

Avaliação da atividade de células *natural killer* (NK) em pacientes com linfocitose hemofagocítica (HLH)

Cristina Maria Kokron, Milena Mary de Souza Andrade,
Bianca Almeida Natali dos Santos, Fernando Ramon Zilinski, Mayra de Barros Dorna,
Antonio Carlos Pastorino, Edécio Cunha Neto, Jorge Kalil*

Introdução: A linfocitose hemofagocítica (HLH) é uma síndrome clínica caracterizada por hiperinflamação sistêmica onde há perda da função de linfócitos citotóxicos, como T CD8+ e células NK. A doença é caracterizada por inflamação generalizada, ativação descontrolada de macrófagos e linfócitos T e secreção demasiada de citocinas pró-inflamatórias. A síndrome, que pode ser primária ou secundária, é classificada como uma doença rara e potencialmente fatal. **Objetivo:** Padronizar o ensaio de citotoxicidade de células NK e avaliar a função citotóxica de células NK em pacientes com HLH comparando com indivíduos saudáveis, com intuito de utilizar a metodologia para diagnóstico rápido de HLH. **Metodologia:** Foi realizada coleta de sangue periférico de 3 pacientes com diagnóstico de HLH e 2 indivíduos saudáveis. O ensaio foi realizado através de células mononucleares do sangue periférico, onde foi realizado a co-cultura com células K562 e em seguida realizado a avaliação da atividade e citotoxicidade de células NK através da imunofenotipagem de superfície e intracelular. As amostras foram adquiridas no citômetro de fluxo FACS Fortessa LSR e analisadas no *software* FlowJo. **Resultados:** Observamos maior frequência de células NK não funcionais e diminuição de NK reguladoras nos pacientes com HLH primário. O oposto ocorreu no paciente HLH secundário. Não houve um padrão na expressão de CD107a entre pacientes e controles. Corroborando os dados da literatura, a produção de Perforina nos pacientes com HLH primário foi significativamente reduzida quando comparado aos controles. Os níveis de Granzima B em pacientes HLH primário foram discretamente superiores ao paciente HLH secundário e aos controles. **Conclusão:** A padronização de nosso protocolo apresentou boa reprodutibilidade, entretanto, será necessário realizá-lo com um número maior de pacientes HLH e controles saudáveis, assim como compará-los a outras doenças que afetam células NK, para resultados obter mais conclusivos.

* HC-FMUSP, São Paulo, SP.

Fatores preditores de doença pulmonar crônica em pacientes com imunodeficiência comum variável

Natacha Lorena Lima Mafort Latini, Albertina Varandas Capelo, Eliane Miranda da Silva, Norma de Paula Motta Rubini, Fernando Samuel Sion, Jorge Francisco da Cunha Pinto, Clety Larisa Angulo Llerena, Fernanda Tardelli Sanchez Tasch, Carolina Gasperin*

Introdução: As complicações pulmonares estão presentes em torno de 30% dos pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (IDCV), e a cronicidade das doenças infecciosas pulmonares determinam um pior prognóstico. **Objetivo:** Associar as alterações pulmonares tomográficas, história da doença e resultados dos exames laboratoriais dos pacientes com IDCV. **Métodos:** Estudo transversal, incluindo 17 pacientes com IDCV em acompanhamento ambulatorial, que tinham realizado Tomografia computadorizada de tórax, espirometria, dosagem de imunoglobinas IgA, IgM, IgG, IgE e linfócitos CD3, CD4, CD8, CD56 no início do tratamento. **Resultados:** A média de idade foi de $36,8 \pm 10,53$ anos, 67% do sexo feminino, idade do início dos sintomas foi de $12,72 \pm 7,69$ anos, e tempo decorrido entre início dos sintomas e diagnóstico de $14,22 \pm 8,68$ anos. A média da IgG no diagnóstico foi de $133,77 \pm 127,20$ mg/dL e linfócitos T CD4 de $585,85 \pm 217,78/\text{mm}^3$. 67% apresentavam clínica de infecção pulmonar antes do diagnóstico. Dos 70,5% dos pacientes com alterações crônicas pulmonares, 47% apresentavam bronquiectasias (BQ). 40% dos pacientes também apresentavam sinusopatia crônica. Pacientes com BQ, apresentaram menor duração da doença (média de $11,38 \pm 5,55$ anos), comparados com os pacientes sem BQ ($17,44 \pm 10,41$ anos), sem diferença significativa ($p = 0,15$). Também observamos que os pacientes com BQ haviam iniciado o quadro mais tardiamente ($14,63 \pm 6,84$ anos), ($p = 0,18$). Metade dos pacientes apresentaram espirometria normal. A média do TCD4 e TCD8 foram maiores, respectivamente no grupo sem BQ, $661,86 \pm 252,00$ e $1172,43 \pm 452,39/\text{mm}^3$, comparado com o grupo com BQ $509,86 \pm 159,79$ e $743,14 \pm 626,31$. Não houve diferença quanto a inversão da relação CD4/CD8. **Conclusão:** As complicações pulmonares da IDCV parecem estar associadas ao diagnóstico mais precoce, e início mais tardio, valorizando-se sintomas mais graves e a faixa etária juvenil. Os níveis de CD4 mais elevados no diagnóstico, parecem proteger contra a evolução de doença crônica pulmonar.

* Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.



Febre amarela: é possível vacinar pacientes com deficiência de IgA?

Nathalia Maria da Mota Souza, Mariana Castiglioni, Clarissa Morais Busatto Gerhardt, Rejane Rimazza Dalberto Casagrande, Bruna Pultrini Aquilante, Ana Paula Beltran Moschione Castro, Mayra de Barros Dorna, Antonio Carlos Pastorino*

Racional: A febre amarela é uma doença potencialmente fatal e, atualmente, a medida mais eficaz para preveni-la é a vacina. Para deficiência de IgA, as recomendações atuais da literatura contraindicam a vacinação, entretanto não há estudos específicos nessa situação. **Método:** Estudo transversal retrospectivo, através de análise de prontuário e contato telefônico dos pacientes com deficiência de IgA seguidos em ambulatório especializado por mais de um ano, com avaliação imunológica periódica. **Resultados:** Dos 52 pacientes avaliados, 16 apresentavam deficiência parcial de IgA e 36 com dosagens de IgA < 7 mg/dL. Destes, 16 receberam a vacina sem eventos adversos precoces ou tardios. A média da idade foi de 14,2 anos com DP + de 3,6. Entre eles, dois apresentavam diabetes mellitus tipo 1, três tireoidite, um era portador de doença celíaca e outro de artrite reumatoide juvenil. Todos os pacientes que receberam a vacina eram atópicos. Todos mostravam respostas vacinais positivas para sarampo, rubéola e caxumba, estavam assintomáticos, sem uso de antibióticos profiláticos. 15/16 destes pacientes apresentavam CD4 > 500. Apenas um com CD4 < 500 recebeu a vacina mesmo sem nossa indicação. Dos 20 pacientes restantes, nove não relatavam o uso da vacina no prontuário, um apresentava outra contra indicação (lúpus em uso de imunossupressor). Seis pacientes referiram ter medo de receber a vacina. Quatro ainda não haviam recebido a vacina após sua indicação. **Conclusão:** Considerando que a deficiência de IgA é a imunodeficiência mais comum da infância e o atual cenário de surto da febre amarela, a aplicabilidade clínica da pesquisa mostra-se pertinente e necessária. A ausência de eventos adversos após a vacina nesse grupo de pacientes, reforça que é possível a vacinação mediante a avaliação imunológica e o adequado acompanhamento clínico.

* Instituto da Criança - ICR FMUSP.

Hipogamaglobulinemia em adultos e idosos: correlação clínica

Diogo Costa Lacerda, Gabriela Aline Andrade Oliveira, Daniandra Figueiredo de Moraes,
Anna Clara Rabha, Patricia Harumi Kamata, Maria Elisa Bertocco Andrade,
Fatima Rodrigues Fernandes, Caroline Danza Errico Jeronimo, Barbara Teixeira Arraes Campos*

Racional: Níveis baixos de Imunoglobulina G (IgG) estão relacionados a infecções de repetição, manifestações autoimunes ou inflamatórias e maior predisposição a neoplasias. Avaliamos a correlação entre os níveis de IgG ≤ 500 UI/mL e doenças em pacientes de hospital terciário. **Método:** Estudo retrospectivo de análise de amostras de IgG sérica de 15.214 pacientes armazenadas no sistema de informação de gestão hospitalar entre 01/2007 a 05/2017 e correlação com dados de seus prontuários eletrônicos. Verificamos que 1014 pacientes apresentavam pelo menos uma amostra de IgG abaixo do Percentil 3 e 253 apresentaram níveis de IgG ≤ 500 UI/mL. **Resultados:** De 253 pacientes com IgG sérica ≤ 500 UI/mL, 42 foram excluídos do estudo por insuficiência de dados. Entre os 211 pacientes analisados, 59% eram do gênero feminino com média de idade de 64 (± 15) anos. Níveis de IgG ≤ 200 UI/mL foram encontrados em 14% (29) dos pacientes. Do total de pacientes, 10% (22) foram diagnosticados como hipogamaglobulinemia primária e 68% (144) por possível causa secundária. Não foi possível identificar a etiologia da queda de IgG em 46 pacientes (22%). Naqueles com diagnóstico de hipogamaglobulinemia secundária, 92% (132) eram portadores de neoplasias e 79,5% (105) tinham mais de 60 anos. As neoplasias mais prevalentes foram o mieloma múltiplo em 36% (48) dos casos, seguido de linfoma em 23% (32) e leucemias em 11,5% (16). As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica (25%), doença osteoarticular (22%) e doença renal (20%). Autoimunidade foi observada em 7,5% dos pacientes. **Conclusão:** Neste estudo a hipogamaglobulinemia secundária apresentou forte correlação com neoplasias, entretanto não foi possível estabelecer uma relação causal. Estes dados apontam para a importância da dosagem das imunoglobulinas, principalmente em idosos, bem como da investigação de causas secundárias de hipogamaglobulinemia, objetivando a elucidação do diagnóstico etiológico.

* IAMSPE, São Paulo, SP.



Projeto “Pedigree”: uma proposta para abordagem do angioedema hereditário

João Victor Santos Teixeira, Rosemeire Navickas Constantino-Silva,
Elie Mansour, Faradiba Serpa Sarquis, Herbero Chong Neto, Nelson Rosario,
Maria Luiza Alonso, Rozana Gonçalves, Sergio D. Dortas Jr,
Priscila Takejima, Pedro Giavina-Bianchi, Jane da Silva, Maria do Nazare F. Cunha, Camila Veronez,
João Bosco Pesquero, Solange Oliveira Rodrigues do Valle, Anete Sevciovic Grumach*

Racional: O angioedema hereditário (AEH) é uma doença com herança autossômica dominante, decorrente do déficit de inibidor de C1 esterase (C1-INH). Manifesta-se por edema de subcutâneo e submucoso resultando de acometimento da pele (extremidades, face e genitais), edema de trato gastrointestinal e de laringe. O acometimento das vias aéreas superiores pode levar à asfixia e óbito. Estima-se que 5% dos afetados possam ser assintomáticos. Considerando-se o risco da doença, foi feita uma abordagem familiar no sentido de diagnóstico precoce do AEH. **Métodos:** Estudo descritivo, prospectivo e retrospectivo, multicêntrico onde foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de AEH (dosagens de C4 e C1-INH por nefelometria e/ou imunodifusão radial e/ou avaliação funcional do C1-INH por ensaio cromogênico) e com história de familiar sugestiva. Foram excluídos casos “de novo”. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da FMABC. **Resultados:** Foram avaliadas 32 famílias de 10 centros participantes em 7 Estados da Federação. Para a confirmação do diagnóstico foram realizadas 144 dosagens e avaliação funcional de C1-INH, 124 dosagens de C4. A média de casos por família alcançada foi de 4,5 membros por família (107 sintomáticos e 37 assintomáticos). A média de afetados assintomáticos por família foi de 1,15 membros. **Conclusões:** Uma abordagem ampla para o diagnóstico precoce de pacientes com AEH deve incluir a pesquisa de familiares mesmo que assintomáticos. Tratando-se de doença de alto risco quando não tratada, esta atitude deverá resultar na redução de óbitos por AEH.

* Faculdade de Medicina do ABC.



Segurança da vacina da febre amarela em pacientes com síndrome de Down

Mariana Castiglioni, Nathalia Maria da Mota Souza, Lais Pereira Bueno Millan, Daniela Valença Caldas Dantas, Bruna Pultrini Aquilante, Mariana Machado Forti Nastro, Mayra Barros Dorna, Ana Paula Beltran Moschione Castro, Antônio Carlos Pastorino*

Racional: A febre amarela (FA) é uma doença potencialmente fatal e a medida mais eficaz para preveni-la é a vacina. Pacientes com síndrome de Down (SD) podem apresentar defeitos imunológicos, incluindo linfopenia de células B e/ou T. Essas alterações podem prejudicar a resposta às vacinas de vírus vivos, inclusive com eventos adversos, mas existem poucas discussões na literatura sobre o assunto. O objetivo desse relato é avaliar a ocorrência de eventos adversos da vacina da FA em pacientes com SD. **Método:** Estudo transversal retrospectivo de pacientes com SD seguidos em ambulatório de imunodeficiências em um ano e com avaliação imunológica periódica. **Resultados:** Do total de pacientes com SD matriculados (n = 106) foram incluídos 51 com seguimento regular em um ano, porém, apenas 26 receberam a vacina da FA. Todos clinicamente estáveis e com comorbidades: 13 portadores de cardiopatia, sendo 8 já corrigidas; 11 de hipotireoidismo; 15 com infecções de vias aéreas de repetição e 15 com atopia. O CD4 de 22/26 pacientes era > 500. Quatro com CD4 entre 400-500 que tomaram a vacina. O CD8 era > 300 em 25/26 pacientes e um tinha CD8 = 240. 24/26 pacientes apresentavam resposta vacinal positiva a MMR e hepatite B. Apenas 2 apresentaram eventos adversos (um com diarreia, outro com febre e mialgia, autolimitados) e com CD4 e CD8 normais. A média de idade foi de 8,9 anos (DP + 3,9), sendo 52% do sexo masculino. Dos 25 pacientes que não receberam a vacina: 6 apresentavam CD4 < 400 e foram desaconselhados a recebê-la; 2 usavam corticoterapia; 4 aguardam exames para liberação da vacina; 9 com receio e 4 não foram contatados. **Conclusão:** A SD representa a mais frequente alteração cromossômica. Alguns casos podem apresentar defeitos imunológicos que contraindicariam a vacinação. O relato mostra a segurança do uso da vacina, mediante a avaliação imunológica e o adequado acompanhamento clínico, conforme demonstrado pela ausência de eventos adversos graves após a vacinação nesse grupo de pacientes.

* Instituto da Criança - FMUSP.



Utilização de imunoglobulina subcutânea em pacientes com imunodeficiência

Mariana Peres de Lima Arcalá Rossini, Lisiane do Bomfim,
Marina Silva Campos, Larissa da Silva Redondo, Talita Vasconcelos Moura Araujo,
Tatiana Ferrucci Quevedo Brandani, Barbara Cristina Santana Mello,
Graziela Cruz e Silva, Larissa de Oliveira Braga, Persio Roxo Junior*

Introdução: A terapia de reposição com imunoglobulina humana (IGH) é o principal recurso terapêutico para as imunodeficiências com defeitos na produção de anticorpos (IDAC), ela pode ser realizada via endovenosa (EV) ou subcutânea (SC). O objetivo do trabalho é avaliar a resposta clínica e laboratorial do uso de IGH SC em pacientes com IDAC, que usavam previamente IGH EV, em acompanhamento no Serviço de referência em Imunologia Pediátrica. A hipótese a ser testada é o impacto nos níveis sérico de IgG e número de infecções antes e após uso de IGH SC. **Métodos:** Análise retrospectiva de prontuários de 9 pacientes com IDAC que transicionaram da terapia de reposição IGH EV para IGH SC na dose média de 200 mg/kg/semana, semanal ou quinzenalmente. O período de avaliação se estendeu de 2014 a 2018. **Resultados:** Foram avaliados 9 pacientes, sendo 3 com imunodeficiência comum variável; 1 com síndrome de DiGeorge; 1 com deficiência específica de anticorpos polissacarídeos; e 4 pacientes com hipogamaglobulinemia secundária (síndrome de Down, prematuridade, drogas e enteropatia). As indicações para substituição da via EV para SC foram: reações adversas sistêmicas; níveis séricos de IgG não satisfatórios; dificuldade de acesso venoso, reação sistêmica (tromboembolismo) e enteropatia perdedora de proteínas. A dose média de IGH SC foi de 200 mg/kg/semana, semanal ou quinzenalmente. 89 % dos pacientes apresentaram aumento da média de níveis séricos de IgG de 376,7 mg/dL para 702 mg/dL. Houve redução no número de infecções na média de 5 infecções/ano para 2,3 infecções/ano. Não houve ocorrência de reações adversas sistêmicas. **Conclusão:** A IGH SC mostrou-se uma alternativa eficaz e segura, promovendo melhores níveis pré-infusionais de IgG e conseqüentemente controle mais adequado das infecções. Porém, é necessário que a modalidade de tratamento (EV ou SC) seja individualizada para cada paciente.

* FMRP - USP.