

IMUNODEFICIÊNCIA

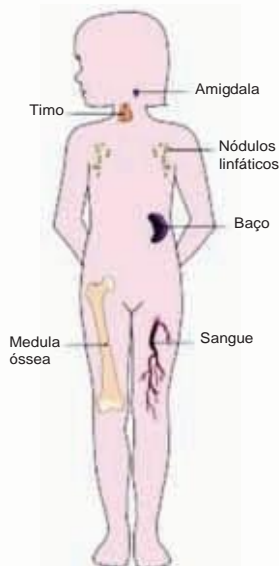
Howard M. Lederman - M.D., Ph.D.,
Professor of Pediatrics, Medicine and Pathology
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Johns Hopkins Hospital
Baltimore - EUA

AS FUNÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico tem duas grandes funções:

1. Reconhecer substâncias estranhas ao corpo e
2. Reagir contra elas.

Essas substâncias estranhas (ou antígenos) podem ser microrganismos que causam doenças infecciosas, órgãos ou tecidos transplantados ou mesmo tumores “estranhos” que crescem no nosso próprio corpo. O funcionamento adequado do sistema imunológico fornece proteção das doenças infecciosas, é responsável pela rejeição dos órgãos transplantados e prevê proteção contra o câncer.



Uma das mais importantes funções do sistema imunológico é proteger-nos contra doenças infecciosas. O corpo humano tem contato constante com uma grande variedade de microrganismos tais como bactéria, vírus e fungo. Estes microrganismos podem provocar infecções – umas relativamente comuns e sem gravidade e outras menos comuns e mais sérias. Por exemplo, o indivíduo comum tem diversos “resfriados” por ano causados por uma grande variedade de vírus respiratórios. Outros vírus podem causar infecções no fígado (hepatite) ou infecções no cérebro (encefalite), que são muito mais graves. Algumas infecções bacterianas são mais comuns e com pouca gravidade, como amigdalite, otites e infecções de pele (impetigo). Ocasionalmente, algumas infecções bacterianas podem ser muito sérias: quando afetam a membrana que recobre o cérebro (meninge), provocando a meningite, ou a que envolve o osso (osteomielite) ou articulações (pio artrite).

Fig.5-1: Partes importantes do sistema imunológico.

Qualquer que seja a infecção, o sistema imunológico é responsável pela defesa do indivíduo contra os microrganismos invasores. O sistema imunológico normal fornece à pessoa a possibilidade de matar o microrganismo invasor, limitar a propagação da infecção e possibilitar a recuperação. Um sistema imunológico anormal não é capaz de matar com eficiência o microrganismo. A infecção poderá se espalhar e caso não seja tratada poderá ser fatal.

Assim sendo, os pacientes com um sistema imunológico deficiente frequentemente têm uma maior suscetibilidade às infecções.

Em alguns indivíduos, o defeito do sistema imunológico é pequeno e as infecções ocorrem com pouca frequência e sem grandes consequências. Em outros, com um maior com-

prometimento do sistema imunológico, as infecções podem ser graves ou causadas por microrganismos oportunistas.

O sistema imunológico protege nosso organismo de microorganismos e de outros antígenos estranhos. Os componentes do sistema imunológico estão presentes no sangue, no timo, nos nódulos linfáticos, na medula dos ossos e no baço. Se uma infecção se inicia em um lugar que tem poucos componentes de defesa, como a pele, ocorre uma ativação dos mecanismos de defesa local que recrutam células para que cheguem ao foco infeccioso e controlem a infecção. Essa é a razão pela qual os nódulos linfáticos do pescoço aumentam de tamanho durante uma infecção de garganta e o pus (formado pela ação protetora das células brancas do sangue) se forma em uma infecção cutânea.

COMPONENTES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NORMAL

O sistema imunológico é composto por uma variedade de diferentes tipos de células e proteínas. Cada componente realiza uma função específica visando reconhecer e/ou reagir contra antígenos estranhos como microrganismos. Para alguns componentes, o reconhecimento dos microrganismos é sua principal e única função. Outros componentes funcionam principalmente para reagir contra os microrganismos. Há ainda, outros componentes que atuam tanto para reconhecer quanto para reagir contra os microrganismos e outras substâncias estranhas ao corpo.

Como o bom funcionamento do sistema imunológico é crítico para a sobrevivência, muitas funções podem ser realizadas por um ou mais componente deste sistema. Essa redundância atua como um fator de proteção pois se um dos componentes do sistema estiver faltando ou funcionando mal, um outro componente pode compensar pelo menos algumas de suas funções.

Os principais componentes de um sistema imunológico são:

- **Linfócitos B;**
- **Linfócitos T;**
- **Fagócitos;**
- **Complemento.**



Fig. 5-2: Células do sistema imunológico originam-se na medula óssea e são distribuídas pelo corpo.

1. Linfócitos B: são células brancas do sangue cuja principal função é produzir anticorpos, algumas vezes chamados de células B ou imunoglobulinas. São produzidos na medula óssea e após diferenciação migram para outros órgãos linfóides, como linfonodos (gânglios), baço, intestino e corrente sanguínea. Quando estes linfócitos entram em contato com substâncias estranhas (antígenos), se transformam em plasmócitos que são as células produtoras de anticorpos. Estes estão presentes em todo o organismo: sangue, secreções respiratórias e intestinais e até mesmo nas lágrimas.

Anticorpos são proteínas presentes no soro com capacidade de se ligar a antígenos, neutralizando-os. Existem anticorpos específicos para cada antígeno estranho com o qual temos contato. Assim sendo, existem anticorpos que neutralizam o vírus da poliomielite, outros que atuam contra a bactéria que causa difteria e outros que combatem o vírus do sarampo. A variedade de anticorpos diferentes é tão grande que os linfócitos B podem reconhecer praticamente todo microrganismo presente em nosso meio ambiente. Quando o anticorpo reconhece um microrganismo estranho, ele o ataca e estimula outros componentes do sistema imunológico para finalmente destruir o microrganismo.

O nome químico dos anticorpos é **imunoglobulinas**. Assim como os anticorpos apresentam ampla diversidade para se ligar aos diferentes microrganismos, existem diferentes classes de anticorpos que variam em relação a suas funções no organismo. Essa função especializada é determinada pela estrutura química do anticorpo.

Existem cinco classes de imunoglobulinas:

- Imunoglobulina G (Ig G)
- Imunoglobulina A (IgA)
- Imunoglobulina M (Ig M)
- Imunoglobulina E (IgE)
- Imunoglobulina D (IgD)

Cada classe de imunoglobulinas tem uma característica química especial, que lhe fornece algumas vantagens. Por exemplo, anticorpos da classe IgG são formados em grandes quantidades e podem se deslocar da corrente sanguínea para os tecidos. A IgG é a única classe de imunoglobulina que atravessa a placenta transferindo a imunidade da mãe para o feto. Anticorpos da classe IgA são produzidos próximos às membranas do muco e estão presentes em secreções como lágrimas, bile, saliva e muco que protegem as vias respiratórias e gastrointestinal contra as infecções. Os anticorpos da classe IgM são os primeiros formados em resposta a infecções, sendo muito importantes durante o início de uma infecção. Anticorpos da classe IgE são responsáveis pelas reações alérgicas. A função do IgD ainda é desconhecida.

Os anticorpos nos protegem de infecções agindo de diferentes maneiras.

Por exemplo, alguns microrganismos têm de se unir às células do corpo antes que possam causar infecções, mas os anticorpos podem neutralizar estes microrganismos interferindo com sua capacidade de aderir às células. Anticorpos ligados a microrganismos podem ativar um grupo de proteínas chamadas “complemento”, que destrói diretamente bactérias e vírus. Quando as bactérias estão “revestidas” por anticorpos ficam mais fáceis de serem fagocitadas (ingeridas) e destruídas por células denominadas fagócitos. Todas essas ações dos anticorpos impedem microrganismos de invadir facilmente nosso organismo onde poderiam causar sérias infecções.



Fig. 5-3: Os linfócitos B produzindo os anticorpos.

2. Linfócitos T: são também células do sistema imunológico, algumas vezes chamadas de células T. Estes linfócitos não produzem anticorpos mas agem destruindo vírus, fungos ou tecidos transplantados, além de atuar como reguladores do sistema imunológico.

Os linfócitos T se desenvolvem a partir de células-tronco presentes na medula óssea. No início da vida do feto, essas células imaturas migram para o timo, que é um órgão localizado no tórax, onde estas células irão amadurecer e se transformarão em linfócitos T maduros (o “T” indica timo). Os linfócitos T maduros deixam o timo e migram para outros órgãos do sistema imunológico como o baço, nódulos linfáticos, medula óssea e o sangue.

Cada linfócito T reage com um antígeno específico, assim como cada molécula do anticorpo reage com um antígeno específico. A variedade dos linfócitos T é tão grande que o corpo pode reagir contra praticamente qualquer antígeno.

Existem diferentes tipos de linfócitos T, como citotóxicos, efetores e auxiliares. Cada um tem uma função diferente no sistema imunológico.

Os linfócitos T citotóxico ou efetores são os que atuam na destruição dos microrganismos invasores. Protegem o corpo de algumas bactérias e vírus que têm a capacidade de sobreviver e até se reproduzir dentro das próprias células do organismo. Os linfócitos T citotóxicos também respondem a tecidos estranhos ao corpo, como, por exemplo, ao transplante de órgãos. Os linfócitos T migram para a área da infecção ou para o tecido transplantado e uma vez no local, destróem os antígenos.

Os linfócitos T auxiliares, ajudam os linfócitos B na produção de anticorpos (IgG, IgA e IgE) e auxiliam os linfócitos T citotóxicos no ataque a substâncias estranhas.

3. Fagócitos: são células especializadas do sistema imunológico capazes de ingerir e matar microrganismos. Essas células, como as outras do sistema imunológico, se desenvolvem das células tronco da medula óssea. Quando amadurecidas, migram para praticamente todos os tecidos do corpo, sendo especialmente importantes na corrente sanguínea, baço, fígado, nódulos linfáticos e pulmões.

Existem muitos tipos de células fagocíticas. Leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos ou granulócitos) são normalmente encontrados na corrente sanguínea, podendo migrar para a área infectada em minutos. O número dessas células aumenta rapidamente durante uma infecção para um melhor combate ao antígeno. Também são as células fagocíticas que deixam a corrente sanguínea e se acumulam nos tecidos nas primeiras horas da infecção sendo responsáveis pela formação de pus. Outro tipo de fagócitos são os monócitos encontrados na corrente sanguínea e que se depositam nas paredes dos vasos sanguíneos do fígado e do baço; nessas posições atuam, capturando microrganismos que passam no

sangue. Quando os monócitos deixam a corrente sanguínea e penetram nos tecidos, mudam de formato e de tamanho, tornando-se macrófagos.

Os macrófagos têm inúmeras funções na defesa do corpo contra as infecções. Têm a capacidade de sair da corrente sanguínea e penetrar no tecido no local da infecção; uma vez presentes na área da infecção, digerem os microrganismos agressores. A ingestão dos microrganismos pelas células fagocíticas é mais fácil quando eles são revestidos por anticorpos, por complemento ou por ambos. Uma vez que os fagócitos engolem o microrganismo, inicia-se uma série de reações químicas na célula que terá como resultado a morte do microrganismo.



Fig. 5-4: Fagocitose.

5. Complemento: é um sistema composto de aproximadamente 20 proteínas do soro, que funcionam ordenadamente e de maneira integrada, e ajudam a defender contra a infecção produzindo inflamação.

Alguns dos fatores do sistema complemento são produzidos por macrófagos. Para poder executar suas funções protetoras, os componentes do complemento devem se transformar de uma forma inativa para uma forma ativa. Algumas vezes os microrganismos devem inicialmente se unir ao anticorpo, de modo a ativar o complemento. Em outros casos, os microrganismos podem ativar o complemento diretamente. Uma vez que o sistema complemento for ativado, poderá ter um importante número de funções na defesa contra as infecções. Uma das proteínas do sistema complemento recobre o microrganismo, tornando mais fácil sua ingestão pelas células fagocíticas. Outros componentes atuam enviando sinais químicos para atrair células fagocíticas para a área infectada. Finalmente, quando todo o sistema complemento estiver instalado na superfície de algum microrganismo, cria-se um complexo que poderá perfurar a membrana (invólucro externo) do microrganismo matando-o.

SISTEMA IMUNOLÓGICO NA A-T

Muitos, mas não todos os pacientes com A-T têm anormalidades do sistema imunológico. As anormalidades mais comuns são as deficiências dos anticorpos e a redução dos linfócitos que circulam na corrente sanguínea.

ANORMALIDADES DOS ANTICORPOS

Aproximadamente dois terços dos pacientes com A-T têm deficiência do IgA. Essa imunoglobulina é especialmente importante na defesa das superfícies mucosas como as vias respiratória e intestinal, as quais estão em contato com o ambiente externo.

A deficiência de IgA é um problema relativamente comum, ocorrendo em aproximadamente uma entre quinhentas pessoas. A maioria dessas pessoas não apresenta infecções graves, no entanto, um pequeno número de pacientes com deficiência de IgA têm infecções de repetição. Nestes casos pode haver associação com outras alterações do sistema imunológico, como deficiência de subclasse de IgG. A maioria dos pacientes com deficiência de IgA não tem problemas com infecções. Os que têm infecções normalmente têm problemas adicionais no sistema imunológico ou outras predisposições para desenvolver infecções (por exemplo, aspiração de alimentos e fluidos nos pulmões).

Atualmente, não existem terapias conhecidas para aumentar a produção de IgA nem tampouco é possível produzir IgA sintético. Outras estratégias são usadas, às vezes, durante os meses de inverno, reduzindo os contatos com pessoas infectadas e/ou, usando antibióticos profiláticos.

Outro problema nos pacientes com A-T é a deficiência de IgG2; esta subclasse de IgG é muito importante na defesa do organismo contra bactérias encapsuladas. Essas bactérias são recobertas por uma cápsula e normalmente causam infecções no ouvido, brônquios e pulmões.

Algumas vezes esses problemas com imunidade podem ser superados com imunização, vacinas contra *Haemophilus influenzae* e pneumococo. Estas estão disponíveis comercialmente e muitas vezes ajudam a aumentar as respostas dos anticorpos mesmo em indivíduos com deficiência de IgG2. Se as vacinas não ajudam e os pacientes continuam com problemas infecciosos, tratamento com gamaglobulina pode ajudar (veja abaixo, IV infusões de anticorpos coletados de indivíduos normais).

Uma reduzida percentagem de pacientes com A-T tem uma grande anormalidade na produção de anticorpos. Esses pacientes produzirão IgG, IgA ou IgM em quantidades reduzidas e são suscetíveis a infecções respiratórias e/ou gastrointestinais. Nesses casos, a terapia com gamaglobulina é absolutamente necessária.

Finalmente, 10 a 15% de todos os pacientes com A-T terão anormalidades em que um ou mais tipos de imunoglobulinas estarão em níveis muito elevados. Em poucos casos, os níveis de imunoglobulinas poderão estar tão alterados que o sangue se torna espesso, não fluindo devidamente. A terapia para esse tipo de problema deverá ser específica para cada caso, dependendo da gravidade.

Para a maioria dos casos dos pacientes com A-T, a imunodeficiência observada na infância (por volta dos cinco anos de idade) não deve ter alteração no decorrer de sua vida. Provavelmente não vale a pena repetir dosagem das imunoglobulinas em intervalos fixos e regulares. No entanto, se as infecções passarem a ter maior frequência, torna-se importante reavaliar as funções imunológicas e, caso tenha havido alteração, deverá ser indicada uma nova terapia.

BAIXO NÚMERO DE LINFÓCITOS

A maioria dos pacientes com A-T tem número reduzido de linfócitos no sangue. Este problema parece relativamente estável com a idade e poucos têm uma redução progressiva da contagem dos linfócitos com o envelhecimento. Normalmente, os pacientes com número reduzido de linfócitos têm maiores risco de infecções; eles podem ter complicações com vacinas de vírus vivos (sarampo, caxumba, rubéola e catapora), infecções virais graves ou crônicas.

Também podem apresentar infecções por fungos na pele e região genital ou infecções oportunistas (como pneumonia pelo *Pneumocistis* que não ocorre em indivíduos com a função imunológica normal). Felizmente, embora o número de linfócitos seja muitas vezes reduzido em pacientes com A-T, os problemas de infecções dificilmente aparecem. A única exceção à regra é que muitos pacientes com A-T têm problemas crônicos ou de repetição com verrugas nas mãos e pés.

Recomendações gerais

- **Todo paciente com A-T deve ter pelo menos uma avaliação imunológica detalhada;**
- **Se tiver resposta adequada à vacinas de microrganismos mortos [difteria, tétano ou *H.influenzae* tipo b (HiB)], todas as outras vacinas, incluindo sarampo, caxumba, rubéola e varicela, devem ser aplicadas;**
- **As vacinas contra gripe e pneumococo serão de grande ajuda;**
- **Se houver um aumento nas infecções com o passar dos anos:**
 - **Reavaliar o sistema imunológico;**
 - **Avaliar a deglutição e presença de aspiração pulmonar.**

RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS

Todos os pacientes com A-T devem fazer pelo menos uma avaliação imunológica detalhada que verifique o número e tipo de linfócitos do sangue (linfócitos T e B), os níveis de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) e as respostas de anticorpo a antígenos T-dependente (ex. Tétano, *Haemophilus influenzae* tipo B) e T-independente após imunização (Pneumo23®). Os exames não precisam ser repetidos a não ser que o paciente tenha infecções.

Se os exames indicarem alterações importantes, seu médico deverá discutir várias opções de tratamentos. A ausência de imunoglobulinas ou de resposta adequada à vacina poderão ser tratados com infusões de imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou com antibióticos profiláticos, minimizando o risco de infecções. Se a função imunológica for normal, deverão ser aplicadas todas as vacinas do calendário oficial e as especiais para reduzir o risco de infecções pulmonares.

O paciente e os familiares deverão ser vacinados contra a gripe no outono. Está disponível a vacina conjugada do pneumococo para 7 diferentes sorotipos. Para pacientes menores de 2 anos, deverão ser dadas 3 doses dessa vacina com intervalo de 2 meses. Seis meses depois, de a nova vacina haver sido aplicada, e a criança tendo mais de 2 anos de idade, deverá ser aplicada a vacina polissacarídea para 23 sorotipos (Pneumo23®). A imunização com a vacina Pneumo23® deverá ser repetida a cada 5 anos, após a primeira dose.

Em pacientes com níveis muito reduzidos ou ausentes de IgA, existe um risco aumentado da reação após uma transfusão de sangue. Não há necessidade de usar “pulseiras de alerta”, mas tanto a família como o médico deverão estar atentos se houver necessidade de uma operação eletiva e uma transfusão de células vermelhas, estas deverão ser tratadas para evitar o risco de uma reação alérgica.

Finalmente, é importante enfatizar que se um paciente com A-T desenvolver um aumento do número de infecção no trato respiratório, especialmente acompanhado por problemas

de baba, tosse, engasgo ou comer muito devagar, deve-se pensar em alteração da deglutição com aspiração pulmonar.

TERAPIA DE IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV)

Indivíduos que não são capazes de produzir quantidades adequadas de imunoglobulinas ou anticorpos poderão se beneficiar com uma terapia de reposição de IGIV.

O termo gamaglobulina refere-se à fração química do sangue que contém imunoglobulinas ou anticorpos. A terapia com IGIV não deve ser usada para pacientes que tenham somente deficiência de IgA.

Linfócitos B maduros (células do plasma) quando encontram antígenos (microrganismos) produzem anticorpos que são liberados na corrente sanguínea. Para produzir comercialmente anticorpos que são aplicados nos pacientes, os anticorpos deverão ser purificados (extraídos) do sangue de pessoas saudáveis e normais. O sangue de cada doador é cuidadosamente testado, verificando se existe alguma doença transmissível como AIDS ou hepatite e se houver qualquer suspeita dessas doenças o sangue é descartado.

O sangue coletado é de aproximadamente 10.000 pessoas para cada lote do produto. Como distintas pessoas são expostas a diferentes germes, recolher sangue de tantas pessoas diferentes é a melhor maneira de assegurar que o produto final da IGIV conterá anticorpos dos mais diferentes tipos de germes.

O primeiro passo na produção de IGIV é remover todas as células brancas e vermelhas do sangue. Depois, as imunoglobulinas são purificadas através de processos bioquímicos a base de álcool. O processo resulta na purificação dos anticorpos da classe (IgG), mas permanecem traços de IgA e IgM.

O processo de purificação também retira proteínas do sangue e é muito efetivo para matar vírus e outros germes que possam estar no sangue. A IGIV purificada tem sido usada há aproximadamente 40 anos e é extremamente segura. Somente uma vez, um produto produzido nos EUA transmitiu uma doença contagiosa. Devido a mudança no processo de fabricação em meados de 1990 uma empresa produziu IGIV contendo vírus da hepatite C. Desde o surto de hepatite C, todos os fabricantes dos EUA tiveram que adicionar processos para bloquear qualquer vírus que tenha escapado ao processo de purificação pelo álcool.

As duas maneiras de aplicar a gamaglobulina nos pacientes são injetáveis, sendo injeção intramuscular ou intravenosa

Os produtos intramusculares têm sido usados há décadas e continuam a ser empregados para dar aos indivíduos normais um reforço de anticorpos após terem sido expostos a uma doença específica como a hepatite. Os mesmos produtos foram usados por muitos anos para tratar pacientes com imunodeficiência. Infelizmente, pacientes com imunodeficiências necessitam de injeções frequentes com doses muito maiores do que as usadas em indivíduos normais. Essas injeções intramusculares são muito doloridas e somente pequenas doses de gamaglobulina podem ser dadas dessa maneira.

No início dos anos 80, novos processos produtivos foram desenvolvidos permitindo que os produtos de gamaglobulina pudessem ser injetados na veia. Existem hoje inúmeros produtos da gamaglobulina aprovados nos EUA para uso intravenoso.

Os novos produtos IGIV são normalmente muito bem tolerados pelos pacientes. Podem ser administrados tanto em uma clínica como na casa do paciente. Uma infusão típica leva de 2 a 4 horas do início ao fim.

A maioria dos pacientes não tem efeitos colaterais quando da aplicação intravenosa, que pode, no entanto, causar um pouco de febre ou dor de cabeça. Esses sintomas podem ser aliviados ou eliminados aplicando a medicação mais lentamente.

A dose da IGIV varia de acordo com o peso e o quadro clínico do paciente. As aplicações são geralmente feitas em intervalos que variam entre 2 a 4 semanas, podendo ser dadas com maior ou menor frequência dependendo da necessidade de cada paciente.

É importante lembrar que embora os atuais produtos de IGIV sejam muito bons, eles não são exatamente iguais aos fornecidos pela natureza. A gamaglobulina fabricada é quase IgG pura, e assim sendo há pequena transferência de IgA ou IgM ao paciente. As funções protetoras específicas dessas imunoglobulinas não são substituídas. Uma das razões para que os pacientes com deficiência de anticorpos sejam mais suscetíveis à infecções respiratórias mesmo recebendo IGIV, talvez devido ao fato de que o IgA nos tratamentos das mucosas das vias respiratórias não seja adicionado.