

Susceptibilidade a infecções: imaturidade imunológica ou imunodeficiência?

Susceptibility to infections: immunological immaturity or immunodeficiency?

Antonio Condino-Neto

Condino-Neto A. Susceptibilidade a infecções: imaturidade imunológica ou imunodeficiência?/*Susceptibility to infections: immunological immaturity or immunodeficiency?* Rev Med (São Paulo). 2014 abr.-jun.;93(2):78-82.

RESUMO: As infecções são uma das principais áreas da medicina. Apesar da evolução tecnológica, a população humana ainda continua apresentando infecções e muitas vezes em situação de grande risco. O sistema imunológico joga um papel fundamental para o controle e erradicação das infecções. A seguir apresentamos considerações sobre o tema, enfocando o desenvolvimento imunológico humano e a ocorrência de imunodeficiências congênitas.

DESCRITORES: Imunidade; Sistema imunológico/fisiopatologia; Infecção; Alergia e imunologia.

ABSTRACT: Infections are still a major issue in medical practice. Despite the technology development, the human population still suffers from infections and frequently on a major risk clinical situation. The immune system plays a major role on the control and elimination of infections. We will present next considerations about the development of the immune system in humans and the occurrence of clinical infections.

KEYWORDS: Immunity; Immune system/physiology; Infection; Allergy and immunology.

Professor Titular. Centro de Imunologia Humana. Departamento de Imunologia – Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo - ICB-USP.

Endereço para correspondência: Avenida Prof. Lineu Prestes, 1730. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05508-000. E-mail: condino@icb.usp.br / antoniocondino@mail.com.

O sistema imunológico é constituído por uma complexa e ampla rede de órgãos, células e moléculas, fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo humano. Cabe ao sistema imunológico principalmente nos defender contra infecções, neutralizar toxinas, eliminar células cancerosas e reparar tecidos, utilizando de mecanismos pró- e anti-inflamatórios, “dosando” a intensidade e o tempo de duração da resposta imunológica/inflamatória. O excesso da resposta imunológica/inflamatória leva ao dano tecidual por meio de reações de hipersensibilidade classificadas em quatro tipos bem definidos, conforme proposto por Gell e Coombs¹ reações hipersensibilidade imediata mediada pela IgE; citotoxicidade mediada por anticorpos, geralmente IgG e IgM; reações mediadas por imunocomplexos, geralmente envolvendo IgG e IgM; e reações de hipersensibilidade tardia mediada por células. Neste conjunto de reações de hipersensibilidade, encontramos as doenças alérgicas, doenças autoimunes e as respostas a infecções e ao câncer. Na falta de resposta imunológica encontramos as imunodeficiências, que cursam com maior susceptibilidade a infecções, câncer, autoimunidade e desregulação da resposta imunológica².

As imunodeficiências podem ser congênitas ou primárias, portanto geneticamente determinadas, constituindo um conjunto de mais de 200 doenças monogênicas que afetam o sistema imunológico e levam a maior susceptibilidade a infecções. Imunodeficiências também podem ser secundárias ao uso de medicações imunossupressoras, exposição à radiação e substâncias mielotóxicas contaminantes do meio ambiente, assim como consequência de doenças crônicas que afetam o sistema imunológico como a diabete, câncer ou infecções crônicas como a do HIV.

Além disso, devemos considerar a imaturidade imunológica de crianças pequenas, durante seus primeiros anos de vida. Durante a gestação, particularmente durante o terceiro trimestre, a mãe passa pela placenta, grande quantidade de IgG, representando todo seu repertório imunológico, consequência da exposição ambiental a toda sorte de antígenos, agentes infecciosos e vacinas. Ao nascer, a criança pouco produz anticorpos, sendo esta função resgatada com mais vigor por volta dos 6 meses de idade, ocorrendo sua maturação durante a infância e adolescência. Uma criança vai produzir IgA e IgG2 plenamente na adolescência. Soma-se a isto, o abundante número de linfócitos T circulantes, predominantemente naive, ainda sem função definida, cujas funções vão se consolidar após enfrentar a exposição a antígenos ambientais. Os neutrófilos completam seu desenvolvimento durante o primeiro

ano de vida, assim como o sistema complemento. Em resumo, os componentes da imunidade inata completam seu desenvolvimento já no primeiro ano de vida, os linfócitos T atingem grau de maturação significativo no segundo ano de vida e a produção das várias classes de anticorpos atinge sua maturidade plena mais tardiamente na idade escolar e adolescência. Isto explica o porquê as crianças apresentam maior susceptibilidade a infecções, a necessidade de repetição de vacinas (considerar também a interferência de anticorpos maternos) e porque o ambiente de creche e escolinhas é tão agressivo para as crianças pequenas, colocando sua saúde em risco. Mais do que isto, esta etapa crucial do desenvolvimento do sistema imunológico da criança estressa a grande importância da amamentação, do leite materno, alimento rico, perfeito, completo e fonte de grande quantidade de anticorpos e células do sistema imunológico, que definitivamente protegem a criança de infecções graves.

Contudo, devemos estabelecer critérios clínicos que remetem à necessidade de investigar a ocorrência de imunodeficiências em nossas crianças. Sem dúvida é normal que as crianças apresentem maior susceptibilidade a infecções, mas existe um limite para considerar isto normal. A Fundação Jeffrey Modell para imunodeficiências primárias³ estabeleceu sinais de alerta para a investigação de imunodeficiências, os quais foram adaptados para a realidade brasileira pelo Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID)⁴ e pelo Centro Jeffrey Modell de São Paulo que abrange o Centro de Imunologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da USP e a Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia Pediátrica da UNIFESP.

Quadro 1. Os sinais de alerta para crianças

Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária na CRIANÇA adaptados para o nosso meio são:

1. Duas ou mais Pneumonias no último ano
2. Quatro ou mais Otites no último ano
3. Estomatites de repetição ou Monilíase por mais de dois meses
4. Abscessos de repetição ou ectima
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia)
6. Infecções intestinais de repetição / diarreia crônica
7. Asma grave, Doença do colágeno ou Doença auto-imune
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por Micobactéria
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a Imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

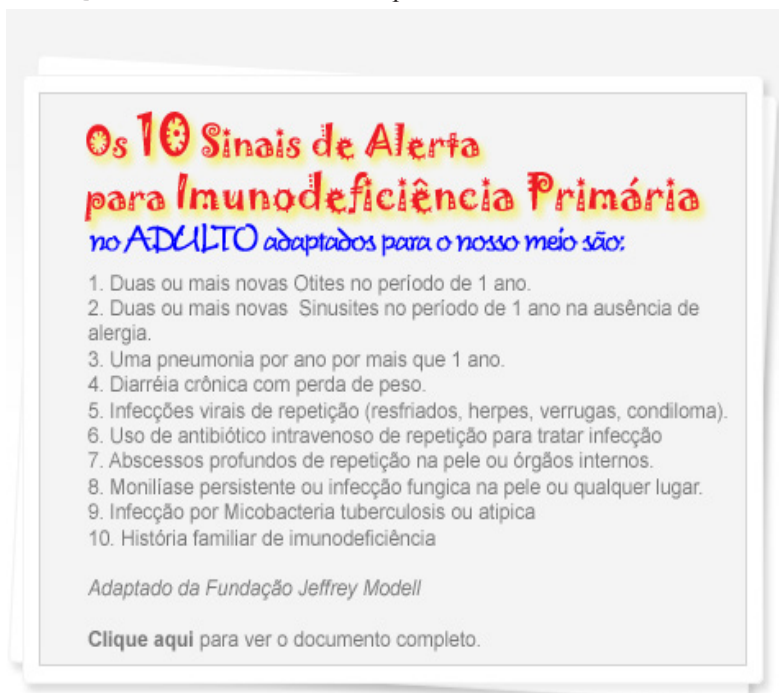
Adaptado da Fundação Jeffrey Modell e Cruz Vermelha Americana

Clique aqui para ver o documento completo.

Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária na CRIANÇA adaptados para o nosso meio são:

1. Duas ou mais pneumonias no último ano;
2. Quatro ou mais otites no último ano;
3. Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses;
4. Abscessos de repetição ou ectima;
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia);
6. Infecções intestinais de repetição/diarréia crônica;
7. Asma grave, doença do colágeno ou doença auto-imune;
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria;
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a imunodeficiência;
10. História familiar de imunodeficiência. (Fonte: adaptado BRAGID⁴).

Quadro 2. Os sinais de alerta para adultos



Os 10 sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária no ADULTO adaptados para o nosso meio são:

1. Duas ou mais novas otites no período de 1 ano;
2. Duas ou mais novas sinusites no período de 1 ano na ausência de alergia;
3. Uma pneumonia por ano por mais que 1 ano;
4. Diarréia crônica com perda de peso;
5. Infecções virais de repetição (resfriados, herpes, verrugas, condiloma);

6. Uso de antibiótico intravenoso de repetição para tratar infecção;
7. Abscessos profundos de repetição na pele ou órgãos internos;
8. Monilíase persistente ou infecção fúngica na pele ou qualquer lugar;
9. Infecção por *Micobacteria tuberculosis* ou atípica;
10. História familiar de imunodeficiência. (Fonte: adaptado BRAGID⁴).

As imunodeficiências primárias representam mais de 200 doenças monogênicas e são classificadas por critérios clínicos, laboratoriais e genético-moleculares estabelecidos pela *International Union of Immunology Societies* (IUIS)⁵ em:

- . Imunodeficiências combinadas;
- . Imunodeficiências combinadas associadas a síndromes;
- . Imunodeficiências de anticorpos;
- . Doenças da desregulação imunológica;
- . Defeitos congênitos do número e/ou função dos fagócitos;
- . Defeitos da imunidade inata;
- . Doenças autoinflamatórias;
- . Defeitos do sistema complemento;
- . Fenocópias de imunodeficiências⁶.

Sabemos que crianças e pacientes com imunodeficiências congênitas ou primárias, apresentam maior susceptibilidade a infecções. Como podemos então avaliar a resposta imunológica, visando triar/diagnosticar imunocompetência versus imunodeficiência em nossos pacientes? Desde já é importante salientar que os defeitos de anticorpos são os mais frequentes e respondem por mais da metade dos casos. Portanto, ao avaliar a resposta de anticorpos por métodos simples que apresentaremos a seguir, temos mais de 50% de chance de diagnosticar uma imunodeficiência em nosso pacientes.

As imunodeficiências primárias têm uma incidência aproximada de 1:10.000 nascidos vivos (excluídos os frequentes casos da deficiência seletiva de IgA, com incidência aproximada de 1:1.000), estatística não muito distante da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito (ambos contam com triagem neonatal), e da fibrose cística, doença largamente reconhecida em nosso meio⁷. Por sua natureza, as imunodeficiências celulares, combinadas e defeitos de células B passaram a ser triadas no período neonatal a partir do teste do pezinho, por meio de amplificação do DNA genômico excisado fisiologicamente de linfócitos T e B durante sua maturação, os chamados TRECs E

KREKS, cuja metodologia e plano piloto foi implantado em São Paulo por meio de uma parceria entre o Centro de Imunologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, a Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia Pediátrica da UNIFESP, a APAE de São Paulo e a Fundação Jeffrey Modell⁸.

Caso uma criança seja triada por meio do teste do pezinho, um paciente adulto ou pediátrico apresente os sinais de alerta que levem a suspeita de imunodeficiências, e uma vez excluídas as imunodeficiências secundárias a drogas, doenças crônicas e infectocontagiosas, recomenda-se a investigação inicial por meio de exames simples que podem ser realizados em laboratórios de baixa complexidade, cuja solicitação e interpretação iniciais devem ser feitas pelo pediatra, internista ou médico da família.

Os exames são: hemograma, dosagem de imunoglobulinas séricas, contagem de subpopulações de linfócitos T, teste do DHR, dosagem do complemento (CH50) e radiografia de tórax e cavum. Considerando a alta prevalência da infecção pelo HIV, recomenda-se sempre incluir na etapa inicial a investigação para esta doença.

O hemograma é um exame simples e de baixo custo, acessível a todos profissionais de saúde. Recorrendo a uma metáfora, o hemograma é a “fotografia do exército passando” e como tal, tropa deve ser analisada. Anormalidades simultâneas nas séries vermelha, branca e megacariocítica, associadas a quadro de infecções recorrentes graves são um indício de disfunção medular importante e sugerem o diagnóstico de disgenesia reticular. Anemia persistente pode ser sinal de uma doença crônica e distúrbio nutricional já instalados. Em relação à série megacariocítica, plaquetas pequenas e reduzida em número, estão associadas à síndrome de Wiskott-Aldrich. Em relação aos leucócitos, linfopenia e neutropenia devem ser considerados quando sua contagem é menor de 1.500 céls/mm³. Uma contagem menor que 1.000 céls./mm³ não deixa dúvidas quanto ao diagnóstico de linfopenia e neutropenia. As linfopenias estão associadas aos quadros de imunodeficiência celular ou combinada. As neutropenias constituem o distúrbio fagocitário mais frequente e no caso da suspeita de neutropenia cíclica, o hemograma deve ser repetido durante 6 semanas. O médico poderá complementar a investigação com a imunofenotipagem de linfócitos T (CD3, CD4, CD8), linfócitos B (CD19, CD20), e células NK (CD16/56), consubstanciando o diagnóstico de imunodeficiências celulares, combinadas ou defeitos de anticorpos. Por sua vez, o excesso de leucócitos circulantes com número superior a 20.000 céls./mm³ pode ser o indício de deficiência de moléculas de adesão, pois os leucócitos permanecem no sangue circulante, sendo incapazes de migrar para os tecidos. Neste último caso o paciente poderá apresentar história de retardo na queda do coto umbilical, infecções recorrentes

graves e abscessos frios.

A dosagem de imunoglobulinas séricas é um procedimento valioso e muito informativo. Inicialmente são analisados os níveis de IgA, IgM, IgG e IgE. Em relação ao método, utiliza-se a turbidimetria ou imunodifusão radial para as primeiras e ensaio imunoenzimático para a última. Este exame permite o diagnóstico de deficiência seletiva de IgA, imunodeficiência comum variável, agamaglobulinemia ligada ao X, síndrome da hiper-IgM dentre outras doenças e abrangem pelo mais de 50% dos casos de imunodeficiências primárias. O excesso de IgE está ligada à síndrome da Hiper-IgE e doenças atópicas, as quais também predispõem a infecções recorrentes. A dosagem inicial de imunoglobulinas pode ser complementada com a dosagem de subclasses de IgG, quando se suspeita de sua deficiência, além de testes funcionais como a dosagem de isohemaglutininas, e sorologia para sarampo, poliomielite, rubéola e hepatite B, quando verificamos a capacidade de resposta e memória imunológica às vacinas rotineiramente aplicadas. Além disto, a deficiência da produção de anticorpos contra polissacarídeos pode ser investigada dosando-se os níveis de anticorpos contra pneumococo, antes e após imunização específica.

A radiografia de tórax pode revelar ausência do timo, a do cavo, ausência de adenóide e a ultrassonografia abdominal a atrofia ou ausência do baço e das cadeias gânglios linfáticos.

Em relação aos defeitos fagocitários, o hemograma revela casos de neutropenia cíclica ou persistente. O teste do DHR (dihidro-rodamina) serve como teste de triagem para defeitos na atividade microbicida dos fagócitos, decorrente da falha de produção de reativos intermediários do oxigênio, entidade conhecida como doença granulomatosa crônica. Seu quadro clínico caracteriza-se por infecções recorrentes e graves de início precoce, acometendo áreas de barreira do organismo (pneumonia, linfadenite, piodermite), além de abscessos hepático e periorifíciais. Somente um laboratório mais estruturado poderá realizar este exame, o qual dentre outros, oferecemos de rotina no Centro de Imunologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da USP⁹.

Na suspeita de defeitos do sistema complemento, o ensaio hemolítico CH50 avalia a atividade da via clássica. Pode ser complementado com o ensaio hemolítico AP50 que avalia a via alternativa e a dosagem das frações C3 e C4, permitindo um diagnóstico inicial de defeitos deste sistema da imunidade inata.

A avaliação laboratorial aqui proposta permite o diagnóstico inicial de imunodeficiências em cerca de 80-90% das vezes, sem a intervenção do especialista. Ou seja, apesar da complexidade dos casos, estando o médico internista, pediatra ou da família alertado quanto a possibilidade de imunodeficiências, e que estas são mais frequentes do que se imagina, poderá este contribuir de maneira dramática para a qualidade de vida de seu

paciente e de suas famílias, evitando as sequelas, o sofrimento desnecessário e o elevado custo social¹⁰.

Uma vez diagnosticada uma IDP ou havendo forte suspeita, o pediatra deverá recorrer ao imunologista clínico, o qual deverá seguir seu paciente em paralelo, orientando o tratamento específico, imunizações e o diagnóstico definitivo e específico, o qual só poderá ser feito em laboratórios especializados.

Considerando a complexidade dos casos e a necessidade de evoluir a investigação científica sobre imunodeficiências primárias, a Sociedade Latino Americana de Imunodeficiências Primárias (LASID)¹¹ criou o Registro on line de casos, o qual pode ser acessado mensalmente.

Atualmente o registro LASID compila cerca de 5200 casos de imunodeficiências de 93 centros de 14 países, sendo a segunda base de dados sobre o tema no mundo, a qual permite conhecer melhor os pacientes brasileiros, realizar estudos clinico-epidemiológicos e planejar futuros tratamentos mais apropriados para nossa população.

Sugere-se ao leitor complementar sua leitura visitando na internet o website do Grupo Brasileiro de Imunodeficiências⁴. Além de literatura especializada, o leitor poderá gratuitamente efetuar seu cadastro e participar do list-server e foro de discussão de casos clínicos, encaminhar seu pacientes para laboratórios especializados e recorrer ao imunologista clínico de sua conveniência.

REFERÊNCIAS

- Gell PGH, Coombs RRA, editors. *Clinical aspects of immunology*. Oxford, England: Blackwell; 1963.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico*. 4a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.
- Fundação Jeffrey Modell. Que título coloco aqui que foi pesquisado?? Available from: <http://www.info4pi.org>.
- Brazilian Group for Immunodeficiency (BRAGID). Disponível em: www.bragid.org.br.
- International Union of Immunology Societies (IUIS). Available from: <http://www.iuisonline.org/>.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162. doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.
- Kanegae M, Santos AMN, Cavalcanti CM, Condino-Neto A. Triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave. *Rev Bras Alergia Imunopatol*. 2011;34:7-11. Disponível em: http://www.asbai.org.br/revistas/vol341/triagem_34_1.pdf.
- Projeto do ICB e Unifesp diagnosticará imunodeficiências em recém-nascidos. *Saúde USP online*. 29 maio 2012. Disponível em: <http://www5.usp.br/11273/projeto-de-triagem-de-icb-e-unifesp-diagnostica-ate-130-doencas-em-recem-nascidos>.
- Centro de Imunologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Disponível em: http://www.icb.usp.br/~imunoicb/?page_id=154.
- Errante PR, Condino-Neto A. primary immunodeficiency diseases in Latin America: epidemiology and perspectives. In: Cunha MLRS, organizador. *Epidemiology insights*. Croacia: Intec; 2012. p.357-68.
- Sociedad Latinoamericana de Imunodeficiencia. *Estadísticas - registro de IDPs*. Disponível em: http://imuno.unicamp.br:8080/docs/Estadísticas_LASID.pdf.

Bibliografia complementar, pela qual o leitor pode procurar além desse artigo

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162. doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.

Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7.

Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, Porras O, Bezrodnik L, Oleastro M, Sorensen RU, Condino-Neto A. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):10-22. doi: 10.1007/s10875-013-9954-6.

Grumach AS. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. São Paulo: Atheneu; 2008.

Sarinho ESC, Alves JGB. *Alergia e imunologia na criança e no adolescente*. São Paulo: Editora Medbook; 2013.