

## ARTIGO ORIGINAL

## A síndrome de deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais não está relacionada ao aumento de número de células B cd19+cd5+.

*Specific antibody deficiency with normal immunoglobulins is not related to an increase numbers of B cells CD19+CD5+.*

Patricia N. Ferreyra<sup>1</sup>, Beatriz Costa-Carvalho<sup>2</sup>,  
Noemia Orii<sup>3</sup>, Magda M. S. Carneiro-Sampaio<sup>1</sup>

### Resumo

**Objetivos:** Caracterizar a Síndrome de Deficiência de Anticorpos anti Polissacarídeos com Níveis Séricos Normais de Imunoglobulinas (SAD) pelo estudo da resposta imunológica sob os seguintes aspectos: estudo das sub-populações de linfócitos B e células T duplo negativas no sangue periférico e a capacidade linfoproliferativa frente a antígeno (toxóide tetânico) e mitógeno (PHA) em pacientes com SAD

**Casística e Métodos:** Foram avaliados 13 pacientes maiores de quatro anos de idade que tiveram os seguintes critérios: a) níveis séricos normais de imunoglobulinas e subclasses de IgG para a idade b) níveis normais pós-vacinais de anticorpos específicos para antígenos protéicos c) níveis de anticorpos anti-pneumococo inferiores aos da normalidade para a idade e para cada sorotipo em estudo Foram incluídos como controles adultos saudáveis (n=18) e um grupo de pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

**Resultados:** Exceto em um paciente, os ensaios linfoproliferativos foram normais quando comparados aos controles. Os linfócitos B CD19+ foram semelhantes ao grupo controle com exceção de um paciente. A porcentagem de células CD19+CD5+ foi normal de acordo aos valores obtidos do grupo controle. A porcentagem de linfócitos CD19+CD21+, exceto em uma paciente de seis anos de idade, foi semelhante ao grupo controle.

### Abstract

**Objective:** In order to achieve a better understanding about pathophysiology of the Syndrome of anti-Polysaccharide (PS) Antibody Deficiency with Normal Serum immunoglobulins Levels (SAD), we studied the immune response in SAD's patients in different aspects: Flow cytometric analyses of B cells and double negative T lymphocytes of peripheral blood and lymphoproliferative assays with mitogen (PHA) and antigen (tetanus toxoid)

**Patients and Methods:** We studied 13 patients older than 4 years with SAD. All the children presented a) normal levels of immunoglobulins and IgG subclasses b) normal antibody response to protein antigens c) poor or undetectable IgG antibody responses to 6 tested serotypes of *S. pneumoniae*. Healthy adults (18) as well as patients with Common Variable Immunodeficiency (ICV) were used as controls.

**Results:** Except in one patient lymphoproliferative studies were considered normal compared with healthy controls. The percent of B CD19+ lymphocytes but in one patient was normal when compared with controls. None of the patients revealed high expression of CD19+CD5+ cells We found in one patient low number of CD19+CD21+ cells.

**Conclusões:** Não observamos redução das células CD19+CD5+. Redução da expressão do CD21 foi observada em apenas um paciente.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2004; 27(2):36-45  
Anticorpo, *Streptococcus pneumoniae*, Imunoglobulina, Linfócitos B, CD5, Polissacarídeo, CD14, IgG, Deficiência Humoral

**Conclusions:** CD19+CD5+ cells were not the reason for SAD in our patients. Low expression of CD21 was observed in only one patient.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2004; 27(2):36-45  
antibody, *Streptococcus pneumoniae*, immunoglobulin, B Lymphocyte, CD5, Polysaccharide, CD14, IgG, Humoral deficiency.

1 - Depto. Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2 - Depto. Pediatria, Universidade Federal de São Paulo; 3 - Depto. de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil.

### Introdução

O reconhecimento e a resposta imune para diferentes antígenos representam processo de maturação que ocorre dinamicamente nos primeiros anos de vida. Os antígenos do tipo polissacarídeo são os que requerem tempo mais prolongado para obtenção de resposta apropriada, sendo considerada a idade de dois anos como o momento a partir do qual a avaliação funcional tem valor diagnóstico<sup>1-4</sup>.

A definição de imunodeficiência exige a avaliação de parâmetros quantitativos e funcionais (como a resposta para antígenos específicos) sempre com relação à idade do paciente. O avanço do desenvolvimento e disponibilidade de técnicas laboratoriais em imunologia propiciou a mensuração de anticorpos específicos a certos agentes infecciosos, de composição protéica e também polissacarídica.

A deficiência de anticorpos para polissacarídeos foi relatada inicialmente em pacientes com síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiência de IgA e ataxia-telangiectasia. Exceto a síndrome de Wiskott-Aldrich, estas condições envolviam deficiência de IgG2 ou deficiência de anticorpos a antígenos protéicos<sup>5-7</sup>.

Uma resposta alterada de anticorpos aos polissacarídeos também já foi descrita em pacientes com Síndrome de hiper IgE e com candidíase mucocutânea crônica<sup>8,9</sup>.

A partir de 1980, foram publicados relatos de grupos de pacientes que apresentavam deficiência de síntese de anticorpos, especialmente para antígenos do tipo polissacarídicos, com níveis séricos normais de imunoglobulinas<sup>10,11</sup>. A investigação da resposta à vacina de polissacarídeos de pneumococos aumentou significativamente o diagnós-

tico da “Síndrome de Deficiência de Anticorpos Anti-Polissacarídeos com Níveis Séricos Normais de Imunoglobulinas”, sendo que a maioria dos pacientes com esta síndrome responde normalmente a antígenos protéicos<sup>3,4,12</sup>. A prevalência desta deficiência não é ainda conhecida, porém em alguns estudos encontrou-se frequência de 5% a 10% nos pacientes com infecções respiratórias repetidas<sup>13-15</sup>.

A falta de resposta para antígenos polissacarídeos pode estar presente em pacientes com níveis séricos normais de subclasses de IgG, deficiência quantitativa de subclasses de IgG, especialmente com déficit de IgG2 e, por último, em uma porcentagem variável (entre 20% a 50%) dos deficientes de IgA com ou sem associação com déficit de subclasses de IgG<sup>3,10,12</sup>.

Nos pacientes com deficiência de síntese de anticorpos estimulados pela vacina polivalente do pneumococo, a resposta aos diferentes sorotipos é muito heterogênea, descrevendo-se diferentes padrões de resposta: resposta para um número restrito de sorotipos incluídos dentro da vacina, ausência de memória imunológica e ausência de anticorpos específicos da subclasse IgG2<sup>13,16</sup>.

Anticorpos dirigidos para antígenos polissacarídeos capsulares constituem um componente essencial na resistência contra a infecção por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b. A resposta imune para antígenos polissacarídeos pode ocorrer na ausência de um timo funcional e os antígenos são designados como timo independentes. Porém, células T reguladoras podem influenciar a magnitude da resposta de anticorpos<sup>14</sup>.

O primeiro passo na ativação dos linfócitos B por antígenos polissacarídeos é a união do antígeno às imunoglobulinas de superfície e “cross-linking” das mesmas. Mesmo que este primeiro sinal possa induzir ativação e proliferação do lin-

fócito B, são necessários segundos sinais co-estimulatórios<sup>14,17</sup>.

O sistema complemento seria a ligação entre o sistema imune inespecífico e o específico determinada pelo complexo molécula de polissacarídeo/fragmento C3d e sua união ao receptor do complemento conhecido como CD21 (CR2) presente nos linfócitos B<sup>18,19</sup>.

Quando se determinou que antígenos timo independentes tipo 2 fossem capazes de ativar o sistema complemento pela via alternativa, foi compreendida a importante função do CD21 na ativação de linfócitos B e no estabelecimento de uma resposta eficiente a esses antígenos. O C3d gerado neste processo une-se à molécula de antígenos polissacarídeos onde o complexo formado C3d/molécula de polissacarídeo parece ser um imunógeno mais potente por induzir maior número de células secretoras de anticorpos anti-polissacarídeo, mesmo em baixas concentrações de antígeno. Isto poderia explicar a falta de resposta em crianças menores de dois anos de idade, pois em linfócitos B neonatais existe baixa densidade de receptores CR2<sup>1,10,14,18,19</sup>.

Linfócitos B CD5+ são uma subpopulação de células que se encontra em porcentagem elevada muito cedo na ontogenia e envolve só uma pequena fração das células B do adulto. O repertório de anticorpos produzidos pelas células B CD5+ é diferente do gerado pelas células CD5-, entretanto ainda não se sabe se é uma consequência de um diferente rearranjo gênico na síntese da cadeia pesada das imunoglobulinas. O rearranjo gênico para as cadeias pesadas das imunoglobulinas representa um dos estágios mais precoces na maturação dos linfócitos B e acontece numa ordem sequencial<sup>20,21</sup>. Antall e cols (1999) descreveram em dois pacientes com a síndrome de alteração na resposta a antígenos polissacarídeos, alta porcentagem de células B CD5+, sugerindo que número maior desta célula fosse responsável por esta imunodeficiência<sup>22</sup>.

Outra hipótese, é a participação das células B CD1+ que poderiam processar e apresentar antígenos polissacarídeos a células T CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>  $\alpha\beta$ <sup>+</sup> (duplo negativas -DN), com a consequente colaboração destas células na produção de anticorpos pelo linfócito B<sup>24,25</sup>. As moléculas CD1a-d constituem uma família de moléculas não polimórficas, e apesar de não serem codificadas pelo com-

plexo maior de histocompatibilidade, sua associação com a cadeia  $\beta 2$  microglobulina as relaciona estruturalmente com MHC classe I<sup>23,24</sup>.

Os mecanismos até aqui descritos poderiam ser as vias prováveis de ativação tanto da imunidade específica como inespecífica na resposta timo-independente a antígenos polissacarídeos.

Resumindo, a literatura aponta as seguintes hipóteses que levariam à deficiência de síntese de anticorpos anti-polissacarídeos seriam:

- 1) Diminuição na expressão do CD21;
- 2) Aumento na porcentagem de células CD19+ CD5+;
- 3) Diminuição na expressão de moléculas CD1c;
- 4) Ausência de células CD3+CD4-CD8- $\alpha\beta$ <sup>+</sup>.

Estas hipóteses traduzem as muitas dúvidas existentes sobre os possíveis mecanismos imunológicos envolvidos na deficiência de síntese de anticorpos anti-polissacarídeos.

### Casuística

Foram avaliados 13 pacientes com SAD, maiores de quatro anos de idade (mediana seis anos). Os critérios laboratoriais de inclusão foram:

- a) níveis séricos normais de imunoglobulinas
- b) níveis séricos normais de subclasses de IgG
- c) títulos normais pós-vacinais de anticorpos para antígenos protéicos
- d) níveis baixos ou ausentes de anticorpos para antígenos polissacarídeos.

Como grupos controles foram utilizados um grupo de adultos jovens (N=18) com mediana de idade de 25 anos e um grupo de pacientes com Imunodeficiência Comum variável (ICV) (N=5) com mediana de idade de 15 anos.

### Análise estatística

Foram utilizadas medidas descritivas para caracterizar os dados observados<sup>26</sup>. As comparações entre os grupos foram realizadas com a técnica de análise de variância (ANOVA)<sup>27</sup> e caso, fossem verificadas diferenças entre os grupos, foram utilizadas comparações múltiplas de Bonferroni<sup>27</sup> para determinar onde ocorrem as diferenças. Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% ( $\alpha \leq 0,05$ ) o nível para rejeição da hipótese de nulidade assinalando-se com um asterisco (\*) os valores significantes.

O protocolo deste estudo foi aprovado pela comissão de Ética em Pesquisa com seres humanos do Instituto de Ciências Biomédicas da USP e pela comissão de Ética e Pesquisa do UNIFESP-EPM. As amostras de sangue foram colhidas após a obtenção do consentimento verbal e por escrito dos adultos responsáveis pelas crianças e dos adultos participantes, depois dos devidos esclarecimentos quanto à natureza e objetivo do estudo.

## Métodos

Os ensaios de proliferação de células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) na presença de antígeno (toxóide tetânico) e mitógeno (fitohemaglutinina) foram executados em meio DMEM contendo alta concentração de glicose (4500mg/mL) (Dulbecco's Modified Eagle Medium, GIBCO BRL, cat#12800-017). O meio de cultura foi suplementado com aminoácidos não essenciais 0,1mM (GIBCO BRL, cat#11140-050), vitaminas 0,1mM (GIBCO BRL, cat#11120-052), piruvato de sódio 1mM (GIBCO BRL, cat #11360-070), L-glutamina 2.0mM (SIGMA, cat #G-5763) e soro humano AB+ (5%)(Human Serum type AB, Bio Whittaker, cat#14-490E).

Imunofluorescência direta com anticorpos monoclonais marcados com isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE) ou ficoeritrina-cianitina 5 (Pc5) foi realizada em alíquotas de sangue em EDTA (100 µL) coletadas de cada grupo de pacientes.

Todos os anticorpos monoclonais (mAbs) usados neste estudo foram obtidos da Beckman Coulter (Coulter, Miami, Fla).

Para a análise das populações de linfócitos e monócitos foi realizada seleção por relações tamanho (FSC)/granulosidade (SSC).

Sobre estas populações foi analisada a co-expressão de CD21, CD1-c e CD5 em células CD19+ na janela de linfócitos. Em geral, 5000-gated células foram analisadas em um citômetro de fluxo Coulter Epics, Beckman Coulter. O programa de análise foi System II, utilizando como parâmetros; número de células xFL<sub>1</sub>, número de células x FL<sub>2</sub>, número de células x FL<sub>3</sub>, FL<sub>1</sub> x FL<sub>2</sub>, FL<sub>1</sub>xFL<sub>3</sub> e FL<sub>2</sub>xFL<sub>3</sub>. Marcação não específica foi tida em conta mediante o uso de imunoglobulinas de camundongo marcadas com fluorocromos (Coulter, Miami, Fla).

## Resultados

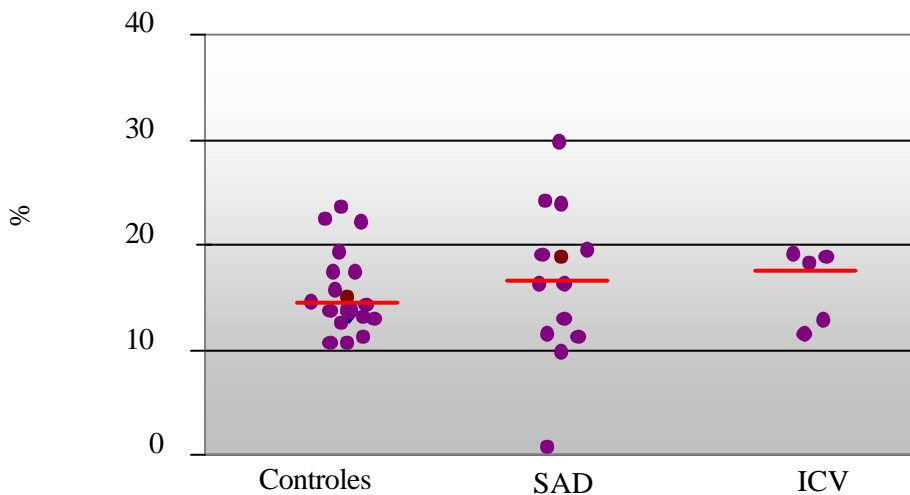
**Tabela 1** - Medidas descritivas da população de linfócitos CD19+ em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

Grupo	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	Limite de Normalidade	
Controle	15.37	4.037	13.90	18	7.46	23.28
SAD	16.29	7.455	16.10	13		
ICV	16.16	3.745	18.60	5		

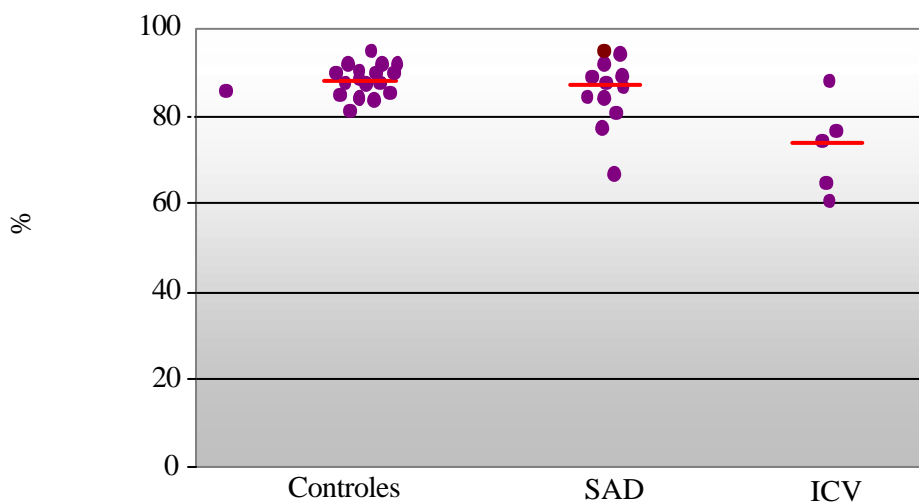
**Tabela 2** - Medidas descritivas da população de linfócitos CD19+CD21+ em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

Grupo	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	Limite de Normalidade	
Controle	86.63	2.814	87.20	18	81.11	92.14
SAD	85.08	7.749	86.15	12		
ICV	73.48	10.913	76.70	5		

**Figura 1** - Porcentagem de linfócitos B (CD19+) em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).



**Figura 2** - Porcentagem de linfócitos CD19+ CD21+ em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).



Os valores médios das porcentagens de linfócitos B CD19+ dos três grupos não mostraram diferenças estatisticamente significantes ( $p=0.890$ ).

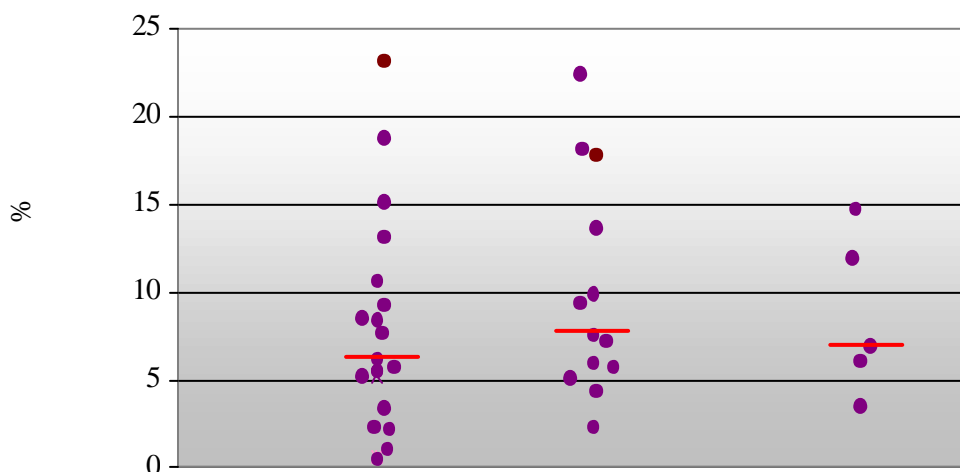
Os valores médios das porcentagens de linfócitos B CD19+CD21+ dos três grupos mostraram

diferença estatisticamente significativa ( $p=0.001$ ). De acordo aos resultados obtidos das comparações múltiplas de Bonferroni, temos que o grupo com ICV apresentou média inferior aos outros ( $p=0,001$ ).

**Tabela 3** - Medidas descritivas da população de linfócitos CD19+CD5+ em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

Grupo	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	Limite de Normalidade	
Controle	7.77	6.268	5.85	18	0.00	20.06
SAD	10.21	6.022	7.55	13		
ICV	8.64	4.593	6.94	5		

**Figura 3** - Porcentagem de linfócitos CD19+ CD5+ em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

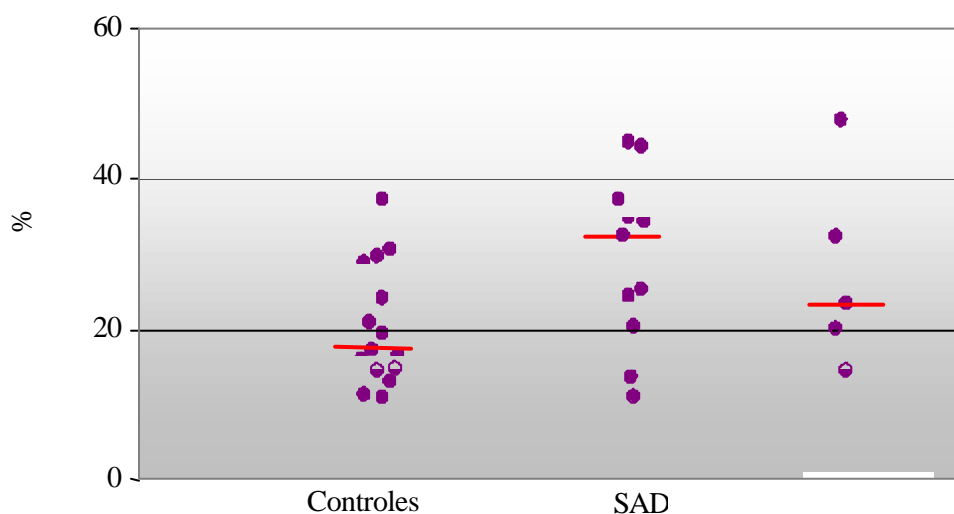


Os valores médios das porcentagens de linfócitos B CD19+CD5+ dos três grupos (não mostraram diferenças estatisticamente significantes ( $p=0.541$ ).

**Tabela 4** - Medidas descritivas da população de linfócitos CD19+CD1c+ em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

Grupo	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	Limite de Normalidade	
Controle	20.09	7.880	16.60	15	4.65	35.54
SAD	29.86	11.906	33.20	11		
ICV	27.91	12.944	24.40	5		

**Figura 4** - Porcentagem de linfócitos CD19+ CD1c+ em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).



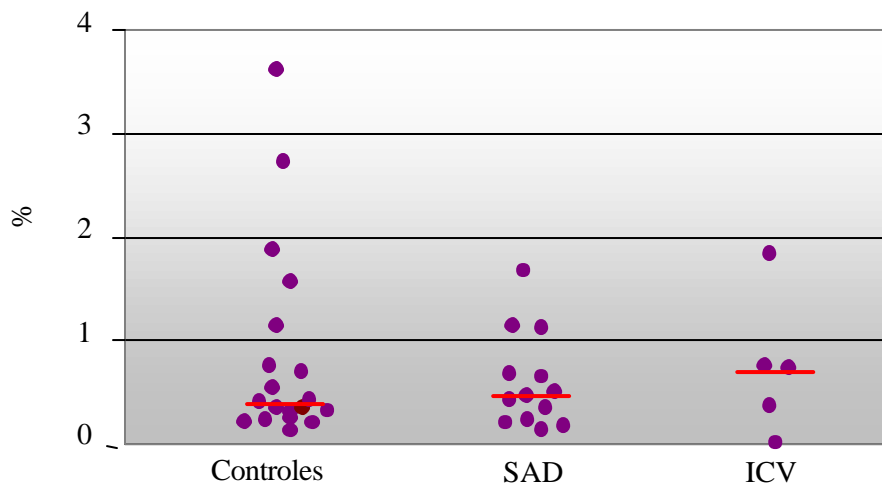
Os valores médios das porcentagens de linfócitos B CD19+CD1c+ dos três grupos não

mostraram diferenças estatisticamente significantes ( $p=0.056$ ).

**Tabela 5** - Medidas descritivas da população de linfócitos TCD4-CD8- $\alpha\beta$ + em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

Grupo	Média	Desvio Padrão	Mediana	N	Limite de Normalidade
Controle	0.81	0.938	0.34	18	0.00 - 2.65
SAD	0.58	0.447	0.42	13	
ICV	0.74	0.682	0.75	5	

**Figura 5** - Porcentagem de células TCD4-CD8-  $\alpha\beta$ + em controles, pacientes com Síndrome de deficiência de anticorpos por polissacarídeos com Imunoglobulinas normais (SAD) e com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).



Os valores médios das porcentagens de linfócitos TCD4CD8- $\alpha\beta$ + dos três grupos não mostraram diferença estatisticamente significantes ( $p=0.696$ ).

Na avaliação da funcionalidade celular, observamos proliferação espontânea  $>1000$  em cinco pacientes com SAD. Este valor, embora normal, foi praticamente o dobro dos encontrados nos controles (aproximadamente 400). Atribuímos este fenômeno a provável infecção subclínica destes pacientes no momento da coleta.

Após estímulo com PHA, quatro destes cinco pacientes apresentaram índice de proliferação menor que o observado nos controles, embora a resposta proliferativa induzida pela PHA tenha sido mais elevada que a dos controles.

A resposta proliferativa após estímulo com toxóide tetânico foi reduzida ( $<3$ ) em 2/13 pacientes com SAD, sendo que em apenas um deles houve concordância com a baixa proliferação após estímulo com PHA.

## Discussão

A definição de má resposta a antígenos de natureza polissacarídica é dada pela baixa ou ausência de resposta à imunização com os polissacarídeos da cápsula de *S. pneumoniae* não conjugados a proteínas, além disso, sabe-se que a capacidade de reagir a um estímulo antigênico, como infecção ou vacinação é determinada por múltiplos fatores:

- Ativação de células apresentadoras de antígenos, envolvendo o processamento de antígenos, a expressão de fatores co-estimulatórios na superfície celular e a secreção de citocinas;
- Reconhecimento do antígeno por receptores específicos
- Ativação, replicação e diferenciação dos linfócitos T e B.

É difícil avaliar em cada indivíduo como se desenvolve cada uma das etapas descritas. A quantificação de anticorpos é apenas uma forma de verificar o resultado final desse processo. Em vista do escasso conhecimento da resposta fisiológica aos antígenos polissacarídeos, a abordagem do trabalho foi baseada no estudo de marcadores celulares conhecidos como envolvidos no

reconhecimento destes antígenos e avaliação da capacidade linfoproliferativa frente a mitógeno e antígeno.

Pelo fato de que alguns pacientes não respondem também à vacina conjugada do *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), questionamos se a falta de resposta poderia ser devida a disfunção na via comum de processamento dos antígenos à resposta tanto timo-dependente (TD) ou timo-independente (TI) ou ao não reconhecimento do complexo polissacarídeo/proteína pelos LTCD4+. Na procura de esclarecer se a causa seria por incapacidade funcional dos LT, avaliamos também nos pacientes a capacidade linfoproliferativa frente a um antígeno protéico (toxóide tetânico) e a um mitógeno (PHA).

Das 13 crianças estudadas, seis delas também não responderam à vacina conjugada para *Haemophilus influenzae* tipo b, o que sugere uma alteração na via comum do processamento do antígeno a resposta TI e TD. Cinco dos 13 pacientes com SAD apresentaram resposta linfoproliferativa adequada à PHA e ao TT. Um outro paciente, além da não resposta aos dois tipos de vacina, apresentou resposta linfoproliferativa baixa ao toxóide tetânico (TT). Neste caso podemos fazer as seguintes hipóteses:

- I) Não podemos descartar que possa existir uma alteração tanto na via TD como TI no processamento do antígeno. A baixa resposta linfoproliferativa ao TT pode ser devida ao não reconhecimento deste antígeno protéico pelo receptor dos LT, embora não possamos descartar o fator tempo entre a imunização ao tétano e a realização do exame.
- II) Inicialmente este paciente teve resposta adequada à vacina 23- valente, com redução dos níveis de anticorpos poucos meses após imunização. Fica a dúvida quanto à capacidade de memória imunológica deste paciente. Poderia ser a manifestação inicial de uma ICV?

Antall *et al*, em 1999, observaram relação inversa entre a porcentagem de células CD19+ CD5+ e a capacidade de resposta a antígenos polissacarídeos<sup>22</sup>. Eles descreveram duas crianças com ausência de resposta às vacinas polissacarídeas para pneumococos e conjugada para Hib. Nos pacientes envolvidos neste projeto não foi observado aumento desta população de linfócitos



em pacientes com SAD, quando comparados ao grupo controle e ao com ICV, contrariando a observação descrita acima. Assim como os autores acima citados, cinco dos nossos pacientes apresentaram ausência de resposta ao pneumococo e ao Hib. O fato de nossos pacientes não terem esta subpopulação de linfócitos B aumentada, permite descartar a hipótese de que a ausência de resposta seja por imaturidade das células produtoras de anticorpos, mas não descarta a possibilidade de que a falta de resposta seja devido a mutação nos genes envolvidos na codificação da região variável da cadeia pesada.

Segundo alguns autores<sup>1,8,14,28</sup>, a falta de resposta a antígenos polissacarídeos em crianças pequenas seria decorrente de baixa expressão de receptores para o complexo polissacarídeo/molécula do C3d, ou seja do CD21, nos linfócitos B. A porcentagem de expressão das moléculas CD21 em linfócitos B dos nossos pacientes não mostrou diferença estatisticamente significativa com o grupo controle, sugerindo que a expressão desta molécula não é a causa da SAD na população estudada. Em apenas um paciente com SAD foi observada porcentagem de linfócitos CD19+CD21+ significativamente mais baixa que o grupo normal. Em contrapartida, o grupo de pacientes com ICV apresentou níveis significativamente inferiores de linfócitos CD19+CD21+ com relação aos outros dois grupos. A perda da capacidade de resposta a antígenos polissacarídeos em pacientes com ICV pode ser mais precoce que para antígenos protéicos<sup>29</sup>. Talvez os baixos níveis de co-expressão de células CD19+ CD21+ seja um marcador nos pacientes com SAD que poderiam evoluir para ICV.

Foi descrito que as células B CD1<sup>+</sup> poderiam processar e apresentar antígenos polissacarídeos a células T CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> αβ<sup>+</sup>(DN), com a consequente colaboração destas células na produção de anticorpos pelo linfócito B<sup>24</sup>. Nos pacientes com SAD não observamos ausência de expressão da molécula envolvida na apresentação dos antígenos polissacarídeos, nem do receptor de linfócitos T envolvido no reconhecimento. Por conseguinte podemos afastar a hipótese de que a falta de resposta aos antígenos polissacarídeos, na população de pacientes com SAD estudada com resposta positiva para a vacina conjugada para Hib, seja de-

corrente dos mecanismos envolvidos na apresentação e no reconhecimento do antígeno.

Utilizando marcadores presentes nos linfócitos B e T, não conseguimos detectar alterações dos mecanismos imunológicos, em pacientes com SAD. Também não conseguimos reproduzir as alterações do sistema imunológico referidas nesta síndrome por outros autores citados anteriormente. Mais estudos são necessários para esclarecimentos da fisiopatologia da SAD.

### Referências bibliográficas

1. Bohnsack J F, Cooper N R. CR2 ligands modulate human B cell activation. *J Immunol* 1988;141: 2569-76.
2. Hidalgo H, Moore C, Leiva L, Sorensen RU. Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:341-6.
3. Lane P J, Mac Lennan, J C. Impaired IgG2 anti-pneumococcal antibody responses in patients with recurrent infection and normal IgG2 levels but no IgA. *Clin Exp Immunol* 1986;65:427-33.
4. Shann F. Pneumococcal vaccine: time for another controlled trial. *Lancet* 1998;351:1600-1.
5. Oxelius V A. Quantitative and qualitative investigations of serum IgG subclasses in immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1979;36:112-16.
6. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, Golebiowska H, Axelsson V, Björkander J, *et al.* IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl Med* 1981;304:1476-7.
7. Oxelius VA, Berkell AI, Hanson LA - IgG2 deficiency in Ataxia Telangiectasia. *N Engl Med* 1982; 306:515-7.
8. Sheerin KA, Buckley RH - Antibody responses to protein, polysaccharide, and φ X174 antigens in the Hyperimmunoglobulinemia E (Hyper-IgE) syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:803-11.
9. Bentur L, Nisbet-Brown E, Levison H, Roigman CM - Lung disease associated with IgG subclass deficiency in chronic mucocutaneous candidiasis. *J Pediatr* 1991;118:82-86.
10. French MA, Harrison G - Systemic antibody deficiency in patients without serum immunoglobulins deficiency or with selective IgA Deficiency. *Clin Exp Immunol* 1984;56:473-5.
11. Sanders LA, Rijkers GT, Kuis W, Tenbergen-Meeks AJ, de Graeff-Meeder BR, Hiemstra I, *et al.* Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infection. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(1 pt1):110-9.

12. Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr* 1992;121:516–22.
13. Sorensen RU, Leiva LE, Sacerdote DM, Bradford N, Butler B, Giangrosso PA, *et al.* Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulins concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:215–21.
14. Rijkers GT, Sanders LA, Zegers BJ. Anti-Capsular polysaccharide antibody deficiency states. *Immunodeficiency* 1993;5:1-21. Review.
15. Hidalgo H, Moore C, Leiva LE, Sorensen RU. Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:341-6.
16. Sorensen RU, Hidalgo H, Moore C, Leiva LE. Post-Immunization pneumococcal antibody titers and IgG subclasses. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:167–73.
17. Snapper CM, Rosas FR, Moorman MA, Mond JJ. Restoration of T Cell-Independent Type 2 Induction of Ig Secretion by Neonatal B Cells In Vitro. *J Immunol* 1997;158:2731-5.
18. Rijkers GT, Sanders EAM, Breukels MA, Zegers BJM. Infant B cell responses to polysaccharide determinants. *Vaccine* 1998;16:1396-400.
19. Griffioen AW, Rijkers GT, Janssen-Korpela P, Zegers BJ. Pneumococcal polysaccharides complex with C3d bind to human B lymphocytes via complement receptor type 2. *Infect Immun* 1991;59:1839-45.
20. Mageed RA, MacKenzie LE, Stevenson FK, Yuksed B, Shokri F, Maziak BR, *et al.* Selective expression of VHIV genes in human CD5+ B lymphocytes from cord blood. *J Exp Med* 1991;174:109-13.
21. Deane M, Mackenzie LE, Stevenson FK, Youinou PY, Lydyard PM, Mageed RA. The genetic basis of human VH4 gene family-associated cross-reactive idiotype expression in CD5+ and CD5- cord blood B-lymphocytes clones. *Scand J Immunol* 1993;38:348-58.
22. Antall PM, Meyerson H, Kaplan D, Venglarcik J, Hostoffer RW. Selective antipolysaccharide antibody deficiency associated with peripheral blood CD5+ B-cell predominance. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:637-641.
23. Dellabona P, Casorati G, Friedli B, Angmann L, Sallusto F, Tunnacliffe A, *et al.* In vivo persistence of expanded clones specific for bacterial antigens within the human T cell receptor  $\alpha/\beta$  CD4<sup>8</sup> subset. *J Exp Med* 1993; 177:1763-1771.
24. Fairhurst RM, Wang CX, Sieling PA, Modlin RL, Braun J. CD1-restricted T cells and resistance to polysaccharide-encapsulated bacteria. *Immunol Today* 1998;19:257-259.
25. Porcelli S, Yockey CE, Brenner MB, Balk SP. Analysis of T cell antigen receptor (TCR) expression by human peripheral blood CD4<sup>8</sup>  $\alpha\beta^+$  T cells demonstrates preferential use of several V $\beta$  genes and an invariant TCR  $\alpha$  chain. *J Exp Med* 1993;178:1-16.
26. Bussab WO, Morettin PA. *Estatística Básica*. 4a ed. São Paulo: Atual 321p.
27. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. 4 ed. Illinois: Richard D. Irwing. 1408 p. 1996.
28. Hazlewood M, Kumararatne DS, Webster AD, Goodall M, Bird P, Daha M. An association between homozygous C3 deficiency and low levels of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Clin Exp Immunol* 1992;87:404-9.
29. Al-Herz W & Mc Geady JJ. Antibody response in Common Variable Immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:244-7.

### Endereço para correspondência

Dra. Beatriz Tavares Costa Carvalho  
R. dos Otonis, 725 - Vila Clementino  
04025-002 - São Paulo - SP