

Alterações imunológicas em crianças com infecção pelo HIV

Immunologic abnormalities in HIV-infected children

Norma Rubini*

O estudo das alterações imunológicas em pacientes pediátricos permite uma melhor compreensão da etiopatogenia da infecção pelo HIV na infância e possibilita a identificação de elementos para o diagnóstico e o prognóstico da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) em crianças. Vários estudos têm evidenciado particularidades importantes na patogênese da infecção pelo HIV em crianças, principalmente naquelas infectadas por transmissão vertical ou por transmissão sanguínea abaixo de um ano de vida.

As taxas de replicação do HIV são extremamente elevadas em crianças abaixo de 2 anos de idade, com valores médios oscilando entre 160.000 e 330.000 cópias/ml¹. Apesar disso, a maioria dos pacientes pediátricos nessa faixa etária não apresenta depleção significativa da população de células CD4. Isso ocorre, provavelmente, devido à imaturidade do sistema imune, ao maior percentual de linfócitos T CD4 circulantes e à ativação imunológica relacionada ao desenvolvimento da resposta imune na criança. Os lactentes, embora com uma contagem de linfócitos T CD4 alta, apresentam um percentual elevado de linfócitos *naive* (virgens), quando comparados aos adultos e crianças maiores. Portanto, lactentes com infecção pelo HIV têm um risco maior de deleção permanente de clones específicos para novos antígenos e de uma redução no repertório de células T².

O curso clínico da infecção pelo HIV em crianças não é similar para todos os pacientes, podendo variar entre progressores rápidos, progressores intermediários e progressores lentos. A maioria das crianças evolui como progressora intermediária. O grupo de pacientes pediátricos progressores rápidos é constituído, principalmente, por crianças que se infectaram na vida intra-uterina e apresentam comprometimento tímico importante. Estes pacientes evoluem com depleção rápida de células CD4, podem apresentar hipo ou agamaglobulinemia e desenvol-

vem manifestações clínicas graves precocemente, abaixo de um ano de vida.

Os progressores lentos são pacientes que permanecem sem depleção significativa da população de células CD4 e sem manifestações clínicas da AIDS por 8 anos ou mais após a infecção. Estes pacientes, provavelmente, apresentam características genéticas que lhes conferem maior resistência ao HIV e/ou estão infectados por cepas virais de baixa virulência. Misrahi e cols. identificaram que crianças heterozigotas para a deleção do gene que codifica

o receptor de beta-quimiocinas (CCR5), que atua como co-receptor para a entrada do HIV em monócitos e linfócitos ativados, têm uma progressão para AIDS mais demorada³. Recentemente, foi descrito um grupo de adultos com infecção pelo HIV há mais de 14 anos e não-

progressores para AIDS, que estavam infectados por uma cepa atenuada do HIV, apresentando deleção genética na região do *nef*, que é o principal determinante de virulência dos retrovírus⁴.

A avaliação imunológica é um instrumento importante, porque afere o dano causado pelo HIV ao sistema imune do paciente. Neste número do Jornal de Pediatria, Carvalho e Tonelli apresentam resultados da avaliação imunológica de 60 crianças com AIDS, concluindo que a hipergamaglobulinemia e a depleção de células CD4 são achados freqüentes na AIDS pediátrica⁵. Estudos internacionais e nacionais indicam que a hipergamaglobulinemia é mais freqüente do que a depleção de células CD4 em pacientes moderadamente sintomáticos e/ou abaixo de um ano de idade^{6,7}. No estudo em questão, a maioria dos pacientes avaliados encontrava-se em fase avançada da infecção pelo HIV, apresentando manifestações clínicas de pior prognóstico como infecções oportunistas e atraso no desenvolvimento neuro-psico-motor, o que pode ter influenciado nos resultados obtidos na avaliação da contagem de células CD4. Além disso, a casuística abaixo de um ano de idade foi pequena (5 pacientes).

É importante ressaltar que, embora a depleção de células CD4 não seja um bom marcador para o diagnóstico de infecção pelo HIV em pacientes pediátricos assintomáticos/moderadamente sintomáticos e lactentes, é um parâmetro útil para o prognóstico, orienta a indicação e

*Veja artigo relacionado
na página 172*

* Profa. Livre Docente em Alergia e Imunologia - UNI-RIO.
Profa. Adjunto de Alergia e Imunologia - UNI-RIO.
Membro do Comitê Assessor Técnico em Aids Pediátrica do Ministério da Saúde.

monitoramento da eficácia da terapêutica anti-retroviral, bem como a prescrição de profilaxias para infecções oportunistas.

As alterações imunológicas mais precoces e marcantes na infecção pelo HIV em crianças estão relacionadas à imunidade humoral; aumento do número de linfócitos B, hipergamaglobulinemia policlonal e déficit na produção de anticorpos específicos. O mecanismo sugerido para o comprometimento dos linfócitos B é a produção aumentada de IL-6 e TNF-alfa induzida pelo HIV. Os níveis aumentados de imunoglobulinas podem envolver as seguintes classes: IgG, IgA, IgM e IgE, mas não necessariamente todas².

No estudo de Carvalho e Tonelli foi observada com maior frequência a elevação dos níveis de IgG e IgM, o que está de acordo com o descrito na literatura nacional e internacional. O aumento dos níveis de IgA tem sido correlacionado com maior replicação viral e pior prognóstico. Viganò e cols. observaram em crianças rapidamente progressoras, infectadas com cepas do HIV indutoras de sincícios (variantes com maior virulência), níveis elevados de IgE⁸. Estudo nacional descreveu crianças com infecção pelo HIV com níveis aumentados de IgE e eczema atópico apresentando boa evolução clínica⁹. É possível que, em nosso meio, devido à alta prevalência de parasitoses, o aumento dos níveis de IgE ocorra com maior frequência e nem sempre signifique um pior prognóstico. Carvalho e Tonelli não avaliaram a contagem de linfócitos B, níveis de IgE, nem realizaram uma análise da correlação entre os níveis aumentados de cada classe com a gravidade das manifestações clínicas e o prognóstico, o que poderia ter propiciado contribuições importantes.

A contagem de linfócitos T CD8 é considerada atualmente um importante marcador prognóstico na infecção pelo HIV. O aumento dos linfócitos T CD8 citotóxicos tem sido associado à baixa replicação viral e maior sobrevivência². Embora Carvalho e Tonelli tenham realizado a contagem de linfócitos T CD8 e a avaliação da relação CD4/CD8, não analisaram a contagem absoluta e percentual de linfócitos T CD8 e suas correlações clínicas. Esses dados poderiam ter permitido uma melhor análise das alterações na resposta imune celular no curso clínico da infecção pelo HIV em crianças.

Vários outros setores da resposta imune em crianças com infecção pelo HIV necessitam ainda ser melhor estudados, destacando-se as células *natural killer* (NK) e os monócitos. Estudo nacional investigando a fagocitose em crianças com infecção pelo HIV descreveu redução da capacidade fagocitária e observou maior gravidade da disfunção fagocitária associada ao início dos sintomas no

primeiro ano de vida, níveis mais elevados de carga viral, níveis de IgG acima de 2.000 mg/dl e, paradoxalmente, contagem de células CD4 e CD8 elevadas¹⁰.

A complexidade de interações entre o HIV e o sistema imune implica, do ponto de vista clínico, a necessidade de uma análise criteriosa e individualizada da evolução clínica, parâmetros imunológicos e virológicos das crianças com infecção pelo HIV, a fim de que possamos estabelecer melhor o prognóstico e as intervenções terapêuticas adequadas.

Referências bibliográficas

1. Shearer WT, Quinn TC, La Russa P et al. Viral load and disease progression in infants infected with Human Immunodeficiency Virus Type-1. *N Engl J Med* 1997; 336: 1337-42.
2. Nahmias AJ, Lee FK, Kourtis A et al. Immunology of HIV infection in the fetus and newborn. *Immunol All Clin N America* 1998;18:401-19.
3. Misrahi M, Teglas J, N-go N et al. CCR5 chemokine receptor mutant allele in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. In: Conference on Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mother to Infants, Washington, DC, 1997, p.79-84.
4. Learmont JC, Geczy AF, Mills J et al. Immunologic and virologic status after 14 to 18 years of infection with an attenuated strain of HIV-1. *N Engl J Med* 1999; 340:1715-22.
5. Carvalho AP e Tonelli E. Avaliação imunológica em 60 crianças com AIDS. *J pediatria (Rio J.)* 1999; 75:166-174.
6. Koup RA e Wilson CB. Clinical immunology of HIV-infected children. In: Pizzo PA e Wilfert CM, eds. *Pediatric AIDS*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p.129-57.
7. Rubini NPM. Infecção pelo HIV na infância: características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. [Tese de Livre Docência] Rio de Janeiro: Universidade do Rio de Janeiro, 1990, 163p.
8. Viganò A, Balotta C, Trabattoni D et al. Virologic and immunologic markers of disease progression in pediatric HIV infection. *AIDS Res Human Retroviruses* 1996; 12: 1255-61.
9. Rubini NPM, Cordovil AVDP, Barbosa AL et al. Eczema em associação à infecção pelo HIV na infância. *Anais do IV Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria*: maio, 1993; Rio de Janeiro, p.49.
10. Silva MTN. Função de fagócitos mononucleares em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. [Tese de Doutorado] Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 1998, 129p.