

## Introdução

O BRAGID em colaboração com o LAGID (Grupo Latino-Americano de Imunodeficiência Primária) realizou o 1º “Summer-School” da América Latina em Imunodeficiências Primárias. Este evento já vem sendo realizado pelo Grupo Europeu (ESID) e Pan-Americano (PAGID) de Imunodeficiência Primária destinado a imunologistas clínicos que querem se aprofundar na especialidade. Participaram

do evento 39 imunologistas clínicos entre professores e alunos do Brasil, Chile, Colômbia, México, USA e Suécia. Houve uma interação muito grande entre os grupos, com promessas de trabalhos colaborativos. O BRAGID parabeniza a todos os participantes pelo elevado teor científico do evento.

O terceiro jornal BRAGID tem como tema principal as **Imunodeficiências Combinadas Graves**, conhecidas como **SCID** (severe combined immunodeficiency). Este tema foi escolhido porque essas

imunodeficiências são consideradas emergências pediátricas. O reconhecimento precoce destas doenças pode significar a cura do paciente. As SCID são na verdade um grupo de doenças caracterizadas por defeitos no desenvolvimento dos linfócitos T e /ou funções, associadas a defeitos de células B e/ou NK. A frequência destas doenças é de aproximadamente 1 para 50000 ou 100000 nascidos vivos. Como a imunidade adaptativa não funciona nestes pacientes, eles ficam vulneráveis a infecções por quaisquer agentes infecciosos. **Em cerca de 1/3 dos casos pode haver disseminação do *Micobacterium bovis* após BCG** com evolução, quase sempre, fatal. Em nosso meio, o diagnóstico ainda é pouco realizado e, um dos motivos, é provavelmente a falta de conhecimento da gravidade destas doenças. Lactentes que apresentam infecção grave e que evoluem para óbito podem ter uma Imunodeficiência Combinada Grave.

Embora apresentem defeitos moleculares distintos, as características clínicas e laboratoriais destas doenças são muito semelhantes.

### Trabalhos comentados

**1. Molecular Defects in Human Severe Combined Immunodeficiency and Approaches to Immune Reconstitution.**  
*Buckley RH.*

*Annu.Rev.Immunol.2004,22:625-55.*

A autora faz uma revisão objetiva sobre estas doenças, salientando a gravidade das infecções e os germes que mais frequentemente são responsáveis pelas infecções em sua casuística: *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, varicella, adenovírus, vírus sincicial respiratório, parainfluenza 3, citomegalovírus, vírus do Epstein-Barr e Bacilo de Calmette-Guerin (BCG). Do ponto de vista laboratorial enfatiza que lactentes com estas doenças são, na maioria das vezes, profundamente **linfopênicos** e morrem de infecção antes do segundo ano de vida caso não seja instituído terapêutica adequada. O padrão de herança pode ser ligado ao X ou autossômica recessiva.

Embora estas doenças possam ser causadas por diferentes genes, pacientes com SCID têm uma deficiência profunda de linfócitos T e suas funções, com resposta fraca ao estímulo com mitógenos como a fitohemaglutinina (PHA) ou antígenos. Os linfócitos B e as células NK podem estar com número reduzido ou não, mas normalmente com função alte-

## Imunodeficiências Combinadas Graves (SCID)

### Tabela 1

Características Clínicas e Imunológicas das SCIDs. Adaptado de *Cooper MD, Lanier LL, Conley ME, Puck JM. Immunodeficiency disorders. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2003:314-30.*

#### Características Clínicas:

Infecção persistente apesar de tratamento adequado  
Infecções de repetição  
Infecções graves, incluindo infecções invasivas como meningite e artrite séptica  
Infecções por oportunistas (*Cândida albicans*, *Pneumocystis carinii*)  
Doença do enxerto versus hospedeiro de linfócitos maternos ou após transfusão de sangue não irradiado

#### Agentes Infecciosos

Bactérias: gram positivas e negativas  
Fungos  
Vírus: rotavírus e outros vírus intestinais  
• Vírus Respiratório Sincicial e outros vírus respiratórios  
• Citomegalovírus e outros vírus do grupo Herpes

Agentes oportunistas como *Pneumocystis* e disseminação do BCG após vacinação

#### Alterações Imunológicas

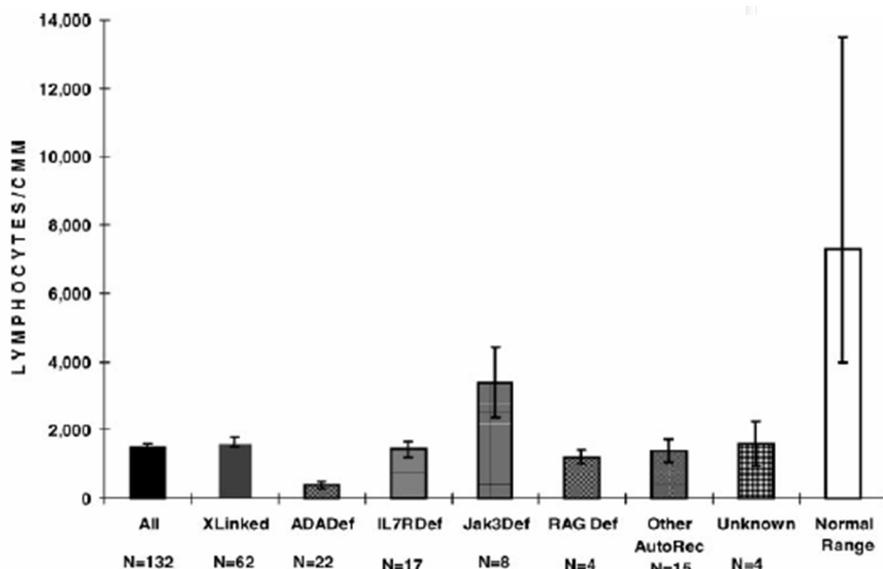
Número reduzido de linfócitos T <2200/mm<sup>3</sup> (comparado com controle de mesma idade)  
Resposta deprimida de células T frente a estímulo com mitógenos e antígenos  
Células B ausentes ou não funcionais  
Produção inadequada de Imunoglobulinas  
Produção inadequada de anticorpos após estímulo com vacina (ex tétano)

O diagnóstico molecular de todas as SCIDs conhecidas é difícil de ser realizado, ficando inacessível para muitos centros de atendimento destes pacientes. A tabela abaixo nos auxilia a ver qual ou quais o(s) diagnóstico(s) molecular(es) mais provável do paciente.

### Tabela 2

Causas moleculares de SCID associadas a fenótipos de linfócitos. Adaptado de *Buckley RH, J Allergy Clin Immunol,2002,109:747. Bonilla FA & Geha RS. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S435-41*

	CD3	CD4	CD8	B	NK
Cadeia $\gamma$ comum, JAK3, IL-2R $\alpha$ , CD38	↓	↓	↓	nl	↓
IL-7R $\alpha$ , CD38	↓	↓	↓	nl	nl
RAG1, RAG2, Artemis	↓	↓	↓	↓	nl
Adenosina deaminase	↓	↓	↓	↓	↓
MHC classe II	nl	↓	nl	nl	nl
ZAP70, MHC classe I	nl	nl	↓	nl	nl



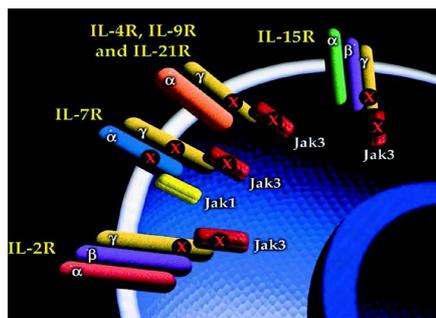
**Figura 1:** Média e DP do número de linfócitos absolutos em 132 lactentes com SCID, mostrando a característica linfopenia em todas as formas de SCID. A última coluna da direita mostra os valores normais para idade. *Buckley RH. Annu.Rev. Immunol.2004,22:625-55.*

rada. Os níveis de Imunoglobulinas são reduzidos e não há produção de anticorpos após estímulo vacinal. O timo é normalmente muito pequeno podendo este ser um dado muito útil ao pediatra, pois este órgão é bem volumoso no início de vida e sua ausência pode sugerir uma deficiência de linfócitos T.

**Deficiência da cadeia gama-comum** – Esta é a mais comum das SCID sendo responsável por cerca de quase 50% dos casos. É ligada ao X acometendo apenas meninos, e o gene defeituoso encontra-se na região Xq13. Esta cadeia gama comum está presente nos receptores das superfícies celulares de várias citocinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) (Figura 2). O achado que este gene mutado acarreta uma falta de sinalização nos receptores de todas estas citocinas explica como as células T, B e NK são afetadas por uma simples mutação.

2. A nova classificação das imunodeficiências Primárias, está disponível no [www.imunopediatria.org.br](http://www.imunopediatria.org.br).

**Primary Immunodeficiencies Diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005.**  
*Notarangelo L et al. J Allergy Clin*



**Figura 2.** Neste diagrama podemos observar que a Jak3 é o maior transdutor de sinal da cadeia gama comum presente nos receptores de várias citocinas. *Buckley RH- J. Allergy Clin Immunol, 2002, 109(5):747-757.*

## Casos Clínicos

### 1º caso clínico

Pediatra: Dra. Sheila Pacheco  
Imunologista: Dra. Fabíola Scancetti Tavares - Hospital Universitário de Brasília e-mail: [biu.scancetti@uol.com.br](mailto:biu.scancetti@uol.com.br)  
**Queixa Principal:** “Perda de peso há 4 meses”

ASR, 1a 7m, masculino, branco, procedente de Jardim Ingá (GO) evoluía sem quaisquer infecções e mantendo ganho de peso adequado até 1 ano e três meses de vida, quando apresentou pneumonia e monilíase oral, tendo ficado internado em outro serviço por 25 dias. Após a alta persistiu com inapetência, perda de peso e piora da tosse, com expectoração amarelada e febre. Foi rehospitalizado com piora do quadro respiratório e candidíase oral. Durante internação apresentou diarreia com muco, sem sangue.

**Antecedentes Pessoais:** Parto normal, termo. Peso: 2650 g; E: 44 cm. Aleitamento materno exclusivo até 6 meses. Desenvolvimento neuropsicomotor normal. Vacinação completa, sem história de reações vacinais. Antecedentes Familiares: Pais saudáveis. Tem 4 irmãos hígidos (2 homens e 2 mulheres). Nega consanguinidade, assim como óbitos precoces na família.

### Exame Físico:

Peso: 5,7 kg (1 ano e 7 meses) Alt: 74 cm P/A: C P/I: C A/I: C (Desnutrição Crônica Evolutiva). Hipocorado 2+/4+, hidratado, emagrecido.

Pele: xerodermia com rarefação de cabelos

Orofaringe: monilíase extensa, hipoplasia de amígdalas

Gânglios: sem adenomegalias em cadeias superficiais.

Presença de hipotonia muscular e diminuição de força em membros.

Exames Lab: vide abaixo.

### Evolução:

A linfopenia (CD4+ e CD8+) foi decisiva para o diagnóstico de SCID. A partir daí foi tratado com antibioticoterapia de amplo espectro e anti-fúngico sistêmico, associado a uso contínuo de sulfametoxazol/trimetropin e isoniazida, bem como Imunoglobulina endovenosa a cada 3 semanas. Ao mesmo tempo, foi realizado exames de histocompatibilidade (HLA) na família e identificado um irmão HLA idêntico. Foi então transferido para um Centro de Transplante (Curitiba) onde realizou transplante de Medula Óssea. Desenvolveu reação enxerto versus hospedeiro, de pouca gravidade, controlada com uso de medicações. Segue com bom ganho de peso ponderal, tendo recuperado peso, estatura e aquisições motoras. Obs: No momento da transferência para Curitiba a genitora estava grávida de 6 meses de outro menino, o qual nasceu em Curitiba, também sendo diagnosticado como SCID e o mesmo também já recebeu transplante de medula óssea.

### 2º caso clínico

Pediatra: Dr. Francisco Rufino  
Imunologistas: Dr. Wellington Borges e Fabíola Scancetti Tavares - Hospital de Base de Brasília  
NML, 6 meses, masculino, pardo, natural e residente em Brazlândia (DF).

Aos 2 meses de idade apresentou supuração em local de aplicação da vacina BCG. Esta infecção evoluiu e aos 3 meses de vida teve a primeira internação por BCGite, pneumonia e monilíase oral. Recebeu alta em uso de esquema tríplice. Permaneceu com monilíase oral e perineal e déficit de ganho pômdero-estatural. Aos 5 meses foi internado pela mesma pneumonia diagnosticada aos 3 meses de idade. Exames laboratoriais revelaram leucopenia e hipogamaglobulinemia. Foi associado ao tratamento sulfametoxazol + trimetropin, claritromicina e imunoglobulina endovenosa

**Antecedentes Pessoais:** parto normal, termo, peso: 2500g. Aleitamento materno exclusivo até 3 meses.

Vacinação completa.

Antecedentes Familiares:

Pais saudáveis, primos de primeiro grau. Irmão falecido aos 6 meses por pneumonia e septicemia (sic). Tem 1 meia-irmã, 12 anos, saudável

**Exame Físico:** Peso: 4,6 kg aos 6 meses de idade

REG, hipocorado 2+/4+, hidratado, muito emagrecido, anictérico, acianótico, taquidispnéico, choroso à manipulação.

Pele: xerodermia com rarefação de cabelos, com sobras de pele

Orofaringe: monilíase extensa, ausência de amígdalas

Tiragens intercostais e subcostais leves. Murmúrio vesicular diminuído bilateralmente, com crepitações difusas, mais intensas a esquerda. FR: 50 ipm

Gânglios: sem adenomegalias em cadeias

superficiais.

Genitália masculina com monilíase.

#### Evolução:

Após realização do diagnóstico de SCID foi introduzido anti-fúngico e mantido restante do tratamento. Imediatamente foram realizados exames para realização de transplante de medula óssea na Universidade Federal do Paraná. Infelizmente a investigação familiar não revelou doadores com-

por outras de menor hepatotoxicidade. Foi a Curitiba para consulta, porém evoluiu com deterioração do quadro clínico e falência respiratória indo a óbito aos 8 meses de idade.

**Comentários:** este paciente apresentou quadro clínico muito característico de pacientes com SCID: efeito adverso ao BCG, monilíase e baixo ganho ponderal. Apesar do diagnóstico, infelizmente não

pacientes com SCID é a linfopenia. Lactentes apresentam número elevado de linfócitos em relação aos adultos. O número de linfócitos totais presentes em hemogramas de lactentes situa-se ao redor de 6000/mm<sup>3</sup>. O médico deve estar bastante atento a esta informação, pois um hemograma numa criança pequena que não esteja se desenvolvendo de forma adequada, pode ser suficiente para suspeitar destas doenças. No caso destes dois pacientes, pode-se comparar o número de linfócitos T CD4+ e CD8+ com os valores de normalidade para idade de nossa população (Figuras 3 e 4).

#### Exames Laboratoriais:

Leucogramas (cells/mm <sup>3</sup> )					
	Idade	Leucócitos	Neutrófilos	Linfócitos	Eosinófilos
Paciente 1	1a e 7m	7240	5719	651	-
	1a e 8m	3230	742	2034	129
	1a e 9m	2750	1347	825	27,5
Paciente 2	6m	1500	945	420	90
	7m	1600	1536	16	48
	7m	3100	2759	124	186

Imunoglobulinas (mg/dl)				
	Idade	IgG	IgM	IgA
Paciente 1	1a e 7m	260,8	<5	8
Paciente 2	6m	<143	<17,9	<23

Subpopulações de Linfócitos (cells/mm <sup>3</sup> )						
	Idade	CD3+	CD4+	CD8+	CD19+	CD16/56+
Paciente 1	1a 8m	2050	262	470	-	-
	1a e 9m	1105	297	268	21	955
Paciente 2	6m	2,1	1	0,5	10	202

patíveis. O paciente evoluiu com aumento de volume em região pré-auricular e nodulação em região cubital esquerda, de etiologia não identificada (culturas para aeróbios e fungos sem crescimento). Durante a internação apresentou icterícia, hepatomegalia e aumento progressivo das transaminases (valores máximos atingidos: TGO= 2500, TGP= 612), mesmo com a substituição das drogas utilizadas

houve tempo para realização do transplante culminando com uma evolução desfavorável, diferente do paciente do caso clínico 1 diagnosticado pela mesma equipe.

Valores de normalidade para linfócitos estão na última página deste jornal e das imunoglobulinas no Jornal BRAGIDI.

Uma característica marcante dos

## Tratamento

Com a palavra Dra Carmem Sales Bonfim, médica da Unidade de Transplante da Universidade do Paraná e referência deste tratamento em nosso país para pacientes com SCID

### TRATAMENTOS IMUNODEFICIÊNCIAS CONGÊNITAS COM O TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS

A infusão da medula óssea de um doador sadio pode levar a uma completa reconstituição do sistema imunológico em crianças com SCID. O sucesso do transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) vem sendo relatado desde 1968. Na América Latina, o primeiro transplante nesta doença só foi realizado em 1985 (Costa Rica) e no Brasil apenas em 1998. O diagnóstico precoce e o rápido encaminhamento destes pacientes para centros especializados são essenciais para garantir uma longa sobrevivência nestas crianças.

O TCTH é um procedimento de alta complexidade que envolve várias etapas e que apresenta inúmeras complicações precoces e tardias. Na fase pré-transplante devemos analisar o tipo de SCID, assim como as condições gerais do paciente e as seqüelas das complicações prévias. A compatibilidade do doador é analisada de acordo com a tipificação dos antígenos do complexo maior de compatibilidade pertencentes à classe I (*loci* A,B, C) e classe II (DRB1). Este doador pode ser encontrado no âmbito familiar (transplante aparentado) ou nos bancos de doadores voluntários nacionais e internacionais (transplante não aparentado).

Nos pacientes com SCID, a ausência de células T permite realizar o transplante sem quimioterapia prévia e sem drogas imunoprevenção para a prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). O principal objetivo deste procedimento é fornecer células T que funcionem adequadamente para que o paciente possa combater as infecções por germes oportunistas.

Quando o TCTH é realizado com doadores familiares totalmente compatíveis, raramente utilizamos quimioterapia e a sobrevivência nestas crianças é excelente com resultados que atingem 80-100%. A

Figura 3 - Número de linfócitos T CD4+ em população brasileira saudável

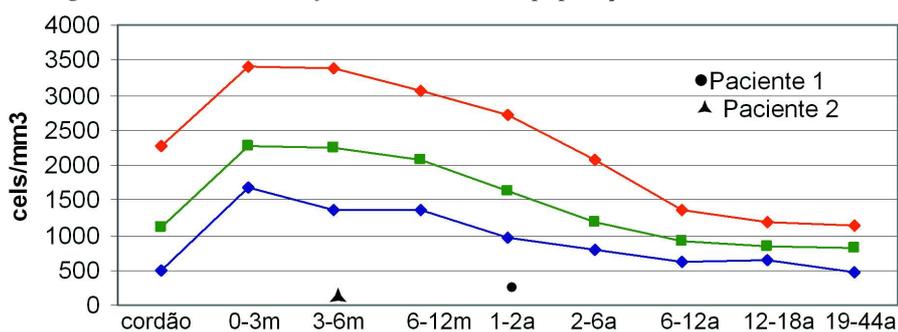
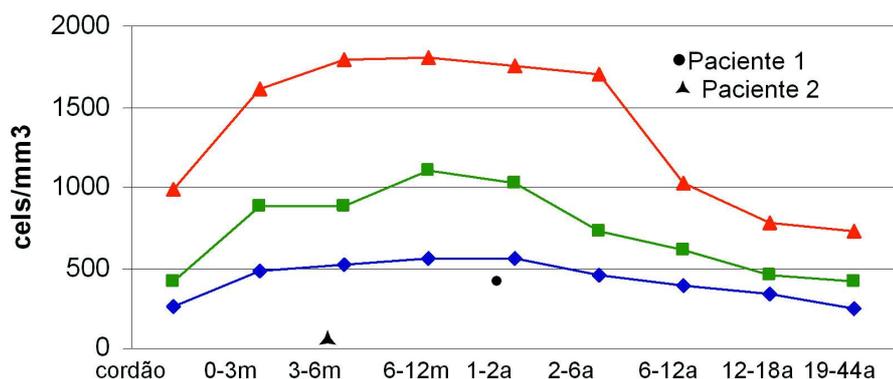


Figura 4 Número de linfócitos T CD8+ em população brasileira saudável



recuperação imunológica nestes transplantes também é rápida e eficiente. Infelizmente, a maioria dos pacientes não tem irmãos compatíveis sendo necessário iniciar imediatamente a busca de um doador não aparentado nos bancos nacionais e internacionais. Enquanto nos países desenvolvidos o tempo entre o início da busca e o transplante gira em torno de 30 dias, no Brasil o tempo médio para encontrar um doador é de 132 dias. Em vários países do mundo utiliza-se também o transplante haplo-idêntico. Nestes casos selecionamos um doador familiar (geralmente a mãe) e retiramos as células T maduras do enxerto através de diversos métodos de depleção. Estes métodos permitem a utilização deste doador já que reduzem drasticamente a possibilidade de DECH e são capazes de fornecer doses elevadas de células-tronco CD34+. A depleção de células T tem um custo elevado e ainda não está disponível de maneira rotineira em nosso país.

A sobrevida nos pacientes que recebem transplante de doadores não aparentados ou doadores haplo-idênticos é de aproximadamente 70-80%. Nos pacientes que receberam transplante de doadores aparentados compatíveis sem quimioterapia prévia, as células T do doador são detectadas no sangue periférico do receptor ao redor de 2 a 3 semanas pós-transplante. Quando existe alguma infecção crônica, a chegada destes linfócitos T pode induzir uma resposta inflamatória exacerbada, principalmente do trato respiratório. Nos pacientes vacinados é comum a disseminação do *Mycobacterium bovis* (cepa BCG) nesta fase. Quanto à recuperação das células

B, esta normalmente ocorre ao redor de 6 a 12 semanas.

Devido ao retardo na recuperação imunológica, as infecções, principalmente dos vírus CMV, adenovírus e EBV, foram responsáveis pela maioria dos óbitos. Os fatores preditivos mais importantes em relação à sobrevida de pacientes transplantados utilizando doadores não idênticos foram o fenótipo B negativo, a ausência de um ambiente protetor e a presença de infecção pulmonar pré-transplante. Independente do tipo de doador, a idade do paciente é o fator mais importante já que a sobrevida das crianças transplantadas antes dos 3,5 meses de vida alcança 97%. Estes pacientes também apresentam uma recuperação imunológica melhor e mais rápida, enfatizando a importância do diagnóstico precoce dos bebês com SCID.

No Brasil foram transplantados até agora apenas 50 crianças com imunodeficiências primárias, destas 23 tinham SCID. A sobrevida geral é de aproximadamente 50%, porém quando analisamos isoladamente a experiência do grupo de Curitiba, constatamos que 13/16 pacientes estão vivos numa mediana de seguimento de 780 dias. Os três pacientes que morreram tinham doadores irmãos totalmente compatíveis, sendo que dois pacientes internaram em estado grave com pneumonite intersticial viral e ventilação mecânica. Dos 13 pacientes vivos, 11 estão bem e têm uma vida normal apesar da pouca quantidade de células do doador que muitos apresentam (quimerismo misto). Apesar da excelente sobrevida (>80%) o custo deste procedimento ainda é extremamente elevado e

não é adequadamente coberto pelo sistema público de saúde.

As crianças com SCID que foram vacinadas com a BCG devem receber imediatamente isoniazida. Se existirem manifestações locais ou sistêmicas, devemos acrescentar etambutol e rifampicina. Outros antibióticos profiláticos como fluconazol, sulfametoxazol-trimetoprim e acyclovir também devem ser iniciados independente da presença de infecções. As transfusões de hemoderivados devem ser irradiadas e a reposição de imunoglobulina feita em intervalos suficientes para manter IgG sempre acima de 500mg/dl. Todo o esforço deve ser realizado para melhorar a nutrição destes bebês. Estes procedimentos devem ser iniciados imediatamente após o diagnóstico e mantidos enquanto o paciente aguarda a definição de um doador para o transplante.

Vale a pena ressaltar que tivemos uma grande evolução nos últimos anos com um aumento dos encaminhamentos para diversos centros de transplante no país. Isto demonstra o esforço de vários grupos em disseminar o conhecimento para todas as especialidades envolvidas, principalmente para os pediatras gerais. Necessitamos investir pesadamente na educação médica e melhorar os nossos índices gerais de mortalidade infantil, já que os nossos bebês com imunodeficiências graves têm uma chance enorme de estarem incluídos dentro desta estatística. Nos 27 anos de transplante no Brasil poderíamos ter transplantado mais de 500 SCIDs. Vinte e três é definitivamente um número pequeno, mas a maioria foi transplantada nos últimos seis anos mostrando claramente que estamos conseguindo diagnosticar mais pacientes com imunodeficiências combinadas graves.

## Espaço do leitor

As correspondências devem se enviadas ao e-mail:

[redacao@imunopediatria.org.br](mailto:redacao@imunopediatria.org.br)

Envie suas opiniões para que possam ser compartilhadas.

### Editores responsáveis:

Antônio Condino-Neto

Beatriz Tavares Costa Carvalho

Carmem M Sales Bonfim

Caroline Prando Andrade

Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio

Maria Isabel de Moraes Pinto

Valores de referência de linfócitos/mm <sup>3</sup> em população brasileira saudável										
Referência: Moraes-Pinto MI et al, 2005										
		cordão	0-3m	3-6m	6-12m	1-2a	2-6a	6-12a	12-18a	19-44a
CD3	p10	798	2438	1919	2156	1969	1515	1280	1161	844
	p50	1532	3352	3404	3413	3209	2180	1845	1505	1331
	p90	2994	5247	5368	5004	4392	3701	2413	2077	1943
CD4	p10	485	1686	1358	1360	957	780	618	630	476
	p50	1115	2282	2248	2064	1620	1178	907	837	813
	p90	2263	3417	3375	3066	2727	2086	1348	1182	1136
CD8	p10	264	486	523	560	563	453	390	332	248
	p50	421	877	881	1108	1030	730	612	449	418
	p90	982	1615	1798	1803	1753	1700	1024	776	724
CD19	p10	278	395	955	811	711	631	471	460	138
	p50	548	1053	1795	1278	1184	962	728	690	234
	p90	1228	1697	2596	1792	1553	1283	1031	1143	544
NK	p10	279	239	199	164	153	135	127	114	134
	p50	674	499	379	416	318	269	236	228	235
	p90	2151	1020	731	801	703	601	515	446	545

## Apoio

### • St Jude Children's Research Hospital Outreach Program •

• Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI) • Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) •

• Nestlé Nutrition • Baxter