



## Citocinas e o defeito microbicida de leucócitos

### *Cytokines and leukocyte microbicidal defects*

Tatiana C. Lawrence<sup>1</sup>, Janaina Vidal Freitas Flores<sup>2</sup>, Beatriz T. Costa-Carvalho<sup>3</sup>

#### Resumo

As citocinas são proteínas responsáveis pela interação da quase totalidade do nosso organismo. Seus mecanismos de ação e funções serão revisados dentro de seus aspectos mais importantes. Atuando na imunidade inata e na adaptativa estas pequenas moléculas quando ausentes podem ser responsáveis por doenças graves decorrentes de defeitos importantes na sinalização intra e intercelular. Neste artigo discutiremos a interação do eixo da IL12-23/IFN $\gamma$  e as doenças a elas associadas e relacionadas com mutações em cinco diferentes genes INFGRI1, INFGRI2, IL12 $\beta$ , IL12R $\beta$ 1 e STAT1 que correspondem a pelo menos oito tipos de doenças genéticas e fenotipicamente bem caracterizadas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(4):167-175 Deficiência de INFGRI, IL12-23, INF $\gamma$ , *Mycobacteria*, Doença granulomatosa crônica, Síndrome Hiper IgE.

#### Abstract

Cytokines are proteins responsible for interactions in the organism as a total. Will be reviewed the most important aspects of these mechanisms and functions. Since the innate until the adaptive immunity, these substances when lacked are responsible for important intra and inter cellular pathway defects as severe pathologies. In this article will be discussed the interactions in the IL12-23/IFN $\gamma$  pathway and the pathologies related with mutations in 5 different genes INFGRI1, INFGRI2, IL12 $\beta$ , IL12R $\beta$ 1 e STAT1 that correspond, at least, 8 types of well characterized genetic and phenotypic disease.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(4):167-175 INFGRI deficiency, IL12-23, INF $\gamma$ , *Mycobacteria*, Chronic granulomatous disease, Hyper IgE syndrom.

1. Mestranda da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Depto de Pediatria, UNIFESP-EPM, Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela SBAI.
2. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela SBAI.
3. Professora Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Depto de Pediatria, UNIFESP-EPM.

Artigo submetido em 25.07.2006, aceito em 26.08.2006.

#### Introdução

As citocinas são proteínas responsáveis pelo equilíbrio das funções do organismo como um todo, pela sinalização da resposta intercelular; enviando sinais estimulatórios, modulatórios ou inibitórios para diferentes células do sistema imunológico<sup>1</sup>, e promovendo a interação entre o sistema imune inato (não específico) com o adaptativo (Células T e B, específicas e de memória). Elas são as principais reguladoras das células dendríticas e do sistema de sinalização dos linfócitos<sup>2</sup>. São produzidas principalmente por leucócitos ativadas, mas também por outras células do Sistema Imune Inato, como macrófagos, mastócitos e células Natural Killer (NK)<sup>3</sup>.

Para dar início à produção de citocinas é necessário, primeiramente, a ativação celular e a interação das citocinas com seus receptores específicos no domínio transmembrana. Após a sua ligação com o receptor transmembrana, este se torna um receptor específico de alta afinidade<sup>1</sup> e mecanismos intra-citoplasmáticos de sinalização são ativados desencadeando uma cascata de ações específicas. Os receptores das citocinas são classificados de acordo com as suas moléculas sinalizadoras compartilhadas, podendo apresentar mecanismo de sinalização via JAK-STAT ou SMAD. Assim como os receptores, também as citocinas, são classificadas em quatro famílias: Hematopoeinas (GM-CSF, G-CSF), Interferons (INF $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), Quimioquinas (CXC, CC, C, CX3), família TNF( TNF $\alpha$ ,  $\beta$ , CD40L e fasL ) e TGF $\beta$ <sup>4</sup>. Um defeito no mecanismo de interação das citocinas com seu receptor, bem como, na via de sinalização intracelular

da célula ativada podem desencadear defeitos muitas vezes graves o suficiente para impossibilitar sua produção/ação nas células específicas impedindo a destruição de agentes infecciosos e levando-os à morte.

As principais propriedades das citocinas podem ser resumidas em quatro itens:

1. Efeito Pleotrópico, estas citocinas uma vez produzidas desencadeiam respostas biológicas específicas e independentes;
2. Redundância Funcional ocorre quando diferentes citocinas desencadeiam a mesma resposta;
3. Sinergia quando os efeitos das citocinas somam-se, potencializando-o ainda mais, e por último
4. Antagonismo, quando a produção de uma citocina pode bloquear a produção ou efeito de outra.

Essas propriedades são importantes, pois, várias citocinas são produzidas frente a um mesmo estímulo e por estes mecanismos é possível potencializar seus efeitos e ao mesmo tempo regular sua produção impedindo a resposta exacerbada do organismo<sup>1,4</sup>.

Neste artigo revisaremos alguns dos mecanismos efetores e algumas das funções das citocinas; com ênfase na relação entre o eixo INF $\gamma$ -IL12/23 e as doenças a elas relacionadas.

#### Mecanismo geral de ação

Uma célula ativada produz citocinas, que poderão atuar de forma autócrina, parácrina ou endócrina, ativando as células que as sintetizam ou as células alvos. Estas citocinas secretadas induzem a aumento da expressão de receptores específicos transmembrana na célula alvo, que por sua vez, ativam a produção de citocinas promovendo a propagação do sinal até sua completa resposta ao estímulo inicial<sup>4,7</sup>. Os sinais propagados pelas citocinas vão ser responsáveis pela atuação e promoção de diferentes funções a elas relacionadas e listadas na tabela 1.

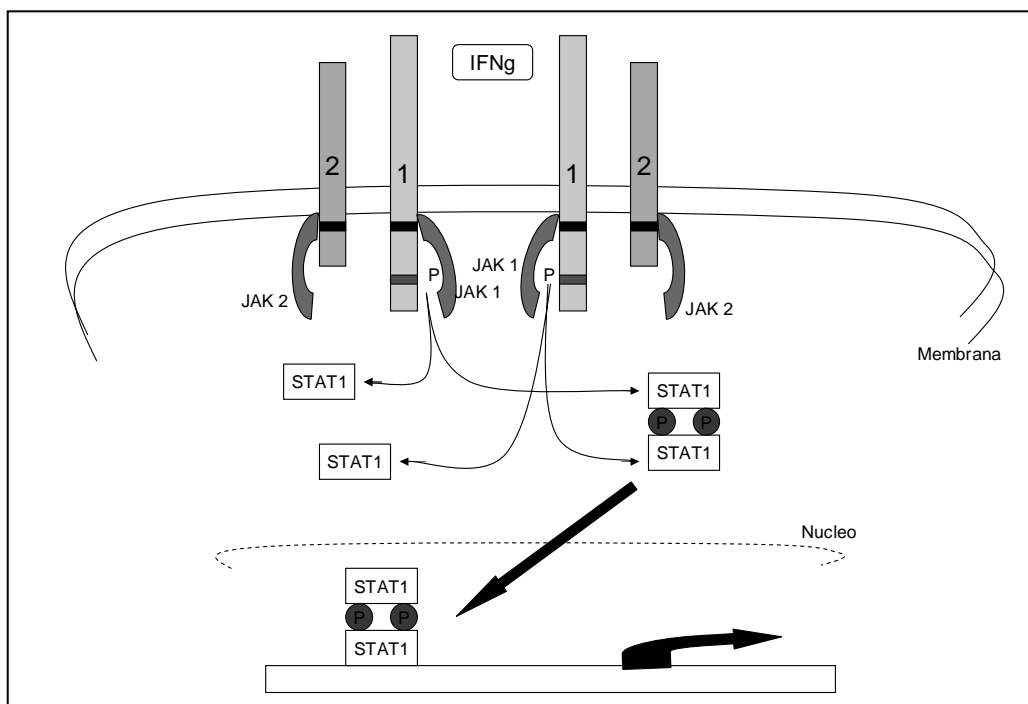
**Tabela 1** - Funções das citocinas.

Funções das citocinas
▪ Influenciar algumas funções das diversas células do sistema Imune.
▪ Regulação da comunicação intercelular.
▪ Diferenciação do sistema imunológico.
▪ Ativadores intrínsecos do sistema imunológico.
▪ Controle da proliferação e diferenciação celular e de células hematopoéticas.
▪ Recrutamento de leucócitos para locais de infecção.
▪ Ativação de leucócitos e seus mecanismos efetores.
▪ Diferenciação da resposta TH1 (IL-1, IL-12 e INFγ) e TH2 (IL-4 e IL-5).
▪ Diferenciação das classes de Imunoglobulinas.
▪ Produção de citocinas de fase aguda da Imunidade Inata (IL-6 e TNF).

A ativação dos receptores pode ocorrer de duas maneiras:

1. Vias das JAK/STAT (figura 1)

Esta via de sinalização é compartilhada por mais de 50 citocinas, fatores de crescimento e hormônios. Os receptores dessas substâncias possuem um componente extracelular, transmembrana e outro intracelular. Seus receptores combinam-se entre si (RI e RII) e agregam-se a componentes da família das Tirosino-quinases de Janus (JAK) que se encontram acoplados a região intracitoplasmática do receptor (JAK 1,2,3, TYK2). Somente após a ligação do complexo RI-RII do receptor, é permitido a ativação da janus-quinase específica que se auto-fosforila ou transfosforila. Após a fosforilação do receptor e o acoplamento de proteínas adaptadoras, as vias de sinalização citoplasmáticas estão estabelecidas e dentro de um minuto as moléculas de amplificação de sinais de tirosinas, STATs, serão fosforilados pelos JAKs através do domínio SH2. As STATs (*signal transduction amplification Tiro sine/ 1 - 6*) são proteínas de amplificação dos sinais, que após serem recrutadas e fosforiladas, transforma-se-ão em homodímeros que irão deslocar-se até o núcleo, acoplando-se ao DNA e promovendo a transcrição de proteínas específicas<sup>6-8</sup>.

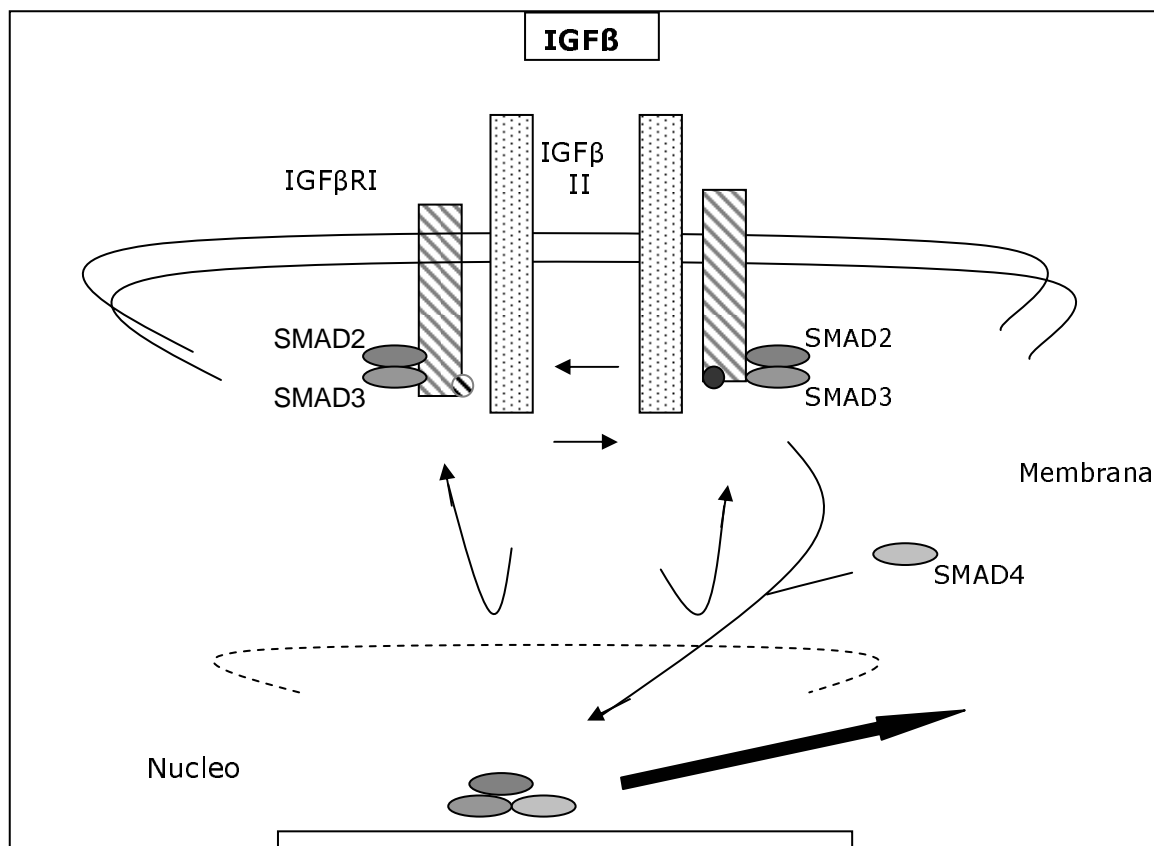


**Figura 1** - Via STAT.: observa-se o mecanismo de ativação extracelular pelo INFγ ao seu receptor específico RI e RII, seguido pela fosforilação da proteína JAK1-2 com ativação e translocação das proteínas STAT1 para o núcleo onde irão exercer funções específicas como a produção de citocinas inflamatórias para o combate de infecções. Adaptado de Holland<sup>7</sup>

2. Via Serina-Threonina Kinase (figura 2)

A via da Serina-Threonina Kinase fosforila fatores de transcrição chamados de SMADs e ela é compartilhada apenas pelo fator de transformação do crescimento beta (TGFβ) o qual apresenta um receptor composto por uma quinase intrínseca de serina/threonina. O complexo do receptor é formado por dois polipeptídeos tipo I e II, dos quais, o tipo I medeia a sinalização intracelular e o tipo II

os ligantes do receptor. Após o acoplamento do ligante ao seu receptor este sofre fosforilação cruzada e é ativado, permitindo que proteínas conhecidas como SMAD acopladas ao receptor sejam também ativadas. Estas SMADs liberam-se para o citoplasma e formam complexos diméricos ou heteroligoméricos com outras SAMDs citoplasmáticas, translocando-se até o núcleo e integrando-se ao DNA permitindo a iniciação da transcrição do TGFβ<sup>1</sup>.



**Figura 2 -** Via SMAD: observa-se a interação dos Receptores tipo I e II após a ativação pela TGF $\beta$  com a porção extracelular, ativando a cascata de sinalização intracelular através das SMADs, finalizando com sua interação com DNA nuclear. \*Adaptado do livro Conceitos imunológicos fundamentais da imunologia clínica.

### Defeito microbicida de leucócitos

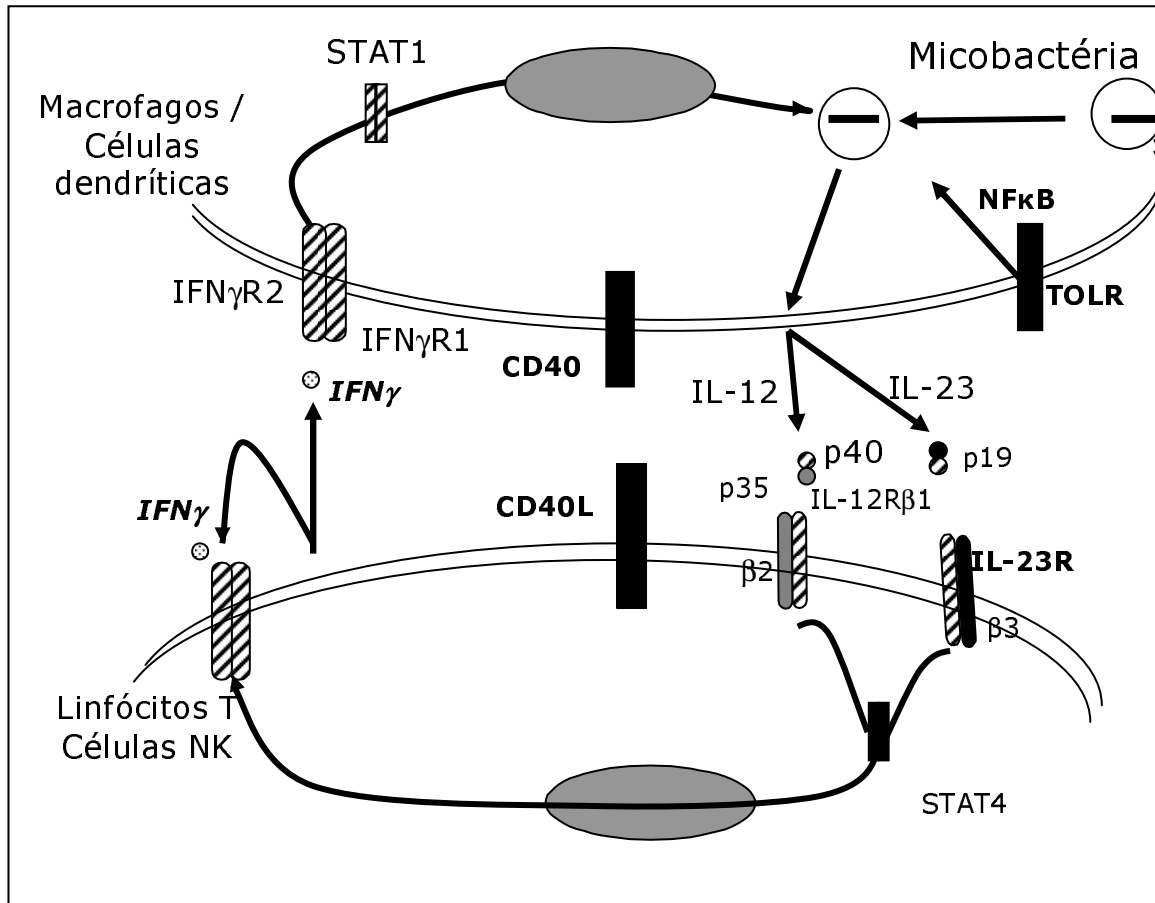
Especificando um pouco mais nossa visão sobre as citocinas, vamos nos focar em duas interleucinas (IL) principais: INF $\gamma$  e IL-12/23 que estão envolvidas na maior susceptibilidade à infecção por micobactérias não tuberculose (MNT)<sup>9</sup>. Porém, não são somente às infecções por MNT que estas citocinas estão relacionadas, elas podem potencializar também a sinalização intracelular para a destruição de outros germes intracelulares como a *Salmonella*, *Listéria*, BCG e alguns vírus, protozoários e helmintos<sup>6-7,10</sup>.

O INF $\gamma$  é uma glicoproteína homodimérica de duas subunidades de 21 e 24 KD; produzida principalmente por células NK, linfócitos B e T ativados. Para o INF $\gamma$  agir na célula ele precisa se acoplar ao seu receptor específico presente na superfície de macrófagos dentre outras células. Seu receptor é composto por duas subunidades R1 e R2; que após sua ligação com o INF $\gamma$ , acoplam-se para desencadear suas funções<sup>11-13</sup>. Todo seu mecanismo efetor de sinalização interna ocorre pela via JAK(1 e 2)/STAT(1), existindo uma interação importante do INF $\gamma$  com a IL-12 que é produzida por macrófagos ativados, além de células NK, células de Kupfer e linfócitos<sup>2,5,7</sup>. As principais funções do INF $\gamma$  são: combater infecções por germes intracelulares<sup>14</sup>, ativar neutrófilos e macrófagos a produzir ânions superóxido e óxido nítrico, diminuir o pH lisossomal<sup>15</sup>, aumentar a concentração tecidual de certos antibióticos, desviar a resposta para TH1<sup>16</sup>, promover o "switch" de classe de imunoglobulinas e aumentar a produção de IL-12, TNF $\alpha$  e dele mesmo, INF $\gamma$ <sup>11</sup>.

A IL-12 é composta por duas subunidades, o componente p40 e o p35 que juntos formam o p70, correspondente à

IL-12 ativa<sup>17,18</sup>. Esta IL age no seu receptor específico expresso nas células NK e linfócitos T ativados. Seu receptor é composto por duas subunidades  $\beta 1$  e  $\beta 2$ <sup>19</sup>. Após o acoplamento da IL-12 com o seu receptor, mecanismos sinalizadores via JAK( $\beta 1$ -TYK2 e  $\beta 2$ -JAK2)/STAT(4) são desencadeados promovendo a estimulação da síntese e liberação de INF $\gamma$  por estas células<sup>5,11,15</sup>. Outras funções da IL-12 são promover uma resposta com padrão TH1<sup>20</sup>, estimular a produção de INF $\gamma$ <sup>7</sup>, inibir a síntese de IgE<sup>12</sup>, aumentar a função citolítica celular e ligar a imunidade Inata e a Adaptativa com a ativação de células T e NK<sup>17</sup>. A IL-23 é produzida pelas mesmas células que a IL-12, e compartilha de uma subunidade p40 em comum. As ações específicas da IL-23 nas células ainda não estão bem caracterizadas e nenhum defeito de resposta específico foi identificado na sua ausência<sup>21,22</sup>. Outras duas citocinas, IL-27 e IL-18 têm sido relacionadas com a IL-12. A IL-18, apresenta sinergia com a IL-12 e auxilia a produção de INF $\gamma$ <sup>23</sup>. Já, a IL-27 em sinergia com a IL-12 e a IL-18 atuam estimulando a produção de INF $\gamma$  e também, induz a proliferação de células T imaturas<sup>24</sup>.

Clinicamente já foi provada a importância do eixo IL-12/23 – INF $\gamma$  para a formação de granulomas e proteção contra várias micobactérias e a *Salmonella* tanto em camundongos como em humanos<sup>25</sup>. Especialmente em relação a IL-12 e o INF $\gamma$  foram encontradas mutações em 5 genes INFGFR1, INFGFR2, IL12 $\beta$ , IL12R $\beta 1$  e STAT1. Diferentes tipos de mutações resultam em oito tipos de doenças já conhecidas, nas quais o mecanismo patológico comum relaciona-se com a imunidade mediada por INF $\gamma$ <sup>26,27</sup>. (Figura 3).



**Figura 3** - Mecanismo de interação macrófago-células T/NK dependente do IFN $\gamma$ .

Tracejados estão relacionados os locais onde foram encontrados defeitos nos genes relacionados com o eixo IL-12-23/IFN $\gamma$ . Ainda nesta figura observamos o mecanismo de interação entre macrófagos-células T/NK com os diferentes receptores de membrana recrutados após a inoculação de um germe intracelular (micobactéria) em uma célula fagocítica. Observamos assim, a expressão dos receptores RI e RII para IFN $\gamma$ , a principal citocina produzida neste tipo de infecção; Toll Like receptores (TOLR) com a ativação da via do NF $\kappa$ B; a expressão do CD40 na superfície celular para associar ao mecanismo de destruição bacteriana e a produção de IL-12/23, que irá propagar os sinais de ativação extracelular para os Linfócitos T e células NK através de seus receptores de membrana específicos e ativação intracelular com produção de mais IFN $\gamma$  e liberação para atuar no meio sobre outras células e sobre ela mesma.

### Defeito completo do IFNGR1

A deficiência completa do receptor de IFN $\gamma$  (IFN $\gamma$ R1) foi a primeira doença genética identificada como suscetibilidade mendeliana à doença micobacteriana<sup>26</sup> por Joavanguy em 1996. A ausência do receptor de IFN $\gamma$  ocorre devido mutações nos genes IFNGR1 e IFNGR2, estando associada a fenótipos clínicos graves. A forma de herança mendeliana mais freqüente é autossômica recessiva com 26 pacientes descritos até o momento<sup>26</sup> sendo todos homocigotos. A forma autossômica dominante ainda não foi descrita. As alterações genéticas estão relacionadas a alterações na região 5cM do cromossomo 6q. Sua porção extracelular contém o domínio de ligação ao IFN $\gamma$  e a porção intracelular contém domínios necessários para o sinal de transdução. O defeito completo do IFN $\gamma$ R1 foi descrito até o momento em 23 pacientes<sup>11</sup>. 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 $\gamma$ R1 leva a uma alteração do mecanismo de ação do STAT1 e dos mecanismos efetores intracelulares a ele relacionados<sup>16</sup>.

O quadro clínico típico da deficiência de IFN $\gamma$ R1 relaciona-se à infecção disseminada pelo BCG (Bacille Calmette-Guérin) ou doença por micobactéria não tuberculose

(MNT) iniciado na primeira infância<sup>13,27</sup> (tabela 2). 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*<sup>28</sup>. Extraordinariamente, infecções ou doença disseminada por *M. smegmatis*<sup>29</sup> e *M. peregrinum*, espécies menos virulentas, nunca foram relatadas<sup>28</sup>. Já, infecção disseminada por *Salmonella*, *Listeria* e CMV são responsáveis por uma taxa de mortalidade de 50%. Dentre outros agentes podemos encontrar VSR, Herpes simples e Varicela zoster<sup>5,7,10</sup>. Clinicamente manifestam-se como quadros graves, com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento específico.

O exame histopatológico do tecido afetado mostra granulomas pobremente circunscritos, mal diferenciados e multibacilares (lepromatóide), implicando que o IFN $\gamma$  é necessário para a formação do granuloma maduro nas infecções micobacterianas. Entretanto, o teste de hipersensibilidade tardio para tuberculina tem resposta normal em crianças infectadas pelo *M. bovis* com deficiência completa de IFN $\gamma$ , demonstrando que esta citocina não é essencial para o desenvolvimento da resposta mediada pelo linfócito T<sup>27</sup>.

Mesmo com a possibilidade de produção normal de IFN $\gamma$  pelos linfócitos T e células NK não há estímulo suficiente

para a produção de IL-12 pelos macrófagos, pois o IFN $\gamma$  não consegue ativar seu receptor ausente. Assim a baixa de IL-12 acarreta um fraco estímulo para a produção de IFN $\gamma$  que se manterá em níveis mais baixos. Os níveis de TNF $\alpha$  se mantêm normais, e os níveis de IFN $\gamma$  podem estar bruscamente reduzidos ou ausentes<sup>10</sup>. Alguns experimentos *in vitro* mostram produção de IFN $\gamma$  residual, no qual o

mecanismo não foi descoberto. Nestes pacientes; as células mononucleares produzem apenas 10% dos níveis normais de IFN $\gamma$  e IL-12 em resposta a fitohemaglutinina (PHA), mas níveis normais de IFN $\gamma$  em resposta à PHA associado a IL-12<sup>11,30</sup>. Esta observação demonstra que existe uma via alternativa para estímulo da produção de IFN $\gamma$  que não necessite da função da IL-12, CD86 ou CD40/CD40L<sup>31</sup>.

**Tabela 2** - Quando suspeitar de defeito microbicida de leucócitos:

<b>Estes defeitos devem ser sempre pesquisados em:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente com infecção disseminada ou recorrente por micobactéria de baixa patogenicidade (BCG ou MNT do meio ambiente)</li> <li>• Paciente com infecção sistêmica ou sepsis causada por <i>Salmonella</i> não <i>typhi</i> (persistente e recidivante apesar da terapia antibiótica)</li> </ul>
<b>Um defeito no eixo IL12/23-IFN<math>\gamma</math> deve ser considerado como diagnóstico diferencial em:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com doença não ligada ao trato digestivo causada por <i>S. typhi</i> ou <i>paratyphi</i></li> <li>• Pacientes com infecção por <i>M. tuberculosis</i> que encontram-se em tratamento adequado, com organismos sensíveis às drogas utilizadas mas desenvolvem doença disseminada ou recidivante.</li> <li>• Pacientes com infecções virais graves sem explicação, especialmente devido a herpes vírus.</li> <li>• Crianças com febre persistente inexplicada, suor noturno, perda de peso, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e aumento de proteínas de fase aguda, apesar da ausência de infecção detectável por micobactéria.</li> <li>• Criança com histiocitose X refratária ao tratamento ou com comprometimento patológico atípico</li> </ul>

OBS: adaptado de Lammas et al. Clin Exp Immunol 2000, 121: 417-425.

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, a profilaxia com antibiótico é incerta. A administração exógena de IFN $\gamma$  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 de defeito completo quando o paciente estiver estável, sem infecção e o doador for compatível<sup>27</sup>. Assim, a deficiência completa de IFN $\gamma$ R1 se expressa pela suscetibilidade a infecções disseminadas por micobactérias ambientais e BCG de início precoce, demonstrando a importância do IFN $\gamma$  para a proteção imunológica contra micobactérias.

#### **Defeito parcial do IFNGR1**

Os pacientes portadores de defeito parcial de IFNGR1 estão associadas com susceptibilidade Mendeliana a infecções por micobactérias, porém apresentam quadro clínico mais moderado 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 bacilo Calmette-Guérin e *M. tuberculosis* em 1997 por Jouanguy<sup>32</sup>. 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 humano<sup>33</sup>. Mais de 55 pacientes já foram identificados em todo mundo com a forma AD<sup>34</sup> (Casanova JL, unpublished data) e poucos com a forma AR (três pacientes)<sup>26</sup>.

Os pacientes portadores da forma AD apresentam uma pequena deleção de um segmento codificado no domínio transmembrana em IFNGR1. Os alelos mutantes codificam receptores que se comunicam com a superfície da célula, ligando IFN $\gamma$  com afinidade normal, dimerizando e forman-

do um tetrâmero com duas moléculas de IFNGR2, porém não levam à transdução de sinal devido a falta de um local de ligação intracelular para a molécula citosólica envolvida na cascata de sinalização. O receptor também se acumula na superfície celular devido à falta de um local de reciclagem intracelular, desse modo, exerce um efeito dominante negativo<sup>35</sup>. A maioria dos dímeros de IFNGR1 em células heterozigóticas não são funcionais, contendo pelo menos um defeito molecular. Na forma autossômica recessiva a mutação recessiva causa uma substituição de um aminoácido no domínio extracelular do receptor o qual responde ao IFN- $\gamma$  apenas em altas concentrações, reduzindo a afinidade do receptor para sua ligação ao IFN $\gamma$ <sup>16</sup>.

Clinicamente estes pacientes são mais suscetíveis a infecções pelo BCG ou 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 infância<sup>36</sup>. Sua capacidade para produzir IL-12, TNF $\alpha$  e responder a IL-12 estão normais. Existe uma capacidade de sinalização e resposta residual de IFN $\gamma$  que é suficiente para explicar suas características mais amenas<sup>7</sup>. 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 IFNGR1<sup>26</sup>.

Infecções por MNT são mais localizadas e o exame histopatológico dos tecidos afetados mostra granulomas maduros, paucibacilar, e geralmente o prognóstico é favorável<sup>57</sup>. Células com deficiência parcial IFN $\gamma$ R1 respondem a altas doses de IFN $\gamma$ . Devido ao bom prognóstico, o transplante de medula óssea não está indicado e a terapia com IFN $\gamma$  é a melhor opção para pacientes refratários ao tratamento antibiótico<sup>27</sup>. Até o momento apenas três casos de morte foram descritos<sup>26</sup>.

### **Defeito completo e parcial de IFNGR2**

Mutações no IFNGR2 têm sido identificadas com menor frequência que aquelas do IFNGR1. Um paciente com a forma completa recessiva e um com a forma parcial recessiva foram publicados e ainda dois gêmeos homocigotos com um padrão dominante negativo foram relatados com apenas a deleção de um par de bases (791delG) apresentando a forma completa<sup>16,26</sup>. O IFNGR2 é composto por seis exons e está localizado no cromossomo 21. O domínio extracelular do receptor R2 interage com o complexo IFNGR1/IFN $\gamma$ , mas ele próprio não estabelece o papel principal nesta ligação. A sua porção intracelular é necessária para o sinal de transdução. Na ausência de estímulo os receptores R1 e R2 não são fortemente associados<sup>27</sup>.

Clínica, imunológica e histopatologicamente, os pacientes apresentam-se semelhantes aos portadores do defeito completo e parcial de IFNGR1 respectivamente<sup>7</sup>. A resposta das células de pacientes ao estímulo com IFN $\gamma$  é enfraquecido mas não abolido, e a transferência de um tipo selvagem do gene IFNGR2 restaura completamente a responsividade ao IFN $\gamma$ . O mecanismo molecular ainda não está determinado<sup>11</sup> mas mostra a necessidade de duas subunidades do receptor para uma resposta completa do IFN $\gamma$  e transdução da sinalização intracelular<sup>27</sup>.

### **Defeito no receptor IL12 $\beta$ 1**

Pacientes com ausência de resposta a IL-12 mostram-se ser portadores de uma mutação recessiva da IL12R $\beta$ 1, geralmente, localizado no domínio extracelular do IL12R $\beta$ 1 levando a stop códons prematuros. Estes defeitos estão expressos na superfície de células NK e linfócitos T com produção normal de IL-12. A produção de IFN $\gamma$  está diminuída mas não ausente devido ao baixo estímulo através da IL-12. Estes níveis reduzidos de IFN $\gamma$  sugerem a existência de uma via independente da IL12R $\beta$ 1 para produção do IFN $\gamma$  humano<sup>13</sup>. Cinquenta e oito casos foram diagnosticados, sendo a herança provavelmente homocigota recessiva com mutações diferentes e deleção no código extracelular da sequência do gene IL12R $\beta$ 1<sup>26</sup>. Portadores heterocigotos são saudáveis não apresentando defeitos de sinalização da IL-12 ou da produção de IFN $\gamma$ . Um caso de defeito parcial AR foi relatado com ausência de expressão do IL12R $\beta$ 1 e níveis intracelulares normais da proteína IL12R $\beta$ 1<sup>37</sup>. Recentemente Fieschi et al. realizaram revisão de dados clínicos e laboratoriais de 41 pacientes portadores de defeitos da IL12R $\beta$ 1 de 17 países<sup>38</sup>.

Clinicamente esses pacientes são mais vulneráveis a MNT, BCG e infecções graves por *Salmonella*. Granulomas por BCG são bem delimitados e diferenciados, sugerindo que a indução de IFN $\gamma$  dependente da IL-12 não é necessária para a formação do granuloma maduro<sup>27</sup>. A ativação *in vitro* de linfócito T e células NK apresentam diminuição na produção de IFN $\gamma$ . Esta produção residual independente de IL-12 pode contribuir para o fenótipo mais leve, se comparado aos pacientes com deficiência completa do receptor de IFN $\gamma$ <sup>39</sup>. Então, as infecções são efetivamente tratadas com antibióticos e a administração de IFN $\gamma$  exógeno está associada a melhora clínica importante.

### **Defeito na IL12p40**

O primeiro caso relatado de uma paciente com deleção da IL12p40 ocorreu em 1998 por Altare<sup>40</sup>. Esta paciente apresentava infecção disseminada por *M. bovis* e sepse por *Salmonella*. Na investigação laboratorial foi revelada diminuição da capacidade de secretar IFN $\gamma$  devido a defeito na IL-12p40, tanto o receptor de IFN $\gamma$  quanto o de IL-12 mostraram-se normais. Picard et al. fizeram uma revisão clínica e laboratorial de 13 pacientes, de seis famílias diferentes<sup>41</sup>. Duas mutações (g.315-316insA e g.482+82\_856-854del) ambas relacionadas com parentes afetados foram

identificadas. Mais, três pacientes foram descritos com a forma AR<sup>26</sup>.

Muitos pacientes apresentam sintomas moderados com reação localizada a BCG como única manifestação clínica. Outros podem morrer por infecções disseminadas por MNT ou apresentarem quadros infecciosos por *Salmonella* ou *Nocardia*. Os granulomas por BCG são maduros e bem diferenciados. A secreção de IFN $\gamma$  residual independente da IL-12 contribui para o fenótipo clínico mais leve. Mesmo assim, a deficiência de IL-12p40 apresenta-se associada com um maior número de mortes quando comparado com pacientes portadores de deficiência de IL12R $\beta$ 1. Dentre os 16 pacientes confirmados com deficiência de IL-12p40; seis morreram, e com deficiência de IL12R $\beta$ 1, 6/59 diagnosticados morreram. As infecções geralmente são tratadas efetivamente com antibióticos e o uso de IFN $\gamma$  e IL-12 recombinante exógenos apresentam bons resultados<sup>26,27</sup>.

### **Defeito parcial e completo de STAT-1**

Em 2001 foram identificados dois pacientes apresentando uma deficiência parcial dominante no STAT-1 devido a mutação heterocigótica<sup>42</sup>, pertencentes a famílias não relacionadas (L706S). A forma autossômica recessiva responsável por deficiência completa de STAT-1, foi descrita em 2004 por Dupuis et al. em dois pacientes portadores de uma mutação RC homocigota no STAT1<sup>43</sup>. STAT-1 é um transdutor de sinal crítico para IFNs tipo I (IFN-  $\alpha/\beta$ ) e tipo II (IFN $\gamma$ )<sup>26</sup>. Após a estimulação inicial do IFN, STAT1 é fosforilado e homodimerizado formando o fator de transcrição "fator gama ativado" (GAF), que é responsável pela transcrição genética do IFN $\gamma$ . Por outro lado, a estimulação do IFN-  $\alpha/\beta$  leva à produção de GAF e heterodímeros formados por STAT1, STAT2, e p48, conhecido como fator estimulador de IFN $\gamma$  3 (ISGF3). Entretanto, as vias de sinalização do IFN-  $\alpha/\beta$  e IFN $\gamma$  possuem muitas diferenças. A imunidade mediada por IFN $\gamma$  contra micobactérias é dependente de STAT-1 e GAF<sup>8,35</sup>.

Os dois pacientes portadores da forma parcial apresentaram respectivamente infecção disseminada por BCG, e infecção por *M. avium*. Ambos apresentaram fenótipo clínico similar aos pacientes com deficiência parcial recessiva de IFNGR e apresentaram boa resposta ao tratamento antibiótico proposto<sup>44</sup>. A ausência de doença viral grave nestes pacientes, sugere que a imunidade viral mediada por IFN $\gamma$  é independente de STAT-1 e/ou dependente de ISGF3<sup>28</sup>. Já os pacientes com a forma completa apresentaram BCGite disseminada pós vacinal e morreram de infecção viral severa (Varicela). Nestes casos, nem GAF nem ISGF3 poderiam ser formados devido a total ausência de STAT1.

### **Outras imunodeficiências primárias associadas a infecção por micobactérias**

Até hoje já foram identificadas mais de 120 imunodeficiências primárias e classificadas em oito categorias. Estas doenças envolvem um ou mais componentes do sistema imunológico, incluindo linfócitos T, B, células NK, fagócitos, proteínas do complemento, processos auto-inflamatórios e outras<sup>45</sup>. Os pacientes acometidos são suscetíveis a variedade de vírus, bactérias, fungos e protozoários. Ao contrário do esperado, a associação entre doença causada por micobactéria e imunodeficiências primárias ainda é rara, mas está sendo cada vez mais relatada na literatura internacional<sup>46,47</sup>. Apenas quatro tipos de imunodeficiências primárias (PID) estão associadas à predisposição para infecção por micobactéria, seja BCG ou infecção por micobactéria ambiental com pouca virulência. São elas: imunodeficiência combinada grave (SCID), doença granulomatosa crônica (DGC), síndrome de hiper-IGM (HIM) e a displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID)<sup>28</sup>.

SCID é uma síndrome fatal, causada por diversos fatores genéticos, caracterizada por profunda deficiência da função de células T, B e em alguns casos NK<sup>48</sup>. Crianças com SCID, apresentam início precoce das infecções, geralmente, antes dos seis meses de vida, sendo estes devido a germes intracelulares ou oportunistas como *Pneumocystis carini* e/ou ainda infecções virais graves acometendo principalmente pulmão. A maioria dos pacientes são meninos estando associado à herança ligada ao X. As Deficiência da adenosina deaminase (ADA) e de Jak 3 são os defeitos seguidos mais frequentes, mas temos ainda, deficiência do receptor da 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 à 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 NK<sup>49</sup>. Foram descritos apenas dois pacientes com doença por micobactéria ambiental, um com *M. avium*<sup>50</sup> e outro com *M. marinum*<sup>51</sup>. Em nosso serviço dois irmãos apresentaram infecção por *M. kansasii* independente do TMO. Além disso, dois terços dos pacientes vacinados com BCG não desenvolvem doença disseminada<sup>52</sup>. Os poucos casos descritos podem ser devido à morte precoce, antes do primeiro ano de vida sem transplante, ao baixo nível de exposição a tais agentes e ao controle, pelo menos parcial, dado pela imunidade inata<sup>53</sup>. No entanto, o que se conclui nestes casos é a importância das células T para a defesa contra micobactérias.

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 *Stafilococcus aureus*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Candida* e bactérias gram negativas<sup>54</sup>. 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, o componente gp91-*phox* (56% dos casos) é afetado e nas formas autossômicas recessivas, acometem a p47-*phox*, p67-*phox* ou a 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 nitrobluetetrazolium (NBT) ou a dihidrorodamina (DHR). Apesar da maior frequência de infecções por germes catalase positivo, pode ocorrer também doença disseminada por BCG, embora, a adenite local seja mais frequente. Doença causada por micobactéria não tuberculosa pobremente virulenta, também é relatada, porém com menor frequência. Infecções disseminadas por *M. flavescens*<sup>55</sup>, pneumonite e osteomielite por *M. fortuitum*<sup>56</sup> e pneumonite por *M. avium*<sup>57</sup> foram relatadas em pacientes com DGC, demonstrando o papel do *burst* respiratório fagocítico para o controle de espécies de micobactérias ambientais e BCG<sup>47</sup>. Prando et al estudaram 20 pacientes portadores de DGC e encontraram reação à vacina BCG em cinco deles<sup>58</sup>.

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 heranças genéticas diferentes. Caracterizam-se por uma deficiência no "switch" de classe de imunoglobulinas podendo estar associada com defeitos no ligante do CD40 (CD40L) dos linfócitos T (forma ligada ao X), CD40 nos Linfócitos B<sup>59</sup>, enzima citidine deaminase indutora de ativação (AID), uracil-DNA glicosilase (UNG), ou EDA-ID (formas AR). A AID é responsável pela deaminização de resíduos de DNA, que são removidos pela UNG responsável por quebras necessárias para a recombinação do "switch" de clas-

ses, já na forma EDA-ID existe alterações de sinalização intracelular envolvendo a via do fator de transcrição nuclear kB (NFkB) através da via IKK gamma<sup>60</sup>. 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 pode apresentar resposta pobre à estimulação antigênica. Observamos ainda, neutropenia esporádica e um 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 IgG<sup>61</sup>.

Imunodeficiência com displasia ectodermal anidrótica (EDA-ID) é uma doença rara multisistêmica na qual as crianças são vulneráveis a uma variedade de infecções, entre elas as doenças micobacterianas ambientais. Pacientes portadores de 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)-kB após interação da ectodisplasina A com o receptor EDA. Alterações específicas nos genes para EDA, EDAR, EDAR- ou ainda na sua proteína moduladora (NEMO) ou na sua proteína inibidora (IkB $\alpha$ ) já foram relatadas<sup>62</sup>. 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. Esse padrão heterogêneo demonstra uma interação importante da imunidade inata com a adaptativa nestes pacientes<sup>63</sup>.

## Conclusão

A partir desse estudo gostaríamos de mostrar aos profissionais da área de saúde a importância do diagnóstico precoce desta doença além de relatar um pouco da nossa experiência no assunto. O eixo IL12/23-IFN $\gamma$  está sendo cada vez mais estudado e seus mecanismos de interação com as diferentes células do corpo estão se aprimorando rapidamente, assim como, estudos da interação da imunidade inata e adaptativa. Dessa forma, a constante atualização perante as novas doenças que surgem a cada ano é de essencial importância no nosso meio.

É importante salientar ainda, que o defeito microbicida de leucócitos é uma doença que será cada vez mais diagnosticada se pensada, e com os avanços laboratoriais poderá ser feito o diagnóstico facilmente e mais precoce. A importância deste diagnóstico reside ainda em uma melhor orientação vacinal para os irmãos dos pacientes acometidos, já que estamos diante de uma doença de herança mendeliana.

## Referências

1. Gorczynski R SJ. Mediadores solúveis da imunidade - Parte III: citocinas. In: Afonso RE (editor). Imunologia Clínica. Rio de Janeiro: Reichmanni e Afonso; 2001. p. 96-108.
2. Luster AD. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2002;14:129-35.
3. French AR, Yokoyama WM. Natural killer cells and viral infections. *Curr Opin Immunol* 2003;15:45-51.
4. Picard C, Casanova JL. Inherited disorders of cytokines. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:648-58.
5. Remus N, Reichenbach J, Picard C. Impaired interferon gamma-mediated immunity and susceptibility to mycobacterial infection in childhood. *Pediatr Res* 2001;50:8-13.
6. 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.

7. Holland SM. Treatment of infections in the patient with Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. *Microbes Infect* 2000;2:1579-90.
8. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 2004;75:163-89.
9. Zumla A, Grange J. Infection and disease caused by environmental mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:166-72.
10. 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.
11. Holland SM. Immune deficiency presenting as mycobacterial infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;20:121-37.
12. Allende LM, Lopez-Goyanes A, Paz-Artal E. A point mutation in a domain of gamma interferon receptor 1 provokes severe immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:133-7.
13. 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.
14. Pashine A, John B, Rath S. Th1 dominance in the immune response to live *Salmonella typhimurium* requires bacterial invasiveness but not persistence. *Int Immunol* 1999;11:481-9.
15. Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000;11:321-33.
16. Haverkamp MH, van Dissel JT, Holland SM. Human host genetic factors in nontuberculous mycobacterial infection: lessons from single gene disorders affecting innate and adaptive immunity and lessons from molecular defects in interferon-gamma-dependent signaling. *Microbes Infect* 2006;8:1157-1166.
17. Eckmann L, Kagnoff MF. Cytokines in host defense against *Salmonella*. *Microbes Infect* 2001;3:1191-200.
18. Germann T, Rude E. Interleukin-12. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108:103-12.
19. de Jong R, Altare F, Haagen IA. Severe mycobacterial and *Salmonella* infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998;280:1435-8.
20. Dreher D, Kok M, Cochand L. Genetic background of attenuated *Salmonella typhimurium* has profound influence on infection and cytokine patterns in human dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2001;69:583-9.
21. Verreck FA, de Boer T, Langenberg DM. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4560-5.
22. Parham C, Chirica M, Timans J. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R $\beta$ 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002;168:5699-708.
23. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423-74.
24. Pflanz S, Timans JC, Cheung J. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4(+) T cells. *Immunity* 2002;16:779-90.
25. Jouanguy E, Döffinger R, Dupuis S. IL-12 and IFN-g in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr Opin Immunol* 1999;11:346-351.
26. van de Vosse E, Hoeve MA, Ottenhoff TH. Human genetics of intracellular infectious diseases: molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae. *Lancet Infect Dis* 2004;4:739-49.
27. Rosenzweig SD, Holland SM. Defects in the interferon-gamma and interleukin-12 pathways. *Immunol Rev* 2005;203:38-47.
28. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol* 2002;20:581-620.
29. 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.
30. 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.
31. Frucht DM, Sandberg DI, Brown MR. IL-12-independent costimulation pathways for interferon-g production in familial disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *Clin Immunol* 1999;91:234-241.
32. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi-Cherradi S. Infections in IFN $\gamma$ -1-deficient children. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:583-7.
33. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D. A human IFN $\gamma$ 1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nature Genet* 1999;21:370-378.
34. Dorman SE, Picard C, Lammas D. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004;364:2113-21.
35. Lawrence T, Puel A, Reichenbach J. Autosomal-dominant primary immunodeficiencies. *Curr Opin Hematol* 2005;12:22-30.
36. 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.
37. Lichtenauer-Kaligis EG, de Boer T, Verreck FA. Severe *Mycobacterium bovis* BCG infections in a large series of novel IL-12 receptor beta1 deficient patients and evidence for the existence of partial IL-12 receptor beta1 deficiency. *Eur J Immunol* 2003;33:59-69.
38. Fieschi C, Dupuis S, Catherinot E. Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications. *J Exp Med* 2003;197:527-35.
39. 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.
40. Altare F, Lammas D, Revy P. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and *Salmonella enteritidis* disseminated infection. *J Clin Invest* 1998;102:2035-2040.
41. Picard C, Fieschi C, Altare F, Al-Jumaah S, Al-Hajjar S, Feinberg J. et al. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am J Hum Genet* 2002.
42. Dupuis S, Dargemont C, Fieschi C. Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation. *Science* 2001;293:300-3.
43. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet* 2003;33:388-91.
44. Dupuis S, Doffinger R, Picard C. Human interferon-gamma-mediated immunity is a genetically controlled continuous trait that determines the outcome of mycobacterial invasion. *Immunol Rev* 2000;178:129-37.
45. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-96.
46. Alcais A, Fieschi C, Abel L. Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J Exp Med* 2005;202:1617-21.
47. Doffinger R, Patel SY, Kumararatne DS. Host genetic factors and mycobacterial infections: lessons from single gene disorders affecting innate and adaptive immunity. *Microbes Infect* 2006;8:1141-50.
48. Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:747-57.
49. Buckley RH. Variable phenotypic expression of mutations in genes of the immune system. *J Clin Invest* 2005;115:2974-6.
50. Kiehn TE, Edwards FF, Brannon P. Infections caused by *Mycobacterium avium* complex in immunocompromised patients: diagnosis by blood culture and fecal examination, antimicrobial susceptibility tests, and morphological and seroagglutination characteristics. *J Clin Microbiol* 1985;21:168-73.
51. Parent LJ, Salam MM, Appelbaum PC. Disseminated *Mycobacterium marinum* infection and bacteremia in a child with severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 1995;21:1325-7.
52. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993;123:564-72.
53. Casanova JL, Abel L. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J Exp Med* 2005;202:197-201.
54. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:S225-33.



55. Allen DM, Chng HH. Disseminated *Mycobacterium flavescens* in a probable case of chronic granulomatous disease. *J Infect* 1993;26:83-6.
56. Moskaluk CA, Pogrebniak HW, Pass HI. Surgical pathology of the lung in chronic granulomatous disease. *Am J Clin Pathol* 1994;102:684-91.
57. Ohga S, Ikeuchi K, Kadoya R. Intrapulmonary *Mycobacterium avium* infection as the first manifestation of chronic granulomatous disease. *J Infect* 1997;34:147-50.
58. Prando-andrade C BM, Rehder J, Grumach A, Costa-Carvalho B, Condini-neto A. Aspectos clínicos de pacientes sob suspeita de defeito fagocitário. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2005;28:187-193.
59. Durandy A, Revy P, Imai K, et al. Hyper-immunoglobulin M syndromes caused by intrinsic B-lymphocyte defects. *Immunol Rev* 2005;203:67-79.
60. 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.
61. Etzioni A, Ochs HD. The hyper IgM syndrome--an evolving story. *Pediatr Res* 2004;56:519-25.
62. 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.
63. Ku CL, Yang K, Bustamante J. Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: immunological implications. *Immunol Rev* 2005;203:10-20.

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