

## Introdução

### Caros Colegas

Este é o segundo Jornal BRAGID e o primeiro deste ano. Gostaríamos de notificar que temos percebido um relevante aumento de interesse pelas Imunodeficiências Primárias o que nos estimula a dar continuidade a esse projeto de educação. Temos enviado newsletters através do [www.imunopediatria.org.br](http://www.imunopediatria.org.br) que oferecem oportunidades ímpares a quem tenha interesse em Imunologia Clínica. Este ano teremos alguns eventos particularmente importantes nesta área aqui no Brasil:

1. X Congresso Brasileiro e VI Latino Americano de Alergia e Imunologia Pediátrica 27-30 de maio de 2006, centro de Convenções da PUC - Porto Alegre, RS. [www.cbalergiaped2006.sbp.com.br](http://www.cbalergiaped2006.sbp.com.br)
2. I Summer-School do LAGID que será realizado nos dias 27 a 30 de agosto e, informações em breve no [www.imunopediatria.org.br](http://www.imunopediatria.org.br)
3. I CONIP - Conferência Nacional de Imunodeficiências Primárias do Rio de Janeiro 3 a 5 de agosto de 2006
4. XXXIII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia (SBAI), 11 a 15 de novembro de 2006 em Angra dos Reis-RJ.

Além disso, teremos o Congresso anual do FOCIS (Federation of Clinical Immunology Society) 1-5 de junho em São Francisco-USA e nos dias 4 a 7 de outubro o XII Congresso da Sociedade Européia de Imunodeficiência Primária (ESID) em Budapeste.

Todos estes eventos refletem um enorme interesse pela Imunologia clínica e também nas Imunodeficiências Primárias que têm novas doenças descritas num ritmo pouco comum na Medicina.

O Jornal BRAGID Nº 2 tem como tema a **Doença Granulomatosa Crônica (DGC)**.

## Doença Granulomatosa Crônica (DGC)

Os fagócitos são a nossa primeira linha de defesa contra agentes infecciosos, agindo de forma inespecífica contra os microorganismos. A DGC é uma doença genética em que os fagócitos não conseguem matar determinadas bactérias e fungos após sua ingestão. O defeito de base é uma alteração no sistema NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatase hidrogenase) oxidase fagocítico humano, responsável pela explosão respiratória e produção de reativos intermediários do oxigênio. As células fagocíticas dos pacientes com DGC são incapazes de produzir estes reativos intermediários do oxigênio necessários para atividade microbicida intracelular eficiente. Entretanto, esta susceptibilidade a infecção é limitada a alguns microorganismos, particularmente os catalase-positivos, como o *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas*, *Serratia* spp, *Aspergillus*, *Candida* e *Nocardia*.

A maioria dos pacientes com DGC apresenta infecções graves desde o primeiro ano de vida, com diferenças em relação ao padrão genético da doença, uma vez que pacientes com a forma autossômica recessiva tendem a apresentar quadro clínico menos grave, com início dos sintomas mais tardio. As manifestações clínicas caracterizam-se por pneumonias, adenites, osteomielite e abscessos em quaisquer órgãos.

Como os fagócitos não têm função microbicida adequada há persistência dos microorganismos nos fagolisossomas. É também freqüente a formação de granulomas e, quando estes formam-se ao redor de vísceras ocas, como órgãos do trato gastrointestinal ou urinário, determinam quadro clínico de obstrução. A patogenia dos processos que levam à formação dos granulomas ainda não está esclarecida, podendo ser resultado da persistência da resposta inflamatória devido à falha na inativação de fatores quimiotáticos pelo sistema mieloperoxidase ou à falha no clareamento de material antigênico dos locais onde ocorreram infecções.

## Casos Clínicos

### 1. Caso Clínico

Atendido por Dr Fabrício Prado Monteiro

Departamento de alergia e imunologia pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS)  
e-mail: [fabriciopmonteiro@gmail.com](mailto:fabriciopmonteiro@gmail.com)  
Fone (61) 9986-1160.

Encaminhado pelo infectologista: Dr. Bruno Vaz

PSFS, masculino, DN, 29/12/2004, natural de Brasília - DF.

No primeiro mês de vida apresentou OMA não supurada e após 10 dias, apresentou infecção cutânea. Duas semanas depois apresentava pneumonia à esquerda que evoluiu de forma não favorável sendo necessária internação hospitalar por 11 dias e uso de antibiótico por mais 10 dias em domicílio.

Antecedentes pessoais: peso = 3.625g, em aleitamento materno exclusivo na época das infecções.

Antecedentes familiares: pais não consanguíneos, irmã de 2 anos de idade, com dermatite atópica. Tio materno falecido com um ano de idade por infecção de repetição.

Exame físico: Lactente em regular estado geral, hipocorado (+++).

Presença de linfonodos palpáveis em cadeias cervicais.

Abdome aumentado de volume, com fígado palpável a 5 cm de RCD e baço palpável a 8 cm de RCE.

Exames laboratoriais:

Hemogramas: hemoglobina ao redor de 8g/L, leucocitose importante (16000 a 27000/mm<sup>3</sup> com predomínio de neutrófilos) e VHS elevado

Níveis de imunoglobulinas elevados para idade.

Número de linfócitos T e B normais PPD: não reator.

**Teste do NBT (Nitro Blue Tetrazolium):**

	Estimulado PMA	Repouso
Paciente	0%	0%
Controle	90%	98%

Este paciente foi diagnosticado

## Análise do sistema NADPH oxidase através da análise da produção do Ânion superóxido

	Células	Espontâneo	Estimulado PMA
Paciente	Polimorfonucleares	0,10 nmolsO <sub>2</sub> - / 10 <sup>6</sup> cels/hora	0,0 nmolsO <sub>2</sub> -/10 <sup>6</sup> cels/hora
	Mononucleares	0,15 nmolsO <sub>2</sub> -/10 <sup>6</sup> cels/hora	0,425 nmolsO <sub>2</sub> -/10 <sup>6</sup> cels/hora
Controle	Polimorfonucleares	6,35 nmolsO <sub>2</sub> -/10 <sup>6</sup> cels/hora	17,25 nmolsO <sub>2</sub> -/10 <sup>6</sup> cels/hora
	Mononucleares	8,9 nmolsO <sub>2</sub> -/10 <sup>6</sup> cels/hora	13,15 nmolsO <sub>2</sub> -/10 <sup>6</sup> cels/hora

utilizando-se dois exames: 1. NBT, que mostrou ausência de redução do corante após estímulo e 2. produção de ânion superóxido, que mostrou ausência de produção deste pelas células polimorfo e mononucleares após estímulo. Os exames foram realizados simultaneamente com controle sadio. Os níveis elevados de imunoglobulinas podem ser explicado pelo aumento de estímulos infecciosos.

**HD: Doença Granulomatosa Crônica**

Evolução: após diagnóstico de DGC, este paciente apresentou duas intercorrências: um abscesso de pele drenado cirurgicamente e uma obstrução intestinal grave por granuloma, que necessitou de 15 dias em UTI pediátrica para restabelecimento completo do quadro clínico.

**Tratamento:** sulfametoxazol-trimetoprim, Itraconazol, Ácido fólico e Ferro.

**Comentários:** o diagnóstico precoce des-

te paciente foi resultado de uma suspeita clínica por parte dos médicos que o assistiram que perceberam uma infecção grave aparentemente sem motivo.

Na evolução o paciente apresentou quadro obstrutivo, o que não é raro nesta doença, sendo este revertido rapidamente com a introdução de corticosteróide. Os granulomas em trato gastrointestinal e urinário são mais comuns em pacientes que tem a doença com herança ligada ao X.

Chama atenção a história familiar positiva de tio materno falecido com 1 ano de vida por infecção.

O sexo do paciente, aliado ao início de manifestação clínica precoce e história familiar positiva, sugerem fortemente uma doença de herança ligada ao X. Entretanto a confirmação deste diagnóstico requer a análise de mutação que se encontra em andamento.

## 2º Caso Clínico

Atendido pela Dra Irma Douglas Paes Barreto.

Departamento de Patologia, Disciplina de Imunologia – UEPA

E-mail:

brunopaesbarreto@terra.com.br

Paciente encaminhada pela Dra Eloísa Flora de Arruda Moura, pediatra da Santa Casa de Misericórdia do Pará ZSG, feminina, DN 11/04/1997, 8 anos, natural de Belém do Pará.

Encaminhada aos 4 anos de idade por apresentar tumores no pescoço.

Tumorações no corpo, com dor, eritema e febre, sendo internada em três ocasiões para drenagem cirúrgica de abscesso em região cervical desde os 6 meses de idade. Biópsia de gânglio revelou processo inflamatório crônico inespecífico. Além disso, apresentou 2 pneumonias, que necessitaram de internação.

**Antecedentes pessoais:** peso de nascimento 2900g; aleitamento materno exclusivo durante seis meses. Vacinas do calendário sem intercorrências.

**Antecedentes Familiares:** pais não consanguíneos e irmão de 15 anos saudável

**Exame Físico (4anos):** peso: 16kg estatura: 101cm, várias cicatrizes dos abscessos, especialmente em região cervical.

**Exames laboratoriais:**

Anti- HIV: negativo;

Cultura de secreção purulenta

(abscesso): *Proteus vulgaris* e *Staphylococcus aureus*.

Hemogramas iniciais mostraram anemia, leucocitose com VHS elevado que normalizaram após o tratamento. Níveis de imunoglobulinas (A, G, M) elevados para idade. Linfócitos T (CD3) e subpopulações (CD4 e CD8) em número normal.

### Teste do NBT (*Nitroblue Tetrazolium*)

	Estimulado PMA	Repouso
Paciente	0%	0%
Mãe	100%	0%
Controle	100%	0%

### HD: Doença Granulomatosa Crônica

Conduta: Sulfametoxazol – Trimetoprim mais Itraconazol.

**Comentários:** A infecção predominante

desta paciente é adenite de repetição, mas com necessidade de drenagem cirúrgica. Como se trata de uma menina, o defeito genético é de herança autossômica recessiva podendo ser qualquer dos componentes citosólicos da NADPH oxidase (p47<sup>-phox</sup> ou a p67<sup>-phox</sup>) ou ainda o componente p22<sup>-phox</sup>. Estes casos são mais raros com quadro clínico mais brando.

Em 2004 foi publicado no Jornal de Pediatria o relato de dois irmãos com DGC autossômica recessiva por alteração na proteína p47<sup>-phox</sup>. A mutação encontrada no sequenciamento do DNA genômico destes 2 pacientes é a mesma da paciente acima ZSG. **Referência:** Carolina Prando-Andrade e cols. Doença granulomatosa crônica autossômica: relato de caso e análise genético-molecular de dois irmãos brasileiros. Jornal de Pediatria - Vol. 80, Nº5 pg. 495, 2004.

## Análise do sistema NADPH oxidase através da análise da produção do Ânion superóxido

	Células	Espontâneo	Estimulado PMA
Paciente	Polimorfonucleares	- 1,13	0,7
	Mononucleares	- 0,92	0,61
Mãe	Polimorfonucleares	- 1,67	4,32
	Mononucleares	- 0,36	4,48
Controle	Polimorfonucleares	- 2,1	4,48
	Mononucleares	0,22	5,53

# Trabalhos comentados

**1. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Ochs H, Quie P, Buckley RH, Foster CB, Chanock SJ, Dickler H. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine. 2000;79(3):155-69.**

Este trabalho é o que reúne a maior casuística de DGC e relata dados muito interessantes do ponto de vista clínico. Dos 368 pacientes, 259 (70%) apresentavam a forma ligada ao X e, dentre as formas autossômicas recessivas a mais freqüente foi a do defeito da p47<sup>-phox</sup> com 56% dos casos seguida da p67<sup>-phox</sup> e p22-

**2. Agudelo-Florez P, Prando-Andrade C, Lopez JA, Costa-Carvalho BT, Quezada A, Espinosa FJ, Souza Paiva MA, Roxo PJr, Grumach A, Jacob CA, Carneiro-Sampaio MM, Newburger PE, Condino-Neto A. Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics. Pediatr Blood Cancer. 2006 Feb;46(2):243-52.**

Este estudo apresenta 14 pacientes Latino Americanos (10

**3. Prando-Andrade C, Buzolin M, Rehder J, Grumach A, Costa-Carvalho B, Condino-Neto A. Aspectos clínicos de pacientes sob suspeita de defeito fagocitário. Rev. Bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(4): 187-193.**

É apresentada a casuística de 20 pacientes (16 homens e 4 mulheres), com DGC.

As infecções mais freqüentes foram: pneumonia, linfadenite, abscesso hepático e infecções cutâneas. As reações adversas à vacina BCG, não descritas em outras casuísticas, ocorreram em 5 pacientes.

Os agentes mais freqüentes nos

phox com 12 e 8% respectivamente. A média da idade do diagnóstico foi de 3 anos para a forma ligada ao X e de 7,8 anos para as autossômicas recessivas. Esta diferença pode ser explicada pela maior

**Tabela 1: Manifestações clínicas mais freqüentes**

Tipos de infecção	N	%
Pneumonia	290	79
Abscesso (qualquer tipo)	250	68
subcutâneo	156	42
hepático	98	27
pulmonar	60	16
perirretal	57	15
cerebral	12	3
Adenite supurativa	194	53
osteomielite	90	25
celulite	18	5
meningite	15	4

brasileiros, 2 mexicanos e 2 chilenos) com diagnóstico molecular já estabelecido, sendo 7 autossômicos recessivos por alteração no gene NCF-1 (A47-DGC) e 7 de herança por alteração no gene CYBB, localizado no cromossomo X (X-DGC).

Clinicamente, foi observado início mais precoce dos sintomas e maior freqüência de granulomas inflamatórios nos pacientes X-CGD. As infecções mais freqüentes foram: pneumonia (n=14), infecção de pele (n=8), 5 abscesso hepático (n=5), sinusite (n=5) e otite (n=4).

pacientes estudados estão apresentados na Tabela 3.

**Comentários:** Apesar destes três trabalhos acima comentados serem provenientes de casuísticas de diferen-

**Tabela 3: Microrganismos isolados nas culturas de material de pacientes com DGC (n=20).**

Fígado, pele, hemocultura, linfonodo	<i>Staphylococcus aureus</i>
Hemocultura, linfonodo, pulmão	<i>Burkholderia cepacea</i>
Pele.	<i>Pseudomonas sp</i>
Linfonodo.	<i>Serratia marcescens</i>
Lavado broncoalveolar, pele	<i>Klebsiella sp</i>
Lavado broncoalveolar	<i>Streptococcus pneumoniae,</i> <i>Micobacterium sp</i>
Pulmão.	<i>Aspergillus sp</i>
Hemocultura ( <i>C. parapsilosis</i> ), lavado broncoalveolar ( <i>C. sp</i> ) e pele ( <i>C. sp</i> ).	<i>Cândida sp</i>

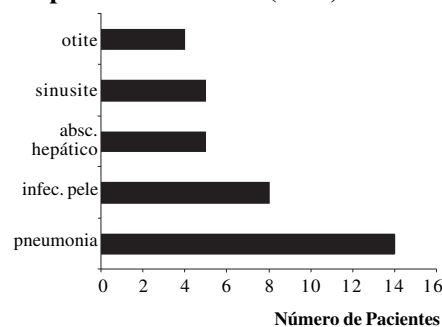
gravidade do quadro clínico nos pacientes que apresentam a forma ligada ao X.

As manifestações clínicas e os agentes etiológicos mais freqüentes estão nas tabelas abaixo:

**Tabela 2 Agentes etiológicos identificados**

Microorganismo	N	%
<i>Aspergillus</i>	120	41
<i>Staphylococcus</i>	34	12
<i>Burkholderia cepacia</i>	24	8
<i>Nocardia</i>	21	7
Micobacteria	12	4
Micobacteria atípica	5	2
<i>Serratia</i>	14	5
<i>Klebsiella</i>	7	3
<i>Pseudomonas</i>	7	3
<i>Candida</i>	5	2
<i>Paecilomyces</i>	4	1

**Manifestações Clínicas mais freqüentes em pacientes com DGC (n=14)**



tes países com características sociais e raciais bem distintas, as manifestações clínicas e os microrganismos identificados nas infecções são muito parecidos refletindo características próprias da DGC.

## Critérios Diagnósticos

Critérios diagnósticos de acordo com o "Pan-American Group for Immunodeficiencies" PAGID (1999): Conley ME; Notarangelo LD & Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary

Immunodeficiencies. Clinical Immunology 93(3):190-197, 1999

### Definitivo:

O diagnóstico é definitivo para ambos os sexos, com teste do nitrobluetetrazolium (NBT) alterado ou explosão (burst) respiratória de neutrófilos ativados menor que 5% do controle e 1 dos seguintes critérios:

- mutação em algum dos seguintes genes: gp91, p22, p47 ou p67 phox

- ausência de mRNA para um dos genes acima por análise de Northern blot
- primos maternos, tios ou sobrinhos com alteração do NBT ou burst respiratório.

### Provável:

O diagnóstico é provável para ambos os sexos, com teste do NBT alterado ou burst respiratório de neutrófilos ativados menor que 5% do controle e 1 dos seguintes critérios:

- infecção grave (fígado, periretal, abscesso pulmonar, adenite ou osteomielite) por *Staphylococcus*, *Serratia marcescens*, *Candida* ou *Aspergillus*;
- presença de granuloma em trato respiratório, gastrointestinal ou urogenital;
- retardo no desenvolvimento;
- hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia.

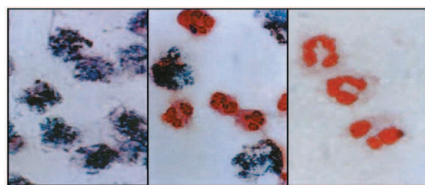
### Sinais de Alerta para se pensar em DGC

1. dois ou mais episódios de adenites requerendo drenagem cirúrgica
2. pneumonia por fungo
3. abscesso hepático por *S.aureus* ou *Aspergillus*
4. efeito adverso ao BCG
5. infecção grave por *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas*, *Aspergillus*, *Candida* e *Nocardia*.
6. história familiar positiva para infecções de repetição

### Exames Laboratoriais

1. teste do *nitroblue tetrazolium* (NBT): embora seja um método simples e econômico poucos laboratórios o realizam. O teste do NBT positivo, isto é, normal, ocorre quando o corante NBT, amarelo e solúvel, é reduzido pelo superóxido do fagócito estimulado, transformando-se em partículas azuis e insolúveis de formazam. Em pacientes com DGC, os fagócitos não reduzem o corante permanecendo na cor amarela (figura 1)

Figura 1

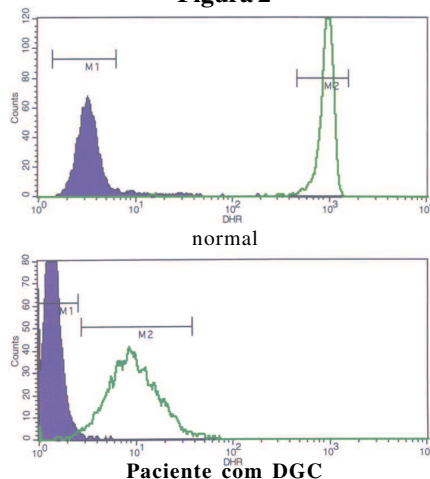


Controle normal Mãe carreadora Paciente com DGC

2. Citometria de fluxo através do teste da 123 dihidrorodamina (DHR) que aderido às membranas dos granulócitos, avalia a capacidade de emissão de fluorescência pela DHR em contato com os reativos intermediários do oxigênio. É medido o índice de estimulação após o uso do DHR. Este método requer

equipamento mais sofisticado, o que implica em maior custo. Figura 2.

Figura 2



Figuras gentilmente cedidas pelo Laboratório Fleury

3. Produção de ânion superóxido: este exame mede a capacidade da célula produzir os produtos resultantes da explosão respiratória. Também não é realizado por laboratórios de rotina.
4. Para o diagnóstico definitivo é necessária a identificação do gene alterado e sua mutação correspondente.

### Em caso de suspeita como o médico deve proceder para realizar os exames laboratoriais necessários para confirmar ou não o diagnóstico?:

1. entrar em contato com Dra Carolina pelo email [caroproan@puc-campinas.edu.br](mailto:caroproan@puc-campinas.edu.br), ou com Dr Condino e-mail: [condino@icb.usp.br](mailto:condino@icb.usp.br) ou Dra Beatriz e-mail: [beatrizt.dped@epm.br](mailto:beatrizt.dped@epm.br)
2. após contato por email ou telefone será combinado o dia e a forma de envio do material (15 ml de sangue coletados em tubos de hemograma), que deverá chegar ao laboratório em menos de 24 horas.
3. Uma vez confirmada a doença, este laboratório pode realizar a parte de biologia molecular para verificar a mutação genética.

### Tratamento

Os cuidados profiláticos são de extrema importância para os indivíduos com DGC. Estes cuidados incluem a prevenção das infecções por meio de imunizações e remoção das fontes de patógenos. Todos os pacientes devem receber as imunizações de rotina (incluindo as vacinas de vírus atenuados), bem como a vacina anual contra influenza. Va-

cinas contendo bactérias atenuadas, como a BCG, são contra-indicadas devido ao risco de reações adversas graves em imunodeficientes.

A profilaxia com sulfametoxazol + trimetoprim (uso contínuo) reduziu pela metade a incidência de infecções bacterianas em pacientes com DGC. Para prevenir infecções fúngicas é recomendado o uso do itraconazol contínuo na dose de 100mg diário para pacientes com menos de 13 anos ou 50kg e 200 mg/dia para aqueles com mais de 13 anos ou com mais de 50kg. Estas medicações têm sido recomendadas para todos os pacientes com DGC independente da idade ou de história pregressa de infecção fúngica. O INF-gama é capaz de ativar macrófagos *in vitro* e *in vivo* estimulando a síntese de reativos intermediários a partir do sistema NADPH oxidase. O interferon-g humano recombinante pode ser utilizado na dose de 50 µg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, por via subcutânea, três vezes por semana. Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido.

O transplante de medula óssea é uma alternativa de cura para a DGC. Além do transplante convencional, com mieloablação, tem sido realizado para estes pacientes o chamado “mini-transplante”, em que a imunossupressão não acarreta mieloablação. Entretanto, os dois métodos não estão isentos de complicações, tanto na fase de indução de imunossupressão quanto após o transplante.

A terapia gênica tem sido estudada em modelos murinos de DGC ligada ao sexo e autossômica recessiva sendo promissora para o futuro.

## 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

## Apoio

• St Jude Children's Research Hospital Outreach Program •

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

• Nestlé Nutrition • Baxter