

Alerta contra infecções constantes

Alterações genéticas podem causar imunodeficiências confundidas com doenças comuns na infância

RICARDO ZORZETTO
E FRANCISCO BICUDO



O sargento e médico do Exército norte-americano Ogden Bruton ficou intrigado em 1952 quando deparou com um garoto de 8 anos com infecções respiratórias graves e constantes. Os medicamentos produziam resultados temporários e as pneumonias não demoravam a reaparecer, ainda mais

intensas. Ao investigar o caso, Bruton surpreendeu-se: o sistema imunológico do menino não produzia anticorpos chamados gamaglobulinas, que ajudam a proteger o organismo de invasores como vírus, fungos e bactérias. Esse relato do médico norte-americano inaugurou os estudos sobre as imunodeficiências primárias, hoje um grupo de mais de cem doenças que atingem principalmente as crianças, deixando-as mais vulneráveis a infecções.

Mais comuns do que se imagina, essas imunodeficiências atingem cerca de 3 milhões de pessoas no mundo e quase 90 mil apenas no Brasil. Ainda assim são pouco conhecidas mesmo dos médicos porque seus sinais mais evidentes, que em geral surgem até o terceiro ano de vida, confundem-se com os de problemas corriqueiros entre as crianças. Os especialistas recomendam aos pediatras que encaminhem para exames mais detalhados as crianças que atendem, caso apresentem dois ou mais



Viviane,
11 anos



Marcine,
7 anos

episódios de pneumonia ou oito ou mais de infecções no ouvido (otite) no período de um ano; usem antibióticos por dois meses ou mais sem que haja o efeito desejado; apresentem abscessos freqüentes na pele ou em outros órgãos; tenham aftas ou lesões persistentes na pele após o primeiro ano de vida; mostrem dificuldade para ganhar peso ou crescer normalmente; precisem de antibiótico intravenoso para curar infecções; apresentem duas ou mais infecções graves como meningite, osteomielite e septicemia ou uma história familiar de imunodeficiência. A diferença entre o que é normal na infância e as imuno-

deficiências é que essas infecções são mais freqüentes e difíceis de combater. Como consequência, quem tem o problema e não sabe pode não receber tratamento adequado ou consumir medicamentos sem necessidade. Nos casos mais graves pode até mesmo morrer.

Causas - Apesar do nome em comum com a mais conhecida das imunodeficiências – a síndrome da imunodeficiência adquirida, ou Aids –, as imunodeficiências primárias apresentam uma origem bem distinta. “As pessoas com imunodeficiência primária já nascem com falhas de funcionamento do siste-

ma de defesa, causadas por falhas genéticas, enquanto na Aids o sistema imunológico é destruído pelo HIV, um agente externo”, explica a pediatra Magda Carneiro Sampaio, do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas de São Paulo. Magda coordena um grupo de pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) e da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) que investiga as características das imunodeficiências primárias na população brasileira e iniciou uma campanha para alertar os pediatras a respeito desse problema. Recentemente essa equipe identificou novos defeitos em genes associados a um tipo específico de imunodeficiência primária: a doença granulomatosa crônica. Descoberta na década de 1950 pelos médicos norte-americanos Robert Good e Charles Janeway, essa enfermidade prejudica o funcionamento de alguns tipos de células de defesa do organismo e deixa as crianças mais propensas a desenvolver infecções graves.

Em parceria com pesquisadores do Chile, da Colômbia, do México, dos Estados Unidos e, no Brasil, de Campinas, Rio de Janeiro e Ribeirão Preto, a equipe de Magda realizou testes em amostras de sangue de 14 crianças e adultos com doença granulomatosa crônica – eram 10 brasileiros, 2 mexicanos e 2 chilenos. Metade dos participantes do estudo apresentava pequenos defeitos genéticos no gene NCF1, de acordo com análises feitas no Laboratório de Alergia e Imunodeficiências Humanas da USP e no Laboratório de Biologia Molecular e Cultura de Células da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), chefiados por Antonio Condino Neto. Localizado no cromossomo 7, o gene NCF1 leva à produção de uma enzima que auxilia as células de defesa a eliminar bactérias, lançando sobre elas moléculas al-

tamente tóxicas, conhecidas como radicais livres. Na outra metade dos portadores da doença granulomatosa crônica as falhas ou mutações, incluindo duas até então desconhecidas, estavam no gene CYBB. Esse gene, que se situa no cromossomo sexual X, contém a receita de uma outra proteína essencial para a produção dos radicais livres usados contra microorganismos estranhos.



escritos em um artigo científico publicado na edição deste mês da revista *Pediatric Blood and Cancer*, esses defeitos comprometem o funcionamento das células de defesa mais abundantes no organismo, os neutrófilos. Produzidos

no interior dos ossos longos do corpo a uma quantidade de 100 bilhões por dia, os neutrófilos geralmente circulam no sangue por apenas oito horas, como vigias que fazem a guarda de um castelo. Quando bactérias invadem o organismo de uma pessoa saudável, os neutrófilos penetram rapidamente nos tecidos, englobam-nas e as destroem com eficiência. Mutações em um desses dois genes, porém, eliminam o poder de combate dessas células de defesa e deixam vulneráveis aos invasores as principais portas de entrada do corpo: a pele e as mucosas dos aparelhos digestivo e respiratório. Como a doença é de origem genética, a única forma de curar a pessoa é submetendo-a a um transplante de medula óssea, procedimento caro que nem sempre produz os efeitos desejados no caso da doença granulomatosa crônica.

O tratamento em geral é feito com sulfametoxazol-trimetoprima e antifúngicos, usados de modo contínuo para combater as infecções já instaladas e também para prevenir a ocorrência de outras. “A expectativa é que em alguns anos esse problema possa ser tratado com terapia gênica, atualmente em teste na Alemanha, mas ainda distante da realidade dos pacientes”, comenta a pediatra Beatriz Costa Carvalho, da Unifesp, integrante do grupo.

Enquanto a terapia genética não chega, a identificação de mutações co-

mo as descobertas pela equipe de São Paulo contribuem para o aperfeiçoamento do diagnóstico da doença granulomatosa crônica. Exames realizados na USP e na Unicamp confirmaram 41 casos dessa doença nos últimos cinco anos. “Como são várias as mutações associadas a esse problema, pretendemos investigar como as alterações genéticas influenciam o quadro clínico, o que facilitaria o diagnóstico e o tratamento”, diz Condino Neto.

A identificação precisa do defeito genético por trás da imunodeficiência permite ao médico saber o momento mais adequado para iniciar o uso de medicamentos. Também é útil para o aconselhamento de casais. Um exemplo facilita a compreensão. A doença granulomatosa crônica pode ser provocada por cerca de 400 mutações diferentes em cinco genes, cada uma com probabilidade distinta de ocorrer. As mais frequentes são as alterações no gene CYBB, correspondente a 60% dos casos dessa imunodeficiência. Como esse gene se encontra no cromossomo X, as mulheres carregam em suas células duas cópias do CYBB, enquanto os homens têm apenas uma. Se em um casal o marido não tem a imunodeficiência – portanto sua cópia do gene não sofreu mutações –, mas sua mulher apresenta uma cópia inalterada e outra defeituosa, a probabilidade de ter um filho homem doente é de 25%. “É um risco extremamente elevado para uma doença em que a taxa de mortalidade é alta”, diz Condino Neto, que começou a investigar os de-

feitos genéticos da granulomatosa há quase dez anos.

Motivos não faltam para justificar a busca de técnicas mais precisas de identificação de imunodeficiências primárias. Crianças com doença granulomatosa crônica e outras enfermidades genéticas que debilitam as defesas do organismo – como a imunodeficiência grave combinada, em que o corpo não produz nem células de defesa nem anticorpos ou os fabrica em quantidade insuficiente – geralmente não deveriam receber algumas das vacinas aplicadas logo nos primeiros meses de vida. Vacinas como a BCG, produzida a partir de uma bactéria para prevenir a tuberculose, ou a Sabin, feita com o próprio vírus da paralisia infantil, podem colocar os portadores de imunodeficiências sob risco de morte. É grande a possibilidade de que componentes dessas vacinas, mesmo que atenuados, desencadeiem infecções graves nessas pessoas, uma vez que seus sistemas de defesa são naturalmente debilitados. Segundo Beatriz, uma em cada três crianças com imunodeficiência grave combinada que tomam BCG pode desenvolver reações graves e fatais.

Subdiagnóstico - “Seria fácil evitar esse risco se logo após o parto, durante o teste do pezinho para detectar fenilcetonúria e hipotireoidismo, fosse retirada uma gota a mais de sangue para avaliar o sistema imunológico da criança”, diz Condino Neto. Medidas simples como essa reduziram os riscos para os imunodeficientes e ajudariam a identi-

OS PROJETOS

1. *Imunodeficiências primárias em pacientes pediátricos de risco*
2. *Padronização do método para avaliação in vitro da imunidade celular*
3. *Defeitos genético-moleculares da doença granulomatosa crônica*

MODALIDADE

1. Projeto Temático
2. Linha Regular de Auxílio a Projeto de Pesquisa
3. Linha Regular de Auxílio a Projeto de Pesquisa

COORDENADOR(A)

1. MAGDA MARIA CARNEIRO SAMPAIO – USP
2. BEATRIZ TAVAREZ COSTA CARVALHO – Unifesp
3. ANTONIO CONDINO NETO – Unicamp

INVESTIMENTO

1. R\$ 625.319,95
2. R\$ 31.900,70
3. R\$ 217.613,74



Guilherme, 8 anos



Raphael,
8 anos

ficar com mais precisão quem deveria receber tratamento já nos primeiros anos de vida. Embora se estime que uma em cada 2 mil pessoas possa apresentar uma das formas de imunodeficiência primária – o que corresponderia a 90 mil doentes em uma população de 180 milhões –, há apenas cerca de 700 casos registrados pelo Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (Bragid, na sigla em inglês), organização que reúne 1.800 médicos dedicados ao estudo das doenças do sistema imune.

Outro dado reafirma a suspeita de diagnóstico subestimado: calcula-se que 1.200 crianças sofram de imunodeficiência grave combinada, solucionada apenas com o transplante de medula óssea, procedimento de custo elevado geralmente realizado antes do segundo ano de vida. No entanto, de 1992 para cá, o Centro de Transplantes de Medula Óssea da Universidade Federal do Paraná, um dos poucos que realizam esse procedimento no país pelo Sistema Único de Saúde, fez apenas 32 transplantes para tratar imunodeficiências primárias. “Muitas crianças podem estar morrendo por falta de diagnóstico correto”, lamenta Beatriz.

Mesmo as formas mais freqüentes de imunodeficiência – a produção de

anticorpos defeituosos, que é tratada com injeções mensais para repor esses componentes do sistema imune e corresponde a 60% dos casos de imunodeficiência primária – parecem passar despercebidas nos consultórios e prontos-socorros. No ano passado o Grupo Brasileiro de Imunodeficiências realizou um levantamento com 34 mil pediatras de todo o país. O objetivo era avaliar o que eles sabiam sobre imunodeficiências primárias.

Dez sinais - Em resumo, há muito a ser feito em termos de educação médica. Dos 3.047 pediatras que responderam o questionário, 30% nada haviam aprendido sobre imunodeficiências primárias durante a graduação ou a residência médica em pediatria. Mesmo após a especialização dois de cada dez pediatras jamais haviam ouvido falar em imunodeficiência primária, embora 97% deles atendessem crianças com infecções repetidas, um dos sinais do problema, e 20% não sabiam que crianças com imunodeficiência primária não deveriam receber vacinas produzidas a partir de microorganismos vivos.

Para mudar esse cenário, o Grupo Brasileiro de Imunodeficiências iniciou uma campanha de educação e alimen-

tou sua página na internet (www.imunopediatria.org.br) com informações para médicos. Também enviou a 34 mil pediatras brasileiros um cartão com dez sinais associados às imunodeficiências primárias, sugerindo que encaminhem para exames detalhados seus pacientes com pelo menos um dos sintomas: duas ou mais pneumonias ou oito ou mais de infecções no ouvido em um ano; uso de antibióticos por dois meses ou mais sem o efeito desejado ou de antibiótico intravenoso para combater infecções; abscessos freqüentes; aftas ou lesões persistentes na pele após o primeiro ano de vida; dificuldade para ganhar peso ou crescer normalmente; duas ou mais infecções graves como meningite, osteomielite e septicemia ou história familiar de imunodeficiência. “Disseminar informações para os médicos”, afirma Magda, “é o principal caminho para transformar as imunodeficiências primárias em uma questão de saúde pública, como aconteceu com a Aids”.

Os desenhos que ilustram esta reportagem foram feitos por crianças atendidas pelos pesquisadores no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas de São Paulo.