

# TRABALHO DE IMUNOLOGIA VETERINÁRIA: IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

**Prof. Dr. Hélio José Montassier**

Discentes: Francis Roberto Guimarães da Silva;  
João Pedro Martins;  
Nathan Pereira Silva;  
Rafael Pavaneli;  
Stella Almeida Nicida;  
Thiago Di Angelo.



# INTRODUÇÃO

## Imunodeficiência

- *Primária:*

Hereditária e nos animais domésticos é suscetível a raça.

- *Secundária:*

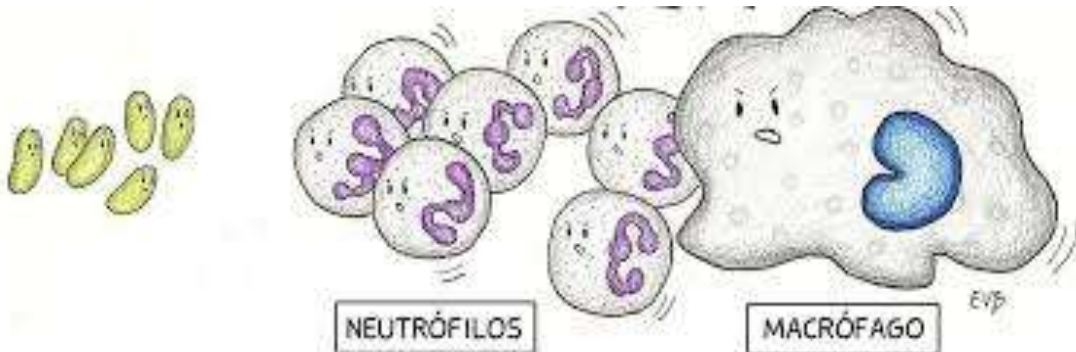
Adquirida

**Principal consequência da imunodeficiência é o aumento da suscetibilidade a doenças.**

# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

## Imunidade Inata

- Primeira linha de defesa do organismo;
- Fagócitos e sistema complemento;
- Defeitos congênitos nesses componentes deixa o organismo vulnerável a microrganismo.



# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

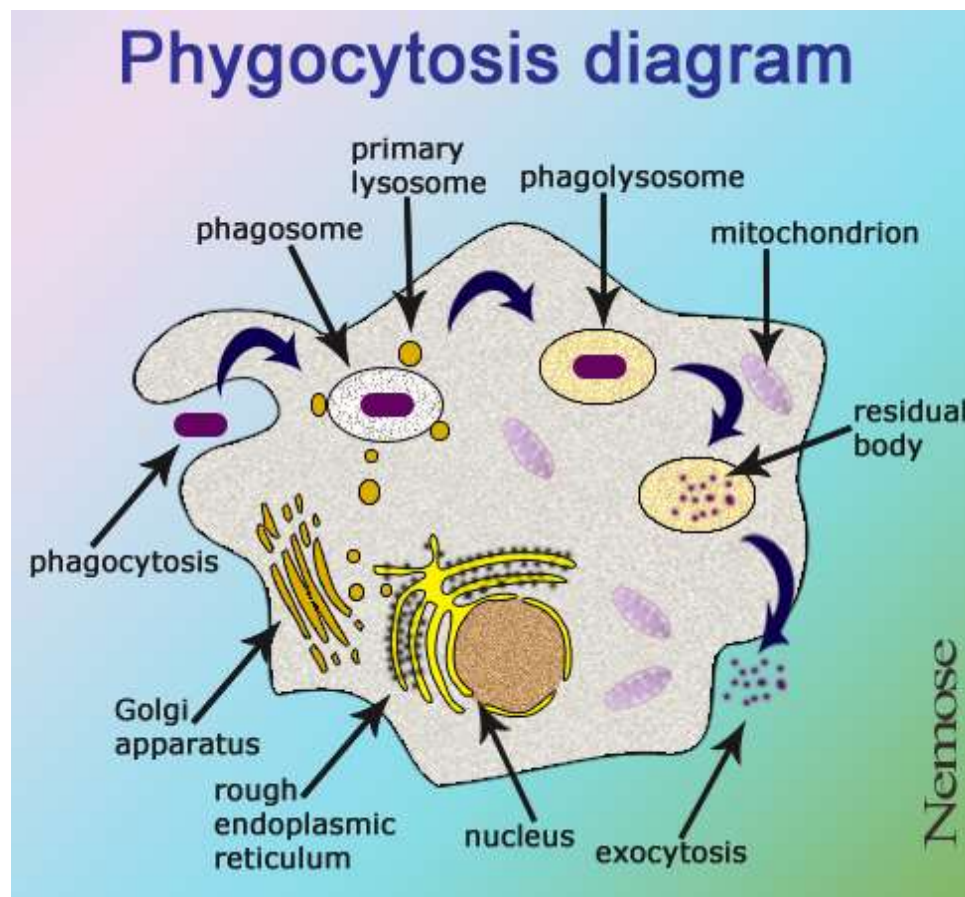
## Síndrome de Chediak-Higashi

- Doença autossômica recessiva;
- Mutação gênica no gene Lysosomal Trafficking Regulator (LYST) que codifica uma proteína que controla a fusão da membrana lisossômica;
- Afeta a síntese ou a manutenção de grânulos secretores e de armazenamento.



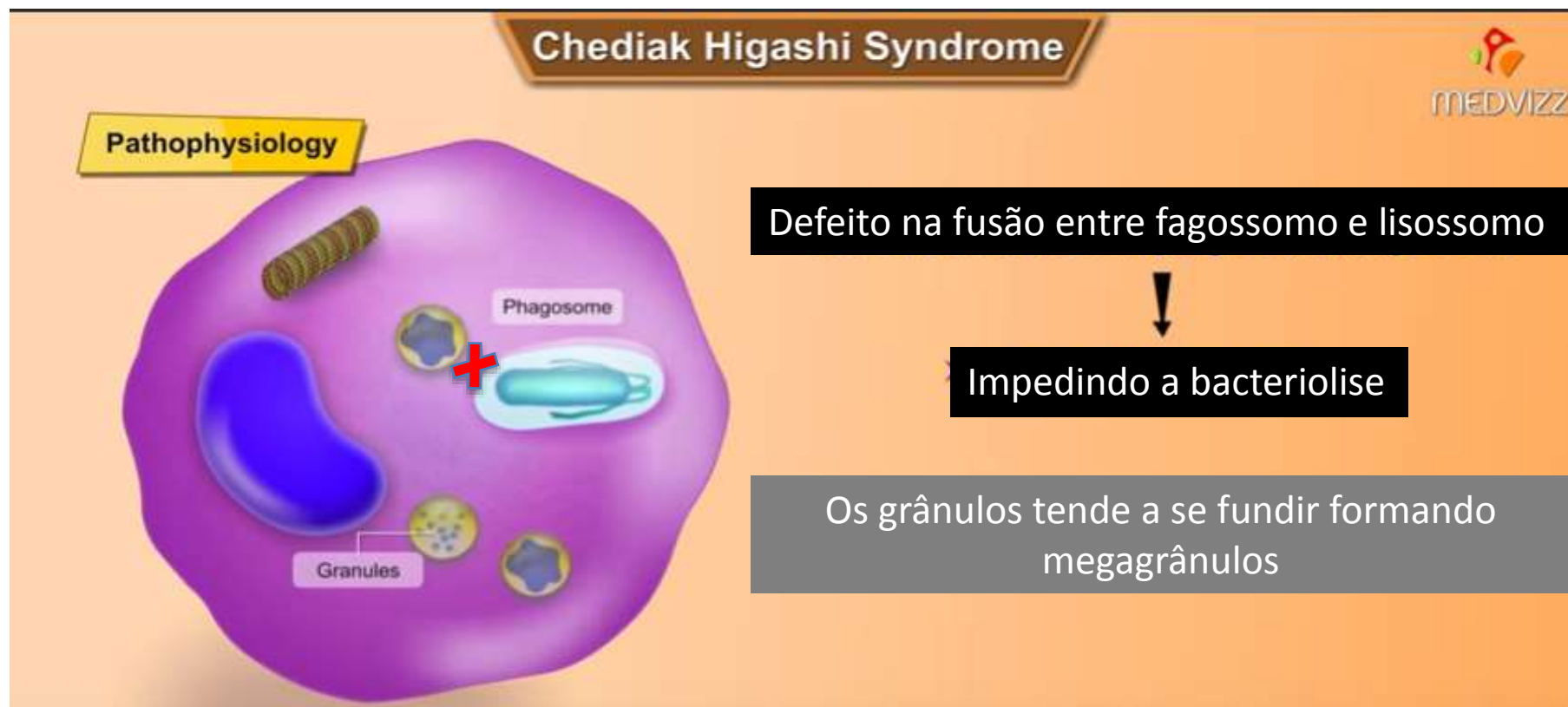
# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

## Síndrome de Chediak-Higashi



# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

## Síndrome de Chediak-Higashi





# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

## Síndrome de Chediak-Higashi

- Conseqüências:

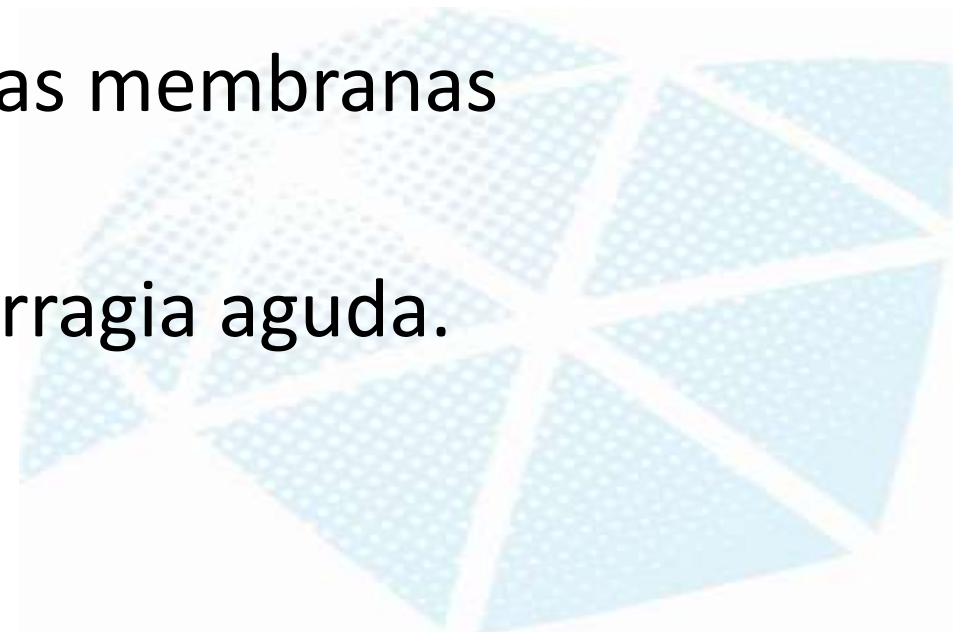
- Grânulos leucocitários são mais frágeis e se rompem espontaneamente;
- Leucócitos apresentam resposta quimiotática deficiente;
- Linfócitos T citotóxico são incapazes de excretar seus lisossomos ricos em granzima;
- Células NK e plaquetas também são afetados.

# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

## Síndrome de Chediak-Higashi

- Sinais clínicos

- Diluição da cor das pelagens;
- Íris de cor clara, fotofobia e desenvolvimento de catarata;
- Suscetibilidade a infecções piogênicas nas membranas mucosas, pele e aparelho respiratório;
- Defeito na coagulação sanguínea, hemorragia aguda.

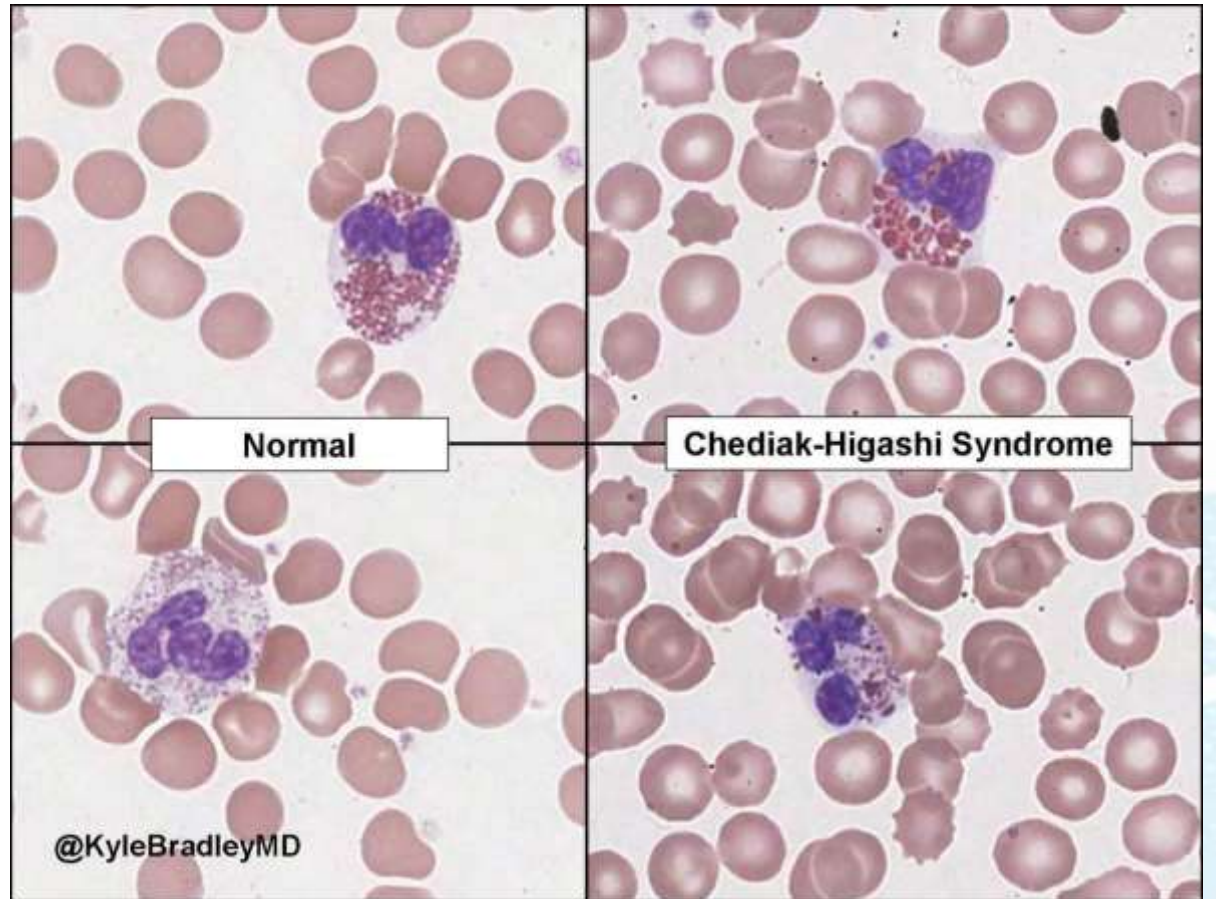




# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

## Síndrome de Chediak-Higashi

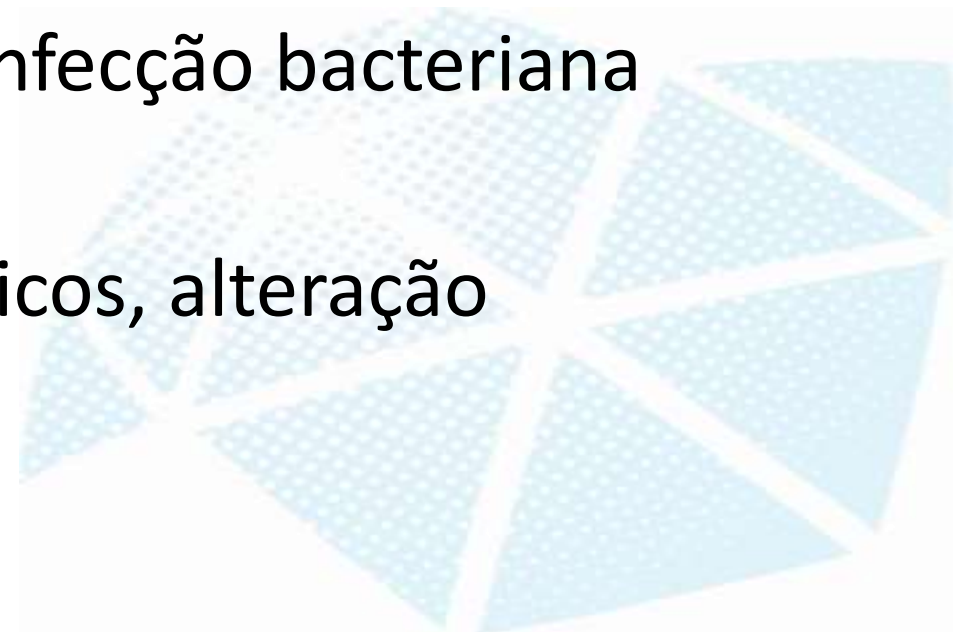
- Identificação histopatológica:
  - Esfregaço sanguíneo corado.



# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

## **Anomalia de Pelger-Huet**

- Distúrbio hereditário que causa uma falha no núcleo de grânulocitos em se segmentar em lobos;
- "Neutrófilos imaturos";
- "Desvio a esquerda", falso positivo para infecção bacteriana aguda;
- Os portadores não apresentam sinais clínicos, alteração somente morfológica;



# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

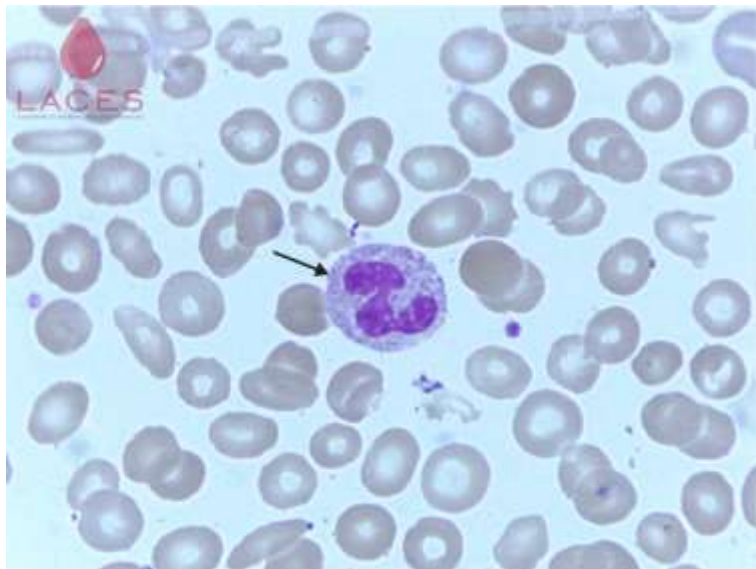
## **Anomalia de Pelger-Huet**

- Diagnóstico é feito quando o animal apresenta um desvio a esquerda, porém, não condiz com a boa saúde do mesmo.

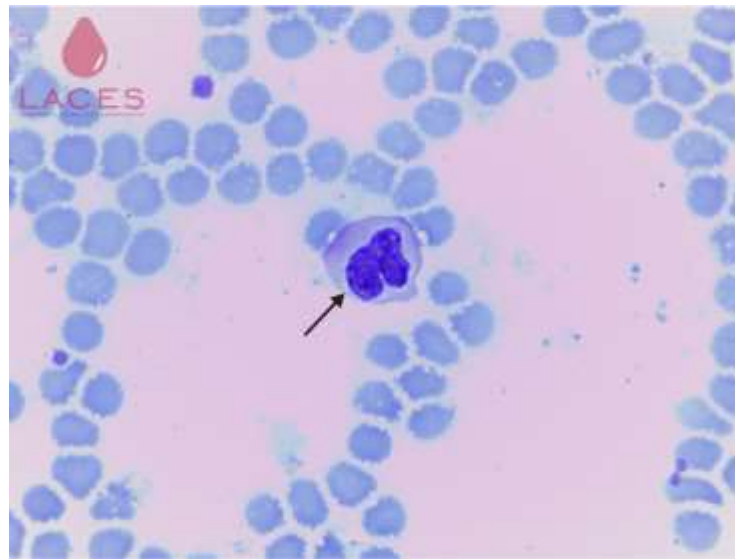


# DEFICIÊNCIA NA IMUNIDADE INATA

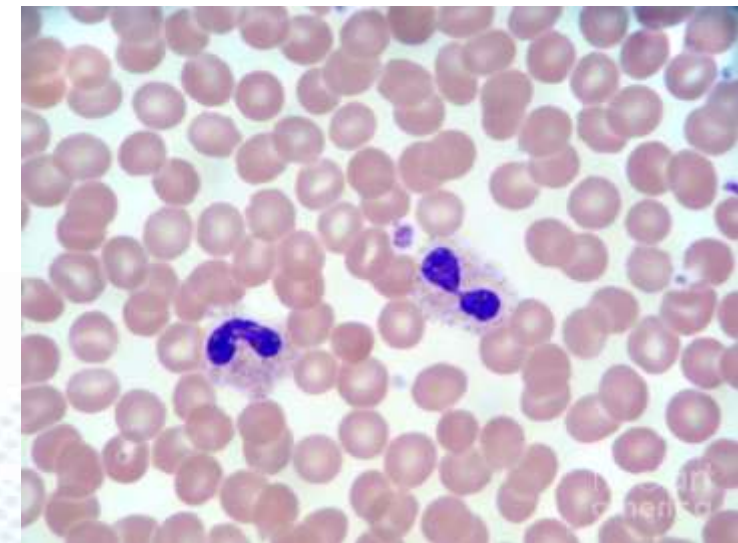
## Anomalia de Pelger-Huet



Neutrófilo segmentado (maduro)



Neutrófilo bastonete (imaturado)



Anomalia de Pelger-Huet (maduro)



# CAMUNDONGOS MOTH-EATEN(EM RETALHOS)

- O Timo involui (regressão) muito mais cedo;
- Os camundongos Moth – Eaten apresentam linfócitos T deficientes , porém produzem quantidade excessivas de imunoglobulinas e desenvolvem doenças autoimunes;
- Neutrófilos invadem os folículos pilosos e causam perda desigual de pigmento;
- Não apresentam linfócitos T citotóxicos e células NK.
- Apresentam hiperatividade de linfócitos B, pela produção excessiva de algumas citocinas que estimulam essas células.

# IMUNODEFICIÊNCIA LIGADO AO X(CAMUNDONGOS)

- Os camundongos com imuno deficiência ligada ao X(XID) apresentam uma deficiência ligada ao X em linfócitos B;
- São incapazes de responder a certos antígenos polissacarídeos T-independentes;
- Esses Animais não apresentam sub populações de linfócitos B, diminuição de anticorpos na região periférica.



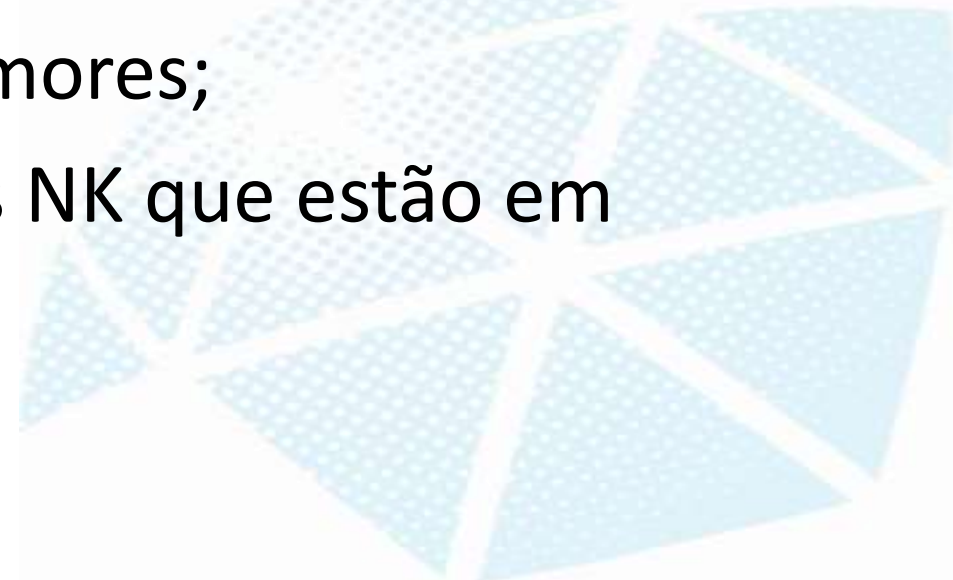


# IMUNODEFICIÊNCIAS EM CAMUNDONGOS

- Camundongo Nude é uma linhagem de animais sem pelos na qual as células epiteliais Tímicas não são funcionais;
- Defeito no gene para um fator de descrição conhecido como FoxN1;
- O timo primitivo no camundongo nude desenvolve-se como cistos com paredes de células epiteliais imaturas que não produzem linfócitos T maduros;
- Os animais possuem um número limitado de linfócitos T e B imaturos, haverá pouco linfócitos no sangue periférico.

# CAMUNDONGO NUDE

- Os camundongos Nude são deficientes em gerar respostas imunes convencionais mediadas por células;
- As concentrações de IgG e IgA também são diminuídas, supostamente como resultado da perda de linfócitos T auxiliares;
- Os camundongos Nude pela deficiência em linfócitos T deveriam apresentar incidência aumentada de tumores;
- Porém, eles são protegidos pelas células NK que estão em números normais no organismo.



# IMUNODEFICIÊNCIAS COMBINADA SEVERA EM CAMUNDONGOS

- Os camundongos com SCID apresentam números muito baixos de linfócitos T e B;
- Ocorre a interrupção precoce de linfócitos B e T não ocorrendo a expressão de imunoglobulinas citoplasmáticas ou de membrana;
- Por não terem imunoglobulinas eles não são capazes de desencadear respostas imunes mediadas por células;
- Defeitos nos rearranjos dos genes da região V de TCRs e BCRs foram identificadas várias Mutações diferentes Nas enzimas que ligam o DNA, não há assim produção de receptores funcionais.

# IMUNODEFICIÊNCIAS EM EQUINOS

- Os cavalos estão entre os animais domésticos de grande importância econômica e por isso permitem uma análise completa da mortalidade neonatal.
- Assim, foi identificado um número significativo de síndromes de imunodeficiências primárias nessa espécie.

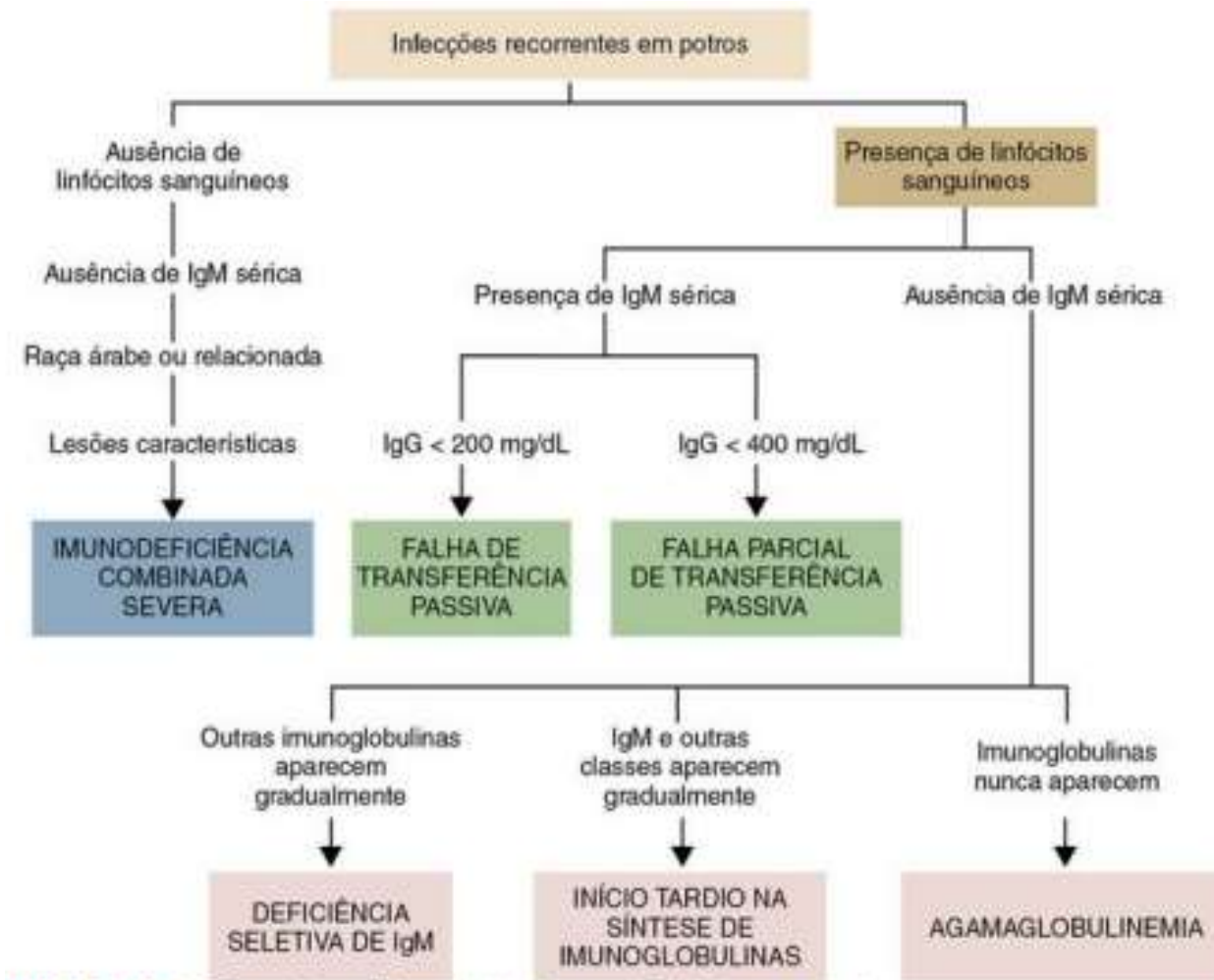
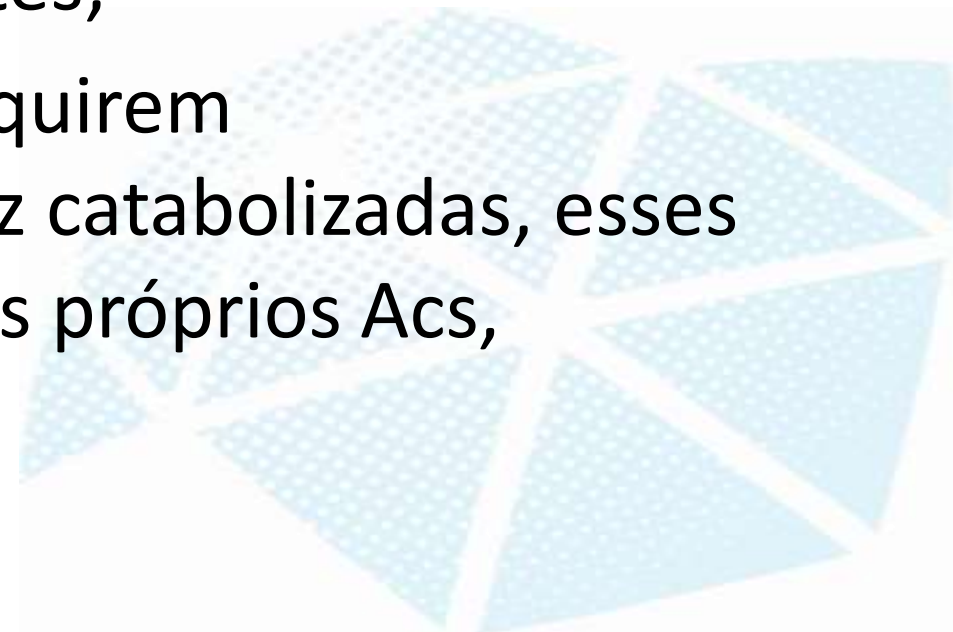


FIGURA 37-6 Diagnóstico diferencial das imunodeficiências em equinos.

# IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA SEVERA EM EQUINOS

- É a imunodeficiência equina mais importante;
- Apresenta a sigla SCID que provém do inglês- *severe combined immunodeficiency*;
- Os potros acometidos não produzem **linfócitos T e B** funcionais e apresentam poucos linfócitos circulantes;
- Em casos de boa amamentação, eles adquirem imunoglobulinas maternas, mas uma vez catabolizadas, esses potros são incapazes de produzirem seus próprios Acs, tornando-se agamaglobulinêmicos;



# IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA SEVERA EM EQUINOS

- Os potros acometidos nascem saudáveis mas começam a adoecer com 2 meses de idade;
- O Tempo exato para o início da doença depende da quantidade de Acs absorvida do colostro;
- Os animais falecem com 4 a 6 meses de como resultados de infecções graves;
- A broncopneumonia grave é o sinal presente mais predominante. Os organismos relacionados incluem adenovírus equino, *Rhodococcus equi* e *Pneumocystis carinii*.



# IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA SEVERA EM EQUINOS

- A SCID é uma doença autossômica recessiva, indicando que os progenitores são portadores de mutação;
- Todos os casos suspeitos devem ser confirmados pelo exame pós-morte;
- O diagnóstico clínico de SCID necessita de que pelo menos dois dos três critérios a seguir estejam estabelecidos:
  - 1) pouquíssimos linfócitos circulantes (abaixo de  $1000/ \text{mm}^3$ );
  - 2) histologia típica de SCID;
  - 3) ausência de IgM sérica antes da amamentação.

# BASES MOLECULARES DA SCID EM EQUINOS

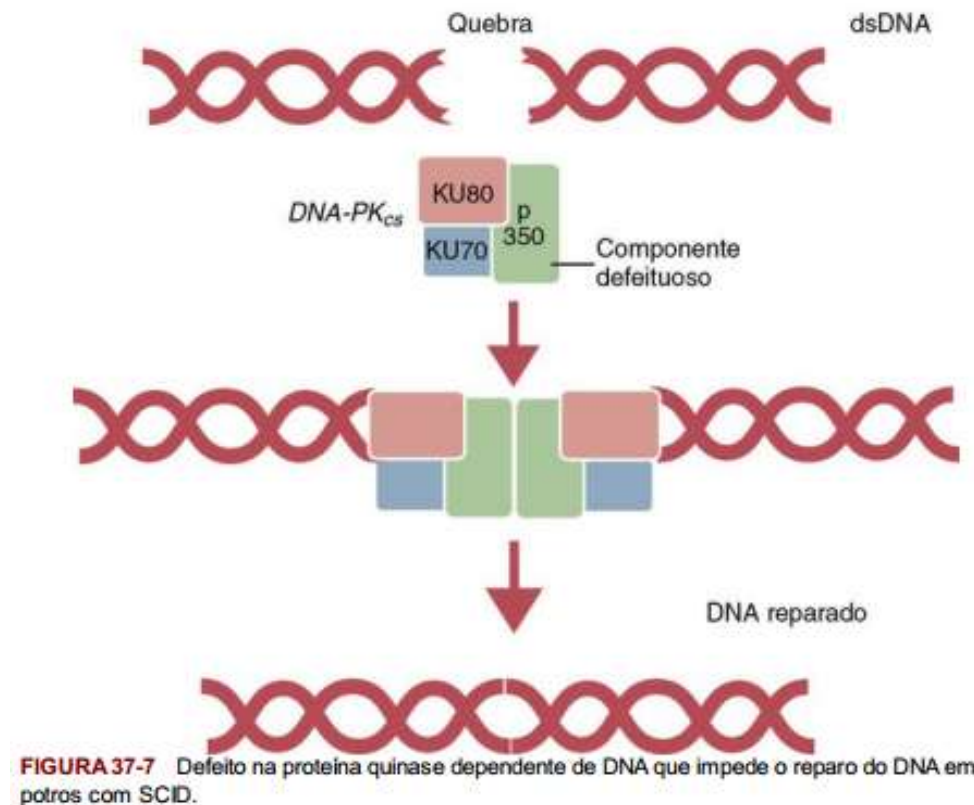
- Quando os receptores de Ags (TCR E BCR) são sintetizados, grandes segmentos de DNA são cortados para que os segmentos gênicos V,D e J sejam religados;
- Em potros com SCID, as enzimas que cortam o DNA são normais, mas existe um defeito no complexo multicomponente enzimático que religa as extremidades cortadas.

# BASES MOLECULARES DA SCID EM EQUINOS

- O defeito específico ocorre no gene que codifica a subunidade catalítica de uma enzima conhecida como proteína quinase dependente de DNA (DNA-PKcs).

→ No gene DNA-PKcs mutante, a perda de cinco nucleotídeos resulta em uma alteração de fase de leitura, terminação prematura da cadeia peptídica e deleção de 967 aminoácidos da porção C-terminal da molécula;

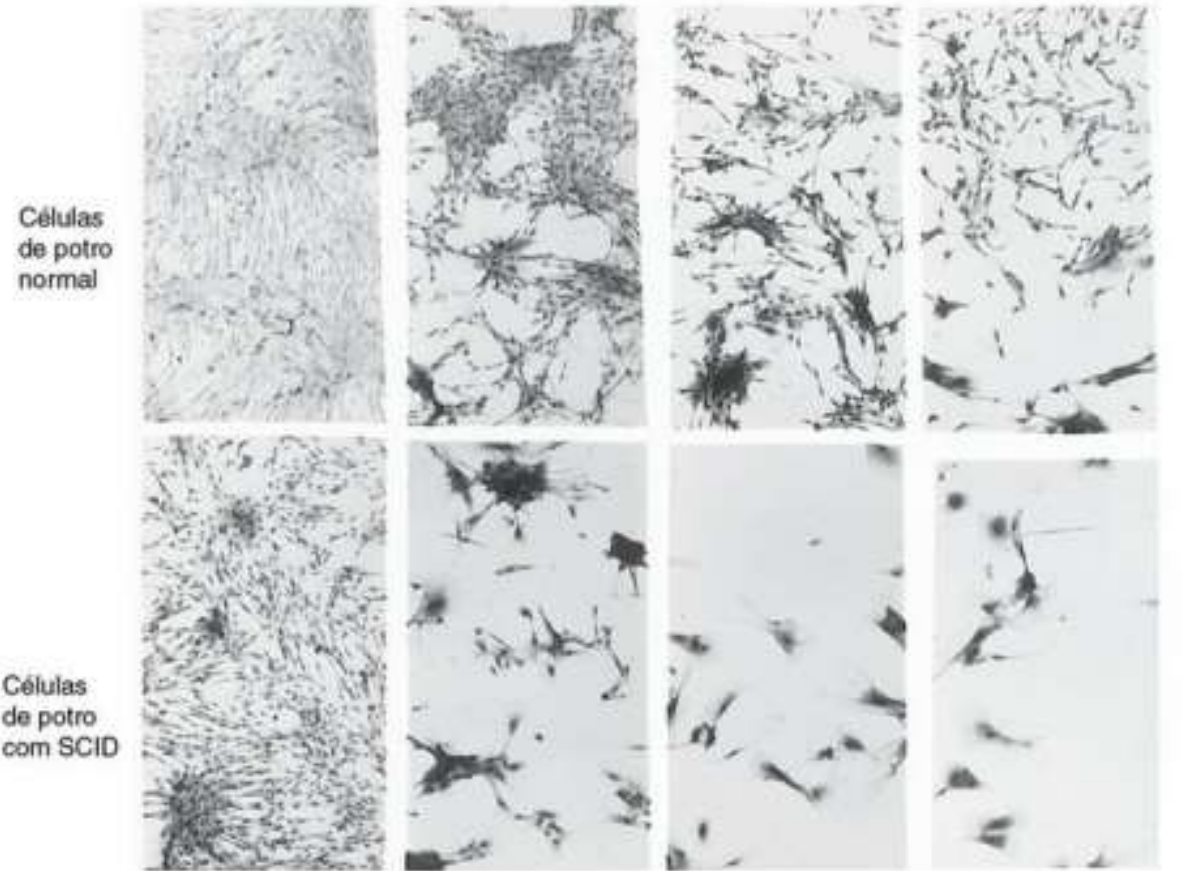
→ Em razão dessa deficiência, fitas de DNA quebradas não podem ser ligadas novamente e linfócitos B e T não podem formar regiões V funcionais;



→ DNA-PKcs são necessárias para religar fitas de DNA quebradas, por isso também desempenham papéis importantes em outros processos de reparo de DNA.

# COMPARAÇÃO ENTRE CÉLULAS

→ As células de potros com SCID são mais suscetíveis ao dano induzido por radiação do que as células de potros não acometidos pela SCID.



\* Efeito da radiação em fibroblastos

# DEFICIÊNCIAS DE IMUNOGLOBULINAS EM EQUINOS

- A agamaglobulinemia primária é rara em potros e os animais acometidos não apresentam linfócitos B identificáveis e apresentam concentrações muito baixas de imunoglobulinas;
- Seus tecidos linfoides não contêm folículos primários, centros germinativos ou plasmócitos;
- Os animais sofrem infecções bacterianas recidivas, mas podem sobreviver por 17 a 18 meses;
- Deve-se suspeitar da doença em potros com contagem normal de linfócitos mas que não apresentam IgM e IgG.



# DEFICIÊNCIAS DE IMUNOGLOBULINAS EM EQUINOS

- Foram descritas deficiências seletivas de IgM em potros;
- As concentrações de IgM sérica estavam dois desvios padrão abaixo do valor normal;
- Na maioria dos casos, os potros apresentam septicemia ou infecções recidivantes do trato respiratório, frequentemente envolvendo *Klebsiella pneumoniae* ou *R. equi*, e morrem com cerca de 10 meses de idade;
- Raças mais afetadas: árabe e quarto de milha.





# SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA EM POTROS

- Os potros acometidos parecem normais ao nascimento mas não sobrevivem. A doença se desenvolve com 4 a 12 semanas de idade à medida que a imunidade materna diminui;
- Os potros tornam-se anêmicos e sofrem infecções oportunistas como diarreias ou doenças respiratórias ;
- Os animais não apresentam centros germinativos e plasmócitos;
- A quantidade de linfócito B é 10% da concentração normal;
- A síndrome é herdada como uma doença autossômica recessiva. Ela resulta de uma mutação no gene que codifica para uma proteína denominada cotransportador de sódio e mioinositol (*SLC5A3*). (A mutação altera um único aminoácido de prolina para leucina.) Essa proteína controla a regulação osmótica celular e é necessária para a sobrevivência de células linfoides e a eritropoiese.
- Um exame baseado em PCR pode ser utilizado para determinar se um potro carrega o gene mutante.

# INCIDÊNCIA DAS IMUNODEFICIÊNCIAS

- A imunodeficiência mais importante em potros não é hereditária e resulta da absorção insuficiente de Acs no colostro materno;
- Essa falha de transferência passiva pode acometer até 10% dos potros;
- A SCID ocorre em 2% a 3% dos potros árabes e é 10 vezes mais comum que a deficiência seletiva por IgM;
- A deficiência seletiva por IgM é 10 vezes mais comum que a agamaglobulinemia.

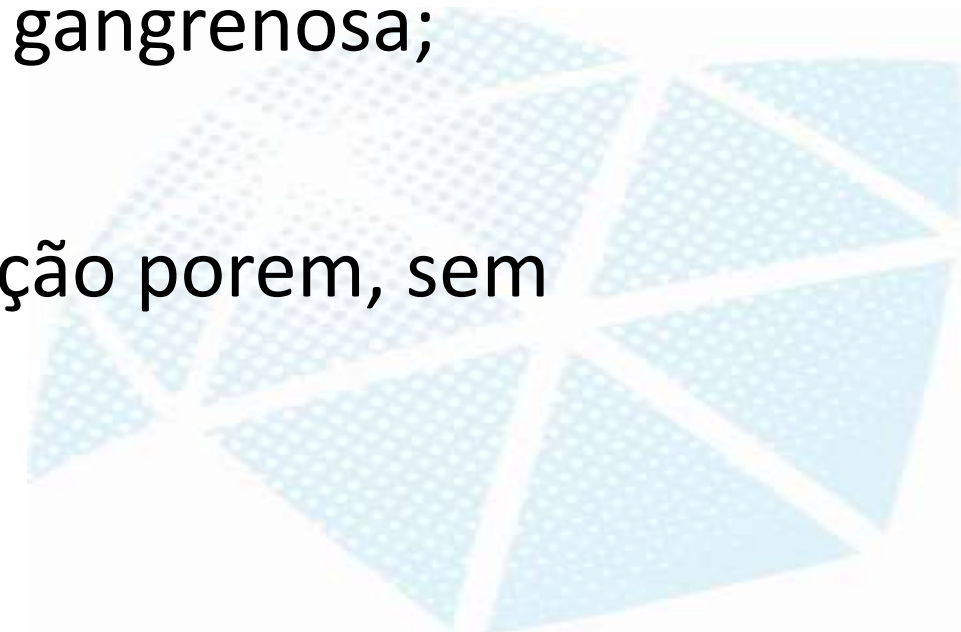
# IMUNODEFICIÊNCIA EM BOVINOS

- Deficiência seletiva de IgG2;
- Immunodeficiência combinada severa;
- Paraceratose hereditária;
- Deficiência de adesão leucocitária bovina;
- Outras imunodeficiências.



# DEFICIÊNCIA SELETIVA DE IgG2

- Reportada em bovinos dinamarqueses vermelhos;
- 1 a 2% deficientes para IgG2;
- Suscetibilidade a pneumonias e mastite gangrenosa;
- 15% podem apresentar baixa concentração porém, sem doença como consequência.



# IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA SEVERA

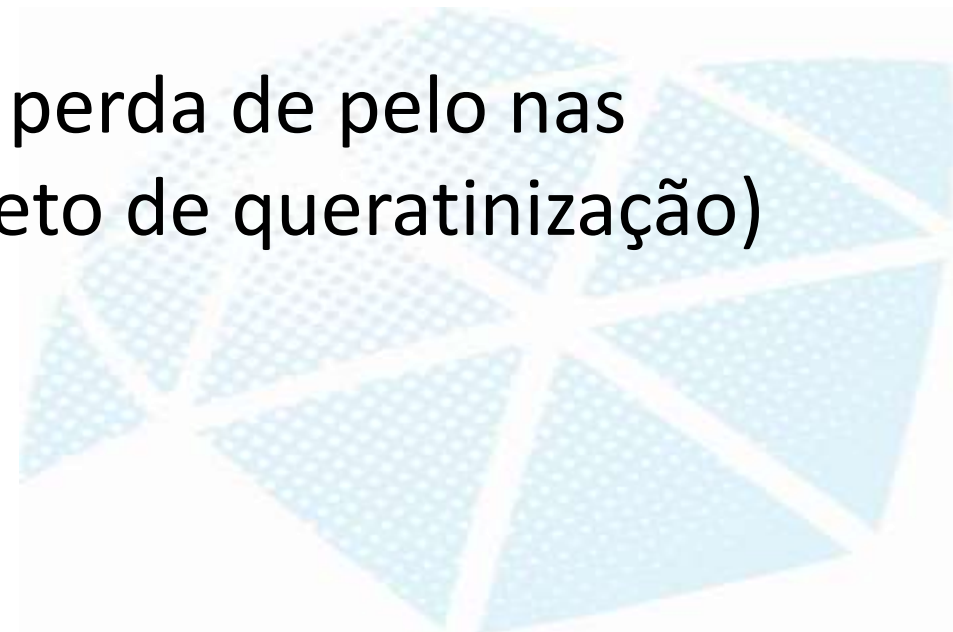
- Semelhante a SCID equina;
- Descrita em bezerros angus;
- Enfermo aos 6 meses (pneumonia e diarreia);
- Linfopênico e hipogamaglobulinêmico;
- Veio a óbito com candidíase sistêmica;
- Necropsia:
  - timo hipoplásico (ausência de timócitos);
  - linfonodos indetectáveis;
  - baço hipoplásico (sem linfócitos);





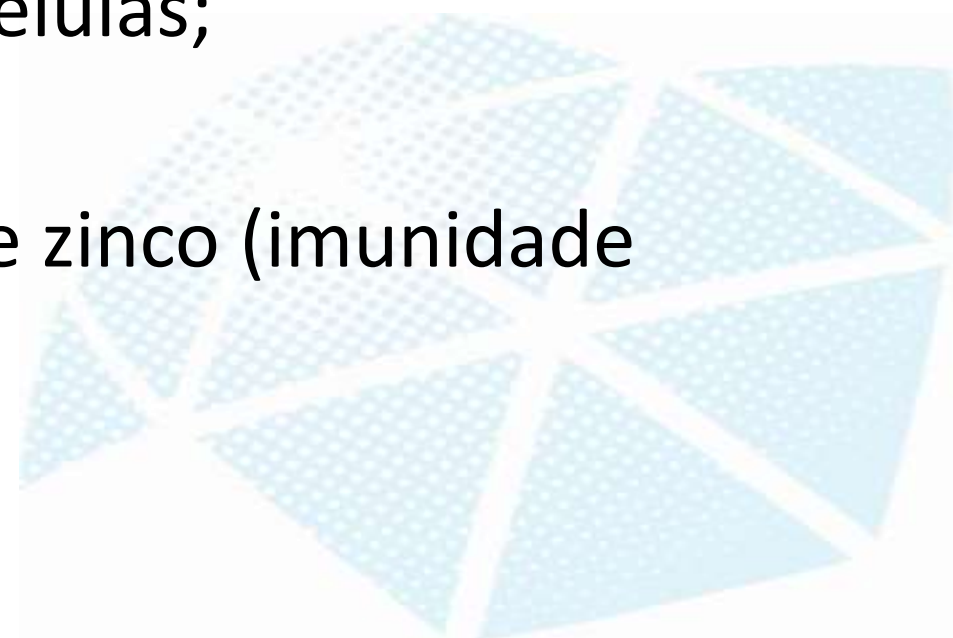
# PARACERATOSE HEREDITÁRIA

- Raças frísia e dinarmaquesa malhados de preto;
- Portadores de um traço autossômico recessivo de hipoplasia tímica e linfocítica;
- Bezerros nascem saudáveis- 4 a 8 semanas - infecções cutâneas graves;
- Sintomas: exantema (erupção cutânea), perda de pelo nas pernas, paraceratose (processo incompleto de queratinização) ao redor da boca e dos olhos.



# PARACERATOSE HEREDITÁRIA

- Também ocorre depleção de linfócitos nos tecidos linfoides no intestino;
- Atrofia do timo, baço e linfonodos;
- Deficiência de linfócitos T;
- Depressão da imunidade mediada por células;
  - Porém, resposta normal a anticorpos.
- Tratamento: óxido de zinco ou sulfato de zinco (imunidade mediada por células).



# DEFICIÊNCIA DE ADESÃO LEUCOCITÁRIA BOVINA

- Raça holstein;
- Doença autossômica recessiva;
- Bezerros morrem entre 2 e 7 meses;
- Caracterizada por infecções bacterianas recorrentes, anorexia, ulceração oral, periodontite, pneumonia crônica, crescimento prejudicado, cicatrização lenta de feridas;
- Mutação gene que codifica CD18.



# DEFICIÊNCIA DE ADESÃO LEUCOCITÁRIA BOVINA



# OUTRAS IMUNODEFICIÊNCIAS

- Hipogamaglobulinemia(atraso na síntese de imunoglobulina);
- Aplasia tímica com ausência de pelos.





# IMUNODEFICIÊNCIAS EM CÃES

- **Imunodeficiências combinadas:**

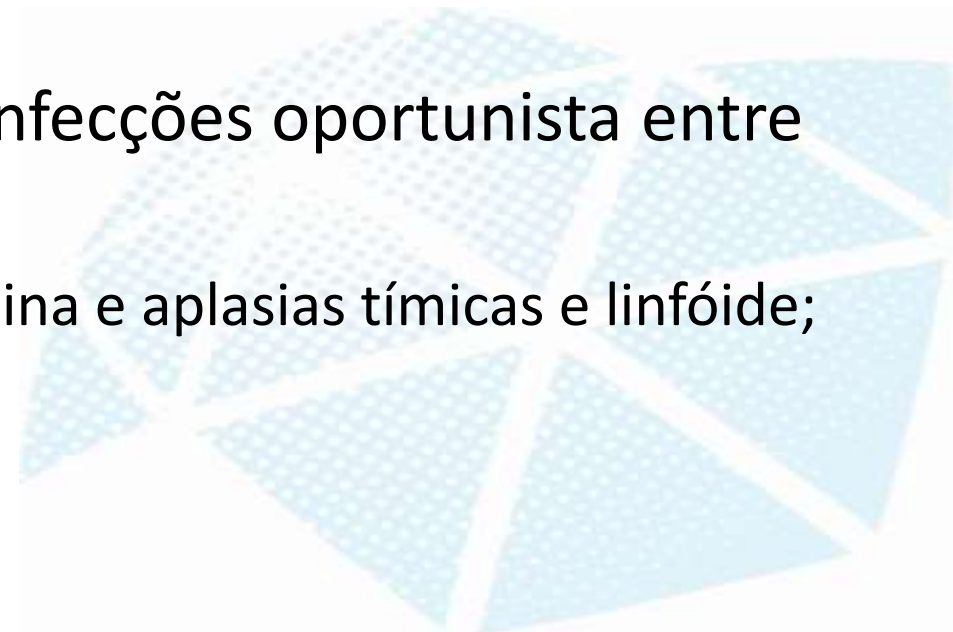
- Caso de imunidade combinada severa em jack russell terriers;

- Resultante de defeito na subunidade catalítica da proteína quinase dependente de DNA (DNA-PKcs).

- Defeito bloqueia processamento do gene durante recombinação V(D)J no TCR e nas regiões variáveis de imunoglobulinas.

- Doze de 32 filhotes (37,5%) morreram de infecções oportunista entre 8 e 14 semanas de vida.

- Fenótipo de SCID com linfopenia, agamaglobulina e aplasias tímicas e linfóide;
  - Condição autossômica recessiva.



# IMUNODEFICIÊNCIA EM CÃES

## – Necropsia:

### Timo

- 10% do peso normal;
- Sem córtex definido.

### Linfonodos e Tonsilas

- Pequenos e displásicos;
- Linfonodo desorganizado e com poucos linfócitos.

### Baço

- Grandes nódulos periarteriolas linfoides;
- Poucos linfócitos.

### Medula Óssea

- Aparentemente normal.

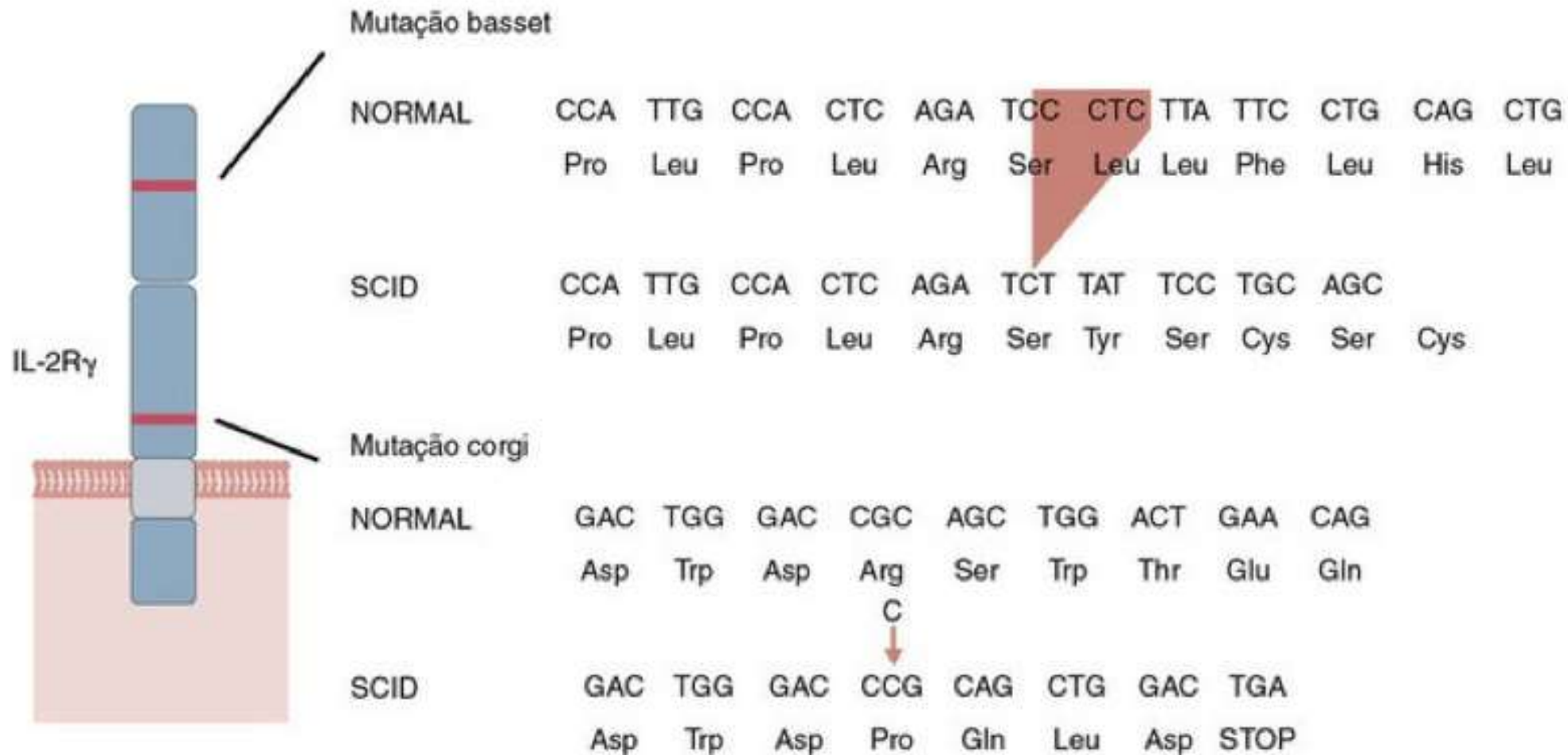


# IMUNODEFICIÊNCIA EM CÃES

- SCID ligada ao X descrita em basset hounds e welsh corgi cardigans;
  - Doença que resulta de uma mutação no gene que codifica cadeias  $\gamma$  do receptor da IL-2R $\gamma$  (o que afeta também a IL4, IL7, IL9 e IL15);
  - Basset round: perda de 4 bases do gene  $\gamma c$ , alterando a fase da leitura, gerando um códon de terminação;
    - Produção de um peptídeo pequeno, não havendo proteína funcional.
  - Welsh corgi cardigans: resíduo citosina inserido no gene  $\gamma c$ , gerando um códon de terminação antes do domínio transmembrana;
    - Falha na síntese da cadeia completa.



# IMUNODEFICIÊNCIAS EM CÃES



# IMUNODEFICIÊNCIA EM CÃES

- Crescimento prejudicado, maior suscetibilidade a infecções e ausência de linfonodos;
- Queda no número de linfócitos T CD8+ (<20% valor normal), mas com quantidades normais de linfócitos B;
  - Poucos linfócitos circulantes não respondem a mitógenos.
- Pouca ou nenhuma presença de IgG e IgA;
- Não produzem anticorpos contra antígenos como toxoide tetânico;
- Não interfere na produção de IL-2, mas seus linfócitos não respondem a ela.



# DEFICIÊNCIAS DE IMUNOGLOBULINAS EM CÃES

- Deficiência seletiva de IgM em dois doberman pinschers aparentados;
  - Corrimento nasal mucopurulento e broncopneumonia em um deles.
  - Concentrações aumentadas de IgA, baixas de IgG e muito baixas de IgM.
  - Deficiência na imunidade das mucosas.
- Pastores alemães: deficiência seletiva de IgA;
  - Predisposição a infecções em mucosas;
  - Níveis normais de plasmócitos produtores de IgA sugerem defeito na síntese ou secreção de IgA;
  - Baixa concentração de IgA nas fezes, alta concentração de IgG a albumina.

# DEFICIÊNCIAS DE IMUNOGLOBULINAS EM CÃES

- Colônia isógena de beagles: deficiência seletiva de IgA
  - Parainfluenza e tosse dos canis causada por *Bordetella bronchiseptica*;
  - Mesmo após vacinação, continuaram ocorrendo infecções respiratórias recorrentes;
  - Quadro de baixo nível de IgA e níveis normais de IgG e IgM;
  - Plasmócitos secretores de IgA ausentes;
  - Contagem normal para linfócitos T e B e respostas normais a mitógenos e ao toxoide tetânico;
  - Doença não relacionada ao sexo.



# DEFICIÊNCIAS DE IMUNOGLOBULINAS EM CÃES

- Cães da raça cavalier king charles spaniel: deficiência de IgG
  - Quadro de pneumonia ( Pneumocystis);
  - Baixa concentração de IgG, altas concentrações de IgM e IgA normal.
- Pneumonia em dachshunds miniatura: deficiência de IgG, IgM e IgA.
  - Redução de linfócitos B.



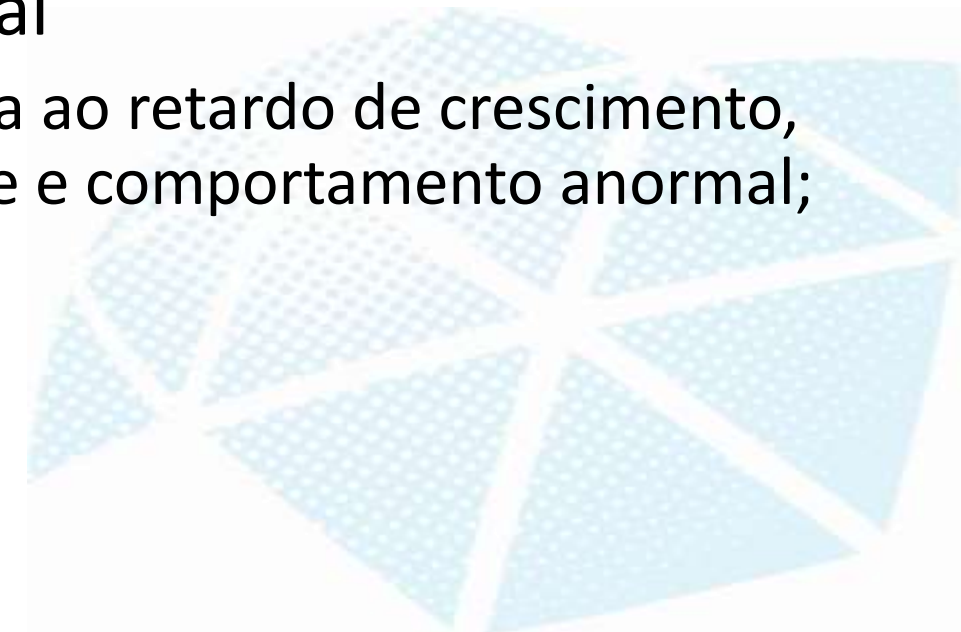
# DEFICIÊNCIAS DE LINFÓCITOS T EM CÃES

- Família de weimaraners isogênicos: imunodeficiência e nanismo;
  - Com 6 a 7 semanas desenvolveram uma síndrome debilitante (emagrecimento e letargia);
  - Filhotes sofreram infecções recorrentes que os levaram ao óbito.
  - Necropsia: timo atrofiado e córtex ausente;
  - Normalidade: concentração de imunoglobulinas, atividade de linfócitos T auxiliares e órgãos linfoides secundários;
  - Linfócitos não respondiam a mitógenos;



# DEFICIÊNCIAS DE LINFÓCITOS T EM CÃES

- Hormônio de crescimento: regeneração do córtex tímico e melhoria clínica drástica;
  - Não restaurou a resposta linfocitária a mitógenos.
- A doença provavelmente resulta de uma deficiência no hormônio de crescimento por lesão no hipotálamo;
  - Confirmação de que o timo precisa do hormônio para exercer suas funções.
- Cães da raça bull terrier: acrodermatite letal
  - Síndrome de imunodeficiência complexa ligada ao retardo de crescimento, lesões na pele, diarreia, pneumonia recorrente e comportamento anormal;
  - Neutrofilia, baixa IgA e hipocolesterolemia;
  - Baixa resposta linfocitária a mitógenos;
  - Hereditário e autossômico recessiva;





# DEFICIÊNCIAS DE LINFÓCITOS T EM CÃES

- Neonatos fracos e não mamam bem;
- Quando desmamados, têm dificuldade para se alimentar e não crescem;
- Pequenas lesões com crostas entre os dedos e dermatite pustulas ao redor dos olhos e da boca entre 6 a 10 semanas.
- Depressão e apatia seguida de óbito com cerca de 15 meses de idade;
- Necropsia: ausência de timo (perda grave de linfócitos T) e linfonodos e baço muito pequenos;



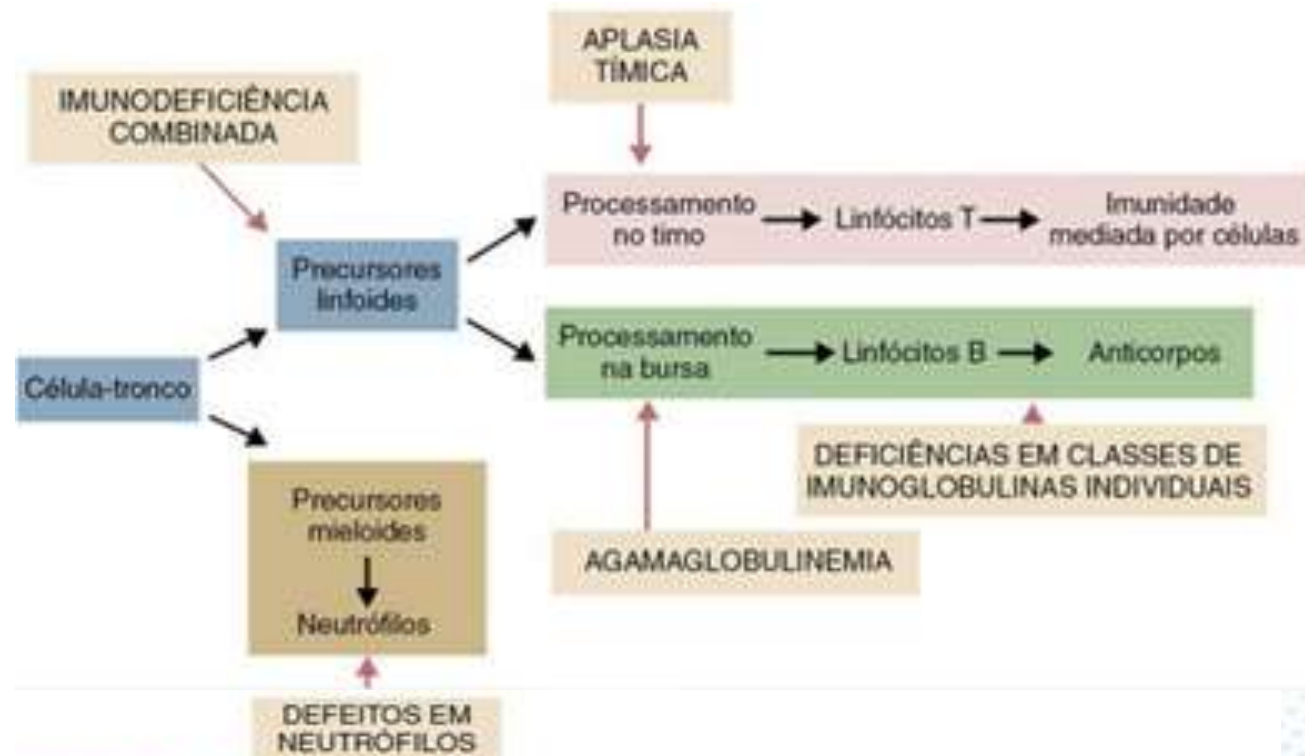
# DEFICIÊNCIAS DE LINFÓCITOS T EM CÃES

- Pastores alemães: piodermite
  - Doença crônica de pele em pastores alemães de meia idade;
  - Associada a infecções por estafilococos coagulase positivos;
  - Redução de linfócitos aos mitógenos, desequilíbrio nas subpopulações de linfócitos (CD4 diminuídos, CD8 aumentados) e declínio na concentração de linfócitos B CD21+;
  - Quantidade de linfócitos T nas lesões dos cães com piodermite era significativamente mais baixa do que a de cães saudáveis;
  - Não respondem a antibioticoterapia;
  - Refletem alguma defeito genético ou imunológico subjacente.

# DEFICIÊNCIAS HEREDITÁRIAS NO SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

- As deficiências imunológicas hereditárias ajudam a confirmar a organização geral do sistema imune;
- A lesão genética ocorre em um ponto anterior ao processamento celular no timo ou na Bursa, problema na célula-tronco;
- Um defeito que ocorre apenas no desenvolvimento tímico ocasiona a incapacidade de desencadear respostas imunes mediadas por células, embora a produção de anticorpos seja normal, esses anticorpos deficientes reglete prejuízo restrito aos linfócitos B.

# DEFICIÊNCIAS HEREDITÁRIAS NO SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO



**FIGURA 37-5** Pontos no sistema imune nos quais o bloqueio no desenvolvimento pode causar imunodeficiências.

# IMUNODEFICIÊNCIAS EM HUMANOS

- A síndrome de deficiência fagocítica mais importante em humanos é a doença granulomatosa crônica;
- Em crianças com essa doença, ocorre infecções recorrentes de um granuloma séptico em linfonodos, pulmões, ossos e pele.
- Os neutrófilos são menos eficientes em destruir organismos como estafilococos e coliformes;
- Existe outras formas de imunodeficiências combinadas (CIDs), a mais grave é a disgenesia reticular, que gera um defeito no desenvolvimento de células tronco mieloides e linfóides. (transplante de células tronco é a solução;



# IMUNODEFICIÊNCIAS EM HUMANOS

- Nas deficiências de linfócito T, existe a síndrome de Di George que resulta na falha da 3° e 4° bolsas tímicas;
- Não ocorre o desenvolvimento do tecido epitelial Tímido;
  - o indivíduo não vai apresentar linfócitos T funcionais;
- São importantes na proteção contra vírus, crianças geralmente morrem de infecções virais, mas são resistentes a bactérias;
- Nas deficiências de linfócito B, a imunodeficiência primária humana mais comum é deficiência em IgA, relacionado a um defeito genético no MHC, existem também as síndromes de agamaglobulina de Bruton, síndrome de Wiskott-Aldrich e a Síndrome de ataxia-telangiectasia
  - todas elas relacionadas com deficiências na produção de imunoglobulinas;

# IMUNODEFICIÊNCIAS NÃO CARACTERIZADAS

- A infecções graves recorrentes causadas por organismos que normalmente não são considerados de alta patogenicidade.
- Proteções foi diagnosticada ,um terço ocorre em collies, sugerindo uma predisposição genética;
- A raça Weimaraners são o comumente suscetíveis a infecções bacterianas sistêmicas;
- Pastores alemães são suscetíveis a infecções causadas por Aspergillus, e rottweilers e dobermans são por parvovírus;
- Nenhuma dessas infecções foi comprovada como decorrente de imunodeficiências primárias, e todas necessitam de investigações mais aprofundadas;

# IMUNODEFICIÊNCIAS EM FELINOS HIPOTRICOSE COM APLASIA TÍMICA

- Filhotes de gatos da raça sagrado da Birmânia nasceram sem nenhum pelo no corpo;
- A necropsia mostrou a ausência de timo e depleção (perda de elementos do organismo), linfócitos no paracórtex de linfonodos, baço e placas de Peyer;
- Os animais eram efetivamente deficientes em linfócitos T. A análise do herodrogama sugere que a doença seja hereditária e autossômica recessiva.



# FILHOTES COM HIPOTRICOSE E APLASIA TÍMICA



**FIGURA 37-12** Filhotes nascidos com uma forma autossômica recessiva de hipotricose congênita com aplasia tímica – gatinhos nude. (Casal ML, Straumann U, Sigg C, et al: Congenital hypotrichosis with thymic aplasia in nine Birman kittens. *J Am Anim Hosp Assoc* 30:600-602, 1994. Cortesia do dr. M.J. Casal.)

# DEFICIÊNCIA DE ADESÃO LEUCOCITÁRIA CANINA

- CLAD;
- A adesão é mediada por integrinas dos neutrófilos;
- defeito na integrina CD11b/CD18 (Mac-1);
- Nos cães deficientes para Mac-1, os neutrófilos são incapazes de responder a fatores quimiotáticos, reconhecer bactérias revestidas por complemento ou ligar-se a células endoteliais. Os cães acometidos sofrem de infecções recorrentes, apesar de apresentarem um número muito aumentado de neutrófilos na corrente sanguínea;
- Raça: setter irlandês vermelho (doença autossômica recessiva);



# DEFICIÊNCIA DE ADESÃO LEUCOCITÁRIA CANINA

- Morte precoce em razão de infecções bacterianas graves e recorrentes (osteomielites, onfaloflebites, gengivites), linfadenopatia, formação de pus deficiente, cicatrização lenta de feridas, perda de peso e febre;
- Leucocitose intensa ( $> 200.000/\mu\text{l}$ ), porém não funcional;
- Tratamento: transplante de medula óssea de um animal normal;



# NEUTROPENIA CÍCLICA CANINA

- Síndrome do collie cinza: doença autossômica recessiva;
  - Os cães acometidos apresentam diluição da pigmentação da pele (cinza-prateada), nariz cinza, lesões oculares e flutuações cíclicas regulares nos números de leucócitos;
  - A perda de neutrófilos ocorre aproximadamente a cada 11 ou 12 dias e dura cerca de 3 dias;
  - A neutropenia grave suprime a inflamação e aumenta a suscetibilidade a infecções bacterianas e fúngicas;
  - Os neutrófilos também apresentam atividade de mieloperoxidase reduzida, portanto, a doença não é totalmente resultante da deficiência de neutrófilos.

# NEUTROPENIA CÍCLICA CANINA

- Os animais afetados apresentam doença entérica grave, infecções respiratórias, infecções bucais (gengivites), doenças ósseas (artralgia) e linfadenite. Raramente sobrevivem por mais de 3 anos;
- O tratamento envolve o uso repetido de antibióticos para controlar as infecções recorrentes. Endotoxina e carbonato de lítio (estímulo da medula óssea);



# OUTROS EXEMPLOS DE DEFICIÊNCIAS DA FUNÇÃO NEUTROFÍLICA

- Deficiência hereditária na atividade bactericida de neutrófilos em dobermans;
  - Resulta em broncopneumonia e rinite crônica logo após o nascimento;
- Um cão da raça rotweiler de 3 anos de idade apresentou neutropenia persistente atribuída a uma deficiência do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF);
  - O animal apresentou febre ocasionada por múltiplas infecções recorrentes, especialmente artrite bacteriana crônica.

# OUTROS EXEMPLOS DE DEFICIÊNCIAS DA FUNÇÃO NEUTROFÍLICA

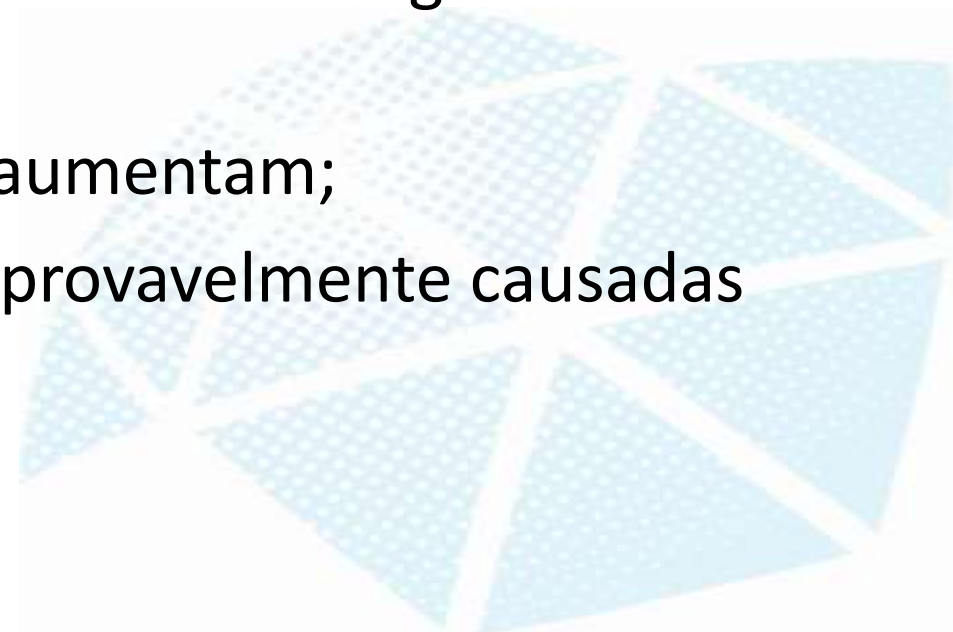
- Síndrome de retenção de neutrófilos em border collies;
- Neutropenia autossômica recessiva:
  - Resulta em gastroenterite e osteomielite bacterianas recorrentes, que por sua vez causam febre persistente e claudicação decorrente de lesões ósseas líticas;
- Hiperplasia mieloide, acúmulo denso de neutrófilos na medula;
- Possível deficiência de fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos;
- Em humanos: mielocatexia.





# IMUNODEFICIÊNCIAS EM AVES

- Aves da linhagem hipotireoídica OS apresentam deficiência seletiva de IgA;
- Aves da linhagem UCD 140 têm uma deficiência seletiva de IgG denominada disgamaglobulinemia hereditária;
  - Essas aves apresentam concentrações normais de imunoglobulinas por cerca de 50 dias após a eclosão;
  - Depois a IgG diminui e a IgM e a IgA aumentam;
  - Desenvolvem lesões por imunocomplexos, provavelmente causadas por um vírus transmitido verticalmente.



# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- TIZARD, I. *Imunologia Veterinária: Uma Introdução*, 8ª ed., Editora ROCA Ltda., São Paulo, Brasil, 2014, 548 pp



# MUITO OBRIGADO !

