

CURSO PÓS-GRADUADO\*

# Imunologia na prática pneumológica.

## Conceitos actuais sobre defesa imunológica do pulmão

### V. Imunodeficiências Primárias

A. G. PALMA-CARLOS\*\*, M. LAURA PALMA-CARLOS\*\*\*, M. AMÉLIA SPÍNOLA SANTOS\*\*\*\*

#### 1. Considerações Gerais

As Imunodeficiências (I.D.) Primárias, como as Secundárias dependem da falência dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Estes mecanismos de defesa podem ser não específicos ou pré-imunitários e específicos incluem as barreiras cutâneo-mucosas como a pele, as secreções, as lágrimas e a saliva, a

função fagocitária dos neutrófilos e macrófagos, o sistema do complemento (C) e as citocinas. Por outro lado, os anticorpos (Ac) e os linfócitos vão constituir com os mecanismos de cooperação, uma linha de defesa específica.

Para que haja uma Resposta Imunitária (R.I.) normal, é necessário que a maturação das células implicadas na parte específica da R.I. se faça de forma normal, tanto para os linfócitos B como para os T.

Dada a complexidade metabólica destas vias de diferenciação que implicam, *switching* de classes das imunoglobulinas (Ig) nas células B, rearranjos genéricos, diversas actividades metabólicas e aparecimento de receptores para o antígeno (Ag) nas células T e B. Há muitas possibilidades de défice imunitário primário, o que condiciona uma multiplicidade de situações de I.D. a vários níveis das vias de diferenciação dos linfócitos T e B.

Consideramos I.D., uma situação resultante de diversas anomalias do Sistema Imunitário (S.I.), que

\* Curso Realizado no âmbito do X Congresso de Pneumologia (Coordenador: Prof. A. Segorbe Luis). Lisboa 13 de Novembro de 1994

\*\* Professor Catedrático de Medicina Interna e Imunologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Director do Serviço de Medicina III e da Unidade Imuno-Alergologia e Imunologia Clínica do Hospital de Santa Maria.

Director do Centro de Histo compatibilidade do Sul e Coordenador da Luso-Transplante.

\*\*\* Investigadora-Coordenadora do Centro de Hematologia e Imunologia da Universidade de Lisboa (C.H.I.U.L.).

\*\*\*\* Interna do Internato Complementar de Imuno-Alergologia do Hospital de Santa Maria.

Recebido para publicação em 96.1.10  
(enviado pelo Coordenador do Curso)

leva fundamentalmente, ao aumento da incidência de infecções, que podem ser infecções por germes banais ou infecções oportunistas, por germes que habitualmente não causam doenças.

As I.D. podem ser Primárias, que são congénitas e hereditárias e Secundárias, adquiridas de uma forma transitória ou definitiva.

As Imunodeficiências Primárias (I.D. Primárias), podem ser devidas a uma disfunção ou à ausência de várias células ou de produtos destas células. Pode haver um défice ou deficiência funcional das células estaminais da medula óssea, ou um défice ou deficiência funcional das células do sangue (linfócitos, neutrófilos e monócitos) ou um défice de produção de moléculas solúveis, quer estas estejam em relação com a linha B e Ac, quer estejam com a linha T, citocinas ou ainda um défice dos componentes do complemento (C) (1).

As I.D. Primárias vão ser sobretudo (em quase 60% dos casos) diagnosticadas, quando o são, em crianças até aos 15 anos. Este facto é importante, porque há um grande grupo desta patologia que é manuseada e deveria ser diagnosticada pelos pediatras. Outro aspecto importante, é o grande predomínio no sexo masculino, porque grande parte destas doenças está ligada ao cromossoma X (LX). Oitenta e três por cento das I.D. Primárias aparecem em indivíduos de sexo masculino. Mas nem sempre se verifica uma ligação ao sexo, o que explica que haja hereditariedade recessiva ligada ao cromossoma X, hereditariedade autossómica recessiva (AR) e hereditariedade esporádica e que haja formas (42%) que vão aparecer acima de 15 anos de idade, entre as quais algumas das mais frequentes das I.D. Primárias (2).

## 2. Patogénese

Sobre o ponto de vista patogénico, as I.D. Primárias podem ser devidas, a défices de diferenciação celular das duas linhas de manutenção das células B e T, a anomalias da imunoregulação, a défices de síntese de algumas proteínas específicas como

factores do C e ainda a défices enzimáticos. Como os progressos da imunologia nos últimos anos e com a aplicação de técnicas de biologia molecular, consegue-se já hoje definir parte dos défices metabólicos em causa nas I.D. Primárias, sabendo em grande número delas, qual é o cromossoma implicado nos défices hereditários.

Os quatro mecanismos que podem estar deficientes, são os mecanismos normais de defesa, humoral ou a produção de Ac pelas células B, a linha celular com intervenção das células T, a fagocitose e o sistema do C.

## 3. Classificação

Devido à complexidade das I.D., a Organização Mundial de Saúde (O.M.S.), constituiu um grupo de peritos que estabeleceu uma classificação internacionalmente aceite, revista todos os dois anos, sendo a última publicada em Setembro de 1992 (Quadro I).

### QUADRO I

#### Imunodeficiências Primárias – Classificação

- |   |
|---|
| 1 – Imunodeficiências combinadas  |
| 2 – Imunodeficiências predominantes de anticorpos                       |
| 3 – Imunodeficiências bem definidas                                     |
| 4 – Outras imunodeficiências primárias                                  |
| 5 – Imunodeficiências associadas com doenças congénitas ou hereditárias |
| 6 – Deficiências do complemento   |
| 7 – Défices de função fagocitária                                       |

Classificação revista pela O.M.S. em 1992

Esta classificação considera 7 formas de I.D. Primárias que são: as I.D. combinadas, as I.D. predominantemente de Ac, as I.D. bem definidas (em que o quadro clínico e imunológico é tão particular que as permite isolar), outras I.D. primárias, as I.D. associadas com doenças hereditárias ou congénitas, os défices do C e os défices da função fagocitária (3).

Não se consideram I.D. exclusivamente celulares,

o que é lógico se se pensar na cooperação celular T e B. Também não se consideram défices exclusivos de Ac, sim défices predominantes de Ac. Foram abandonadas as denominações de I.D. celulares e I.D. de Ac, exclusivas.

Outro grupo corresponde a situações bem caracterizadas pelas características clínicas e imunitárias. Outras situações, definidas pelo progresso da biolo-

gia molecular e da clonagem das populações celulares, as ligadas a doenças hereditárias e mais facilmente definidas, como I.D. do C e da função fagocitária.

**3.1. Imunodeficiências combinadas (Quadro II)**

A I.D. severa ou grave combinada, pode ter

**QUADRO II**  
Imunodeficiências combinadas

Designação	Ig sérica	Circulantes		Patogénese presumível	Hereditariedade	Factores associados
		Células B	Células T			
1. Imunodeficiência combinada severa (IDCS):						
a) Ligada - X	Diminuída	Normal ou aumentada	Muito diminuída	Defeito maturativo principalmente de cél. T	XL	
b) Autossómica recessiva	Diminuída	Muito diminuída ou normal	Muito diminuída	Defeito maturativo de cél. T e cél. B	AR	
2. Deficiência de adenosina desaminase (ADA)	Diminuída	Diminuição progressiva	Diminuição progressiva	Defeito de cél. T e B por acumulação de metabólitos tóxicos (dATP, homocisteína adenosil S) devido à deficiência de enzima	AR	Anormalidades cartilagineas
3. Deficiência de nucleótido fosforilase (PNP)	Normal ou diminuída	Normal	Diminuição progressiva	Defeito nas cél. T por acumulação de metabólitos (dGTP) devido à deficiência do enzima	AR	Anemia hemolítica autoimune e sintomas neurológicos
4. Deficiência dos antígenos do MHC da classe II	Normal ou diminuída	Normal	Normal	Defeito da regulação do gene para a transcrição das moléculas da classe II do MHC	AR	
5. Disgenésia reticular	Diminuição (materna)	Muito diminuída	Muito diminuída	Defeito de maturação de cél. mielóides, cél. T e B (defeito das <i>stem cell</i> )	AR	Granulocitopenia, trombocitopenia
6. Deficiência CD3 $\gamma$ ou CD3 $\epsilon$	Normal	Normal	Normal	Defeito maturativo das cadeias; CD3 $\gamma$ ou CD3 $\epsilon$	AR	
7. CD8 deficiência	Normal	Normal	Diminuída	Defeito maturativo de cél. T CD8 $\alpha$	AR	

formas ligadas ao sexo ou formas autossômicas recessivas. Habitualmente, acompanha-se de um défice de células circulantes, mas não de células B (variável) nas formas ligadas ao sexo mas acompanha-se de um défice de Ig circulantes. É uma situação grave em crianças pequenas e mortal a breve prazo se não se fizer transplante de células imunologicamente competentes de medula óssea.

O défice de adenosina-desaminase (ADA), deu origem a duas linhas de terapêutica muito eficazes. Esta carência enzimática leva à produção de metabólitos tóxicos para os linfócitos T, que levam à destruição destas células. Actualmente, podem-se utilizar duas vias terapêuticas, ou administrar o ADA por perfusão endovenosa, como é metabolizado muito rapidamente ligado ao polietilenoglicol, (PEG-ADA), injeções de três semanas mantêm níveis funcionantes do enzima dentro das células, ou mais modernamente, por engenharia genética, separam-se e cultivam-se células de doentes com défice de ADA, introduz-se uma transcriptase reversa de um retrovírus, o gene para a síntese de ADA e posteriormente reintroduz-se as células no indivíduo carente. Isto é um dos exemplos mais recentes e mais importantes, da terapêutica de situações imunológicas por engenharia genética.

Dentro deste grupo de ID combinadas, outro défice enzimático que é o da purina-nucleosidofosforilase (PNP). Depois, os défices das moléculas de histocompatibilidade (MHC) da classe II, a disgenesia reticular com lesão das células estaminais, os défices das cadeias  $\gamma$  ou  $\epsilon$  do complexo CD3 e finalmente o défice de CD8.

Nas formas hereditárias das ID combinadas, a imunodeficiência combinada severa está ligada ao sexo e as outras todas são autossômicas recessivas.

A I.D. severa combinada, é a mais frequente e mais importante deste grupo. Tem variantes genéticas diversas, autossômicas recessiva ou ligada ao sexo. Cursa com défice celular e das imunoglobulinas. Todas as suas formas partilham a falta de capacidade de protecção contra as infecções a vírus, fungos e parasitas. São situações mortais a breve prazo a

menos que se faça transplante de medula óssea de um indivíduo normal.

### 3.2. Imunodeficiências Predominantes de Anticorpos (Quadro III)

O segundo grupo, é o dos défices predominantes de Ac. Há diversas formas de défices predominantes de Ac, das quais uma é particularmente relevante não por ser a mais frequente, mas por ser a primeira hipogamaglobulinémia (ligada ao cromossoma X) a ser descrita. Foi descrita e caracterizada por Burton há mais ou menos 40 anos. Há uma diminuição de todas as classes ou isótipos das imunoglobulinas.

No síndrome de hiper Ig M, há aumento de Ig M com défice das classes de Ig G, Ig e Ig E. Só se encontram no sangue periférico células que exprimem Ig M e Ig D como Ig de superfície. Esta forma pode aparecer nas crianças ou mais tarde na vida adulta.

O grupo das delecções das cadeias pesadas, daí défices de Ig G e alguns de Ig A2 ou de Ig E. Os défices das subclasses são considerados mais frequentes desde que se faz o seu estudo. Dão sintomatologia variável conforme a subclasse em causa.

Os défices das cadeias leves também podem surgir associadas aos défices das cadeias pesadas de outras formas, ou isolados.

O défice selectivo de subclasse sem associação a outros défices, é a diminuição de um ou mais isótipos da Ig G com ou sem défice de Ig A.

A imunodeficiência comum variável, é uma forma importante porque é das mais frequentes, aparece em indivíduos jovens ou em adultos. Designada de "comum" porque é frequente e de "variável" porque varia de um doente para outro o défice de Ig expresso e varia no mesmo indivíduo de um momento para outro. Há assim uma expressão variável da deficiência da produção de imunoglobulina.

O défice de Ig A, é o mais frequente de todas as situações, que aparece em cerca de 1:700/800 indivíduos da população geral. É uma situação extrema-

## QUADRO III

Deficiências predominantemente de anticorpos

Designação	Ig sérica circulantes	Células B	Patogênese presumível	Hereditariedade	Fatores associados
1. Agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X	Todos os isótipos diminuídos	Muito diminuídas	Defeito intrínseco da diferenciação de células pré-B para células B	XL	
2. Deficiência da Ig com aumento de IgM (Síndrome de hiper IgM)	Aumento de Ig M e IgD aumentada ou normal, outros isótipos diminuídos	Ligação de Ig M e Ig D normal, outras ausentes	Defeito de <i>switch</i> no isótipo	Diversa; XL AR, desconhecida	Neutropenia trombocitopenia, anemia hemolítica
3. Delecção do gene da cadeira pesada de Ig	IgG <sub>1</sub> ou IgG <sub>2</sub> , IgG <sub>4</sub> ausente e em alguns casos Ig E e IgA <sub>2</sub> ausente	Normal	Delecção cromossômica em 14q32	AR	
4. Deficiência de cadeia K	Ig(k) diminuída, resposta de anti-corpos normal ou diminuída	Normal ou diminuída; ligação de Kás cél. B	Mutação no cromossoma 2p11 em alguns doentes	AR	
5. Deficiência selectiva das subclasses de Ig G (com ou sem deficiência de Ig A)	Diminuição em um ou mais isótipos de Ig G	Desconhecida	Defeito da diferenciação do isótipo	Desconhecida	
6. Imunodeficiência comum variável (IDCV)	Diminuição variável de múltiplos isótipos	Normal ou diminuída	Falência da diferenciação terminal das células B de múltiplos isótipos; diminuição do n.º de cél. B; diminuição da função <i>helper</i> ; anticorpo para as cél. B; aumento da função supressora	Diversa; AR, AD, ou desconhecida	
7. Deficiência de IgA	IgA <sub>1</sub> e IgA <sub>2</sub> diminuída	Normal	Falência da diferenciação nas cél. B Ig A'	Diversa; AR, desconhecida	Doenças autoimunes e alérgicas
8. Hipogamaglobulinemia transitória da infância	IgG e IgA diminuídas	Normal	Defeito de diferenciação; maturação retardada da função <i>helper</i> em alguns doentes	Desconhecida	Frequente em famílias com I.D.

mente frequente, que nem sempre é patológica, só quando os défices de Ig A são mais marados é que se manifesta por patologia da mucosa respiratória ou digestiva, onde a Ig A exerce uma função defensiva

muito importante. Um certo número de indivíduos, que apresentam défice de Ig A não têm expressão clínica da imunodeficiência.

Finalmente a chamada hipogamaglobulinemia

transitória da criança, é uma situação em que há défice de Ig A e Ig G, que tende a compensar com o crescimento.

Sobre o ponto de vista patogénico em algumas associam-se fenómenos autoimunes, nomeadamente lesões dos elementos figurados do sangue. O síndrome de hiper Ig M pode decorrer com neutropenia, trombocitopenia ou anemia hemolítica. Nos défices de Ig A pode haver não só situações autoimunes como também situações alérgicas. Provavelmente, a carência de Ig A das mucosas permite maior entrada de substâncias antigénicas susceptíveis de induzir resposta de Ig E. Finalmente, a imunodeficiência comum variável também se pode associar a doença autoimune.

Na avaliação das carências de imunoglobulinas, há um ponto fundamental muitas vezes ignorado, os níveis de imunoglobulinas, não são atingidos todos na mesma idade, assim no feto há uma passagem de Ig G transplacentária da mãe e depois durante o desenvolvimento de níveis variáveis. A subida mais rápida é da Ig M. A Ig M, é mais primitiva, está implicada nas respostas primárias, também a que aparece mais precocemente e vai atingir praticamente níveis comparáveis aos do adulto cerca de um ano de idade. As Ig G, vão atingir os níveis de adulto cerca dos 6-8 anos. A subida de Ig A e Ig E faz-se mais lentamente e só atingindo os níveis de adulto quase na adolescência, cerca dos 10-12 anos.

A carência de Ig A, é a mais frequente das I.D., há uma baixa de Ig A, sem défices de outros isótipos, embora possa haver uma pequena percentagem de deficiência de Ig A com défices de subclasses de Ig G. Alguns indivíduos são assintomáticos. Está associada com infecções respiratórias e afecções do tubo digestivo, com diarreia repetida e pode evoluir com doenças autoimunes ou doenças atópicas. Há risco, de reacções anafiláticas pela administração intempestiva de imunoglobulina por anticorpos anti-Ig A.

A imunodeficiência comum variável, é também chamada hipogamaglobulinemia de aparecimento tardio, porque aparece muito frequentemente em adultos jovens, até aos 40 anos, na maior parte dos

casos entre os 20 e 40. Há um défice de produção de todas as classes de imunoglobulinas, que é variável no tempo. Manifesta-se por infecções sino-pulmonares recorrentes, habitualmente bacterianas, cuja frequência e intensidade depende da intensidade do défice. Há doentes, que têm de fazer substituição repetida de Ig para se manter controlados e outros, têm um pequeno défice mantêm-se com o tratamento das infecções. Pode haver situações de patologia endócrina, hematológica ou do tubo digestivo e às vezes há evolução para tumores malignos, nomeadamente tumores do tubo digestivo (4). Esta I.D. pode ser desencadeada por vírus que têm a capacidade de estimular as células B, como é o caso do vírus de Epstein-Barr (VEB).

A imunodeficiência ligada ao cromossoma X (Doença de Burton), aparece mais cedo, entre os 4-6 meses, quando desaparece a Ig materna. Não há células B maduras, portanto as sub-populações são, CD19<sup>+</sup>, CD21<sup>-</sup> e CD22<sup>-</sup>, e as Ig G e a Ig A estão deficientes. Há sobretudo infecções piogénicas, podendo haver também infecções virais associadas.

### 3.3. Imunodeficiências Bem Definidas (Quadro IV)

No grupo das imunodeficiências bem definidas, designadas assim porque o seu quadro clínico e imunológico é particular, enquadram-se o síndrome de Wiskott-Aldrich, a ataxia telangiectasia e síndrome de DiGeorge.

O Síndrome de Wiskott-Aldrich, caracteriza-se por haver uma diminuição de Ig M, com células B normais mas com um défice progressivo das células T. Clinicamente são crianças com trombocitopenia e eczema. O Wiskott-Aldrich está ligado ao sexo e tem evolução possível para doenças proliferativas das células linfóides.

A ataxia telangiectasia, tem um défice de várias subclasses de Ig G e outros isótipos Ig A e Ig E. Tem, ao contrário do síndrome Wiskott-Aldrich um aumento de Ig M. Manifesta-se com ataxia cerebelosa progressiva e telangiectasias dos lobos das orelhas e escleroconjuntivais. A hereditariedade é autossómica

**QUADRO IV**

Outras imunodeficiências bem definidas

Desregulação	Ig sérica e anticorpos	Células circulantes cél. B	cél. T	Patogênese presumível	Hereditariedade	Factores associados
1. Síndrome Wiskott-Aldrich	IgM diminuída; anticorpos para polissacarídeos particularmente diminuídos	Normal	Diminuição progressiva	Defeito da membrana celular que afecta derivados hematopoiéticos das <i>stem cell</i>	XL	Trombocitopenia; plaquetas pequenas; eczema; malignidade linfocítica; d. autoimune
2. Ataxia telangiectasia	Por vezes diminuição IgA, IgE e subclasses IgG; aumento de monómeros IgM; diminuição variável de Ac	Normal	Diminuída	Instabilidade cromossómica	AR	Ataxia; Telangiectasia; aumento alfa fetoproteína; malignidade linfocítica
3. Síndrome de DiGeorge	Normal ou diminuída	Normal	Diminuída ou normal	Embriopatia de desenvolvimento	Desconhecida	Hipoparatiroidismo; malformações cardíacas; facies anormal; monossomia 22q 11 pter ou 10p em alguns

recessiva e há instabilidade do cromossoma 11. Os doentes acabam por ficar impossibilitados pela ataxia e pela imunodeficiência. Quase todos vão morrer na segunda década de vida com leucemias ou infecções. Apresentam frequentemente situações malignas linfocíticas.

Finalmente, o síndrome de DiGeorge, que é uma embriopatia de desenvolvimento tímico, caracteriza-se por haver carência do metabolismo do cálcio; não há desenvolvimento das paratiroides e o défice do metabolismo do cálcio manifesta-se com tetânia, nos primeiros dias de vida, facilita o diagnóstico. É um défice de embriogénese da 3.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> bolsas faríngeas e caracteriza-se por hipocalcémia, imunidade celular deprimida e muitas vezes cardiopatia congénita. Diagnostica-se por não haver a sombra do timo na radiografia de perfil do tórax.

**3.4. Outras Imunodeficiências Primárias (Quadro V)**

Outro grupo, recentemente introduzido na classifi-

cação, designado de outras I.D., corresponde, a défices de activação ou de transdução das células T, aqui se incluem os défices primários de CD4 e CD7, o défice de produção de interleucina-2 (IL-2), o défice de produção múltipla de citocinas e o défice de transdução dos sinais que activam as células T, portanto défices de receptores, de produção de uma ou várias citocinas ou de transdução dos sinais.

**QUADRO V**

Outras imunodeficiências Primárias

- Deficiência primária de CD4
- Deficiência primária de CD7
- Deficiência de IL-2
- Deficiência múltipla de citocinas
- Deficiência de transdução de sinal

**3.5. Doenças Congénitas ou Hereditárias Associadas com Imunodeficiência (Quadro VI)**

O grupo de doenças congénitas ou hereditárias

## QUADRO VI

Doenças congénitas ou hereditárias com imunodeficiências

Anormalidades cromossómicas	
	Anemia aplástica
	Anemia de Fanconi
	Síndrome de Down
	Condensação anormal da heterocromatina nos cromossomas 1, 9 e 16
Anormalidades sistémicas de múltiplos órgãos	
	Albinismo parcial
	Síndrome de Chediak-Higashi
	Hipoplasia da cartilagem
	Agenésia do corpo caloso
Defeitos metabólicos hereditários	
	Deficiência de transcobalamina-2
	Acrodermatite enteropática
	Acidúria orótica tipo I
	Deficiência de carboxilase dependente da biotina
Hipermetabolismo de Ig	
	Hipermetabolismo de Ig familiar
	Linfangiectásia intestinal
Outras	
	Síndrome de hiper Ig E
	Candidíase muco-cutânea crónica
	Hipo ou asplenia
	Imunodeficiência associada a EBV

associadas a imunodeficiência, inclui anomalias cromossómicas várias, às vezes associadas a anemia aplástica, síndrome de Fanconi e síndrome de Down, anomalias cromossómicas 1,9 e 16 e anomalias multiorgânicas como, o albinismo parcial, a doença de Chediak-Higashi que se acompanha de défice de fagocitose, a hipoplasia das cartilagens ou agenésia do corpo caloso, são formas relativamente raras. Também se incluem neste grupo, défices metabólicos hereditários, situações de hipermetabolismo de Ig e ainda outras situações entre as quais, o síndrome de hiper Ig E, em que há défice de fagocitose e aumento exagerado de Ig E, e a candidíase muco-cutânea crónica, situação frequente que aparece muitas vezes em indivíduos adultos, nomeadamente nas mulheres.

## 3.6. Deficiências de Complemento (Quadro VII)

Os défices de complemento, estão descritos praticamente para todas as fracções activadoras ou inibidoras do C. Caracterizam-se, praticamente, por dois tipos de situações, ou doenças autoimunes semelhantes ao lupus eritematoso sistémico (síndrome LED - like), com os défices de Clq, Clr, C4 e C2 ou infecções piogénicas muitas vezes a *Neisseria*.

Parte dos défices de C é devida à carência das fracções da sequência terminal (C5 - C9) ou dos factores inibidores, e do mesmo modo a mesma patologia imunitária, infecções a *Neisseria* ou doença do tipo autoimune não específica de órgão, como o lúpus eritematoso, com a excepção de uma situação única, autossómica dominante, a carência de C1 inibidor, que se caracteriza por angioedema hereditário que pode ser mortal por edema súbito da glote, desencadeado por estímulos vários inclusive estímulos físicos. Estas famílias que tinham uma negra história de mortalidade súbita e sucessiva, isto até se terem estabelecido os meios actuais de tratamento, que são, a estimulação da síntese da fracção carente pelos anabolizantes, a inibição da fibrinólise pelo ácido epsilonaminocapróico ou ácido tranexámico ou a administração de C1 inibidor purificado.

É importante sublinhar que há outra forma de défice de C1 inibidor, a forma adquirida, que aparece em indivíduos adultos e que está ligada muitas vezes a tumores e a linfomas que produzem Ig M; neste caso a sintomatologia aparece por volta dos 50-70 anos, com défice de C1 inibidor adquirido.

## 3.7. Défices de Função Fagocitária (Quadro VIII)

Os défices da função fagocitária também são um grupo complexo, compreendendo a doença granulomatosa crónica que pode atingir nas suas duas formas (ligada ao sexo e não ligada ao sexo), os neutrófilos e os macrófagos ou só os neutrófilos, os défices das moléculas de adesão, nomeadamente o síndrome LAD - 1, défice nas cadeias  $\beta$  (CD18) e as formas mais raras como défices enzimáticos ou défices dos



**QUADRO VII**

Deficiências de complemento

Deficiência	Hereditariedade	Localização cromossómica	Sintomas
C1q	AR	1	Síndrome LED <i>like</i>
C1r	AR	12	Síndrome LED <i>like</i>
C4	AR	6	Síndrome LED <i>like</i>
C2	AR	6	Síndrome LED <i>like</i> , vasculite, polimiosite
C3	AR	19	Infecções piogénicas Recorrentes
C5	AR	9	Infecções a Neisseria, LED
C6	AR	5	Infecções a Neisseria, LED
C7	AR	5	Infecções a Neisseria, LED, vasculite
C8 $\alpha$	AR	1	Infecções a Neisseria, LED
C8 $\delta$		9	
C8 $\beta$		1	Infecções a Neisseria, LED
C9	AR	5	Infecções a Neisseria
C1 inibidor	AD	11	Angioedema hereditário
Factor I	AR	4	Infecções piogénicas recorrentes
Factor H	AR	1	Infecções piogénicas recorrentes
Factor D	?AR ou XL	?	Infecções a Neisseria
Properdina	XL	X	Infecções a Neisseria

**QUADRO VIII**

Défices de função fagocitária

Doença	Células afectadas	Defeitos funcionais	Hereditariedade	Factores associados
1. Doença granulomatosa crónica a) DGC ligada-X por deficiência de ligação à cadeia 9) KD do citocromo b	N+M	Morte celular (falha produção de metabólitos superóxido)	XL	Fenótipo McLeod
b) Autossómica recessiva	N	Morte celular	AR	
2. Defeito de adesão dos leucócitos (deficiência da cadeia beta (CD8) de LAF-1, MAC-1, p150.95)	N+M+L+NK	Mobilidade, quimiotaxia, aderência, endocitose	AR	Cicatrização difícil; úlceras cutâneas crónicas; peridontite
3. Deficiência de G6PD do neutrófilo	N	Morte Celular	XL	Anemia
4. Deficiência de mieloperoxidase	N	Morte Celular	AR	
5. Deficiência de grânulos secundários	N	Morte Celular	AR	

N - neutrófilo; M - Macrófago/Monócito; L - Linfócito; NK - *Natural Killer*  
G6PD - Glicose-6-fosfato-desidrogenase

granulos secundários. A hereditariedade é variável, autossômica recessiva ou ligada ao sexo, como a doença granulomatosa crônica ligada ao sexo.

Dentro deste grupo, a doença granulomatosa crônica é a mais frequente e mais importante. Surge com infecções bacterianas recorrentes, granulomas em diversos órgãos. Caracteriza-se por haver capacidade de fagocitose mas não de destruição bacteriana, devido à carência de formação dos radicais intermediários de oxigênio dentro das células fagocitárias. É facilmente diagnosticada pelo teste de nitro-azul-tetrazólio, que permite demonstrar ausência deste corante dentro das células carenciadas.

O déficit de adesão dos leucócitos na sua forma clássica - LDA-1 (Quadro IX), é devida à carência do CD18, que faz parte do grupo das integrinas. Não há migração dos neutrófilos para o sítio da inflamação nem aderência neste local. Manifesta-se por infecções recorrentes dos tecidos moles, atraso da queda do cordão umbilical e doença peridontária grave com leucocitose no sangue periférico sem formação local do pús, dado muito importante porque permite o diagnóstico clínico.

#### QUADRO IX

Deficiência de adesão dos leucócitos

LAD - 1	Deficiência de beta-2 integrinas Defeito de Adesão para o ICAM
LAD - 2	Deficiência de Selectinas SLe, CD15, CLA Redução do <i>rolling</i>

Mais recentemente, foi descrito o segundo déficit de adesão dos leucócitos LDA-2 (Quadro IX), que ainda não está incluído na classificação da O.M.S., com déficit das selectinas e das integrinas. Tem sobretudo diminuição da rolagem dos leucócitos sobre os endotélios que leva à não migração destas células.

#### 4. Diagnóstico

Sobre o ponto de vista de diagnóstico imunopatológico numa I.D. Primária, há que fazer, primeiro a história clínica, depois o exame físico e só finalmente os testes laboratoriais.

A primeira fase é uma história das infecções repetidas ou síndrome tipo autoimune. É importante pensar na gravidade das vacinas com, vírus vivos e no número e gravidade de infecções habitual para o grupo etário. Investigar se há história familiar, sobretudo de tios (e não tias) que morreram em idade jovem, porque são situações ligadas ao sexo e consanguinidade.

Sobre o ponto de vista clínico-patológico, é importante saber a idade de começo desta infecções, porque há umas formas em que a idade de aparecimento destas podem ser apontadas de forte probabilidade de êxito no diagnóstico imunológico.

Assim o começo dos sintomas do nascimento até 3 meses sugere:

Défices de fagocitose  
Défices de complemento  
Síndrome de DiGeorge

dos três aos seis meses:

Imunodeficiência combinada grave  
dos seis aos dezoito meses:

Agamaglobulinémia ligada ao sexo  
dos dezoito meses à idade adulta:

Imunodeficiência comum variável  
Défices do complemento (5)

É possível fazer o diagnóstico pré-natal de grande parte destas situações (Quadro X), o que permite interrupção da gravidez quando o risco é grande. Este é possível para formas ligadas ao sexo como a agamaglobulinémia ligada ao sexo, a imunodeficiência grave combinada ligada ao sexo, o síndrome de Wiskott-Aldrich, o déficit de adesão dos leucócitos e provavelmente na doença granulomatosa crônica.

Após o nascimento há que pedir ao laboratório de imunologia na primeira fase teste de "screening" que são testes gerais de detecção e depois apenas os testes mais elaborados, se se justificar.

QUADRO X

Diagnóstico pré-natal

Doenças	Informativo polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição	Achados em células do feto, sangue do cordão, ou amninos
Agamaglobulinémia ligada-X	+	Ausência de cél. B
Imunodeficiência combinada severa ligada-X	+	Ausência de cél. T
Imunodeficiência combinada severa autossômica recessiva	-	Ausência de cél. T (e cél. B) "Bald" linfócitos ao m. electrónico
Síndrome Wiskott-Aldrich	+	Ausência das moléculas da classe II do MHC nas membranas celulares
Deficiência da classe II do MHC	-	
Deficiência de adesão leucocitária	(*)	Ausência de CD18 nos fagócitos
Doença granulomatosa crónica ligada-X	+	Produção anormal de radicais de oxigénio
Doença granulomatosa crónica autossômica recessiva	(*)	Produção anormal de radicais de oxigénio
Deficiência de adenosina desaminase	(*)	Diminuição de ADA nas hemáceas
Deficiência de nucleótido fosforilase	(*)	Diminuição de PNP nas hemáceas

\* Potencialmente possível, até agora não estabelecido

Os testes de "screening" são:

– A pesquisa de Ac específicos com doseamento de Ig, a determinação de subclasses de Ig G e a titulação das isohemaglutininas que se faz menos.

– O estudo da imunidade celular com pesquisa da sombra do timo com uma radiografia simples do tórax em perfil e os testes de hipersensibilidade retardada como o Multitest.

– Para os neutrófilos a primeira pesquisa é apenas uma contagem de neutrófilos.

– Para o complemento, apenas o complemento hemolítico total, C3 e C4.

Depois dos testes de "screening" darem orientação para um diagnóstico mais específico, estudar os Ac específicos e a imunidade celular. Nesta fase de estudo, contactar com laboratórios de imunologia e combinar em função dos resultados obtidos nos primeiros testes, quais são os métodos mais elabora-

dos que se devem realizar nomeadamente, o estudo de subpopulações celulares, estudo do défice da adenosina desaminase, estudo da fagocitose e as fracções do complemento e etc.

A sequência de estudo destes doentes vai ser justificada, pela frequência relativa das várias situações de I.D. Primárias. A incidência da deficiência de Ig A vai de 1: 500 a 1: 700, dependentes das séries.

Outras formas são também relativamente frequentes como a imunodeficiência comum variável, imunodeficiência combinada grave, agamaglobulinémia ligada ao sexo e doença granulomatosa crónica.

Para estudo da incidência das I.D. Primárias, é necessário que se façam registos nacionais das I.D. Primárias, que é um trabalho moroso e que só é possível, se utilizar sempre a mesma classificação, o que justifica que seja utilizada a classificação da O.M.S.. Estes registos estão completos na Itália, Suíça e em fase avançada no Japão e estão em decurso entre nós.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

1. PALMA-CARLOS AG, PALMA-CARLOS M. LAURA: Inmunodeficiencias Consideraciones Generales, Concepto Y Clasificación de las Inmunodeficiencias. 1992; 768 - 772 na Enciclopedia Iberoamericana de Hematología, Vol II, BORASCA AL, Ediciones Universidad de Salamanca.
2. PALMA-CARLOS AG, PALMA-CARLOS M. LAURA: Incidence of Primary and Acquired Immunodeficiencies in an Outpatient Population, 1991; 98-100 em Progress in Immunodeficiency III, CHAPEL H, LEVINSKY RJ, WEBSTER ADB (eds.), Royal Society of Medicine, London.
3. ROSEN S. FRED: Primary Immunodeficiency Diseases – Report of a WHO Scientific Group; 1992; 195 - 236 na Immunodeficiency Reviews Vol. 3, TOSEN S. FRED, SELIGMANN (eds); Harwood Academic Publishers.
4. PALMA-CARLOS AG, JORDÃO L.: Common variable Immunodeficiency and Strongiloides Stercoralys Infestation. 1992; 121 na revista do meeting of the European group for Immunodeficiencies.
5. SHEARER T. WILLIAM: Approach to the Patient with Suspected Immunodeficiency; 1992; 51-69; publicação da American Academy of Allergy and Immunology.