



Adenite pós vacina BCG em dois pacientes com deficiência parcial de receptor 1 do INFgama

Post BCG vaccination adenitis in two patients with partial INF gamma receptor 1 deficiency

Tatiana C. Lawrence¹, Beatriz C. Carvalho²

Resumo

Objetivo: Apresentar caso clínico de dois irmãos com reação a BCG e discutir possibilidades diagnósticas.

Descrição: Dois irmãos com quadro de adenite após vacina BCG que necessitaram tratamento específico e evoluíram com drenagem espontânea do abscesso. Exames laboratoriais preliminares mostraram hemograma, Imunoglobulinas séricas, NBT e CD3, CD4 e CD8 sem alterações. Exames específicos do eixo IL12-23/INF γ foram realizados mostrando, *in vitro*, níveis baixos de IL12p40 produzida após estímulo com INF γ e níveis baixos de IL10 produzida após estímulo com TNF α .

Comentários: Trata-se de dois irmãos com Defeito Parcial INFR1 suspeitado a partir da história clínica e agente infeccioso em questão. Após a suspeita clínica, exames específicos para se avaliar o eixo IL12-23/INF γ como dosagens de IL12 e INF γ após estímulos específicos, foram realizados, que poderão nos orientar dentro do grupo de doenças relacionadas à Susceptibilidade Mendeliana a Infecções por Micobactéria (SMIM), onde estes defeitos estão classificados. Ainda assim, a suspeita clínica e laboratorial importante deve ser confirmada a nível genético para melhor orientação do paciente e sua família. A importância do diagnóstico correto proporciona melhor atendimento médico com orientação e aconselhamento genético para a família, já que estamos diante de doença de herança mendeliana.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(1):18-23 Deficiência de INFR1, IL12-23, INF γ , Defeito microbicida de leucócitos.

Caso Clínico

Recentemente, tivemos a oportunidade de avaliar e diagnosticar dois irmãos, encaminhados ao nosso serviço por terem apresentado reação adversa ao BCG.

Caso 1- JVTJ, sexo masculino, primeira consulta aos três anos, natural e procedente de São Paulo, primeiro filho de casal não consanguíneo. O menor apresentou adenite axilar direita reacional à vacina BCG aos três meses de vida. Foi tratado com isoniazida por três meses sem melhora clínica. Foi então associada Rifampicina por mais três meses (tratamento total por seis meses) evoluindo com drenagem espontânea do abscesso axilar. Ao final do tra-

Abstract

Objective: To report a case of two brothers that had reactions to the BCG vaccination and discussion of the diagnostic possibilities.

Description: Two brothers with Axilar adenopathy after BCG vaccination that require specific antibiotic treatment and had spontaneously drained abscess. Initial laboratory exams showed normal WBC count, immunoglobulins, CD3, CD4 and CD8 figures. Specific laboratorial exams done to investigate defects in the IL12-23/INF γ pathway presented, *in vitro*, with a low level of IL12p40 production after being stimulated with INF γ and low levels of IL10 after being stimulated with TNF α .

Comments: Partial Defect of INFR1 was suspect in these two brothers after clinical history and specific infection. After clinical suspicions, specific lab exams were done to evaluate the IL12-23/INF γ pathway, with dosages of IL12 and INF γ after stimulation, that lead within the group of pathologies concerned. Nevertheless, to give the patients and families a better guidance, clinical and laboratorial suspicion will only be confirmed by genetic bases. The importance of the correct diagnosis consists in provide a better medical orientation and genetic consoling to the patients family as we are dealing with a mendelian heritage disease.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(1):18-23 INFR1 Deficiency, IL12-23, INF γ , microbicide leukocyte defect

tamento apresentou linfadenopatia generalizada e foi tratado com Isoniazida, Rifampicina e Etambutol por doze meses, com sucesso. Exames laboratoriais nas tabelas 1, 2 e 3.

Caso 2- PHTS, sexo masculino, primeira consulta aos seis meses, natural e procedente de São Paulo, segundo filho do mesmo casal anterior. O paciente foi encaminhado ao nosso serviço por ter apresentado, à semelhança do seu irmão mais velho, adenite axilar direita reacional à vacina BCG aos cinco meses de vida. Foi tratado com Isoniazida por três meses com melhora clínica e drenagem espontânea do abscesso axilar. Exames laboratoriais nas tabelas 1, 2 e 3.

1. Pós-graduanda do Departamento de Pediatria e Médica especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela SBAI.

2. Professora Adjunto - Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Tabela 1 - Exames laboratoriais.

	CASO 1	CASO 2
Hb/ht	11,6/34	9,4/29
Plaquetas (N/mm ³)	295.000	470.000
Leucócitos (N/mm ³)	7.040	9.200
Neutrófilos (N/mm ³)	2.745	2.116
Eosinófilos (N/mm ³)	830	92
Linfócitos (N/mm ³)	2.745	5.888
Monócitos (N/mm ³)	619	736
VHS (mm)	3	17
HIV	não reagente	não reagente
NBT	normal	Normal
IgA (mg/dl)	65	7
IgG (mg/dl)	964	891
IgM (mg/dl)	89	62
CD4 (N/mm ³)	1.475	2.837
CD8 (N/mm ³)	653	454

Tabela 2 - Dosagem de citocinas após estímulo específico*.

	p40 (pg/ml)			p70 (pg/ml)		IFN γ (pg/ml)		
	cont	pt1	pt2	pt1	pt2	cont	pt1	pt2
Meio	27	34	23	0	0	0	0	0
BCG	727	126	75	ND	ND	8.745	111	164
BCG+IL-12	XX	XX	XX	XX	XX	70.672	3.300	2.889
BCG+IFN γ	10.331	278	156	3	4	XX	XX	XX

* Exames realizados em parceria com Dr. Casanova da Universidade René-Descartes, Unite INSERM 550 - Paris/França.
Cont = controle
Pt = paciente

Tabela 3 - Dosagem de citocinas após estímulo específico*.

	IL10 (pg/ml)		
	cont	pt1	pt2
Meio	1	1	1
TNF α	270	23	5

*Exames realizados em parceria com Dr. Jean Laurent Casanova da Universidade René-Descartes, Unite INSERM 550 - Paris/França.

Ambos os pacientes nasceram de parto normal sem intercorrências perinatais, queda do coto umbilical entre 7-10 dias, aleitamento materno até o quarto mês e esquema vacinal de acordo com o recomendado pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Nenhuma outra infecção fora relatada, desenvolvimento neuropsicomotor adequado e ganho pondero-estatural normal para a idade. Ao exame físico observamos cicatriz de BCG e de drenagem de abscesso em região axilar D no irmão mais velho. No menor, presença de abscesso, com sinais flogísticos (figura1).

Figura 1 - Paciente 2 com adenite axilar ativa.



Devido à história clínica, foram investigados para os defeitos no eixo IL12-23/IFN γ e apresentaram, *in vitro*, baixa produção de IL12p40 após estimulação com IFN γ e nível

baixo de IL10 após estímulo com TNF α . (tabelas 2 e 3). Até o momento estão sendo acompanhados em nosso serviço sem outras infecções.

Discussão

As reações adversas locais por BCG são estimadas em 3,1% entre os que recebem a vacina e sempre foram consideradas benignas¹. O enfartamento ganglionar axilar, não supurado, pode ocorrer durante a evolução normal da lesão vacinal, desaparecendo espontaneamente, sem necessidade de tratamento. A maior parte das complicações da vacina BCG, resulta de técnica imperfeita, como aplicação profunda (subcutânea), inoculação de dose excessiva ou contaminação. As complicações mais comuns são abscessos no local da aplicação, úlcera de tamanho exagerado e gânglios flutuantes e fistulizados. Quando necessário tratamento específico a isoniazida pode ser utilizada por três meses com boa resposta terapêutica. (http://www.sbpt.org.br/asp/Leigos_Tuberculose_06.asp).

O caso 1 apresentou quadro clínico mais exuberante com linfadenopatia generalizada e necessidade de tratamento específico por tempo prolongado. Entretanto, o caso 2 figura como, em muitos outros, considerados, reações adversas localizadas. O que nos levou a investigar estes dois irmãos foi a ocorrência do mesmo quadro clínico após BCG sugerindo predisposição familiar a problemas com infecção por micobactéria.

Observamos nestes casos, dois irmãos com infecção por micobactéria após vacinação BCG, antes dos seis meses de vida e filhos de pais não consanguíneos. Algumas doenças relacionadas com a imunidade inata e adaptativa celular devem ser questionadas (tabela 4). Além disso, infecção pelo HIV deve ser descartada como principal hipótese diagnóstica antes de se iniciar o estudo imunológico. Lembrar que estes pacientes não apresentaram infecções por vírus, mesmo sendo estes germes intracelulares. Outros casos semelhantes com defeitos mais graves já foram descritos².

Tabela 4 - Relação entre doenças e a resposta de produção de citocinas.

Defeitos/ dosagem de citocinas	IL12R β 1	IL12p40	Completo IFN γ R1/R2	Parcial IFN γ R1/R2 ou STAT1
IL12p40	nl	NI	Zero	Fraco >1,5
IL12p70	NI	Zero	Zero	Zero
IFN	Zero	Zero	NI	nl
IFN plasma	Zero	zero	Presente	Zero

Adaptado de Feinberg et al, 2004.

A Deficiência celular ou combinada (SCID) caracteriza-se por início precoce das infecções, geralmente, antes dos seis meses de vida, sendo estes devido a germes intracelulares ou oportunistas como *Pneumocystis carinii* e/ou ainda infecções virais graves acometendo principalmente o pulmão. A maioria dos pacientes são meninos por estar associada a herança ligada ao X. Deficiência da adenosina deaminase e de Jak 3 são os defeitos mais frequentes, mas temos ainda, deficiência do receptor de IL-7, Artemis, RAG 1/2, PNP, ZAP 70, e disgenesia reticular como causas menos frequentes de SCID. A investigação laboratorial destes pacientes mostra níveis reduzidos de todas as imunoglobulinas associadas com diminuição importante no número de linfócitos circulantes. Este número reduzido de linfócitos decorre do baixo número de linfócitos T, podendo estar associado ou não a redução dos linfócitos B e células natural killer (NK). Estes pacientes evoluem para óbito caso não seja feita a reconstituição do sistema imunológico por transplante de células tronco. A reposição com imunoglobulina endovenosa deve ser iniciada precocemente como uma forma paliativa de tratamento³.

Pacientes com displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID) apresentam quadro clínico de início precoce associado a infecções bacterianas e micobactérias atípicas. Até o momento todos os pacientes descritos são meninos e a maioria apresenta-se com oligodontia ou dentes cônicos, fronte ampla, cabelos finos e esparsos, e ausência de transpiração. A ED resulta de inabilidade na ativação do fator de transcrição nuclear (NF)- κ B após interação da ectodisplasia A com o receptor EDA. Alterações específicas nos genes para EDA, EDAR, EDAR- ou ainda em sua proteína moduladora (NEMO) ou em sua proteína inibidora (IkB α) já foram relatadas⁴. As alterações do sistema imunológico observadas são múltiplas como hipogamaglobulinemia, deficiência de produção de anticorpos específicos, deficiência de citotoxicidade das células NK, e

produção pobre de citocinas inflamatórias em resposta a estímulos fisiológicos. A reposição de imunoglobulina endovenosa deve ser iniciada assim que o diagnóstico for confirmado para melhor controle do quadro infeccioso⁵.

A síndrome de Hiper-IgM apresenta manifestações clínicas precoces de infecções de repetição em vias aéreas superiores e inferiores por bactérias piogênicas e micobactérias. Ambos os sexos podem ser acometidos porém com de heranças genéticas diferentes. Caracteriza-se por deficiência no "switch" de classe de imunoglobulinas podendo estar associada a defeitos no CD40L dos linfócitos T (forma ligada ao X), CD40 nos Linfócitos B⁶, AID, UNG, ou EDA-ID (formas AR). AID é responsável pela deaminização de resíduos de dC DNA, que são removidos pela UNG responsável por quebras necessárias para a recombinação do "switch" de classes, já na forma EDA-ID existem alterações de sinalização intracelular envolvendo a via do NFK-B através da via IKK gamma⁷. À avaliação laboratorial observamos níveis normais ou elevados de IgM com níveis baixos de IgG e IgA. O número de células T e B estão normais, mas apresentam resposta pobre à estimulação antigênica. Observamos ainda, neutropenia esporádica e maior índice de associação com autoimunidade e malignidade. A reposição de imunoglobulinas endovenosa é o tratamento de escolha para controle das infecções e manutenção dos níveis de IgG⁸.

A Doença Granulomatosa Crônica pode acometer ambos os sexos na primeira infância e se manifesta com infecções graves e de repetição por germes catalase positivos como *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Cândida* e bactérias gram negativas⁹. O defeito molecular da DGC consiste na ausência, baixa expressão ou mau funcionamento de um dos componentes do sistema NADPH oxidase. Na forma ligada ao sexo, é afetada a cadeia pesada do citocromo *b₅₅₈*, no caso, o componente gp91-*phox* (56% dos casos). Nas formas autossômicas recessivas está afe-

tado um dos componentes citosólicos da NADPH oxidase, a p47-*phox* ou a p67-*phox*); ou ainda a cadeia leve do citocromo *b₅₅₈*, o componente p22-*phox*. O sistema NADPH oxidase é responsável pela explosão respiratória e produção de reativos intermediários do oxigênio responsáveis pela morte do microorganismo invasor. O diagnóstico laboratorial é feito por testes que medem direta ou indiretamente a produção de oxigênio reativo como o nitrobluetrazolium ou a dihidrorodamina. O tratamento com sulfametoxazol-trimetropim associado ao itraconazol, diariamente, deve ser iniciado o mais rápido possível. A formação de granulomas apresenta incidência muito alta nestes pacientes que devem ser tratados com corticosteróides para evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários¹⁰.

O mecanismo geral de resposta imune frente a infecção por germes intracelulares está resumida na figura 2. A interação do Linfócito T com a célula dendrítica ou o macrófago infectado, mostra a produção de citocinas específicas como o $INF\gamma$ e a IL12-23, principais moléculas efetoras e estimulantes da resposta inata. Outras citocinas não especificadas nesta figura como aquelas necessárias para a estimulação da via do Nf- κ B também podem levar a produção de $INF\gamma$ na sua fase final. Assim, direcionamos nosso foco de estudo para os defeitos microbicidas dos leucócitos.

De acordo com o tipo de IL produzido frente a estímulos específicos direcionaremos nosso foco de pesquisas clínicas

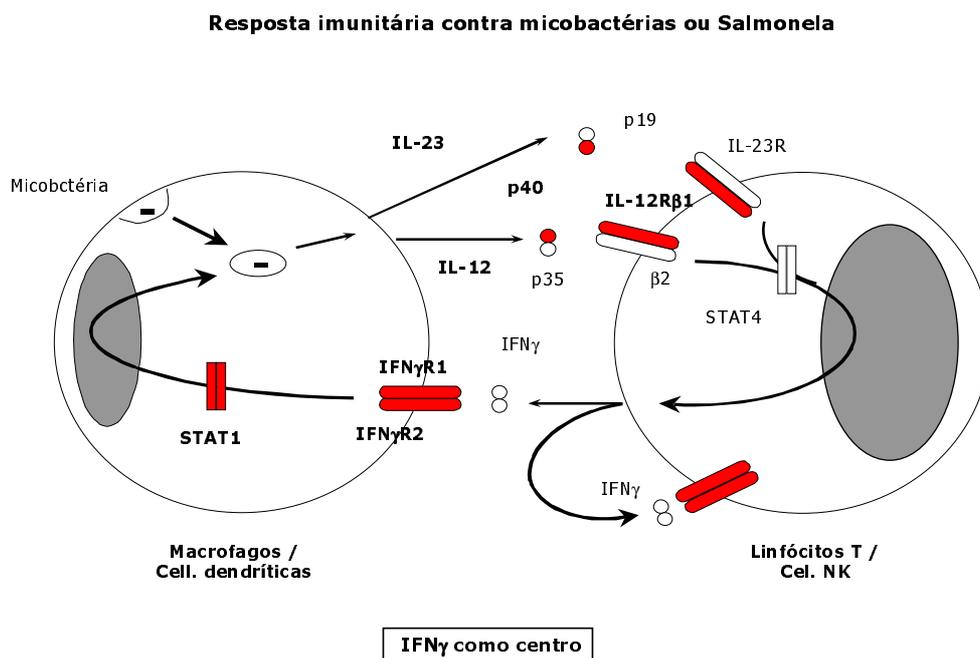
sobre as seguintes doenças correspondentes a susceptibilidade mendeliana a infecções por micobactérias (SMIS): em relação a IL12 e o $INF\gamma$ foram encontradas mutações em cinco diferentes genes: *INFR1*, *INFR2*, *IL12 β* , *IL12R β 1* e *STAT1*. Diferentes tipos de mutações resultam em oito tipos de doenças: deficiência de *IL12 β* , deficiência de *IL12p40*, deficiência Completa ou Parcial do *INFR1/R2*, e deficiência completa ou parcial de *STAT1*. O mecanismo patológico comum entre elas relaciona-se com a imunidade inata mediada por $INF\gamma$ com várias mutações diferentes já descritas¹¹.

Defeito microbicida de leucócitos

O $INF\gamma$ e IL12/23 são as principais citocinas envolvidas na proteção contra infecção por micobactérias não tuberculose (MNT)¹²⁻¹⁴, além de potencializar a sinalização intracelular para a destruição de outros microorganismos como a *Salmonella*, *Listeria*, Bacilo BCG, alguns vírus, protozoários e helmintos^{15,16,11}.

O $INF\gamma$ é uma glicoproteína homodimérica de duas subunidades de 21 e 24 kD; produzida principalmente por células NK, linfócitos B e T ativadas. A IL-12 é composta por duas subunidades, o componente p40 e o p35; que juntos formam o p70, correspondente a IL12 ativa^{17,18}. Esta IL age no seu receptor específico expresso nas células NK e linfócitos T ativados¹², figura 2.

Figura 2 - Mecanismo de resposta após infecção por germes intracelulares.



Neste esquema está representado a interação dos macrófagos/células Dendríticas com os Linfócitos T/ células NK utilizando o $INF\gamma$ como citocina central de ação. Assim, após a fagocitose do microorganismo intracelular, neste caso uma micobactéria, estímulos específicos intra e extracelular são liberados. A IL-12 e IL-23 são as principais citocinas relacionadas com este tipo de resposta infecciosa e vão agir diretamente nos seus receptores específicos nos linfócitos T/células NK promovendo a produção de $INF\gamma$ que será liberado para atuar nos seus receptores específicos RI e R2. Nas células alvo, o $INF\gamma$ após a ativação do seu receptor transmite o sinal através do STAT-1, um transdutor crítico de sinal para IFNs tipo I ($INF\alpha/\beta$) e tipo II ($INF\gamma$) [Remus, 2005] que estimulará no núcleo da célula a produção de citocinas o responsáveis pela morte do patógeno

Clinicamente já foi provada a importância do eixo IL-12/23 – $INF\gamma$ na formação de granulomas e proteção contra infecção por micobactérias e *Salmonella* tanto em camundongos como em humanos¹⁹. A importância de melhor en-

tendimento dessas doenças revela todo um campo de fenótipos clínicos em adultos e crianças saudáveis, sem fatores de risco conhecidos, com infecções pulmonares por micobactérias não tuberculose, BCGite grave e tuberculose

recorrente. Com o diagnóstico molecular tornou-se possível o conhecimento com base em sua fisiopatologia²⁰⁻²¹.

Defeito completo do IFNGR1

A deficiência completa do receptor de IFN γ R1 foi a primeira doença com etiologia genética identificada dentre as conhecidas como suscetibilidade mendeliana a doença micobacteriana por Joavanguy em 1996²². A ausência do receptor de IFN γ devido a mutações nos genes IFNGR1 e IFNGR2, está associada a fenótipos clínicos graves. A forma de herança mendeliana mais freqüente é autossômica recessiva podendo também se apresentar como autossômica dominante.

A maioria dos pacientes são homocigotos, mas já foram descritos casos heterocigotos. As alterações genéticas estão relacionadas a alterações na região 5cM do cromossomo 6q. Sua porção extracelular contém o domínio de ligação ao IFN γ e a porção intracelular contém domínios necessários para o sinal de transdução. O defeito completo do IFN γ R1 foi descrito em apenas 23 pacientes. Estes pacientes apresentam ausência da expressão do receptor na superfície celular e sem a expressão do receptor não existe resposta a esta citocina. A falha da ativação do IFN γ R1 leva a alteração do mecanismo de ação do STAT1 e dos mecanismos efetores intracelulares a ele relacionados^{16,11}, figura 1.

O quadro clínico típico da deficiência de IFN γ R1 relaciona-se a infecção disseminada pelo BCG (Bacille Calmette-Guérin) ou doença por MNT iniciado na primeira infância¹⁸. Os agentes mais freqüentes são BCG e MNT, incluindo espécies de crescimento lento como *M. avium*, *M. kansasii*, *M. szulgai* e de crescimento rápido como *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. peregrinum*, *M. smegmatis* e *M. fortuitum*²³. Extraordinariamente, infecções ou doença disseminada por *M. smegmatis*²⁴ e *M. peregrinum*, espécies menos virulentas, nunca foram relatadas²³. Já, infecção disseminada por *Samonella* e *Listeria*, CMV são responsáveis por uma taxa de mortalidade de 50%. Dentre outros agentes podemos encontrar o vírus sincicial respiratório (VSR), o Herpes simples e o da Varicela Zoster^{15,16,25}. Clinicamente manifestam-se com quadros graves, com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento específico.

O exame histopatológico do tecido afetado mostra granulomas pobremente circunscritos, mal diferenciados e multibacilares (lepromatoide), sugerindo que o IFN γ é necessário para a formação do granuloma nas infecções micobacterianas¹⁸. Entretanto, o teste de hipersensibilidade cutânea tardia para a tuberculina tem resposta normal em crianças infectadas pelo *M. bovis* com deficiência completa de IFN γ , demonstrando que esta citocina não é essencial para o desenvolvimento de tal resposta²⁶.

Mesmo com a possibilidade de produção normal de IFN γ pelos linfócitos T e Células NK não há estímulo suficiente para a produção de IL-12 pelos macrófagos, pois este IFN γ produzido não consegue ativar seu receptor ausente. Assim, os níveis baixos de IL-12 acarretará um fraco estímulo para a produção de IFN γ que se manterá em níveis mais baixos. Os níveis de TNF α se mantêm normais, e os níveis séricos de INF γ podem estar bastante reduzidos ou ausentes¹⁵. Alguns experimentos *in vitro* mostram produção de IFN γ residual, no qual o mecanismo não foi descoberto. Nestes pacientes as células mononucleares produzem apenas 10% dos níveis normais de INF γ e IL-12 em resposta a fitoheamaglutinina (PHA), mas níveis normais de INF γ em resposta a PHA associado a IL-12²⁷⁻²⁸. Esta observação demonstra que existe via alternativa para estimular a produção de INF γ que não necessite da função da IL-12, CD86 ou CD40/CD40L²⁹.

Esses pacientes são resistentes a altas doses de antibióticos e na maioria das vezes não controlam a infecção mesmo com a terapia prolongada. Se houver cura, profilaxia

com antibiótico é incerta. A administração exógena de IFN γ não é benéfica nestes pacientes pois o defeito no receptor impossibilita a transdução de sinal transmembrana. Dessa forma a melhor opção pode ser o transplante de medula óssea para as formas completas de defeito quando o paciente estiver estável, sem infecção e o doador for compatível^{18,16}. Assim, a deficiência completa de IFN γ R1 expressa-se pela suscetibilidade a infecções disseminadas por micobactérias ambientais e BCG de início precoce, demonstrando a importância do IFN γ para a proteção contra micobactérias.

Defeito parcial do IFNGR1

Os pacientes portadores de defeito parcial de IFNGR1, da mesma forma que o defeito total, estão associadas com susceptibilidade Mendeliana a infecções por MNT, porém com quadro clínico menos grave da doença e expressam um fenótipo histopatológico de aparecimento mais tardio. O defeito parcial de IFNGR1 pode ser expresso nas células de forma autossômica dominante ou recessiva. A forma autossômica recessiva foi descrita pela primeira vez em duas irmãs gêmeas com infecção disseminada pelo BCG e *M. tuberculosis* em 1997 por Jouan-guy³⁰. A forma dominante foi descrita pela primeira vez em 1999, em pacientes portadores da mutação *818del4 do IFNGR1* caracterizando o primeiro hotspot para microdeleções do genoma humano³¹. Mais de 55 pacientes já foram identificados em todo mundo com a forma AD (Casanova JL, unpublished data) e poucos com a forma AR.

Os pacientes portadores da forma AD apresentam pequena deleção de um segmento codificado no domínio transmembrana no IFNGR1^{19,32}. Os alelos mutantes codificam receptores que comunicam-se com a superfície da célula, ligando IFN γ com afinidade normal, dimerizando-o e formando-o em um tetrâmero com duas moléculas de IFNGR2, porém não levam a transdução de sinal devido a falta de local de ligação intracelular para a molécula presente no citosol envolvida na cascata de sinalização. O receptor também se acumula na superfície celular devido à falta de local de reciclagem intracelular, desse modo, exerce um efeito dominante negativo. A maioria dos dímeros de IFNGR1 em células heterocigóticas não são funcionais, contendo pelo menos um defeito molecular²³. Na forma autossômica recessiva a mutação recessiva causa a substituição de um aminoácido no domínio extracelular do receptor o qual responde ao IFN- γ apenas em altas concentrações, reduzindo a afinidade do receptor para sua ligação ao IFN γ ¹¹.

Clinicamente estes pacientes são mais suscetíveis a infecções pelo BCG vacinal ou micobactérias não tuberculose (MNT) do meio ambiente, principalmente *M. avium*. Foram descritas raras infecções por outros agentes como *Histoplasma capsulatum* e Varicela Zoster em um paciente, com exceção da salmonelose que pode atingir até 50% destes pacientes. Esta síndrome geralmente inicia-se na infância³³. Sua capacidade para produzir IL-12, TNF α e responder a IL-12 estão normais. Existe uma capacidade de sinalização e resposta residual de IFN γ que é suficiente para explicar suas características mais amenas¹⁶. Este mecanismo é mediado por proteínas do IFNGR1 expressas no alelo normal destes pacientes. O quadro clínico é mais ameno que na deficiência completa de IFNGR e um tanto mais grave se comparado àqueles com deficiência parcial recessiva de IFNGR1¹⁶.

Infecções por MNT são mais localizadas e o exame histopatológico dos tecidos afetados mostra granulomas bem definidos, paucibacilar, e geralmente o prognóstico é favorável²⁶. Células com deficiência parcial de IFNGR1 respondem a altas doses de IFN γ . Devido ao bom prognóstico, o transplante de medula óssea não está indicado e a terapia com IFN γ é a melhor opção para pacientes refratários ao

tratamento com antibiótico³³. Até o momento apenas três casos de morte foram descritos¹⁸.

Referências

1. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J - Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ* 2001;79: 337-43.
2. Mansouri D, Adimi P, Mirsaedi M - Inherited disorders of the IL-12-IFN-gamma axis in patients with disseminated BCG infection. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 753-7.
3. Buckley RH. Variable phenotypic expression of mutations in genes of the immune system. *J Clin Invest* 2005; 115: 2974-6.
4. Dai YS, Liang MG, Gellis SE - Characteristics of mycobacterial infection in patients with immunodeficiency and nuclear factor-kappaB essential modulator mutation, with or without ectodermal dysplasia. *J Am Acad Dermatol* 2004;51: 718-22.
5. Ku CL, Yang K, Bustamante J - Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: immunological implications. *Immunol Rev* 2005; 203: 10-20.
6. Durandy A, Revy P, Imai K - Hyper-immunoglobulin M syndromes caused by intrinsic B-lymphocyte defects. *Immunol Rev* 2005; 203: 67-79.
7. Lougaris V, Badolato R, Ferrari S - Hyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: clinical, molecular, and immunological features. *Immunol Rev* 2005; 203: 48-66.
8. Etzioni A, Ochs HD. The hyper IgM syndrome--an evolving story. *Pediatr Res* 2004; 56: 519-25.
9. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A: S225-33.
10. Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 2003;15: 578-84.
11. Rosenzweig SD, Holland SM. Defects in the interferon-gamma and interleukin-12 pathways. *Immunol Rev* 2005; 203: 38-47.
12. Holland SM. Cytokine therapy of mycobacterial infections. *Adv Intern Med* 2000; 45: 431-52.
13. Holland SM. Nontuberculous mycobacteria. *Am J Med Sci* 2001; 321: 49-55.
14. Zumla A, Grange J. Infection and disease caused by environmental mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 166-72.
15. Döffinger R, Jouanguy E, Altare F Inheritable defects in IL-12- and IFN-gamma-mediated immunity and the TH1/TH2 paradigm in man. *Allergy* 1999;54:409-412.
16. Ottenhoff TH, de Boer T, Verhagen CE - Human deficiencies in type 1 cytokine receptors reveal the essential role of type 1 cytokines in immunity to intracellular bacteria. *Microbes Infect* 2000;2: 1559-66.
17. Eckmann L, Kagnoff MF. Cytokines in host defense against Salmonella. *Microbes Infect* 2001; 3: 1191-200.
18. Lammas DA, Casanova JL, Kumararatne DS. Clinical consequences of defects in the IL-12-dependent interferon-gamma (IFN-gamma) pathway. *Clin Exp Immunol* 2000;121: 417-25.
19. Jouanguy E, Döffinger R, Dupuis S - IL-12 and IFN-gamma in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr Opin Immunol* 1999;11: 346-351.
20. Catherinot E, Fieschi C, Feinberg J - Genetic susceptibility to mycobacterial disease: Mendelian disorders of the interleukin-12-interferon-gamma axis. *Rev Mal Respir* 2005; 22: 767-76.
21. Alcais A, Fieschi C, Abel L - Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J Exp Med* 2005; 202: 1617-21.
22. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S - Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1956-61.
23. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 581-620.
24. Pierre-Audigier C, Jouanguy E, Lamhamedi S - Fatal disseminated Mycobacterium smegmatis infection in a child with inherited interferon gamma receptor deficiency. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 982-4.
25. Remus N, El Baghdadi J, Abel L - Genetics and immunity of tuberculosis. *Arch Pediatr* 2005;12 Suppl 2: S74-9.
26. Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000;11: 321-33.
27. Holland SA, Dorman SE, Kwon A - Abnormal regulation of interferon gamma, interleukin 12, and tumor necrosis factor alpha in interferon gamma receptor 1 deficiency. *J Infect Dis* 1998; 178: 1095-1104.
28. Feinberg J, Fieschi C, Doffinger R - Bacillus Calmette Guerin triggers the IL-12/IFN-gamma axis by an IRAK-4- and NEMO-dependent, non-cognate interaction between monocytes, NK, and T lymphocytes. *Eur J Immunol* 2004; 34: 3276-84.
29. Frucht DM, Sandberg DI, Brown MR - IL-12-independent costimulation pathways for interferon-gamma production in familial disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *Clin Immunol* 1999; 91: 234-241.
30. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi-Cherradi S - Infections in IFNGR-1-deficient children. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 583-7.
31. Dorman SE, Picard C, Lammas D - Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004; 364: 2113-21.
32. Frucht DM, Fukao T, Bogdan C - IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. *Trends Immunol* 2001;22: 556-60.
33. Doffinger R, Dupuis S, Picard C - Inherited disorders of IL-12- and IFN-gamma-mediated immunity: a molecular genetics update Genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. *Mol Immunol* 2002; 38: 903-9.

Agradecimentos: À equipe do Dr. Jean-Laurent Casanova da Universidade René-Descartes, INSERM U550, de Paris pela realização dos exames relacionados ao eixo IL12-23/IFN γ , assim como a análise genética; e aos pacientes e seus familiares.

Correspondência:
Tatiana C. Lawrence
Rua Otonis, 725.
04025-002 - São Paulo - SP