

XVI – IMUNODEFICIÊNCIAS

Monitor: Ana Cláudia Trigo

Imunodeficiências

Tipos de imunodeficiências

Tipos de imunodeficiências primárias

Exemplos de imunodeficiências relacionadas à imunidade humoral

Exemplos de imunodeficiências relacionadas à imunidade celular ou combinadas

Imunodeficiências relacionadas aos fagócitos

Imunodeficiências relacionadas ao Complemento

Como suspeitar de imunodeficiências

Investigação laboratorial das imunodeficiências

Abordagens terapêuticas nas imunodeficiências

Imunodeficiências Secundárias

Auto-avaliação

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA – AIDS)

O vírus HIV

Disfunções Imunes

História natural da doença

Tratamento antivirais

Auto-avaliação

Bibliografia indicada

A – Imunodeficiências

1 – Tipos de imunodeficiências:

- Primárias ou congênitas – defeitos gênicos que causam aumento da susceptibilidade às infecções, comumente manifestada na primeira infância.
- Secundárias ou adquiridas – resultam de fatores extrínsecos: infecção, drogas, desnutrição, irradiação.

2 – Tipos de imunodeficiências primárias:

- Humoral;
- Celular;
- Combinada;
- De células fagocitárias;
- De complemento.

3 – Exemplos de imunodeficiências relacionadas à imunidade humoral:

Doença	Defeito
Agamaglobulinemia	Na maturação inicial do linfócito B
Deficiências de IgA e subclasses de IgG	Na maturação terminal do linfócito B
Imunodeficiência com aumento de IgM	No switch das Ig
Imunodeficiência variável comum	Na sinalização do linfócito T para o B
Hipogamaglobulinemia Transitória da Infância ou Agamaglobulinemia Fisiológica	Retardo na produção de IgG

4 – Exemplos de imunodeficiências relacionadas à imunidade celular ou combinadas:

Doença	Defeito
Síndrome de DiGeorge	Hipoplasia Tímica
Síndrome do linfócito nu	Deficiência da classe II do MHC
Ataxia-telangiectasia	Reparo deficiente do DNA
Imunodeficiência Combinada Grave – SCID	Ligada ao X: defeito na cadeia γ do receptor de IL-2, comum para receptores de IL-4,7,9,15 e 13.
Deficiências Metabólicas – de Adenosina-desaminase e Nucleosídeo-fosforilase	Acúmulos de metabólitos, dATP e dGTP, tóxicos para células tronco-linfóides
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Ligada ao X; defeito na proteína de reorganização citoesquelética

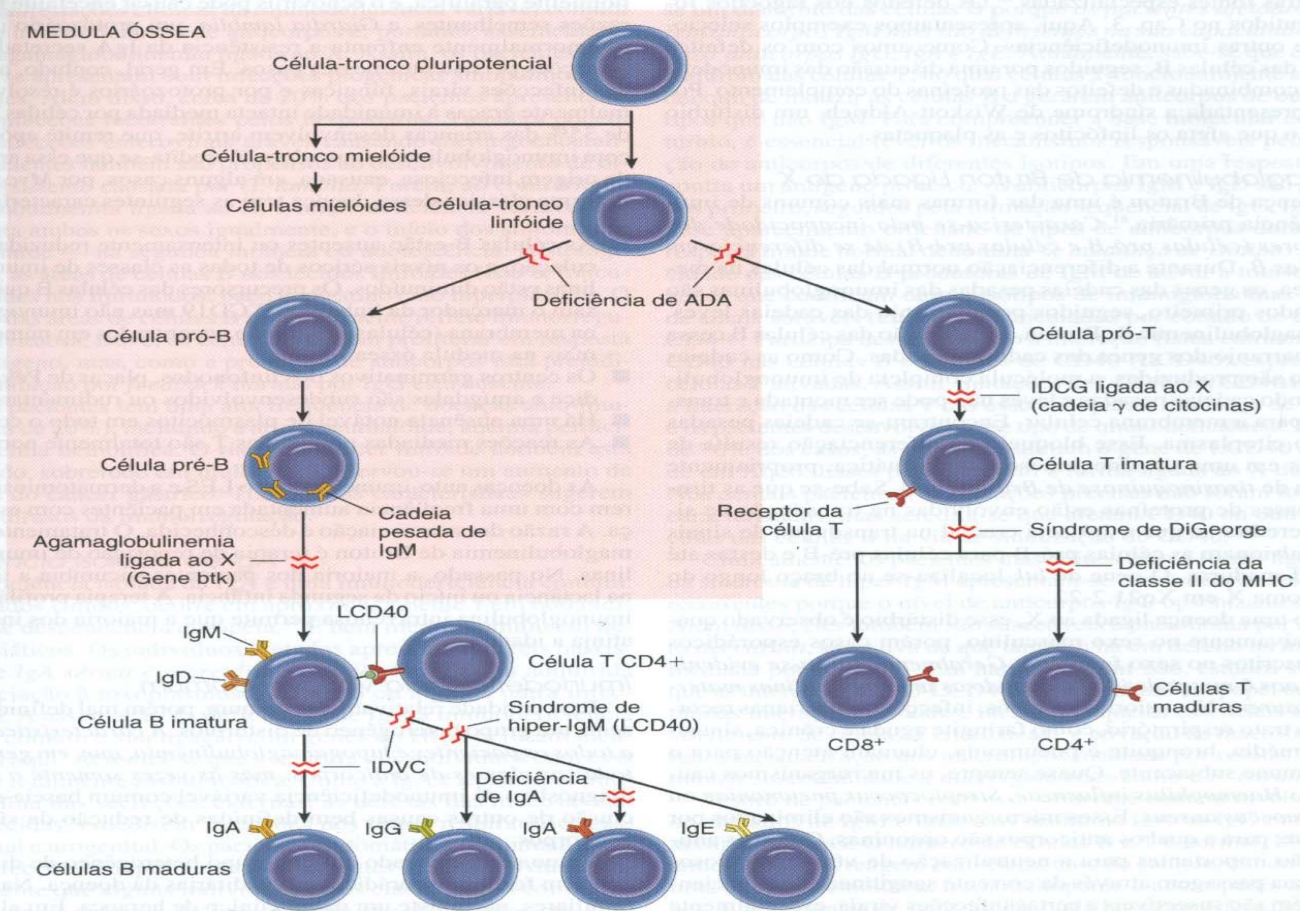


Fig. 7.36 Esquema simplificado do desenvolvimento de linfócitos e locais de bloqueio nas doenças com imunodeficiência primária. Os genes afetados são indicados entre parênteses para alguns distúrbios. ADA, adenosina-desaminase; LCD40, ligante de CD40; IDVC, imunodeficiência variável comum; IDCG, imunodeficiência combinada grave.

Fonte: Robbins Patologia Estrutural e Funcional

5 – Imunodeficiências relacionadas aos fagócitos:

Doença	Defeito
Doença Granulomatosa Crônica	Na produção do ânion superóxido
Síndrome do Leucócito Preguiçoso	Deficiência das moléculas de adesão
Síndrome de Chediak-Higashi	Transporte vesicular defeituoso

6 – Imunodeficiências relacionadas ao Complemento:

Defeito	Manifestação
Via clássica	Deficiência de Imunocomplexos
Inibidor de C1	Angioedema
Via alternativa	Inf. Piogênicas recorrentes
Via terminal	Inf. Recorrentes por Neisseria
C9	Assintomática

7 – Como suspeitar de Imunodeficiências:

- Aumento da susceptibilidade a infecções, infecções crônicas e recorrentes, agentes microbianos incomuns.
- Tendência para certos tipos de tumores.
- Deficiência na imunidade humoral – infecções recorrentes por bactérias piogênicas encapsuladas, causando pneumonia, otite, sinusite, meningite.
- Deficiência na imunidade celular – infecções por vírus, bactérias intracelulares, fungos, protozoários.
- Infecções sistêmicas por bactérias incomuns, normalmente de baixa virulência; infecções superficiais da pele ou infecções sistêmicas por microorganismos piogênicos – típicos de Doença Granulomatosa Crônica.

8 – Investigação Laboratorial

Imunidade mediada por anticorpos

Níveis quantitativos de imunoglobulinas: IgG, IgM, IgA

Título de iso-hemaglutinina (anti-A e anti-B): avalia primariamente a função dos anticorpos IgM

Níveis de anticorpos específicos após imunização

Imunidade mediada por células

Contagem diferencial de leucócitos: mede os linfócitos totais

Células T totais e subpopulações de células T: células auxiliares e supressoras

Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia: mede a resposta específica de células T e resposta inflamatória a antígenos

Fagocitose

Contagem diferencial dos leucócitos: mede os neutrófilos totais

Tetrazólio nitroazul (NBT), quimioluminescência, produção de superóxido: medem a função metabólica dos neutrófilos

Número e função das células natural killer

Complemento

Complemento hemolítico total

9 – Abordagens terapêuticas nas Imunodeficiências:

- Infusão de misturas de gamaglobulinas em pacientes agamaglobulinêmicos.
- Transplante de medula óssea – como em SCID, Wiskott-Aldrich, deficiência de adesão leucocitária, síndrome de linfócitos nus.
- Terapia de reposição enzimática.
- Terapia gênica.

10 – Imunodeficiências Secundárias:

- Doenças neoplásicas
- Doenças Infecciosas
- Desnutrição (protéica e por carência de alimentos específicos como ferro, zinco, vitaminas).
- Queimaduras.
- Diarréias
- Síndrome Nefrótica
- Uremia
- Problemas psiquiátricos

Questões para estudo: imunodeficiências

- 1 - Quais as diferenças entre Imunodeficiências primárias e secundárias?
- 2 – Cite as principais infecções que acometem os pacientes com imunodeficiência da imunidade humoral.
- 3 – Cite alguns defeitos imunológicos que levam à deficiência envolvendo a imunidade humoral.
- 4 – Cite as principais infecções que acometem pacientes com imunodeficiência da imunidade celular.
- 5 – Cite as principais síndromes envolvidas com imunodeficiência da imunidade celular.
- 6 – Cite as principais infecções que acometem os pacientes com imunodeficiência relacionada aos fagócitos.
- 7 – Cite as principais síndromes envolvidas com imunodeficiência dos fagócitos.
- 8 - Cite as principais infecções que acometem os pacientes com imunodeficiência de complemento.

B – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA – AIDS)

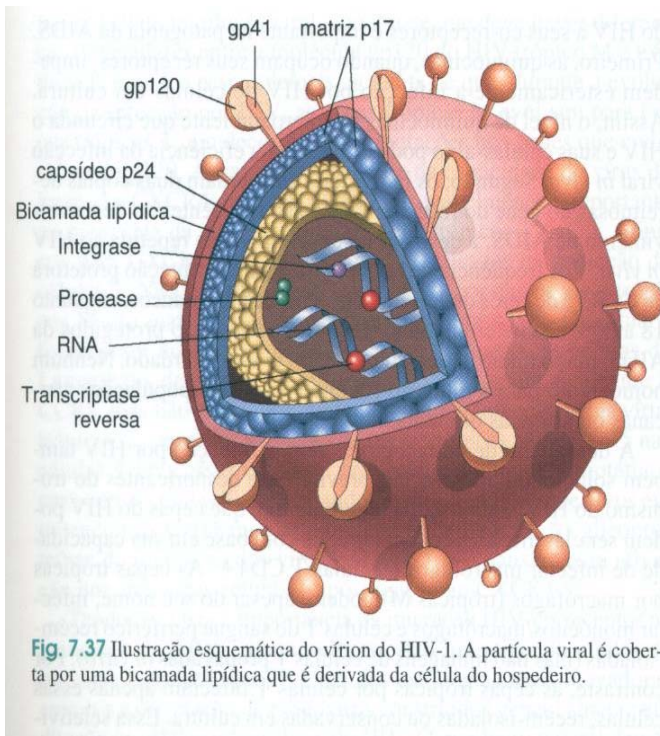


Fig. 7.37 Ilustração esquemática do vírion do HIV-1. A partícula viral é coberta por uma bicamada lipídica que é derivada da célula do hospedeiro.

Fonte: Robbins Patologia Estrutural e Funcional

1 - O vírus HIV

Membro da família lentivírus dos retrovírus animais. Infecta primariamente as células que expressam CD4, incluindo as células T auxiliares e os macrófagos. Possui 2 cópias de RNA, que transcritos em DNA complementar (cDNA) pela transcriptase reversa, se inserem no cromossomo da célula. A forma integrada do vírus é chamada provírus.

HIV 1 – Estados Unidos e demais países.

HIV 2 - Endêmico no oeste da África e Índia.

Complexo glicoprotéico do envelope viral – gp120 e gp 41:

gp120 – possui alta afinidade pelo CD4

gp41 – medeia a fusão do envelope viral

com a membrana plasmática da célula. A fusão e a entrada do vírus depende da presença de um co-receptor na membrana da célula – estudos sugerem que o CC-CKR5 é o principal co-receptor.

2 – Disfunções Imunes

Ação sobre macrófagos – tidos como importante reservatório da infecção, como meio de transporte para outros tecidos, como o cérebro. Função apresentadora de antígeno parece não ser comprometida. Parece causar secreção anormal de citocinas.

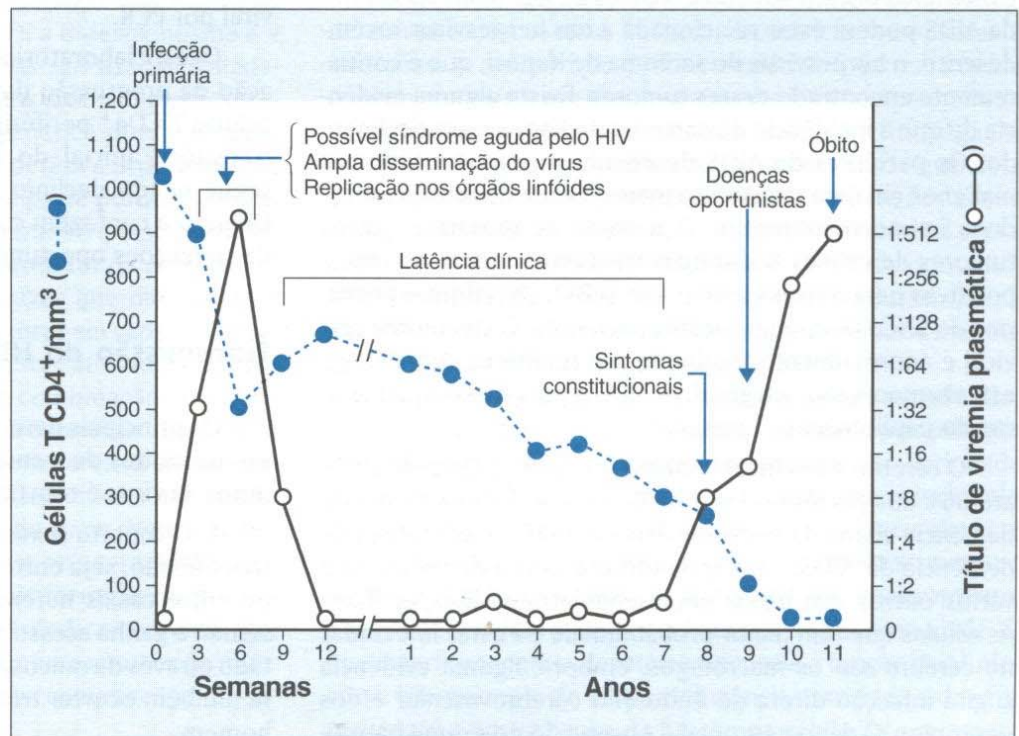
Ação sobre células dendríticas – aprisionam grandes quantidades de HIV em sua superfície, em parte por ligação a região Fc de anticorpos revestindo o vírus, constituindo reservatório. Pode gerar perda da função da célula ou morte da célula.

Ação sobre células TCD4 – forma células gigantes sinciciais, assim como as células dendríticas. Acentuada redução no número principalmente de linfócitos do subtipo Th1. As contagens de linfócitos CD4 possuem valor prognóstico, sendo, em geral, inferior a 200 células/ μ L de sangue por ocasião do diagnóstico da AIDS.

3 – História natural da doença

- Infecção primária – assintomática na maioria dos casos ou sintomas semelhantes a resfriado. Viremia aguda associada com ação das células TCD8, que mata as células infectadas, e subsequente seroconversão (produção de anticorpos).
- Período assintomático – replicação do vírus, declínio no número e função das células TCD4.
- Fase sintomática – infecções oportunistas. As mais comuns são pneumonia por *Pneumocystis carinii*, criptococose disseminada, toxoplasmose, doença micobacteriana (infecção e tuberculose pelo complexo *Mycobacterium avium*), infecções por herpes simples, histoplasmose e infecções por citomegalovírus. O câncer mais comumente diagnosticado é o sarcoma de Kaposi.

FIGURA 21-6. Evolução típica da infecção pelo HIV. Depois de cerca de 12 semanas da contaminação, a presença do vírus no sangue (veremia plasmática) não é mais detectável durante muitos anos. Não obstante, durante este período de latência clínica, o número de células T CD4⁺ declina progressivamente, talvez devido à replicação viral ativa e à infecção das células T nos linfonodos. Quando a contagem das células T CD4⁺ cai abaixo de um nível crítico (200/mm³) existe alto risco de infecções. (Reproduzido com permissão de Pantaleo, G. C. Graziosi, e A. S. Fauci. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 328: 327-335, 1993.)



Fonte: Imunologia Celular e Molecular – Abbas

4 – Investigação laboratorial

- Soroconversão – durante a fase inicial da doença primária, não se detecta presença de anticorpos contra HIV no soro, só aparecendo duas a oito semanas após o início da infecção. Durante a soroconversão, não ocorre desenvolvimento simultâneo de anticorpos dirigidos contra várias proteínas virais. Pode haver período de “janela” no qual o ELISA é negativo enquanto os anticorpos podem ser demonstrados por *Western blot*. A persistência do antígeno do HIV após infecção aguda num portador assintomático está associada provavelmente a evolução mais rápida para doença sintomática. O teste laboratorial mais comumente usado é o ELISA, que quando repetidamente positivo, deve ser confirmado com *Western blot*.
- Diagnóstico neonatal – como anticorpos IgG maternos atravessam a placenta, o lactente adquire passivamente anticorpos anti-HIV que podem persistir por 15 meses, sendo problema difícil para o diagnóstico sorológico. É necessário realizar cultura de vírus a partir do sangue periférico ou de tecidos; ou demonstração do antígeno do HIV ou utilizar PCR para amplificar o genoma viral presente nas células ou no soro.

5 – Tratamento antivirais

- Inibidores da enzima transcriptase reversa – **Zidovudina** (AZT - também se incorpora no filamento de DNA transcrito impedindo qualquer síntese adicional de DNA do HIV); **didesoxinosina** (ddI, didanosina); **didesoxiatidina** (ddC, zalcitabina); **lamivudina** (3TC); **estavudina** (d4T); **foscarnet**.
- Inibidores de segundo sítio da transcriptase reversa – **delarvirdina**; **nevirapina**; **lovirida**.
- Inibidores da proteinase – **saquinavir**, **ritonavir**, **indinavir** e **nelfinavir**. A proteinase catalisa a clivagem proteolítica das proteínas precursoras Gag e Gag-Pol em subunidades protéicas funcionais.

Questões para estudo: Aids

9 – Quais as principais hipóteses sobre como ocorre depleção das células CD4 na infecção por HIV?

10 – Quais as principais dificuldades encontradas na elaboração de uma vacina anti-HIV?

11 – Comente a estrutura do HIV citando suas principais proteínas.

Bibliografia Indicada:

Básica

- Imunologia Celular e Molecular

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober

Capítulo: 21

- Imunologia Médica

Daniel P. Stites, Abba I. Terr, Tristram G. Parslow.

Capítulos: 25 (Deficiências do Complemento)

Avançada

- **Advances in Immunology: Immunodeficiency Diseases Caused by Defects in Phagocytes**
Lekstrom-Himes J. A., Gallin J. I.
N Engl J Med 2000; 343:1703-1714, Dec 7, 2000. **Review Articles**
- **Advances in Immunology: Primary Immunodeficiency Diseases Due to Defects in Lymphocytes**
Buckley R. H.
N Engl J Med 2000; 343:1313-1324, Nov 2, 2000
- **Medical Progress: The Primary Immunodeficiencies**
Rosen F. S., Cooper M. D., Wedgwood R. J.P.
N Engl J Med 1995; 333:431-440, Aug 17, 1995. **Review Articles**
- **Drug Therapy: Candidate AIDS Vaccines**
Graham B. S., Wright P. F.
N Engl J Med 1995; 333:1331-1339, Nov 16, 1995. **Review Articles**
- **Current Concepts: Mother-to-Child Transmission of the Human Immunodeficiency Virus**
Peckham C., Gibb D.
N Engl J Med 1995; 333:298-303, Aug 3, 1995. **Review Articles**

Internet

<http://www.med.sc.edu:85/ghaffar/immunodef2000.htm>

<http://www.blink.uk.com/immunoanimations/index1.html>