

199P

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

" REVISÃO BIBLIOGRÁFICA "

Junho/1984

" SISTEMA IMUNOLÓGICO NO SÍNDROME DE DOWN "

Aluno: José Roberto Trevisol Bittencourt

Fase : 11ª

* AGRADECIMENTOS

Ã RUTH HERTEL, professora da cadeira de Imunologia da Universidade Federal de Santa Catarina, pela farta bibliografia conseguida e pelo incansável estímulo.

Ã MARIA DE FÁTIMA SILVA BITTENCOURT, minha esposa, pela revisão ortográfica do trabalho.

* ÍNDICE

| | |
|---|----|
| JUSTIFICATIVA..... | 05 |
| SISTEMA IMUNOLÓGICO..... | 06 |
| IMUNIDADE HUMORAL..... | 07 |
| IMUNIDADE CELULAR..... | 09 |
| ALTERAÇÕES DA RESPOSTA IMONOLÓGICA DO S. DE DOWN..... | 13 |
| CONCLUSÃO..... | 16 |
| FONTES CONSULTADAS..... | 17 |

1. JUSTIFICATIVA

Resolvemos fazer uma Revisão Bibliográfica dos anos 1975 à 1984 sobre o assunto: " O sistema imune num paciente com Síndrome de Down ", porque achamos que seria interessante e esclarecedora, pois muito se tem pesquisado sobre este assunto, mas os resultados encontrados ainda são muito conflitantes e portanto inconclusivos como veremos na sequência deste trabalho.

O fato de não haver uma unanimidade entre os resultados obtidos nas pesquisas mais sofisticadas que procurem estabelecer onde estão as alterações do sistema imune do paciente com Síndrome de Down, só vem reforçar a importância de trabalhos como estes, cujo objetivo principal é fazer uma coletânea de tudo o que até agora se pesquisou e publicou a cerca do assunto.

2. SISTEMA IMUNOLÓGICO

Quatro sistemas principais auxiliam a defesa do indivíduo contra uma agressão constante para agentes virais, bacterianos, micóticos, protozoários e não-replicantes, que são causadores em potencial de infecção e doença. Estes sistemas consistem de imunidade mediada por anticorpo, imunidade mediada por célula, fagocitose e complemento. Cada sistema pode agir independentemente ou em conjunto com um ou mais dos outros.

2.1. IMUNIDADE HUMORAL

Após entrar em contato com o organismo, a substância estranha (antígeno, também chamado imunógeno) é primeiramente processada por macrófagos, sendo então, captada por linfócitos B capazes de reconhecê-la e que, assim estimulados diferenciam-se em plasmócitos sintetizadores de globulinas portadores de sítios combinatórios idênticos aos receptores das células reconhecedoras. Tais globulinas (imunoglobulinas) são, pois, capazes de unir-se especificamente ao antígeno que estimulou a sua formação e denominam-se anticorpos. Antígeno e anticorpo se adaptam tridimensionalmente através de seus respectivos sítios combinatórios, tal como a chave se adapta a fechadura.

As imunoglobulinas humanas estão presentemente filiadas a cinco classes designadas abreviadamente IgG, IgA, IgM, IgD e IgE caracterizadas por possuírem determinantes antigênicos específicos na região variável de suas cadeias H designadas respectivamente pelas letras gregas gama, alfa, mi, delta e épsilon. Quanto as cadeias L são idênticas em todas as classes e, como vimos anteriormente podem ser de duas espécies: K (Kappa) e L (Lambda).

Como a molécula de imunoglobulina possui duas cadeias H e duas cadeias L, a fórmula de IgG é expressa por $\gamma_2 \mu_2$ e assim o é com as outras classes de imunoglobulinas.

Descreveremos a seguir algumas características das diferentes classes de imunoglobulinas humanas:

Somente os anticorpos IgG e IgM possuem em seus fragmentos Fc, estruturas capazes de fixar complemento e somente IgG possui a estrutura requerida para a passagem transplacentária. O anticorpo envolvido na reação anafilática é a IgE (também conhecida por anticorpo reagínico). IgG e IgM podem se encontradas em pequena quantidade nas secreções externas, porém o anticorpo secretado por excelência é do tipo IgA secretória, que é um complexo de IgA e de uma unidade estrutural denominada " peça de transporte ", ou " peça secretora ", secretada pelos epitélios glandulares e singularmente resistente às enzimas proteolíticas, que assegura a passagem da imunoglobulina sintetizada em regiões subepiteliais a superfície das mucosas.

Os níveis de imunoglobulinas séricas não são estáveis, mas sim dependentes de uma série de fatores, dentre os quais podemos citar: idade, sexo, raça, nutrição...

A idade é um dos fatores mais importantes a se considerar quando se analisa os níveis de imunoglobulinas.

Ao nascer, a criança tem os níveis de IgG sérica e equivalente aos níveis de um adulto; Já a concentração das outras classes de imunoglobulinas é insignificante. Entre o 5º e 6º mês, o nível de IgG cai, provocando a chamada hipogamaglobulinemia fisiológica e é neste período que as crianças começam a apresentar infecções recorrentes do trato respiratório. Esta queda fisiológica é revertida com o início da síntese de IgG autóloga. Paralelamente a este fato ocorre um aumento gradual de IgA e IgM séricas. Este aumento é gradualmente progressivo até a adolescência, quando níveis se aproximam ao dos adultos.

2.2. IMUNIDADE CELULAR

Aqui, não participam as moléculas de imunoglobulinas, mas sim linfócitos capazes de reagir especificamente com o antígeno, porque presumivelmente possuem à sua superfície, receptores semelhantes aos sítios combinatórios do anticorpo. O estímulo imunogênico, neste caso, se exerce sobre outra população de linfócitos reconhedores T, que em vez de diferenciarem-se em plasmócitos, sofrem uma transformação blastóide e iniciam a se proliferar, multiplicando a população original estimulada: são os linfócitos sensibilizados ou citotóxicos.

As células envolvidas na resposta imunológica podem ser divididas em três grupos:

a) CÉLULAS IMUNOLOGICAMENTE COMPETENTES:

Estas são células capazes de reconhecer especificamente os determinantes antigênicos e de responder aos antígenos com a produção de células formadoras de anticorpos ou de células sensibilizadas. Entre estas incluem-se linfócitos e células jovens encontradas no tecido linfóide, que são por isso denominadas imunoblastos. Funcionalmente, distinguem-se dois tipos de células imunocompetentes: células comprometidas ou célula da memória imunológica (que já entraram em contato com o antígeno) e células não comprometidas ou virgens (que ainda não entraram em contato com o antígeno).

b) CÉLULAS EFETUADORAS DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA:

Estas incluem as chamadas células sensibilizadas e os plasmócitos.

b') Células sensibilizadas:

Parte das células imunocompetentes (células T) a tivadas pelo antígeno transforma-se nas chamadas células ' sensibilizadas, que são responsáveis por certos fenômenos' imunológicos, tais como a hipersensibilidade retardada e a rejeição dos enxertos que não dependem de anticorpos li vres.

b'') PLASMÓCITOS:

É a célula responsável pela produção das imunoglobulinas, sendo os órgãos linfóides as estruturas responsáveis pela síntese destas proteínas.

A intensa produção e secreção de imunoglobulinas ' pelos plasmócitos está de acordo com a ultra-estrutura des tas células, que possuem em seus citoplasmas as organelas' necessárias à síntese e secreção de proteínas, tais como um retículo endoplasmático, ribossomos e aparelho de Golgi bem desenvolvidos, lembrando as mesmas estruturas presen-' tes em outras células sintetizadoras de proteínas, como as células acinares do pâncreas.

Dados experimentais obtidos em diversas espécies ' com o emprego de técnicas diferentes tem demonstrado que ' cada plasmócito sintetiza imunoglobulinas de uma única ' classe e sub-classe, bem como um único tipo de cadeias H e L.

c) CÉLULAS AUXILIARES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA:

In vitro, estas são representadas provavelmente por macrófagos, porém, in vivo é possível que as células dendríticas sejam mais importantes como células auxiliares.

c') MACRÓFAGOS:

O termo macrófago é geralmente aplicado a células fagocíticas encontradas no tecido conjuntivo e que são capazes de ingerir bactérias, restos celulares e substâncias estranhas de qualquer natureza presente nos tecidos. O prefixo macro distingue estas células de outras células fagocíticas menores existentes no sangue e nos tecidos, os polimorfonucleares neutrófilos.

Os antígenos que entram em contato com os macrófagos ou são fagocitados ou ficam presos na membrana citoplasmática destas células. Após fagocitose, o destino do antígeno depende de suas propriedades físico-químicas.

Os antígenos fagocitados pelos polimorfonucleares neutrófilos são totalmente digeridos, perdendo sua capacidade antigênica.

Os macrófagos originam-se de células precursoras na medula óssea e passam ao sangue como monócitos, que após permanecerem na corrente sanguínea por algumas horas, se transformam em macrófagos.

Monócitos e macrófagos são caracterizados por uma atividade fagocitária intensa, cujo processo tem duas fases: Primeiramente há a aderência da partícula à superfície da célula e por último há a digestão da partícula.

c'') CÉLULAS RETICULARES DENDRÍTICAS:

Estas células são encontradas principalmente nos centros germinativos dos nódulos linfáticos, seus numerosos prolongamentos citoplasmáticos, longos e contornados, embriam-se profusamente constituindo uma verdadeira teia de aranha tridimensional. Ao contrário dos macrófagos, estas células não fagocitam os antígenos, porém, os retêm em sua superfície por consideráveis períodos de tempo.

3. ALTERAÇÕES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO SÍNDROME DE DOWN:

Alterações individuais nos níveis plasmáticos de imunoglobulinas foram relatadas em muitas doenças (11). Tem-se suspeitado que pacientes portadores de Síndrome de Down tenham um sistema imunológico deficiente devido a alta incidência de infecções do trato respiratório superior e mortes causadas por infecções.

Recentemente vários estudos têm dado atenção aos níveis séricos de imunoglobulinas no Síndrome de Down; alguns estudos mostram aumento nos auto-anticorpos (2,9), outros uma produção diminuída de anticorpos a antígenos específicos (8,10) e ainda há outros que mostram níveis séricos anormais de imunoglobulinas (3,5,6,12).

Apresentamos na tabela 1 um estudo comparativo dos níveis plasmáticos de IgA, IgM, IgG e IgD entre pessoas normais e saudáveis, pacientes com Síndrome de Down e pacientes com oligofrenia (1). No soro de pacientes com Síndrome de Down foi encontrado um aumento significativo nos níveis de IgA (30%), IgG (32%) e IgD (\pm 100%). Os níveis de IgM foram idênticos aos dos controles saudáveis. Estes resultados também foram os mesmos achados por RUNDLE (12). Concentrações relativamente mais baixas de IgA e IgM (9) e IgG (8) tem sido relatadas em recém natos mongolóides.

Entre as cinco classes de imunoglobulinas, IgG tem sido considerada ser principalmente relacionada a condições de infecções (12). As infecções recorrentes que acometem es

ses pacientes com Síndrome de Down possivelmente acarretam u ma síntese aumentada de IgG nos adultos.

SUTNICK et al (14) encontraram níveis de IgA normal' e IgM baixo em pacientes com Síndrome de Down, entretanto um nível de IgA elevado foi observado por vários grupos (1,5,12).

Apesar de todos os estudos já realizados a cerca do assunto é desconhecido ainda que a anomalia cromossomial do Síndrome de Down possa afetar a síntese de imunoglobulinas . Uma síntese normal de imunoglobulinas por plasmócitos em pa cientes com Síndrome de Down foi sugerido por SUTNICK et al (14).

Com esses resultados apresentados podemos concluir ' que a alteração no nível plasmático das imunoglobulinas em pacientes com Síndrome de Down em comparação com os contro - les saudáveis e pacientes com oligofrenia deveria ser rela cionada a alguma doença ainda não definida, mas clinicamente bem definida susceptibilidade aumentada a infecções que po dem ter uma base genética em algum distúrbio do sistema imu ne.

Este defeito provavelmente será definido com o cor rer dos anos e o aparecimento de mais pesquisas sobre este assunto, que ainda apresenta resultados conflitantes.

Com relação a imunidade celular, foram descritas ' três anormalidades significantes nas células que estão inti- mamente envolvidas na manutenção da imunocompetência.

De acordo com SPINA et al, os pacientes com Síndrome de Down mostraram um decréscimo no número de linfócitos B ' circulantes (13). Dados recentes também sugerem uma diminui-

ção na mobilidade da membrana dos receptores de imunoglobulina durante o acoplamento (15,16). É possível que o pequeno número de receptores de membrana para imunoglobulinas na superfície de membrana dos linfócitos reflita uma alteração da maturação ou diferenciação nas populações de linfócitos.

Muitos cientistas (1, 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12) observaram uma capacidade significativamente diminuída dos leucócitos dos pacientes com Síndrome de Down para proliferarem na resposta a estimulação à fitohemoaglutinina e a outros mitógenos (7, 8), acompanhada de um desenvolvimento e função anormal do timo em pacientes com Síndrome de Down (8, 13), apontam para um defeito de maturação no compartimento dos linfócitos T.

Numa pesquisa realizada, entre centenas de crianças com Síndrome de Down, por COGHLAN & EVANS (1964) encontrou-se que a asma e eczema eram menos comuns nos pacientes com o síndrome do que nos pacientes com retardo mental e nos controles. Esta mesma pesquisa mostrou que no Síndrome de Down, a pele é capaz de reagir a histamina e capaz de produzir uma substância com ação semelhante a histamina (3, 14).

Análises estatísticas, incluindo scattergramas, feito com cada paciente com Síndrome de Down não mostraram relação entre a variação da idade do grupo estudado e alterações nos parâmetros testados. Curiosamente não houve correlação evidente entre o baixo número de linfócitos B e a resposta diminuída dos linfócitos T a mitógenos. Este resultado é uma contra argumentação de que os defeitos da imunocompetência no Síndrome de Down sejam devido unicamente a um simples defeito no locus do gen e fala a favor de que haja uma alteração mais ampla na maturação celular (7).

4. CONCLUSÃO

Concluimos que ainda há muita controvérsia a respeito do tema: Síndrome de Down x Imunocompetência e que os resultados obtidos são conflitantes e inconclusivos. Entretanto acreditamos que com o aperfeiçoamento das técnicas científicas usadas nas pesquisas aliado a um maior apoio aos pesquisadores de todo o mundo, teremos num futuro bem próximo a elucidação do porquê da imunodeficiência que apresentam os pacientes portadores do Síndrome de Down e que isso possa retribuir em favor destes pacientes, na medida que lhes possibilitem uma melhor defesa contra as doenças.

5. FONTES CONSULTADAS

1. AGARWAL, D.P. et alii. The serum imunoglobulin levels in Down's Syndrome and other diseases associated with mental disorder. IRCS Med. Sci. (3):51, 1973.
2. BLUBERG, B.S. et alii. Australian antigen hepatitis virus and Down's Syndrome. Ann N. Y. Acad. Sci. (171):486-99 , 1970.
3. BURGIO, G.R. & UGAZIO, A.G. Immunity in Down's Syndrome. Eur. J. Pediatr. (127):293-4, 1978.
4. FRANCESCHI, C. et alii. T and B lymphocyte subpopulations in Down's Syndrome. A study on noninstitutionalized subjects. J. Ment. Defic. Res. (22):179-91, 1978.
5. GERSHWIN, M.E. Immunologic characteristic of Down's Syndrome. J. Ment. Defic. Res. (8):17-22, 1978.
6. LEVINSS, SCHLESINGER, M. et alii. Thymic deficiency in Down's Syndrome. Pediatrics. (63):80-7, 1979.
7. LOPEZ, V. Serum IgE concentration in trisomy 21. J. Ment. Def. Res. 18 (2):111-4, 1974.

8. _____. Defective antibody response to bacteriophage ϕ x 174
Down's Syndrome. J. Pediatr. (86):205-11, 1975.

9. MANCINI, G. Immunochemical quantitation of antigens by'
single radial immunodiffusion. Immunochemistry. (2):235 ,
1965.

10. MILLAL, M.E. Qualitative and quantitative deficiencies of
immunoglobulin G (IgG) in new borns with Down's Syndrome .
Ann N. Y. Acad. Sci. (171): 512, 1970.

11. NISHIDA, Y. et alii. Abnormal serum immunoglobulin levels in
patients with Down's Syndrome. Am. J. Ment. Def. 83 (1) :
16-20, 1978.

12. RUNDLE, A. T. et alii. Serum proteins in Down's Syndrome .
Develop. Med. Child Neurol. (15): 736. 1973

13. SPINA, C.A. et alii. Altered cellular immune functions in
patients with Down's Syndrome. Am. J. Dis. Child. 135 (3):
251-5, 1981.

14. SUTNICK, A.L. et alii. Effect of most and environment on
immunoglobulins in Down's Syndrome. Archives of Internal'
Medicine. (124):722, 1969.

15. UGAZIO, A.G. et alii. Immunodeficiency in Down's Syndrome .
Titles of "natural" antibodies to E. Coli and rabbit
erythrocytes at different ages. Acta Paediatr. Scand. 67
(6):705-8, 1978.

16. _____. T lymphocyte deficiency in Down's Syndrome. Lancet. 1
(8020):1062, 1977.

**TCC
UFSC
PE
0199**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC PE 0199

Autor: Bittencourt, José

Título: Sistema imunológico no Síndrome



972808602

Ac. 253838

Ex.1 UFSC BSCCSM