

Imunodeficiências Primárias: Revisão da Experiência Clínica de 15 Anos

LUIZ FERNANDO JOBIM
 MARIA CLARA CORREA
 MARISA CHESKY
 RODRIGO JOBIM

SINOPSE

A experiência clínica com imunodeficiências primárias acontece ao longo de muitos anos, devido à raridade das entidades patológicas. Os pacientes apresentam, na maioria, infecções de repetição motivadas por defeitos ora no âmbito da imunidade humoral, da imunidade celular, do sistema de fagocitose ora do sistema do complemento sérico. Os métodos de avaliação destes doentes são diversos e evoluíram nos últimos anos. Nossos pacientes foram avaliados de acordo com o quadro clínico e os testes imunológicos disponíveis na época. Observamos 87 imunodeficientes, com a seguinte ordem de frequência: deficiência seletiva de IgA, hipogamaglobulinemia transitória da infância, imunodeficiência comum variável, candidíase mucocutânea crônica, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia com telangiectasias, imunodeficiência com hiper-IgM, agamaglobulinemia ligada ao sexo, síndrome de Di George. Este trabalho focalizará especialmente as deficiências linfocitárias.

UNITERMOS: Hipogamaglobulinemia, Agamaglobulinemia, Deficiências imunológicas humorais, Deficiências imunológicas celulares.

INTRODUÇÃO

A experiência do diagnóstico, avaliação e tratamento de imunodeficiências primárias é fundamental para identificarmos estes pacientes dentre os inúmeros que padecem de infecções recorrentes por distúrbios secundários da imunidade, ou mesmo por infec-

Trabalho realizado na Unidade de Imunologia do HCPA.

Recebido em: 06/06/88

Para modificação do autor em: 09/09/88

Recebido da última modificação em: 31/07/89

Aceito para publicação em: 04/09/89

ABSTRACT

Primary Immunodeficiencies: Review of 15 Years Clinical Experience

The clinic experience with Primary Immunodeficiencies happens over years due its rarity. Most of the patients shows repeated infections related with the humoral immunity, celular immunity, phagocitosis system or complement system. The evaluation methods of this patients are various and have been increased in the last years. Our patients were evaluated depending on the clinical demonstration of the pathology and the immunological tests available at once. We attended 87 immunodeficiently patients with his frequency order: Seletive IgA Defience, Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy, Variable Immunodeficiency, Muco-cutaneous Chronic Candidiasis, Wiskott-Aldrich Syndrome, Immunodeficiency with ataxias-telangiectasia, Immunodeficiency with hyper-IgM, X-linked agammaglobulinemia, DiGeorge's Syndrome.

UNITERMS: Hypogamaglobulinemia, Agammaglobulinemia, Humoral immunologic deficiencias, Celular immunological deficiencias

ções que acontecem em indivíduos absolutamente saudáveis.

O número de entidades existentes na classificação das imunodeficiências primárias (Figura 1) já demonstra a dificuldade que pode ser encontrada¹. Além disso, a diversidade dos testes imunológicos e das diferentes infecções que ocorrem nos pacientes já indica que são pacientes para vários especialistas, coordenados pelo imunologista clínico.

Como atualmente a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida tem tomado espaço científico, pela importância e seriedade que possui, aproveitamos o momento de apresentar nossa experiência com as imunodeficiências primárias, geralmente de diagnós-

tico mais difícil que a primeira e de importância clínica evidente na formação do clínico e do pediatra. O tratamento de substituição é muitas vezes possível

com o uso de plasma, gamaglobulina, transplante de medula óssea e transplante de timo fetal.

DOENÇA	DEFICIÊNCIA FUNCIONAL
Agamaglobulinemia ligada ao sexo	Anticorpos
Hipogamaglobulinemia comum variável	Anticorpos
Deficiência seletiva de IgA	Anticorpos IgA
Deficiência do componente secretor	IgA secretora
Imunodeficiência com hiper-IgM	Anticorpos IgG e IgA
Hipogamaglobulinemia transitória da infância	Nenhuma. Diminuição de imunoglobulinas, mas anticorpos presentes
Deficiência de anticorpos com imunoglobulinas em concentração quase normal	Anticorpos
Doença linfoproliferativa ligada ao sexo	Deficiência de anticorpos após infecção com vírus Epstein-Barr
Síndrome de DiGeorge	Linfócitos T e cooperação celular
Síndrome de Nezelof	Linfócitos T e cooperação celular
Síndrome da imunodeficiência severa combinada	Linfócitos T e anticorpos
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Anticorpos, Linfócitos T
Ataxia com telangiectasia	Anticorpos, Linfócitos T
Imunodeficiência com nanismo de membros curtos	Linfócitos T
Imunodeficiência com timoma	Anticorpos, Linfócitos T
Hiper-imunoglobulinemia E	Resposta imune específica, excessiva
Candidíase mucocutânea crônica	Resposta imune específica, excessiva va IgE Variável celular.

Figura 1 — Classificação das Imunodeficiências Primárias

AVALIAÇÃO CLINICOLABORATORIAL DAS IMUNODEFICIÊNCIAS

O primeiro paciente com imunodeficiência primária foi descrito por Bruton em 1952. Era um menino com infecções de repetição, onde não se observava a zona da gamaglobulina na eletroforese². Nas últimas décadas, foram identificados quatro mecanismos imunológicos que protegem o organismo contra infecções por bactérias, vírus, fungos e protozoários. São o sistema humoral (mediado por anticorpos), o sistema celular (mediado por linfócitos T), o sistema do complemento e o fagocitário. Os primeiros podem agir independentemente ou interligados entre si; sendo assim, podemos ter imunodeficiências somente de um sistema como combinadas^{3, 4}.

As características clínicas das deficiências humorais são infecções recorrentes com agentes bacterianos, principalmente os encapsulados e extracelulares, como pneumococo, estreptococo e hemofilus. Os fungos, vírus e protozoários não costumam causar maiores problemas. A infecção dos seios da face costuma acontecer, tornando-se crônica nos casos mais graves e freqüentemente levando às pneumonias de repetição e às bronquiectasias. Os pacientes costumam ter má absorção intestinal, devido à ausência de IgA nas mucosas, assim como não alcançam estatura normal⁵. Alguns não apresentam amígdalas, tecido linfóide no nasofaringe e folículos linfóides nos linfonodos. A deficiência de anticorpos pode ser em todas as classes de imunoglobulinas, em somente uma, ou na qualidade inferior dos anticorpos produzidos. Como regra geral, os pacientes chegam à idade adulta com terapêutica substitutiva (plasma ou gama-

globulina) e uso de antibióticos sempre que existirem sinais de infecção de maior gravidade^{6, 7, 8}. Os óbitos acontecem por infecções incontroláveis, doenças por auto-imunidade e neoplasias. Devemos considerar que estes pacientes não sobreviviam, no passado, por não existirem antibióticos e que atualmente chegam muitas vezes à idade adulta, reproduzindo-se e passando a seus descendentes genes imunodeficientes.

As deficiências da imunidade celular são mais severas, na maioria das vezes incompatíveis com a vida. Infecções recorrentes com agentes infecciosos oportunistas com fungos, vírus e Pneumocystis carinii são comuns, assim como reações fatais com vacinas com vírus atenuados. A princípio, não devemos vacinar imunodeficientes sem avaliação completa de sua situação. O retardo do crescimento, a diarreia e a desnutrição acontecem freqüentemente, assim como reações de enxerto contra hospedeiro, quando usado sangue fresco ou medula óssea HLA incompatível. O sangue a ser utilizado deve ser irradiado ou estocado por vários dias, para não possuir linfócitos viáveis. Os pacientes costumam ter alergia cutânea à introdução de antígenos comuns e ao dinitroclorobenzeno, assim como sua função linfocitária estará deprimida "in vitro" e, algumas vezes, o número de linfócitos T e suas subpopulações podem estar diminuídas no sangue periférico^{9, 10}.

Os defeitos do sistema do complemento são geneticamente determinados e, quase sempre, deficiências de um dos componentes como: C2, C3, C5, C6 e C7. Os tipos de infecções que acontecem nos defeitos de C2, C3 e C5 são muito similares aos encontrados nas deficiências de anticorpos, enquanto a deficiência dos últimos componentes deste sistema

costuma permitir infecções com meningococos e gonococos. Um teste normal do complemento CH50 exclui todas as deficiências deste sistema¹¹.

As imunodeficiências mais comuns são a seletiva de IgA, com a prevalência aproximada de 1:500, a hipogamaglobulinemia transitória da infância com 1:1000, a hipogamaglobulinemia variável, com 1:70.000, a imunodeficiência severa combinada, com 1:100.000, e a hipogamaglobulinemia ligada ao sexo, com 1:200.000¹¹ (Figura 2).

IMUNODEFICIÊNCIAS	PACIENTES (Nº)
Imunodeficiência seletiva de IgA	52
Hipogamaglobulinemia transitória da infância	12
Imunodeficiência comum variável	11
Agamaglobulinemia infantil ligada ao sexo	2
Hipogamaglobulinemia com hiper-IgM	1
Síndrome de DiGeorge	3
Síndrome de Wiskott-Aldrich	2
Ataxia com telangiectasia	3
Candidíase mucocutânea crônica	87
Total	

Figura 2 — Imunodeficiências Observadas e Pacientes

A evolução da imunologia permitiu diversas possibilidades de avaliação de um paciente com suspeita de imunodeficiência. Devemos iniciar com um leucograma, que permitirá observar a existência de infecção, a presença e o número de linfócitos, assim como o de eosinófilos, que poderá estar elevado nos casos em que existir associação com alergia reagínica. A eletroforese de proteínas foi o primeiro teste que possibilitou o diagnóstico das deficiências de anticorpos; entretanto, não permite determinar deficiências de IgA e de algumas outras, simplesmente porque uma classe como IgA, IgM ou IgE não determina decréscimo significativo da gamaglobulina, o que só acontece com a deficiência de IgG ou de todas as imunoglobulinas. A determinação qualitativa e semiquantitativa que se consegue com a imuno-eletroforese ajudou nos primórdios e foi logo ultrapassada pela determinação da concentração de cada uma das imunoglobulinas, pela imunodifusão radial de Mancini. Devemos lembrar que as imunoglobulinas apresentam concentrações diferentes para cada idade¹².

Em relação aos defeitos humorais, podemos acrescentar a determinação do título de isoaglutininas sanguíneas, que tem valor por ser um anticorpo IgM contra antígenos de polissacáride. O título de anticorpo antiestreptolisina O e a determinação de anticorpos após vacinação também podem ser utilizados (Figura 3).

A imunidade celular pode ser avaliada por intermédio de testes cutâneos intradérmicos com antígenos comuns, que o indivíduo deverá ter experiência prévia e reagir após 48 horas, com induração e hiperemia local. Os antígenos mais utilizados são tuberculina, candidina, tricoftina, estreptoquinase-estreptodornase, toxoplasmína e vírus da caxumba. O teste com dinitroclorobenzeno é de grande importância, pois não necessita de experiência antigênica prévia, acon-

tecendo a imunização em 95% dos indivíduos testados com posterior reação do tipo dermatite de contato, após 14 dias da aplicação. Os testes intradérmicos têm valor reduzido em crianças que ainda não apresentaram experiência com os antígenos em questão. Os testes com dinitroclorobenzeno podem sensibilizar o médico que o aplica, assim como se deve ter o cuidado de proteger as mucosas, especialmente os olhos, pois o produto é tóxico. Testes cutâneos positivos denotam imunidade celular razoavelmente preservada^{13, 14}.

IMUNIDADE HUMORAL	IMUNIDADE CELULAR
Eletroforese de proteínas	Testes cutâneos: tuberculina, candidina,
Imuno-eletroforese	Tricoftina, estreptoquinase-dornase etc.
IgG	Dinitroclorobenzeno
IgA	Linfócitos T (CD3, CD4, CD8)
IgM	Linfócitos T - rosetas com E
IgE	Cultura de linfócitos com mitógenos (PHA)
Títulos de isoaglutininas	
Anti-estreptolisina O	
Linfócitos B - rosetas com EAC	

Figura 3 — Avaliação imunológica de deficientes primários (pode ser dirigida de acordo com o quadro clínico).

A cultura de linfócitos com mitógenos é um excelente teste para avaliar a função da imunidade celular. A fito-hemaglutinina é o mitógeno mais utilizado, assim como se pode utilizar a cultura mista de linfócitos, onde se cultivam os linfócitos do paciente com os de um normal não-relacionado ou HLA-D diferente, observando-se multiplicação linfocitária por estímulo, devido às diferenças antigênicas entre as duas populações celulares.

A avaliação do número de subpopulações de linfócitos circulantes pode ser de importância e é realizada com marcadores de eritrócitos de carneiro (E) que formam rosetas com linfócitos T humanos (55-70% dos linfócitos circulantes); com eritrócitos sensibilizados com anticorpo e complemento (EAC), que formam rosetas com linfócitos B, por existirem receptores para o complemento (C3b) na superfície destas células (15-22%). Além dos testes de rosetas, podemos utilizar anticorpos monoclonais em testes de imunofluorescência indireta, identificando linfócitos B, linfócitos T totais (anti-receptor para eritrócito de carneiro ou com anti-CD3), linfócitos T auxiliares (CD4) e linfócitos T citotóxicos/supressores (CD8).

Sob o ponto de vista bacteriológico, é interessante conhecermos quais as bactérias que ocorrem com maior freqüência no paciente em que se suspeita de imunodeficiência. Caso observarmos que o vírus (Herpes zoster ou simples, citomegalovírus) e fungos (candidíase) são muito freqüentes, pode-se supor deficiência celular.

As biópsias de linfonodos são importantes, demonstrando diminuição ou ausência de folículos linfóides (área de linfócitos B) e falta de população de linfócitos na zona paracortical (área de linfócitos T) nas

imunodeficiências humorais e celulares, respectivamente.

DEFICIÊNCIA SELETIVA DE IgA

Acompanhamos 52 pacientes com deficiência isolada de IgA, já sendo de esperar a razoável frequência desta patologia em uma clínica de alergia e imunologia. O diagnóstico laboratorial desta deficiência acontece quando se encontram níveis séricos inferiores a 5 mg/dl. Clinicamente, os pacientes apresentam infecções de mucosas, especialmente sinusites, rinites, broncopneumonias, abscessos dentários, giardíase, causando má absorção intestinal, e outras parasitoses. A causa destes distúrbios é pelo fato da IgA ser responsável pela defesa do organismo ao nível das mucosas. Nem todos os deficientes de IgA apresentam sintomas, pois podem substituir a falta desta imunoglobulina com IgM ou IgG.

Em nossa experiência, praticamente todos os deficientes de IgA apresentavam sintomas, pois devido a estes vinham à consulta. Apenas 5 pacientes foram observados sem sintomas e referidos por colegas, que descobriram por acaso esta deficiência. A sintomatologia mais freqüente deveu-se às infecções sinopulmonares em 70% dos doentes. A seguir, notou-se grande incidência de alergia respiratória (60%), achado clássico entre os pacientes, por permitir mais acesso de alérgenos aos linfócitos B da submucosa. Alterações intestinais aconteceram em metade dos pacientes, encontrando-se doença celíaca, giardíase e outras parasitoses. Ocasionalmente, observamos abscessos dentários, entretanto múltiplas cáries é fato comum nestes pacientes. Os pacientes com deficiência seletiva de IgA não devem ser tratados com gamaglobulina ou com plasma, pois podem desencadear reações alérgicas à IgA introduzida, inclusive com processos anafiláticos graves. Não existe tratamento específico para estes deficientes. Devemo-nos preocupar com as infecções, com as parasitoses intestinais, com as alergias (rinite, sinusite e asma) e com a higiene da boca. O uso de fio dental é importante, pois, caso contrário, muitos pacientes perdem seus dentes. Alguns doentes, especialmente crianças, podem necessitar antibioticoterapia prolongada no inverno, devido à sinusobronquite, o que pode melhorar com a idade. Utilizamos a vacinação com antígenos de pneumococo (Pneumovax-Merck Sharp Dome) na maioria dos pacientes, procurando desenvolver anticorpos IgG e IgM específicos, que de alguma maneira podem proteger os pacientes ao nível sérico e possivelmente ao nível das mucosas.

HIPOGAMAGLOBULINEMIA TRANSITÓRIA DA INFÂNCIA

Tivemos a oportunidade de acompanhar 12 pacientes, sendo que todos obtiveram recuperação com o passar do tempo. Esta imunodeficiência é devida a um atraso na produção das imunoglobulinas próprias

da criança. Normalmente, há um período de hipogamaglobulinemia entre o quinto e sexto mês de vida, pois a IgG materna, que passou a barreira placentária para proteger a criança nos primeiros meses, diminui na circulação, ao mesmo tempo em que se observa aumento da concentração da IgM, IgA e IgG do recém-nascido. A IgM eleva-se mais rapidamente do que a IgA; entretanto, pelo quinto mês de vida, a IgG materna cai a nível de aproximadamente 350 mg/dl, e algumas crianças normais apresentam infecções respiratórias. Um prolongamento desta situação transitória preocupa a família e o pediatra. Nossa conduta é de observação, tratando as eventuais infecções. A terapêutica com gamaglobulina não é indicada, pois pode estimular a produção de anticorpos contra alótipos de IgG, além disso poderão os anticorpos administrados passivamente bloquear a formação dos próprios anticorpos, da mesma maneira que o Rhogan suprime a formação de anticorpos anti-D em mães Rh negativas com filho Rh positivo. Esta deficiência transitória pode prolongar-se até o segundo ano de vida, mas parece ser mais rara do que se supunha.

O diagnóstico diferencial com hipogamaglobulinemia ligada ao sexo se impõe. Nesta patologia não encontramos IgM e IgA; entretanto, raros casos de hipogamaglobulinemia transitória da infância também não produzem IgM e IgA. Pode-se utilizar avaliações mais agressivas, como biópsia de linfonodo ou de intestino, onde, na doença congênita, não observaremos plasmócitos. Optamos, em nossos pacientes, por esperar mais cinco meses e observar se durante este período existe aumento dos níveis de IgA, IgM e IgG. Somente após a normalização do quadro imunológico liberamos os pacientes para as vacinações normais da infância.

IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

Diagnosticamos e acompanhamos 11 pacientes com esta patologia, que difere da agamaglobulinemia ligada ao sexo pelo fato de se apresentar clinicamente de forma mais tardia, acontecendo em ambos os sexos e com susceptibilidade menos intensa às infecções. Os pacientes apresentam infecções bacterianas de repetição, linfócitos B circulantes e níveis de imunoglobulinas totais abaixo de 300 mg/dl, com IgG inferior a 250 mg/dl.

Todos os nossos pacientes apresentaram sinusite crônica intratável, pneumonias de repetição, giardíase e má absorção intestinal, além de múltiplas cáries dentárias. O primeiro paciente identificado completou 15 anos de idade, tendo seu diagnóstico acontecido aos 5 anos. Esta criança, quando diagnosticada, tinha 100 mg/dl de IgG, zero de IgA e zero de IgM. A terapêutica de substituição foi com plasma humano, tendo sido opção devido às inconfortáveis e inúmeras aplicações de gamaglobulina que deveria realizar mensalmente de forma intramuscular. Utilizam-se aproximadamente 10-15 ml/kg de plasma de doadores selecionados em duas aplicações mensais. As imunoglobulinas inicialmente são dosadas antes do próximo plasma para observarmos se há necessidade

de aumentar a dose. O referido paciente hoje apresenta níveis de 800 mg/dl de IgG, 30 mg/dl de IgA e 40 mg/dl de IgM. Além das infecções sinopulmonares de repetição, recentemente apresentou bronquiectasia. Duas intercorrências graves aconteceram, a primeira foi o sarampo contraído pelo irmão, que foi evitado no imunodeficiente transfundindo-se plasma hiperimune de dois adultos que quatro meses antes haviam contraído sarampo. A segunda foi a transmissão de hepatite B pelo tio, que faz parte do seu grupo de doadores. Não foi detectado no banco de sangue que o doador estava incubando a hepatite. Nosso paciente não desenvolveu hepatite clínica, mas houve aumento discreto das transaminases e da fosfatase alcalina, que permaneceu após dois anos; entretanto, tornou-se portador do vírus HBsAg. Nos primeiros anos, sugerimos à família que o paciente não fosse ao colégio, realizando alfabetização na residência. O receio de infecções comunitárias, tão freqüentes nos primeiros anos colegiais, nos preocupava; entretanto, não foi possível conter a necessidade de contato com crianças normais e, após a terceira série, ingressou na escola.

A preocupação com os dentes deve ser constante, o que ilustramos com uma paciente de 15 anos que, no momento do diagnóstico, apresentava 10 cáries dentárias motivadas pela ausência de IgA na saliva e falta de boa higiene oral. Esta paciente, posteriormente, desenvolveu um linfoma no decurso do acompanhamento clínico de sete anos. Existe nos imunodeficientes uma incidência anormal de linfomas, leucemias e doenças de auto-agressão. Nossa experiência até o momento foi de linfoma, hepatite crônica ativa-cirrose.

A má absorção intestinal é companheira da maioria destes pacientes, sendo necessário tratamento para giardíase e outras parasitoses intestinais a cada seis meses. Um de nossos pacientes era médico pediatra, tendo sido obrigado a trocar de especialidade pelo contato freqüente com as infecções de seus pacientes. Este imunodeficiente apresentou uma infecção no pescoço de difícil controle; nesta hospitalização foi realizado exame parasitológico de fezes, mostrando-se a lâmina como se fosse uma cultura pura de giardíase.

A maioria dos pacientes apresentam as mais diversas infecções e intercorrências difíceis de ultrapassar. Quatro pacientes faleceram, sendo um de linfoma, um de cirrose, com rompimento de varizes esofágicas, e dois com septicemia. Os demais encontram-se controlados, todos com plasma fresco, e muitos necessitam de períodos de antibioticoterapia, especialmente durante o inverno. A investigação imunológica destes pacientes foi a dosagem das imunoglobulinas, título de isoaglutininas, linfócitos T e B (rosáceas), subpopulações CD4 (auxiliadoras) e CD8 (supressoras), testes cutâneos intradérmicos e, em alguns, cultura de linfócitos com mitógenos. As anormalidades encontradas foram sempre nas concentrações anormais das imunoglobulinas, isoaglutininas ausentes ou em títulos baixos. Somente em 3 pacientes o número de linfócitos B estava abaixo do limite normal, sendo que os testes cutâneos demonstraram imunidade celular preservada. Nos quatro pacientes em que realizamos a contagem de CD4 e CD8 observou-se normalidade

em dois, sendo que nos restantes existia a inversão CD4/CD8, demonstrando excesso de supressão na cooperação imunológica.

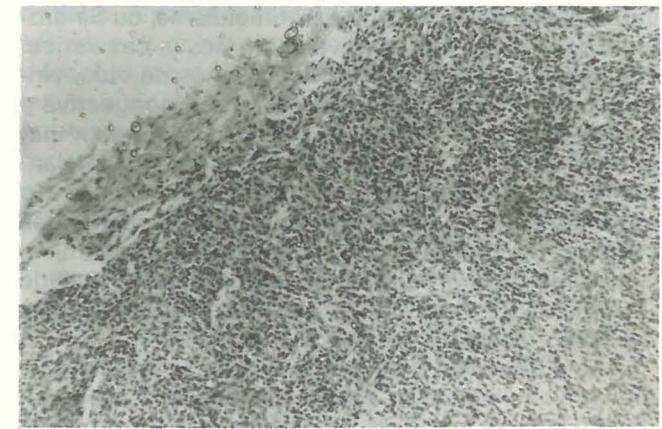
No último paciente, vacinamos seus doadores com 3 doses de vacina anti-HBsAg (Merck Sharp Dome), após a observação de serem susceptíveis à hepatite, por testes sorológicos (IgG anti-HBsAg e anti-HBc). Desta maneira, procura-se evitar a contaminação do doador e, indiretamente, do receptor.

Somente em 3 pacientes realizamos biópsia de linfonodos, observando-se ausência ou diminuição do número e tamanho dos folículos linfóides. A diminuição da imunidade celular aconteceu somente em pacientes em fase terminal.

AGAMAGLOBULINEMIA INFANTIL LIGADA AO SEXO

Dois meninos foram diagnosticados com esta patologia, ambos apresentando infecções respiratórias graves, conjuntivites, otites, septicemia, desnutrição e má absorção intestinal após os 5 meses de vida. Estas crianças encontravam-se em situação grave quando o diagnóstico foi realizado e, após o tratamento com plasma, observamos melhora acentuada do estado geral e das infecções, que praticamente eram ininterruptas. A diarreia, em uma das crianças, era crônica, inclusive com infecção com colipatogênicos, tendo melhorado somente com o plasma e a substituição do leite de vaca pelo leite humano.

A avaliação imunológica constou de dosagem de imunoglobulinas, sendo que em ambos os casos os níveis de IgG estavam abaixo de 90 mg/dl, com ausência de IgA e IgM. As subpopulações de linfócitos demonstraram, em um dos casos, linfócitos T 65%, linfócitos B 4%, linfócitos T auxiliares (CD4) 30% e T supressores 50%, relação CD4/CD8=0,6. Estes valores demonstraram acentuada diminuição de linfócitos B e inversão da razão CD4/CD8, semelhante com o que acontece na SIDA; entretanto, após, tratamento, observou-se a normalização deste último fato. O segundo paciente apresentava situação semelhante, embora sem inverção da relação CD4/CD8. Em ambos não existia vestígio de amígdalas e adenóides, sendo que em um foi possível a retirada de linfonodo para análise histopatológica (Figura 4). Estes pacientes encontram-se com 3 e 4 anos de idade, respectivamente.



HIPOGAMAGLOBULINEMIA COM HIPER-IgM

Acompanhamos uma menina de 6 anos com esta patologia, apresentando níveis elevados de IgM (540 mg/dl) e com ausência de IgG e IgA. As infecções foram muito severas, acontecendo sinusite crônica, conjuntivites, pneumonias, 2 septicemias e 1 meningite. A paciente apresentava má absorção intestinal, giardíase e ascaridíase.

Esta deficiência costuma ser ligada ao sexo, atingindo especialmente meninos. Raros casos são encontrados em meninas e, na época do diagnóstico, este era o quarto caso conhecido na literatura. As isoaglutininas sanguíneas estavam elevadas mostrando que parte da IgM era dirigida contra antígenos de grupo sanguíneo (anti-A=1:252, anti-B=1:32). A avaliação da imunidade celular foi realizada com testes cutâneos, sendo todos negativos. As contagens de populações de linfócitos T e B mostraram-se normais. A eletroforese de proteínas era praticamente normal, devido à concentração exagerada de IgM.

A etiopatogenia desta entidade não está esclarecida; entretanto, existem suposições de que o defeito ocorra após a formação de células produtoras de IgM. Estas são as primeiras imunoglobulinas que surgem ao nível de linfócitos B e, nesta doença, não haveria a seqüência normal de surgimento de outras imunoglobulinas.

A gravidade do caso que acompanhamos deixamos com certeza de que a IgM produzida em grande quantidade não tinha valor algum como anticorpo específico para as infecções observadas. Alguns pacientes apresentam somente IgM de baixo peso molecular, o que não foi possível analisar neste caso.

O tratamento foi muito difícil, pois teve que ser realizado com gamaglobulina intramuscular, sendo o volume utilizado grande e desconfortável para a criança. Plasma fresco foi tentado, mas a reação anafilatóide e pirogênica aconteceu nas duas primeiras ocasiões. Conseguiu-se atingir o nível de 300 mg/dl de IgG, mas as infecções continuaram, vindo a menina a falecer após dois anos de diagnóstico.

SÍNDROME DE DIGEORGE

Somente um caso de aplasia congênita do timo, imunodeficiência com hipoparatiroidismo, ou Síndrome de DiGeorge, foi observada em nossa casuística. O paciente não resistiu ao primeiro mês de vida, vindo a falecer com insuficiência cardíaca congestiva e infecção bacteriana. O quadro clínico que o acompanhou foi de fácies anormal, com micrognatia e implantação baixa das orelhas, além de tetania, após o nascimento, por hipocalcemia e anomalia dos grandes vasos. O Rx de tórax não mostrava a imagem típica, e o número de linfócitos circulantes era abaixo de 900/microlitro. Pouco foi possível fazer em termos de avaliação, devido à gravidade do caso.

Esta doença é uma anormalidade no desenvolvimento da terceira e quarta bolsa faríngeas, observando-se a aplasia ou hipoplasia do timo e das

paratireóides, acompanhada de defeitos dos grandes vasos, atresia de esôfago, úvula bífida, doença cardíaca congênita (defeitos septais). A imunidade celular é francamente deficiente, com ausência de linfócitos T circulantes e infecções com agentes oportunistas (vírus, fungos, Pneumocystis carinii).

Esta síndrome acontece em ambos os sexos e o grau de hipoplasia variável é mais freqüente que a aplasia total do timo. Algumas crianças com esta forma parcial de doença sobrevivem com poucos problemas infecciosos e evidências de imunidade celular, entretanto os pacientes mais afetados só são efetivamente tratados com transplante de timo fetal; caso contrário, é uma patologia grave; diria que incompatível com a vida comunitária e talvez só compatível dentro de quartos com fluxo laminar, comida esterilizada, etc.

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Três pacientes foram diagnosticados com esta patologia caracterizada por eczema, trombocitopenia e infecções de repetição por defeitos na produção de anticorpos contra antígenos de polissacáride. Dois dos pacientes eram irmãos, embora tivéssemos alertado a família de que se tratava de uma síndrome recessiva ligada ao sexo; sendo assim, somente os meninos seriam atingidos. Os três pacientes faleceram após 2 e 5 anos do diagnóstico.

Todos os pacientes apresentavam a tríade, iniciando pelo eczema do tipo atópico, trombocitopenia gradual, que se acentuou com a idade, e infecções bacterianas especialmente por pneumococos e outras bactérias com cápsula de polissacáride. Um dos pacientes apresentava diarreia, muitas vezes com sangramento. As plaquetas chegaram a níveis muito baixos, necessitando transfusões com concentrados de plaquetas, quando aconteciam sangramento freqüentes, especialmente epistaxes. As isoaglutininas, nos três casos, estavam ausentes, pois os antígenos de grupos sanguíneos são polissacárides. As imunoglobulinas apresentaram-se em níveis variáveis, havendo diminuição da IgM em dois pacientes. As respostas aos testes cutâneos foram negativas, entretanto, nesta faixa etária, assim costuma acontecer. A biópsia de linfonodos foi realizada em um dos pacientes, observando-se diminuição da população linfocitária em área paracortical, sendo a área folicular pouco desenvolvida. Neste mesmo paciente utilizamos fator de transferência preparado a partir de linfócitos de doadores relacionados, sem observarmos melhora do quadro clínico. Esta costuma ser uma imunodeficiência combinada com distúrbios da imunidade celular e humoral, onde o transplante de medula óssea HLA idêntica é a única possibilidade de cura.

ATAXIA COM TELANGIECTASIA

Os portadores desta imunodeficiência, herdada de maneira recessiva e autossômica, iniciam a sintomatologia de disfunção da imunidade celular e humoral após

dois anos de idade. A síndrome completa consiste de ataxia, telangiectasias e infecções recorrentes sino-pulmonares. A deficiência de IgA acontece em 40% dos pacientes, encontrando-se em alguns casos linfopenia, devido aos linfócitos T diminuídos. A função celular T é deficiente, observada tanto por testes cutâneos de hipersensibilidade retardada como por cultura de linfócitos com mitógenos.

Tivemos oportunidade de acompanhar somente duas crianças de 12 e 14 anos, onde o quadro neurológico já estava bem desenvolvido, impossibilitando as pacientes de deambular. A ataxia cerebelar começou nos primeiros quatro anos de vida, assim como telangiectasias da conjuntiva bulbar, nas orelhas e nariz. As telangiectasias favorecem o diagnóstico, pois somente o quadro neurológico e a falta de infecções dificulta a orientação clínica no início da doença.

Ambos os pacientes não apresentavam IgA, e as infecções sugeriam que este defeito era mais importante que o defeito da imunidade celular, embora os testes cutâneos fossem negativos. As pacientes descontinuaram o acompanhamento imunológico.

Atualmente, sabemos que a alfa-feto-proteína está elevada em todos os pacientes, o que favorece o diagnóstico após o primeiro ano de idade. Podem existir distúrbios na função hepática, auto-anticorpos circulantes, diabete insulinoresistente e anticorpos citotóxicos contra células do cérebro e timo.

CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA CRÔNICA

Esta imunodeficiência pode ser classificada entre as deficiências da imunidade celular, como nas imunodeficiências combinadas parciais. Tivemos a oportunidade de colaborar no diagnóstico de três pacientes, antes da era do cetoconazol.

As pacientes eram meninas entre 9 e 10 anos e apresentavam grave infecção com *Cândida albicans* ao nível da mucosa da boca, pele e unhas. A primeira paciente observada encontrava-se em piores condições, existindo contaminação da *cândida* pelo esôfago, anemia perniciosa, desnutrição e grave distúrbio emocional. O quadro clínico exuberante possibilitou o diagnóstico, associado a um teste cutâneo negativo com *cândida*.

A candidíase mucocutânea crônica pode estar ou não associada a endocrinopatias e afeta ambos os sexos. A ocorrência familiar sugere a herança recessiva autossômica, existindo um defeito seletivo na imunidade celular favorecendo a susceptibilidade à *cândida*. A associação desta deficiência com as endocrinopatias, como hipoparatiroidismo e doença de Addison, ainda não tem explicação convincente. O tratamento com fator de transferência foi utilizado nas duas pacientes de nossa casuística, sem observarmos melhora clínica. Hoje o cetoconazol é a medicação mais efetiva.

CONCLUSÃO

Observamos 52 pacientes com deficiência seletiva de IgA, 12 hipogamaglobulinemias transitórias da

infância, 11 imunodeficiências comuns variáveis, 2 agamaglobulinemias ligadas ao sexo, 1 hipogamaglobulinemia com hiper-IgM, 1 síndrome de DiGeorge, 3 síndromes de Wiskott-Aldrich, 2 ataxias com telangiectasia e 3 candidíases mucocutâneas crônicas (Tabela 2).

Foram 87 pacientes, na maioria crianças, portadoras de doenças crônicas, onde a infecção sempre é o ponto principal. Antibioticoterapia a curto ou longo prazo, plasma gamaglobulina e fator de transferência foram utilizados quando necessário. Os tratamentos foram diversos, de acordo com a condição da deficiência e o microorganismo observado; entretanto, o aspecto emocional do paciente, da família e do médico parece-nos muito importante analisar. Na maioria dos pacientes com infecções graves, mas que não evoluíram rapidamente para a morte, as famílias se comportaram de maneira semelhante. As mães sempre tomaram a iniciativa do contato com os médicos e mostraram-se extremamente agressivas nos primeiros anos, provavelmente pela impotência da Medicina em resolver estes problemas imunológicos e também por se sentirem associadas a esta impotência, o que leva a uma insegurança permanente. A figura do pai nos parece, quase sempre, mais distante do problema, lembrando um que dizia que "seu filho não tinha nenhum defeito e tudo era invenção dos médicos". Este pai virou alcoólatra e separou-se da família. As mães, aos poucos se aproximam dos médicos e passam a conviver melhor com a doença, tornando-se menos agressivas. Recordamos uma que, após o início, com péssimo relacionamento, hoje é aliada e amiga sofrida. Quando seu filho completou 15 anos, telefonou-nos cumprimentando pela data, pois também estávamos completando 13 anos de acompanhamento clínico.

O carinho que o médico desenvolve pelos imunodeficientes primários é diferente. A atenção é maior, e passam a participar da vida do médico, pois qualquer descuido pode ser fatal. As crianças deficientes costumam fazer bom relacionamento com os profissionais, admirando-os e colaborando de forma impressionante. Os adultos se comportam como qualquer deficiente crônico, muitas vezes descuidando-se de sua própria saúde. Tivemos oportunidade de atender imunodeficientes que passaram anos com infecções graves sem que o diagnóstico imunológico tivesse sido feito. A satisfação de saberem o motivo pelo qual sofrem e de como alterar a freqüência elevada destas infecções, com uso de plasma ou similar, não impede que esqueçam de respeitar as normas estabelecidas e, muitas vezes, descontinuam o comparecimento ao consultório, voltando muitas vezes com infecções graves. É comum o médico ter que procurar o doente, lembrando um caso em que a paciente, adulta e de ótimo nível social, estava com 41 kg quando solicitada a comparecer. Tratada a giardíase e melhorando a má absorção intestinal, aumentou 18 kg em 7 meses.

As imunodeficiências observadas são as mais importantes encontradas na literatura, entretanto não foram observados alguns casos raros, como a imunodeficiência severa combinada, deficiências seletiva de

subclasses de IgG, imunodeficiências com diminuição de adenosina deaminase (ADA), deficiência de anticorpos com níveis normais de imunoglobulinas, imunodeficiência com nanismo de membros curtos, imunodeficiência com timoma.

Era de se esperar a freqüência elevada de deficiência seletiva de IgA, deficiência transitória da infância e hipogamaglobulinemia comum variável, por serem as patologias mais observadas no âmbito das imunodeficiências. Em relação à primeira, não relatamos os inúmeros casos de pacientes com infecções respiratórias de repetição, geralmente crianças, com níveis abaixo de dois desvios-padrão de IgA (mas acima de 5 mg/dl). Trata-se de casos de deficiência parcial de IgA, muitos com recuperação a médio prazo. Não observamos, em nossa casuística, situações de associação desta deficiência com o uso de anticonvulsivantes (fenitoína). Existem casos desta associação em que a retirada da droga nem sempre traz o retorno à normalidade. Não observamos nenhum caso de neoplasias como sarcomas de células reticulares, carcinoma de células escamosas do esôfago e pulmão, nem timomas, nos pacientes avaliados. Nenhum caso foi encontrado de doenças por auto-imunidade, descritas na literatura em eventuais associações com a deficiência seletiva de IgA.

As imunodeficiências relatadas tiveram seu diagnóstico confirmado pelos achados imunológicos e devemos esclarecer que em diversas destas patologias o diagnóstico é eminentemente clínico, e muitas vezes o diferencial é difícil. Devemos lembrar da acrodermatite enteropática, devido à má absorção de zinco pelo intestino. Esta é uma doença que pode ser confundida com a candidíase mucocutânea crônica. Atendemos três casos desta rara deficiência de zinco, sendo que os pacientes se apresentavam com candidíase generalizada. O primeiro apresentava candidíase cutânea e mucosa, meningite por cândida e diarreia. O envolvimento cutâneo era generalizado. Realizamos o teste cutâneo com candidina, sendo negativo. O diagnóstico de acrodermatite enteropática foi confir-

mado pela dosagem de zinco plasmático, e o tratamento com xarope de sulfato de zinco determinou excelentes resultados. Posteriormente, os outros dois casos foram mais facilmente diagnosticados, deixando a experiência de que esta rara entidade pode assemelhar-se à candidíase mucocutânea crônica, pois a falta de zinco permite a infecção da pele com estes fungos, sem existir defeito imunológico específico.

O atendimento destes pacientes não difere dos observados na literatura, com exceção de que não encaminhamos nenhum paciente para transplante de medula óssea, especialmente os portadores de defeitos mais sérios, que poderiam ser beneficiados com este procedimento. A razão é que não dispúnhamos de doadores HLA idênticos, entre os familiares dos que seriam candidatos, como os com síndrome de Wiskott-Aldrich.

Um número elevado de imunodeficientes primários deve passar despercebido do sistema de saúde, especialmente confundidos com desnutridos, pois muitas vezes chegam à desnutrição após infecções repetidas. É necessário estarmos atentos para identificar estes pacientes entre os inúmeros casos de imunodeficiências secundárias e mesmo entre pacientes com infecções de repetição sem causa imunológica.

Na terapêutica dos imunodeficientes primários, não devemos pecar por excesso e, neste ponto, esclarecer que o uso abusivo de gamaglobulina é ineficaz, dispendioso e demonstra falta de conhecimento científico de quem assim pratica. Esta medicação está à disposição para a profilaxia da hepatite A, do sarampo, e para tratamento de imunodeficientes. Não devemos utilizar esta terapêutica em outras entidades, mesmo em imunodeficientes, sem conhecer qual a imunodeficiência em questão, pois poderemos estar prejudicando o diagnóstico, se o medicamento for dado antes da avaliação das imunoglobulinas ou mesmo causando um choque anafilático nos portadores de deficiência isolada de IgA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases. In: Wyngaarden JB et Smith LH. Cecil textbook of medicine, 17a ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1985; Vol. 2, 1855-1861.
- Bruton OC. The discovery of agammaglobulinemia. In: Immunological deficiency in man. New York, The National Foundation-March of Dimes, 1985; 4 (1): 2-6.
- Ammann AJ. Immunodeficiency diseases. In: Stites D. et alii. Basic and clinical immunology, Califórnia, Lange Medical Publications, 1987; 317-55.
- Jobim LF. Deficiências imunológicas. Sinopse, 1977; 2 (3): 7-2.
- Ammann AJ, Hong R. Disorders of IgA system. In: Stiehn ER et Funginiti VA. Immunological disorders of infants and children. Toronto. WB Saunders Company, 1980; 14: 260-73.
- Stiehn ER. Immunodeficiency disorders; - general considerations. In: Stiehn ER et Funginiti VA. Immunological disorders of infants and children. Toronto. WB Saunders Company, 1980; 11: 183-218.
- Naspitz C. Deficiências imunológicas. In: Jobim LF et alii. Imunologia clínica, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980; 243-51.
- Fasth A. Primary immunodeficiency disorders. In: Sweden cases among children 1974-1979, J Clin Immunology, 1982; 2 (2): 86-92.
- Grumach AS et Carneiro-Sampaio MMS. Imunodeficiências primárias: dez anos de experiência do Instituto da Criança. Revista Brasileira de Alergia e Imunologia, 1987; 10 (4): 126-30.
- Jobim LF. Deficiências imunológicas. In: Rev Med ATM, 1976; 11: 331-51.
- Kemp AS. Infections and immunodeficiency. In: Wells JV et Nelson DS, Clinical immunology ilustrated, Sydney, Willians and Wilkins, 1986; 4: 63-87.
- Leser PG. Diagnóstico laboratorial das imunodeficiências. Revista Brasileira de Alergia e Imunologia, 1987; 10 (4): 131-34.
- Jobim LF. Métodos de laboratório. Interpretação clínica da detecção de anticorpos. In: Jobim LF et alii. Imunologia clínica, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980; 291-301.
- Jobim LF. Deficiências imunológicas. Revista da AMRIGS, 1972; 16 (1): 43-9.