complemento, é muito baixo ou ausente.

### **DEFICIÊNCIA DE C1r C1s**

Quase todos os indivíduos afetados apresentam lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome lúpus-símile, sem a típica sorologia de LES ou glomerulonefrite membrano-proliferativa. Um grupo pequeno de pacientes apresentam infecções severas ou recorrentes.

Os genes para C1r e C1s são contíguos e localizam-se na porção terminal do cromossomo 12. A deficiência de C1r e C1s são invariavelmente associadas.

### **DEFICIÊNCIA DE C4**

Muitos dos pacientes apresentam LES ou LES-símile, em alguns casos acompanhadas por severa glomerulonefrite. Foram detectados casos isolados de púrpura de Henoch-Schöenlein. Glomerulonefrite e síndrome de Sjögren. Infecções podem ocorrer ocasionalmente, superpostas ao LES. Os genes responsáveis por C4, C4a e C4b localizam-se no braço curto do cromossomo 6 e estão alinhados aos genes do HLA-DR, C4b, C4a, Fator B, C2 e HLA-B. Um desarranjo neste alinhamento pode se relacionar a anormalidades do sistema imune.

Uma paciente de 15 anos com deficiência completa de C4 e LES-símile, com nefrite, foi tratada com infusões mensais de imunoglobulina intravenosa por 6 meses, com boa tolerabilidade e resolução do rash e da hematúria.

### **DEFICIÊNCIA DE C2**

É a deficiência de complemento mais prevalente (1:10.000 a 1:28.000).

São reconhecidos dois tipos de deficiência de C2. No tipo I ocorre a ausência do C2, por deleção gênica que inviabiliza sua síntese. No tipo II, o C2 é sintetizado normalmente porém é secretado em baixíssimos níveis (0,5 a 4% do normal).

Os pacientes são propensos a infecções severas, recorrentes ou persistente, especialmente por pneumococos, meningococos, estafilococos, enterococos ou *H. influenzae*.

As bases moleculares relacionadas à tendência a infecções ou doenças colágeno-vasculares não são claras. Verificou-se em alguns indivíduos sujeitos a infecções, diminuição de Fator B, o que se correlacionou com função de via alternativa deficiente. A maior ocorrência de doenças colágeno-vasculares pode se dever à: 1) persistência de patógenos levando à formação de imunocomplexos. Alguns estudos mostram a ocorrência de artrite crônica induzida por *Mycoplasma* em camundongos. 2) a deficiência de um dos componentes iniciais do complemento reduz a remoção de imunocomplexos que se depositariam em colágeno ou endotélio.

### **DEFICIÊNCIA DO FRAGMENTO C3, COMUM ÀS VIAS CLÁSSICA E ALTERNATIVA**

O componente C3 é crítico para a ativação da cascata de complementos, por ser o fragmento comum e de convergência tanto da via clássica como da alternativa. A sua deficiência implica em prejuízos para a opsonização da maioria das bactérias piogênicas levando a um quadro de infecções recorrentes semelhante ao de uma deficiência de anticorpos. O déficit de C3 implica ainda na menor geração do fragmento C5, quimiotático para neutrófilos e monócitos.

Os pacientes apresentam susceptibilidade a infecções recorrentes e severas como pneumonia pneumocócica e meningite meningocócica. Alguns poderão exibir glomerulonefrite, LES ou vasculite.

Os níveis séricos de C3 variam de indetectáveis a 3% do normal.

### **DEFICIÊNCIA DE COMPONENTES DA VIA COMUM OU ALTERNATIVA**

---

#### **DEFICIÊNCIA DE C5**

A deficiência deste fragmento que tem importante atividade quimiotática leva a uma falha na organização da resposta inflamatória, sendo plausível a hipótese de que a diminuição da quimiotaxia seja relacionada à ocorrência de infecções severas nestes indivíduos.

Os pacientes apresentam meningite meningocócica, infecção disseminada por gonococos e ocasionalmente infecções de pele e abscessos.

#### **DEFICIÊNCIA DE C6, C7, C8 OU C9**

A deficiência de um destes fragmentos leva a alta incidência de infecções por neisserias e a ocorrência de doenças colágeno-vasculares como LES, glomerulonefrite, lúpus discóide, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide e espondilite esclerosante.

Os fragmentos C6 e C7 são codificados no mesmo sítio do cromossomo 5. Foram identificados 4 pacientes com deficiência simultânea de ambos os fragmentos.

O C8 é constituído por 3 fragmentos que se agrupam em a-g e b, controlados por genes diferentes.

A maioria dos casos de deficiência de C8 corresponde a indivíduos brancos com déficit de unidade b enquanto 10% foram de indivíduos de outras etnias, com deficiência da unidade a-g.

## **DEFICIÊNCIA DE FATORES REGULADORES NO PLASMA, NA MEMBRANA CELULAR OU NA SEROSA**

---

### **DEFICIÊNCIA DO FATOR D**

Foram descritos pacientes com deficiência parcial de atividade do fator D da via alternativa, que apresentavam sinusites recorrentes e bronquite. Em pacientes com deficiência total de fator D foi descrito infecção gonocócica disseminada e meningite meningocócica. Pode ocorrer em mais de um membro da família.

### **DEFICIÊNCIA DO FATOR I**

A deficiência do fator I (inativador de C3b) leva a um excessivo consumo de C3 variando seu nível sérico de indetectável a 15% do normal. O fator B também é consumido e encontra-se em níveis baixos.

Os portadores desta deficiência apresentam infecções de pele, pneumonia, septicemia e meningite severas e recorrentes como na deficiência de C3.

A administração de plasma promove aumento de C3 e conseqüente melhora na opsonização, porém há risco de anafilaxia, pelo excesso de formação de C3a.

### **DEFICIÊNCIA DO FATOR H**

Como o fator H participa da regulação da via alternativa desarmando a ativação, sua deficiência se assemelha à do fator I. Os níveis de C3 estão diminuídos, e o quadro clínico é de infecções piogênicas sistêmicas, como meningococos, podendo também ocorrer glomerulonefrite membranoproliferativa em 50% dos casos.

### **DEFICIÊNCIA DE PROPERDINA**

A deficiência de properdina é uma patologia ligada ao sexo. O seu gene se localiza no braço curto do cromossomo X. Os portadores apresentam infecções piogênicas severas, como meningite meningocócica ou meningococemia. Laboratorialmente não se verificam alterações nos componentes do complemento porém a função de opsonização é seriamente prejudicada.

A vacinação contra meningococos induz proteção adequada verificando-se destruição das bactérias no soro do paciente, indicando que a ativação da via clássica pode superar a deficiência da via alternativa.

## **DEFICIÊNCIA DE FATORES REGULADORES DA ATIVAÇÃO**

---

### **ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO**

Quadro raro, autossômico dominante, com defeitos em um dos dois genes presentes no cromossomo 11.

A ausência ou diminuição do C1INH leva a uma atividade descontrolada de C1s, ativando C4 e C2, com liberação de cininas e peptídeos vasoativos.

Os portadores apresentam sintomas ao final da primeira infância. O quadro é de edema recorrente de face e extremidades, com duração de 2 a 4 dias. Ocasionalmente atinge trato gastrointestinal ocasionando dor intensa, náuseas, vômitos e diarreia. Pode atingir aparelho respiratório causando obstrução. Em geral os ataques são desencadeados por traumatismos, estresse emocional e menstruação.

O uso do androgênio danazol promove um aumento nos níveis séricos de C1INH. O ácido épsilon-aminocapróico (EACA) tem sido utilizado como prevenção de ataques do angioedema.

Durante os ataques, há grande consumo de C2 e C4 com conseqüente e significativa redução do complemento hemolítico total (CH<sub>50</sub>). O C4 se mantém baixo mesmo nos intervalos entre os ataques. Os níveis de C1INH são sempre baixos, embora possam estar falsamente normais em 15% dos casos.

### **FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO**

A deficiência da protease inibidora de C5a e IL-8, ambos quimiotáticos para neutrófilos resulta em episódios recorrentes de febre, inflamação dolorosa de articulações e das cavidades pleurais e peritoneal.

### **DEFICIÊNCIA DE RECEPTOR DE C3b (CR1)**

O CR1 auxilia na eliminação de imunocomplexos ligados a C3b ou C4b e sua deficiência pode facilitar a ocorrência de danos tissulares e doenças colágeno-vasculares. Pacientes com LES exibem menor número de CR1 em eritrócitos.

### **HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA**

GENÉTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS – SÍNDROMES E HERANÇAS

Anemia hemolítica que ocorre quando o fator de aceleração de decomposição (FAD), o CD-59 e o C8bp não são expressos em superfície de eritrócitos.

## DIAGNÓSTICO DAS DEFICIÊNCIAS DO COMPLEMENTO

Atividade hemolítica total do complemento ( $CH_{50}$ ) – a sua normalidade depende da capacidade de cada uma das 11 proteínas componentes da via clássica e do complexo de ataque às membranas. Nas deficiências de C1 a C8, o seu valor está em torno de zero. Na deficiência de C9, o valor é aproximadamente metade do normal.

No angioedema hereditário, a diminuição de C4 e C2 durante a crise reduz consideravelmente o  $CH_{50}$ . O C4 pode manter-se diminuído mesmo fora das crises. O inibidor de C1, (C1INH-esterase) está diminuído ou ausente, podendo ser falso-positivo em 15% dos casos.

A redução de C4 e C3 sugere a ativação da via clássica por imunocomplexos. Níveis de C3 reduzidos e C4 normais sugerem ativação da via alternativa.

Os pacientes com infecções piogênicas recorrentes, segundo episódio de septicemia, infecções por *Neisserias*, nefrites crônicas, doenças colágeno-vasculares ou angioedema devem ter sua função do complemento investigada.

## TRATAMENTO DAS DEFICIÊNCIAS DE COMPLEMENTO

Excetuando-se o angioedema hereditário, as demais formas de deficiências do complemento dispõem apenas de medidas de apoio como diagnóstico precoce da deficiência e acompanhamento clínico especializado que permita a introdução de antibioticoterapia vigorosa, abrangente e precoce, tendo em vista o aspecto muitas vezes fulminante das infecções. Os contatos mais próximos devem ser imunizados contra pneumococos, *H influenzae* e *N. meningitidis*.

## IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS ASSOCIADAS A SÍNDROMES GENÉTICAS CLÍNICAS

As tabelas 14.1 a 14.14, identificam as principais síndromes e suas características correlacionadas a imunodeficiência. Modificadas de “Primary Immunodeficiency Diseases - Report of a WHO Scientific Group” *Clin Exp Immunol Vol 99, Suppl 1, January 1995*

“Immunodeficiency as a component of recognizable syndromes” Ming J, Stiehm R, Graham Jr J – *Am J Med Genet* 66:378 1996

**Tabela 14.1: SÍNDROMES BEM DEFINIDAS**

<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Síndrome de Omenn</b>	Diminuição de CD4 Proliferação de histiócitos Hipoplasia tímica Número normal de células T; células B diminuídas com proliferação deficiente Produção de IL-2 diminuída Diminuição de IgA e IgG Aumento de IgE	Dermatite seborréica Linfadenopatia com infiltração histiocitária Hepatoesplenomegalia Rash eritematoso e máculo-papular Eosinofilia Diarréias Infecções recorrentes Óbito precoce Similaridade clínica com reação enxerto-hospedeiro	Autossômica recessiva	Desconhecida	Transplante medular
<b>Síndrome de Duncan (Resposta imunológica hereditariamente e deficiente ao vírus Epstein-Barr)</b>	Distúrbios imunológicos combinados atingindo células T, B e NK A hipogamaglobulinemia é acentuada e freqüente	Imunodeficiência combinada súbita que surge em meninos previamente normais, durante ou após infecção pelo EBV	Ligada ao sexo	Infecção pelo HHV-4 (Vírus Epstein-Barr) causa supressão dos linfócitos T gerando deficiência de proliferação e/ou hipogamaglobulinemia	Aciclovir, Ganciclovir IGIV
<b>Síndrome de Griscelli (Imunodeficiência associada a albinismo parcial)</b>	Diminuição de: Imunoglobulinas Hipersensibilidade tardia Citotoxicidade de cels. T e atividades de NK Diminuição de IgA e IgG Proliferação de linfócitos T diminuída	Albinismo parcial Infecções virais, bacterianas e fúngicas Neutro e trombocitopenia Infiltração histiocítica: hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e infiltração pulmonar Diferencia-se de Chediak-Higashi pela ausência dos grânulos gigantes	Autossômica recessiva		Transplante medular

**Tabela 14.2: SÍNDROMES ASSOCIADAS A DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO***a) Baixa estatura e desproporção de extremidades*

<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Displasia de extremidades com imunodeficiência severa combinada</b>	Deficiência de ADA IgA e IgG2 baixas Linfo e Neutropenia Resposta proliferativa diminuída Diminuição de células T Hipogamaglobulinemia	Características similares à Síndrome de Omenn Alopécia, eosinofilia, lesões ictiosiformes, reticuloendoteliose, eritroderma	Autossômica recessiva		
<b>Hipoplasia cartilagem-pêlos Síndrome de McKusick</b>	Disfunções humorais ou combinadas Células T com número e proliferação diminuídos	Nanismo com extremidades curtas Displasia condrodysplasia metafisial Infecções graves recorrentes Pelos finos, curtos e esparsos, de cor clara	Autossômica recessiva Gene localizado em cromossomo 9p21-p13		Transplante medular
<b>Displasia imuno-óssea de Schimke</b>	Linfopenia com redução de CD4 Proliferação por mitógenos diminuída Hipersensibilidade tardia ausente IgG diminuída	Tronco curto Lentigens cutâneas Glomerulonefrite e Ponte nasal larga Ponta nasal em bulbo Infecções bacteriana e virais	Autossômica recessiva		

<b>Tabela 14.3: SÍNDROMES ASSOCIADAS A DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO</b>					
<i>a) Baixa estatura proporcional</i>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Síndrome de Shokeir Displasia de extremidades com imunodeficiência humoral</b>	IgG e IgM diminuídas IgA diminuída ou ausente Proliferação de células T diminuída Neutropenia	Ausência dos polegares Baixa estatura Anosmia Dermatite ictiosiforme Infecções recorrentes Candidíase muco-cutânea	Autossômica recessiva		
<b>Deficiência de hormônio de crescimento com agamaglobulinemia ligada ao X</b>	Produção de anticorpos específicos diminuída Células B diminuídas IgA, IgG, IgM muito baixos	Infecções sinopulmonares recorrentes Baixa estatura Hormônio de crescimento diminuído	Ligada ao sexo Gene localizado em Xq21-q22		
<b>Síndrome de Mulvihill-Smith</b>	Diminuição de IgG e IgA Células B normais Proliferação de células T diminuída	Deficiência de crescimento Envelhecimento precoce Nevos pigmentados Microcefalia Anomalias oculares e dentárias Infecções respiratórias Otite média Retardo mental	Autossômica dominante (?)		
Nanismo de Mullibrey	IgG, IgM e IgE baixas Células B diminuídas	Déficit de crescimento Hipotonia muscular Hepatomegalia Cela túrcica ampla e rasa Anomalias de retina Infecções freqüentes	Autossômica recessiva		

<b>Tabela 14.4: SÍNDROMES ASSOCIADAS A DISFUNÇÕES ORGÂNICAS</b> <i>Gastrointestinais</i>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Poliatresia intestinal familiar</b>	Imunodeficiência combinada severa	Atresias focais em tubo intestinal	?		
<b>Síndrome de Powell</b>	Autoanticorpos Defeitos de linfócitos T e B	Diarréia intratável Diabetes mellitus Tireoidite autoimune Eczema Anemia hemolítica Infecções severas e fatais	Ligada ao sexo Gene mapeado próximo ao locus de Wiskott-Aldrich, Em cromossomo Xp11.2		
<b>Colangite esclerosante</b>	Baixa de IgA e IgM, alta de IgG Diminuição de células B	Infecções por encapsulados frequentes Colangite esclerosante	Autossômica recessiva		
<b>Linfangiectasia intestinal primária</b>	Hipogamaglobulinemia Linfopenia	Hipoalbuminemia Hipocalcemia Deficiência de vitaminas lipossolúveis Déficit de crescimento Edema de membros inferiores Perda protéica pelas fezes		Autossômica dominante	

<b>Tabela 14.5: SÍNDROMES ASSOCIADAS A DISFUNÇÕES ORGÂNICAS</b> <i>Dermatológicas</i>					
<b>Patogênese</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Disqueratose congênita</b>	Neutropenia Hipogamaglobulinemia Aplasia tímica Depleção celular em baço e linfonodos	Hiperpigmentação cutânea Distrofia ungueal Leucoplaquia de mucosa oral Anemia aplástica Risco de malignizações Infecções oportunistas	Ligada ao sexo Gene mapeado em Xq28		
<b>Síndrome de Netherton</b>	Anormalidades de IgG – Hipo ou hiper IgE elevada Proliferação à mitógenos deficiente Fagocitose por neutrófilos diminuída	Tricorrexis, eritrodermia ictiosiforme, diátese atópica Infecções recorrentes	Autossômica recessiva		
<b>Acrodermatite enteropática</b>	Hipogamaglobulinemia Proliferação à mitógenos diminuída Quimiotaxia de neutrófilos diminuída Hipoplasia ou atrofia tímica, linfonodos, folículos germinais e placa de Peyer	Diarréia Dermatite vesicobolhosa Alopécia Infecções severas por oportunistas	Autossômica recessiva	Absorção e metabolismo de Zinco deficientes	Administração contínua de Zinco é resolutiva

<b>Tabela 14.6: SÍNDROMES ASSOCIADAS A DISFUNÇÕES ORGÂNICAS</b> <i>Dermatológicas</i>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Síndrome de Papillon-Lefèvre</b>	Quimiotaxia e proliferação de neutrófilos diminuídas IgG levemente aumentada	Hiperqueratose palmo-plantar Doença periodontal Precoce com perda dos dentes Furunculose e piodermite	Autossômica recessiva		
<b>Síndrome de Jung</b>	Proliferação de células T diminuída IgE aumentada Oxidação fagocitária reduzida	Piodermite, foliculite, úlceras de córnea, dermatite atópica	?		Resolução com a administração de antihistamínico –1 com recrudescência à sua retirada

<b>Tabela 14.7: SÍNDROMES ASSOCIADAS A DISFUNÇÕES ORGÂNICAS</b> <i>Neurológicas</i>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Síndrome de Vici</b>	Diminuição de CD4 e timócitos Diminuição de IgG2	Agenesia de corpo caloso Hipoplasia cerebelar Convulsões Fenda labial ou palatina Catarata bilateral Hipopigmentação cutânea Infecções respiratórias recorrentes Candidíase mucocutânea Hipoplasia tímica	?		
<b>Síndrome de Krawinkel</b>	Proliferação de células B e T diminuída Imunoglobulinas normais Resposta humoral a imunizações diminuída Ausência de folículos	Lisencefalia, Tetraplegia Artrites transitórias Retardo psicomotor Adenopatias bacterianas e fúngicas	?		

<b>Tabela 14.8: SÍNDROMES ASSOCIADAS A OUTROS DISTÚRBIOS</b>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Síndrome de Fraenkel-Russe</b>	Diminuição de IgA e IgG Diminuição de plasmócitos	Telangiectasias oculares Infecções respiratórias recorrentes, meningites refratárias a antibióticos	Autossômica recessiva?		
<b>Síndrome de Lichtenstein</b>	Neutropenia	Anomalias faciais: boca de carpa, narinas evertida Anomalias esqueléticas Cistos pulmonares Infecções pulmonares recorrentes	?	Medula óssea hipocelular, com redução de precursores mielóides	
<b>Síndrome de Good</b>	Hipogamaglobulinemia Diminuição de células B Linfopenia	Timoma Infecções recorrentes	?		

<b>Tabela 14.9: SÍNDROMES ASSOCIADAS A ERROS INATOS DE METABOLISMO</b>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Deficiência de carboxilases dependentes de Biotina</b>	Hipogamaglobulinemia Células B e T diminuídas	Acidose, Hipoglicemia, Hiperfosfatemia Alopécia, Dermatite Convulsões, Hipotonia Ataxia, Candidiases recorrentes Infecções bacterianas e virais	Autossômica recessiva	Deficiências enzimáticas: Propionil-CoA-carboxilase, $\beta$ -metilcrotonil-CoA-carboxilase, Piruvato-carboxilase, devido a anormalidades no transporte intracelular pela biotina	Todas as manifestações respondem bem à administração de biotina, 1 a 40 mg/dia indefinidamente
<b>Deficiência de transcobalamina II</b>	Defeitos de células B Hipogamaglobulinemia IgG mais afetada Deficiência de produção de anticorpos específicos Oxidação intracelular fagocitária diminuídas	Anemia megaloblástica Déficit de crescimento, diarréia, vômitos, letargia	Autossômica recessiva	Redução da proteína de transporte sérico de vitamina B12	Suplementação de cobalamina é resolutiva
<b>Má-absorção de ácido fólico</b>	IgA indetectável Diminuição de células B e T e de proliferação à mitógenos		Autossômica recessiva	Anemia megaloblástica Ataxia Convulsões Retardo mental Infecções recorrentes	
<b>Galactosemia</b>	Quimiotaxia de granulócitos deficiente com fagocitose e oxidação normais	Icterícia, hipoglicemia hepatomegalia, catarata, dificuldade de sucção Risco de sepsis no período neonatal	Autossômica recessiva	Defeito na galactase-1-fosfatase-uridil-transferase	

<b>Tabela 14.10: SÍNDROMES ASSOCIADAS A ERROS INATOS DE METABOLISMO</b>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Acidúria orótica</b>	Diminuição de CD4 e CD8 Deficiência de IgA e IgG	Retardo de crescimento e desenvolvimento Anemia megaloblástica Anormalidades musculoesqueléticas Estrabismo Cardiopatia ocasional Infecções severas e fatais como varicela e meningite	Autossômica recessiva	Erro no metabolismo da pirimidina	Tratamento com uridina restaura IgG mas não IgA
<b>Acidemia metilmalônica</b>	Leucopenia Diminuição de células B e T IgG diminuída Quimiotaxia de neutrófilos e monócitos diminuída	Acidose metabólica Letargia, déficit de crescimento, vômitos recorrentes Infecções recorrentes	Autossômica recessiva		
<b>Acidemia propiônica</b>	Hipogamaglobulinemia Diminuição de células B	Acidose, hiperamonemia Retardo mental Óbito se não tratada	Autossômica recessiva	Gene mapeado no cromossomo 13q32	Correção dos distúrbios metabólicos Biotina?
<b>Alfa-manosidose</b>	IgG diminuída Deficiência de quimiotaxias, fagocitose e oxidação	Retardo picomotor, disostoses múltiplas Aparência Hurler-símile Hepatoesplenomegalia Infecções recorrentes	Autossômica recessiva	Deficiência de $\alpha$ -manosidase leva a acúmulo de oligossacáridos em vísceras e tecido neural	

<b>Tabela 14.11: IMUNODEFICIÊNCIAS ASSOCIADAS A ANORMALIDADES CROMOSSOMIAIS</b>					
<i>Anormalidades cromossômicas numéricas ou estruturais</i>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Trissomia 21 Síndrome de Down</b>	IgG1, IgG3, IgM aumentadas IgG2, IgG4 diminuídas Hipoplasia tímica Fagócitos- número normal, quimiotaxia, fagocitose e oxidação deficientes NK- número normal, citotoxicidade reduzida IL--2 diminuída	Fenótipo próprio Infecções recorrente Incidência aumentada de doenças autoimunes e malignizações		Trissomia do Cr 21, simples ou translocações	
<b>Deleções do cromossomo 18</b>	Função de células B defeituosa Diminuição ou ausência de IgA	Deleção 18p retardo mental, déficit de crescimento, ptose  Deleção 18q: hipoplasia facial, hipoacusia, comprometimento intelectual	Deleção do braço curto do cromossomo 18p e do braço longo 18q		
<b>Síndrome de Ullrich-Turner</b>	Diminuição de IgG, IgM e IgA Diminuição de célulasT, proliferação à mitógenos e sensibilidade tardia	Baixa estatura, deformidade torácica, linfedema, disgenesia ovariana Infecções respiratórias e otites Doenças autoimunes	Ausência ou alterações estruturais do cromossomo X		

<b>Tabela 14.12: IMUNODEFICIÊNCIAS ASSOCIADAS A ANORMALIDADES CROMOSSOMIAIS</b>					
<i>Fragilidade cromossomial ou defeitos de DNA</i>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Síndrome de Bloom</b>	Defeito de funções de células T IgM diminuída Ocasionalmente: IgG e IgA diminuídas Defeitos de NK	Baixo peso de nascimento Retardo de crescimento Erupções cutâneas fotosensíveis Hipoplasia de molares Telangiectasias Infecções freqüentes Susceptibilidade para malignizações	Autossômica recessiva cromossomial em 15q26.1	Defeito na maturação de células B produtoras de IgM	
<b>Pancitopenia de Fanconi</b>	Neutropenia por defeito medular NK em número normal, função defeituosa Alterações de função de células T	Hiperpigmentação da pele Manchas café com leite Hipoplasia radial Baixa estatura Microcefalia Micrognatia, Microftalmia Base nasal larga Epicanto Anomalias geniturinárias Leucemias	Autossômica recessiva Locus mapeados em cromossomo 20q		
<b>Síndrome de Nijmegen</b>	Diminuição de IgA, IgM, IgG2, IgG4 e IgE Diminuição de número e proliferação de células T $\alpha$ -fetoproteína sérica normal	Microcefalia Discreto retardo mental Baixa estatura de nascimento Manchas café com leite Fácies de pássaro semelhante a Seckel Malignizações Infecções recorrentes	Autossômica recessiva	Similar a Ataxia-Telangiectasia: Fragilidade e rearranjos de cromossomos 7 e 14, hipersensibilidade e a radiação ionizante O gene defeituoso localiza-se no cromossomo 11q22	

<b>Tabela 14.13: IMUNODEFICIÊNCIAS ASSOCIADAS A ANORMALIDADES CROMOSSOMIAIS</b> <i>Fragilidade cromossomial ou defeitos de DNA</i>					
Patologia	Alterações imunológicas	Quadro clínico	Herança	Patogênese	Tratamento
<b>Xerodermia pigmentosa</b>	Diminuição de CD4 Hipersensibilidade tardia e proliferação à mitógenos reduzidas Citotoxicidade de NK reduzida Raramente hipogamaglobulinemia	Fotofobia, Conjuntivite Poiquilodermia: atrofia e hiperpigmentação cutânea Sensibilidade à luz solar Tumores cutâneos Infecções recorrentes	Autossômica recessiva		
<b>Síndrome ICF (Immunodeficiency, Centromeric instability, Facial anomalies)</b>	Diminuição de células T IgA reduzida IgG e IgM ocasionalmente reduzidas Diminuição de atividade de NK	Hipertelorismo, ponte nasal larga, língua protusa Comprometimento intelectual Infecções sinopulmonares, gastrointestinais e cutâneas	Instabilidade centromérica de cromossomos 1, 9, 16 Autossômica recessiva Cromossomo 20q11-q13 ?		

<b>Tabela 14.14: IMUNODEFICIÊNCIAS ASSOCIADAS A ANORMALIDADES CROMOSSOMIAIS</b> <i>Fragilidade cromossomial ou defeitos de DNA</i>					
<b>Patologia</b>	<b>Alterações imunológicas</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Herança</b>	<b>Patogênese</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Síndrome de Seckel</b>	Hipogamaglobulinemia	Nanismo intrauterino Fácies de pássaro Displasia cerebral Discreto comprometimento intelectual Anormalidades esqueléticas Anemia	Autossômica recessiva		
<b>Progeria</b>	Diminuição de CD4 IgG diminuída Linfopenia	Alopécia Baixa estatura Gordura subcutânea escassa Infecções recorrentes			
<b>Síndrome de Turner</b>	Diminuição de IgG e IgM	Baixa estatura Disgenesia ovariana Linfedema Pescoço alado Tórax largo Infecções recorrentes Doenças autoimunes Malignizações	Cariótipo XO		

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. ADERSON DC, Springer TA. 1987 *Annu Rev Med* 38:175;
2. AGGET PJ, Harries JT, Soothill JF. 1979 *J Pediatr* 94:391;
3. AMMANN AJ. Antibody (Bcell) Immunodeficiency Dividers. in Stites PD, Ter AI, Parslow GT. *Basic and Clinical Immunologi*. 8 edição. Prentice Hall International Inc. 1994:266;
4. AMMANN AJ. T Cell Immunodeficiency Dividers. in Stites PD, Ter AI, Parslow GT. *Basic and Clinical Immunologi*. 8 edição. Prentice Hall International Inc. 1994:279;
5. ANDERSON DC. 1989 *Am J Pediatr Hematol Oncol* 11:24;
6. ARNAOUT MA in Horton M *Biochemistry of macrophage and related cell types*. New York, Plenum, 1993, pp335;
7. AYESB SK, Azar Y, Babior BM et al (1993) *Blood* 81:1424;
8. BAEHNER RL. In Behrman: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed., 1996 W. B. Saunders Company Nelson;
9. BEAUDET AL, Anderson DC, Michels VV, Arion WJ, Lange AJ. 1980 *J Pediatr* 97:906;
10. BEVILACQUA MP, Nelson RM. 1993 *J Clin Invest* 91:379;
11. BLAESE RM. 1993 *Pediatr Res* 33 Suppl: S49;
12. BORGES WG, Hensley T, Carey JC, Petrak BA, Hill HR. 1998 *J Pediatrics* 133;2:303;
13. BOXER LA, Oliver JM, Schulman JD. 1979 *N Engl J Med* 301:901;
14. BROCHSTEIN JA, Gillio AP, O'Reilly RJ. 1991 *J Pediatr* 119:907;
15. BUCKLEY RH in Behrman: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed., W.B. Saunders Company;
16. BUCKLEY RH Sampson HA. In Franklin EC ed. *Clinical Immunology Update*. N.Y. Elsevier, 1981, pp148;
17. BUCKLEY RH. Breakthroughs in the understanding and therapy of primary immunodeficiency. *Pediatr Clin North Am* 41:665, 1994;
18. BUCKLEY RH. In Behrman: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed., 1996 W. B. Saunders Company Nelson;
19. BUCKLEY RH. qual livro???
20. CASTRIGNANO SB, Carneiro-Sampaio MMS. *Imunodeficiências Humorais*. in Carneiro-Sampaio MMS, Guimach AS. *Alergia e Imunologia em Pediatria*. São Paulo, Sarvier, 1992:131;
21. COLTEN HR, Rosen FS (1992) *Annu Ver Immunol* 10:809;
22. CONSTANTOPOULOS, A. Najjar, VA. 1973 *Acta Paediat. Scand.* 62: 645;
23. CUNNINGHAM-Rundles C: Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9-22;
24. CURNUTTE JT, Boxer LA, in Nathan DJ eds *Hematology of Infancy and Childhood*, ed Philadelphia, WB Saunders, 1993 pp797;
25. DALE DC. 1993 *Blood* 81:2496;
26. DAVIS AE III (1988) *Annu Ver Immunol* 6:595;
27. DENSEN P, Weiler J, Griffis M, Hoffman LG (1987) *N Engl J Med* 316:922;
28. DERRY JMJ, Ochs HD, Francke U. 1994 *Cell* 78:653;
29. DESAI K, Huston DP, Harriman GR. 1996. *J Allergy Clin Immunol* 98:1123;
30. DI ROCCO M, Borrone C, Dallegri F, Frumento G, Patrone F. 1984 *J Inherited Metab Dis*7:151;
31. DIUKMAN R, Tanigawara S, Cowan MJ, Golbus MS. 1992 *Prenat Diagn* 12:877;
32. EISCHENFIELD LF Johnston RB Jr (1989) *Am J Dis Child* 143:595;
33. ETZIONI A, Frydman M, Pollack S. 1992 *N Engl J Med* 327:1789;
34. ETZIONI A, Shehadeh N, Brecher A, Yorman S, Pollack S. 1997 *Ann Allergy Asthma Immunol* Apr;78(4):413;
35. FARID NR. In Chandra RK, ed *Nutrition and Immunology*. NY, Alan R. Liss, 1988 pp269;

36. FERNANDES J. 1988 *Eur J Pediatr* 147:226;
37. FIGUEROA JE, Densen P (1991) *Clin Microbiol Rev* 4:359;
38. FISCHER A, Lisowka-Cropierre B, Anderson DC, Springer RA. 1988 *Immunodeficiency Rev* 1:39;
39. FISCHER A, Trung PH, Griscelli G. 1983 *Lancet* 2:473;
40. GALLIN JL, Buescher ES, Katz P. 1983 *Ann Intern Med* 99:657;
41. GARY BZ, Conley ME, Douglas SD et al (1987) *J Allergy Clin Immunol* 80:631;
42. GELFAND EW, Hayward AR. *Immunodeficiency qual livro???*;
43. HADDAD E, Le Deist F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. 1995 *Blood* 85: 3228;
44. HAMMOND WP, Chatta GS, Andrews RG, Dale DC. 1992 *Bood* 79:2536;
45. HAMMOND WP, Price TH, Souza LM, Dale DC. 1989 *N Engl J Med* 320:1306;
46. HANADA T, Ono I, Nagasawa T. 1990 *Br J Haematol* 75:135;
47. HARVILLE TO, Williams LW, Graham ML. 1994 *J Allergy Clin Immunol* 93:276;
48. HERSHFIELD MS, Chafee S, Sorensen RU. 1993 *Pediatr Res* 3 Suppl :S42;
49. HIEMSTRA PS, Langeler E, Compier B et al (1989) *J Clin Invest* 84:1957;
50. HIGGINS EA, Dennis JW 1991 *J Biol Chem* 226:6280;
51. HILL HR, Augustine NH, Alexander G, Carey JC, Ochs HD, Wedgwood RJ. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:S395;
52. HIRSCHORN R. 1990 *Immunodeficiency Rev* 2: 175;
53. HIRSCHORN R. 1993 *Pediatr Res* 3 Suppl:S35;
54. HOBBS JR, Monteil M, McCluskey DR, Eitumi M. 1992 *Eur J Pediatr* 151:806;
55. HONG R. Disorders of the T-Cell System. in Stiehm ER. ed. *Immunologic Disorders in Infants Children*. Philadelphia , Saunders, 1996 p.339;
56. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. 1991 *N Engl J Med* 324:509;
57. ISEKI M, Heiner DC. *Immunodeficiency Disorders. Pediatrics in Review* 14(6):226-236, 1993;
58. KARIM MA, Nagle DL, Kandil HH, Burger J, Moore KJ, Spritz RA. 1997 *Hum Mol Genet* 6(7):1087;
59. KASTAN MB et als 1992 *Cell* 71:587;
60. KIMATA H. 1995 *J Allergy Clin Immunol* 95:771;
61. KOENIG JL, Christensen RD, 1989 - *N Engl J Med* 312:557;
62. KOLBLE K, Reid KBM (1993) *Int Ver Immunol* 10:17;
63. LANGE RD, Jones JB. 1981 *Am J Pediatr Hematol Oncol* 3:363;
64. LEDEIST F, Blanche S, Deschamp-Latscha B 1989 *Blood* 74:512;
65. MARKETT ML. 1991 *Immunodeficiency Rev* 3:45;
66. MARX J: Tyrosine kinase defect also causes immunodeficiency. *Science* 1993;259:897;
67. MEISCHL C, Roos D. 1998 *Springer Semin Immunopathol* 19(4):417;
68. MENTZER WC Jr. In *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th ed Nathan DG, Oski FA eds, Saunders, 1993;
69. MEYN MS. 1993 *Science* 260:1327;
70. MING JE, Stiehm ER, Graham Jr JM 1996 *Am J Med Genet* 66:378.
71. MING JE, Stiehm ER, Graham Jr JM. Immunodeficiency as a Component of Recognizable Syndromes. *Am J Med Genet* 66(4):378-398, 1999;
72. MOHLER DN, Majerus PW, Garrick MD. 1970 *N Engl J Med* 283:1253;
73. MOLINA IJ, Kenney DM, Rosen FS. 1992 *J Exp Med* 176:867;
74. MOLINA IJ, Remold - O'Donnell. 1993 *L Immunol* 151:4383;
75. MORTUREUX P, Taieb A, Mallevile J. 1992 *Pediatr Dermatol* 9:57;
76. MOWAT AG, Baum J. 1971 *Br Med J* 3:617;
77. NAJJAR, VA. 1981 *Med. Biol.* 59: 134;
78. NAUSEEF WM, Cogley M, Bock S, Petrides PE. 1998 *J. Leukoc. Biol.* 63: 264-269;
79. NEWMAN KA, Schimpf SC, Wade JC. In Verhoef J, Peterson PJ, Quie PG, eds *Infections*

- in the immunocompromised Host: Pathogenesis, Prevention and Therapy. Amsterdam - North Holland Biomedical - 1980;
80. NOTARANGELO LD, Chirico G, Chiara A et al (1984) *Pediatr Res* 18:281;
  81. NOTARANGELO LD, Stoppoloni G, Ugazio AG. 1992 *Eur J Pediatr* 151:811;
  82. OCHS HD, Winkelstein J. Disorders of the B-Cell System. in Stiehm ER. ed. *Immunologic Disorders in Infants Children*. Philadelphia, Saunders, 1996 p.296;
  83. PASCUAL M, Duchosal MA, Steiger G et al (1993) *J Immunol* 151:1702;
  84. PETERSON RDA, Cooper MD, Good RA. 1966 *Am J Med* 41:342;
  85. Primary Immunodeficiency Diseases - Report of a WHO Scientific Group. 1995 *Clin Exp Immunol* 99 Suppl1 Jan;
  86. RAPPEPORT JM, Newburger PE, Parkman R. 1982 *J Pediatr* 51:230;
  87. Report of a WHO Scientific Group. Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Exp Immunol* 99-Suppl1:1-24, 1995;
  88. RICHARD Hong. In Stiehm ER,ed. *Immunologic disorders in infants and children*, 1996 WB Saunders eds;
  89. ROOS D, Weening RS, Loos JA. 1979 *Blood* 53:851;
  90. ROSENSTEIN Y, Park JK, Hahn WC, Burakoff SJ. 1992 *Nature* 354:233;
  91. SANTIESTEBAN I, Sorensen RU, Stiehm ER, Hershfield MS 1993 *J Clin Invest* 92:2291;
  92. SCHAFFER FM, PalermosJ, Zhu ZB, et al: Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share complex polymorphisms of major histocompatibility complex class III genes. *Proc Natl Acad Sci* 86:8015, 1989;
  93. SERLENGA E, Garofalo AR, Antonaci S. 1993 *Cytobios* 74:189;
  94. STORK LC. 1986 *Ped Res* 20:783;
  95. SULLIVAN KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA 1994 *J Pediatr* 125:876;
  96. TEDESCO F, Nurnberg W, Perissuti S (1993) *Int Ver Immunol* 10:51;
  97. VAN SCOY RE, Hill HR, Ritts RE JR, Quie PG. 1975 *Ann Intern Med* 82:76;
  98. VASCONCELOS DM, Spalter SH, Duarte AJS. *Imunodeficiências Primárias Celulares e Combinadas*. in Carneiro-Sampaio MMS, Guimach AS. *Alergia e Imunologia em Pediatria*. São Paulo, Sarvier, 1992:141;
  99. WANG RH, Phillips G Jr, Medof ME et al (1993) *J Clin Invest* 92:1326;
  100. WEBB MC, Andrews PA, Cameron JS 1993 *Transplantation* 56:747;
  101. WEETMAN RM, Boxer LA, 1980. *Ped Clin North Am* 27:361;
  102. WELCH TR, McAdams AJ, Beischel LS (1995) *Arthritis and Rheumatism* 38:9;
  103. WURZNER R, Orren A, Lachmann PJ (1992) *Immunodefec Ver* 3:123;
  104. YONEMURA S, Sato N, Tsukita S. 1993 *J Cell Biol* 120:437.