

IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS EM EQUINOS

M. Julia B. Felipe¹

RESUMO

As imunodeficiências são doenças raras em equinos e podem ser fatais. A falha em um ou mais aspectos do sistema imunitário pode causar infecções e febre recorrentes; além disso, infecções por organismos oportunistas é uma característica clínica importante desta condição. As imunodeficiências podem ser primárias a disfunções genéticas ou secundárias a desordens virais, metabólicas, endócrinas ou nutricionais. Entre as imunodeficiências primárias, as mais comuns envolvem o sistema humoral e afetam a produção de anticorpos; as deficiências celulares são mais difíceis de diagnosticar e, portanto, menos compreendidas. As imunodeficiências primárias geralmente se manifestam na idade jovem, principalmente quando a proteção com anticorpos maternos se reduz ao redor dos 2 a 3 meses de idade. Além disso, no potro, o sistema imune se desenvolve gradativamente com a idade e exposição aos organismos ambientais; neste período, portanto, há uma susceptibilidade natural a infecções até que competência e memória imunológica são atingidas. Este trabalho descreve as condições de imunodeficiências primárias reportadas em equinos.

Palavras-chave: imunodeficiências, infecções recorrentes, equinos

PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN HORSES

ABSTRACT

Immunodeficiencies are rare in horses and can be fatal. Failure to one or more aspects of the immune system can cause recurrent infections and fever; in addition, infections by opportunistic organisms are an important clinical feature of this condition. The primary immunodeficiencies may be caused by genetic defects, and the secondary immunodeficiencies can be due to viral, metabolic, endocrine or nutritional disorders. Among the primary immunodeficiencies, the most common involve the humoral system and affect antibody production; cellular deficiencies are more difficult to diagnose and, therefore, less understood. Primary immunodeficiencies usually manifest in early age, when the protective maternal antibodies are reduced around 2 to 3 months of age. Furthermore, in the foal, the immune system develops gradually with age and exposure to environmental organisms; therefore, in this period, there is a natural susceptibility to infections until immunocompetence and memory are achieved. This paper describes the conditions of primary immunodeficiencies reported in horses.

Keywords: immunodeficiency, recurrent infections, equine

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN EQUINOS

RESUMEN

Inmunodeficiencias son raras en equinos y puede ser fatal. La falta de uno o más aspectos del sistema inmune puede causar infecciones recurrentes y fiebre; además, las infecciones por organismos oportunistas son una característica clínica importante de esta condición. Las inmunodeficiencias primarias pueden ocurrir por disfunciones genéticas, mientras las inmunodeficiencias secundarias por trastornos viral, metabólico, endocrino o nutricional. Entre las inmunodeficiencias primarias, la más común son relacionadas con el sistema humoral y afectan la producción de anticuerpos; deficiencias celulares son más difíciles de diagnosticar y por lo tanto menos entendidas. Las inmunodeficiencias primarias suelen manifestarse en edades tempranas, sobre todo cuando los anticuerpos maternos protectores se reducen alrededor de 2 a 3 meses de edad. Por otra parte, en el potro, el sistema inmune se

¹ Associate Professor of Medicine Cornell University College of Veterinary Medicine Ithaca, Y 14882 mbf6@cornell.edu

desarrolla gradualmente con la edad y a la exposición a organismos ambientales; en este período, entonces hay una susceptibilidad natural a infecciones hasta que la competencia y la memoria inmune se ven afectados. En este trabajo, se describen las condiciones de las inmunodeficiencias primarias reportados en equinos.

Palabras clave: inmunodeficiencias, infecciones recurrentes, equinos

INTRODUÇÃO

A imunodeficiência é uma doença do sistema imunitário que resulta em falha na proteção contra agentes patogênicos. Os indicadores clínicos de imunodeficiência são infecções e febre recorrentes e a infecção por organismos oportunistas. Em muitos casos, melhora clínica inicial pode ser observada com a terapia antimicrobiana; no entanto, os sinais de infecção tendem a reaparecer após o tratamento. Os sistemas mais susceptíveis à infecção são aqueles prontamente expostos a agentes patogênicos, incluindo os tratos respiratórios superior e inferior, o trato intestinal e a pele. Septicemia é uma consequência importante nesta condição e pode ser fatal.

As imunodeficiências são classificadas em primária e secundária. As imunodeficiências primárias podem envolver um defeito genético e são mais propensas a se manifestar em idade jovem, particularmente quando as concentrações de anticorpos colostrais chegam a níveis baixos. A causa de muitas imunodeficiências primárias é desconhecida ou são relacionadas ao desenvolvimento do sistema imune na idade jovem. Alguns distúrbios podem não ter padrão de hereditariedade definido e podem ser encontrados em indivíduos isolados ou em vários indivíduos de uma linhagem. O prognóstico para imunodeficiências primárias de origem genética é severo e fatal na maioria dos casos. As imunodeficiências secundárias podem ser adquiridas após tratamento imunossupressor (esteróides, por exemplo), determinadas doenças virais, perturbações do tecido linfóide primário ou secundário (infiltração tumoral), estresse, condições metabólicas/endócrinas (ex: hipercortisolemia) ou má nutrição. As imunodeficiências secundárias podem ser transitórias ou crônicas.

Neste artigo, abordaremos as imunodeficiências primárias. Em geral, as imunodeficiências podem afetar os diferentes elementos do sistema imune: a) as células B (imunodeficiência humoral); b) as células T (imunodeficiência celular); c) células B e T ao mesmo tempo (imunodeficiência severa combinada); d) os fagócitos; ou e) os fatores de complemento (1-3). Independentemente da causa, infecções recorrentes e febres são comuns a todos os tipos de imunodeficiência. No entanto, os tipos de organismos isolados dos locais de infecção podem indicar qual aspecto do sistema imune está sendo afetado devido ao oportunismo. Por exemplo, infecções com bactérias encapsuladas são associadas a deficiências humorais, enquanto que a identificação de agentes patogênicos intracelulares sugere um distúrbio celular.

Imunodeficiências humorais

A hipogamaglobulinemia é a imunodeficiência mais frequentemente diagnosticada em mamíferos. A hipogamaglobulinemia do tipo IgG é a que mais causa susceptibilidade a infecções, enquanto que a hipogamaglobulinemia do tipo IgA pode não acarretar em susceptibilidade imune. Em imunodeficiências humorais, as células produtoras de anticorpos podem não se desenvolver adequadamente (resultando em linfopenia de células B), ou apresentar anomalias de função ou diferenciação em plasmócitos (números normais ou subnormais de células B). Em ambos os casos, a produção inadequada de imunoglobulinas favorece infecções recorrentes graves causadas por microorganismos oportunistas ou bactérias encapsuladas, já que a opsonização por anticorpos e complemento é essencial para fagocitose e eliminação destes agentes.

Distúrbios humorais descritos no potro e no equino jovem incluem falência na transferência passiva de imunoglobulinas pelo colostro, a hipogamaglobulinemia transitória, agamaglobulinemia e a deficiência seletiva de IgM. A imunodeficiência comum variável não foi ainda descrita em potros, embora sua manifestação na vida jovem é possível. A síndrome de anemia e imunodeficiência do potro ocorre nas raças Fell Pony e Dales, e possivelmente em linhagens co-sanguíneas. A imunodeficiência severa combinada, que inclui um componente humoral, ocorre em potros da raça ou linhagem Árabe. Em recém-nascidos e potros desmamados, o reconhecimento clínico de uma imunodeficiência primária é muitas vezes confundido com a apresentação comum de doenças

infecciosas nesta idade, muitas vezes envolvendo falência na transferência passiva de imunoglobulinas pelo colostro e o desenvolvimento fisiológico tardio do sistema imunitário. Independente da etiologia, potros com imunodeficiência primária deixam de ganhar peso e crescer adequadamente, apresentam infecções recorrentes (diarréia, pneumonia, osteomielite, meningite) por vários meses, ou infecções com organismos oportunistas (ex: *Cryptosporidium parvum*, *Pneumocystis jiroveci*, *Candida* spp., adenovírus) (4, 5). Além disso, alguns tipos de imunodeficiências são auto-limitadas, como a hipogamaglobulinemia transitória e a linfopenia T CD4 transitória; nestes casos, a terapia de suporte, incluindo antibióticos e transfusão de plasma por via intravenosa ajudam a controlar as infecções durante o período de instabilidade imunológica.

Falência na transferência passiva de imunoglobulinas colostrais

A placenta epiteliocorial dos equinos não permite a transferência de imunoglobulinas maternas para o feto durante a gestação. Por causa da falta de estímulo imunogênico no útero, o potro nasce com níveis muito baixos de anticorpos no sangue. O colostro secretado nas primeiras 12 horas após o parto é rico em IgG e pobre em IgM e IgA, enquanto o leite produzido a seguir mantém os níveis de IgA para a proteção da mucosa intestinal (6, 7). O pico de absorção de imunoglobulinas IgG colostrais ocorre ao redor das primeiras 8 horas após o parto e diminui rapidamente nas primeiras 24 horas de vida. As células epiteliais intestinais especializadas na absorção de IgG no potro são substituídas neste período por células maduras que não mais possuem a propriedade de absorção. Níveis sanguíneos de IgG acima de 800 mg/dL podem ser medidos no potro sadio ao redor das 12 horas de vida quando a absorção de IgG colostrais é eficiente, assegurando o sucesso de transferência passiva de imunoglobulinas colostrais.

Falência na transferência passiva é caracterizada por níveis séricos de IgG no potro menores de 800 mg/dL, de 18 a 24 horas após o nascimento, e valores entre 400 e 800 mg/dL são considerados falência parcial. Os métodos disponíveis para a medição de imunoglobulinas séricas variam de acordo com a sensibilidade e especificidade: coagulação de glutaraldeído, teste de turbidez de sulfato de zinco, teste de aglutinação de látex, e o teste SNAP ELISA (IDEXX Laboratories, Inc., Westbrook, MN). Este último é amplamente utilizado na prática com moderada sensibilidade e alta especificidade, em comparação com o teste de imunodifusão radial que é considerado padrão.

Apesar do neonato equino ser imunocompetente ao nascer, a resposta humoral primária requer pelo menos 2 ou 3 semanas para ser estabelecida e este período favorece a invasão microbiana e doenças. Portanto, a transferência de anticorpos maternos desempenha um papel essencial no controle de infecções neste período de vida, incluindo funções de opsonização e fagocítica eficientes. A persistência de anticorpos maternos no potro é proporcional à quantidade de imunoglobulina colostrais absorvida, com uma meia-vida de 28 a 32 dias (8). Potros que mamam colostro de fêmeas vacinadas no último mês de gravidez têm concentrações séricas de IgG mais altas e prolongadas em comparação com potros de éguas não vacinadas. Em geral, o nível de IgG colostrais absorvido diminui e a concentração de IgG de produção endógena aumenta ao redor de 8 a 12 semanas de vida. Durante este período de transição, a concentração de IgG total no sangue do potro é geralmente baixa, ao redor de 500 a 800 mg/dL, causando um período de susceptibilidade a doenças infecciosas.

A incidência da falência total ou parcial de transferência passiva de imunoglobulinas colostrais em potros em fazendas de bom manejo é de 3 a 17% e envolvem fatores maternos e/ou do potro: baixa concentração de imunoglobulina no colostro, perda de colostro no período pré-parto (ex: em placentites), ingestão de quantidade inadequada de colostro, demora na ingestão de colostro e absorção inadequada de imunoglobulina colostrais mesmo quando mamando (ex: prematuridade, septicemia perinatal, hipoxemia perinatal, desenvolvimento inadequado do epitélio intestinal). Cerca de 78% dos potros com falha de transferência passiva adoecem com organismos infecciosos, mas uma pequena porcentagem desses potros resiste a doença. É possível que o sistema imune inato, juntamente com a transferência parcial de anticorpo materno, é capaz de proporcionar proteção imunitária quando a pressão ambiental com organismos infecciosos é baixa. Transfusão intravenosa de plasma é um meio eficiente de transferência passiva de imunoglobulinas para o potro após o período de capacidade de absorção (mais do que 24 horas de vida) e em potros com septicemia. Em geral, 1 litro de plasma é o suficiente para corrigir os níveis de imunoglobulinas séricas no potro para acima de 800 mg/dL e aumentar a capacidade de opsonização. No entanto, os potros com septicemia comumente necessitam de doses adicionais. Administração intravenosa de plasma deve usar equipo próprio para transfusão de

produtos de sangue (ex: equipo com filtro), e executada lentamente nos primeiros 15 minutos para avaliar possíveis reações anafiláticas (ex: piloereção, taquicardia, tremores musculares).

Hipogamaglobulinemia transitória do equino jovem

A hipogamaglobulinemia transitória é resultante do atraso na produção de IgG na idade jovem (9). Potros saudáveis produzem IgG específica a antígenos imediatamente após o nascimento, e níveis de anticorpos endógenos chegam a mais de 500 mg/dL ao redor de 5 a 8 semanas de vida. Com o atraso nesta produção, o potro se coloca em risco a infecções e doenças, particularmente quando as concentrações de IgG colostrar caem abaixo 400 mg/dL. As concentrações séricas de IgG e IgG (T) são baixas, enquanto que IgM e IgA podem ser normais ou diminuídas. Em geral, esta condição melhora ao redor dos 8 meses de vida, mas pode se prolongar pelos primeiros 18 meses de vida. A resposta humoral a vacinação é inadequada durante este período. As terapias com antibióticos e transfusão intravenosa de plasma são essenciais durante esta fase e a recuperação dos níveis de IgG sérico em idade mais avançada indica a qualidade transitória desta condição. A hipogamaglobulinemia transitória ocorre em varias raças de cavalos, e pode ser mais freqüente do que o relatado, já que a medição de IgG sérico em potros acima de 2 meses de vida é infrequente. Portanto, em potros com infecções recorrentes nessa idade, a quantificação da concentração sérica de IgG é aconselhada.

A causa do atraso na produção de imunoglobulinas é desconhecido e, talvez, envolve a interação coordenada entre células que apresentam antígenos, células T CD4+ (helper) e células B em tecidos linfóides secundários, para a ativação e expansão de linfócitos. Nestes potros, a distribuição de linfócitos B e T no sangue periférico é geralmente normal e a resposta proliferativa ao estímulo mitogênico in vivo (pele) e in vitro são normais (9). No entanto, alguns potros apresentam linfopenia de células T CD4+ junto com a hipogamaglobulinemia, um achado que pode sugerir a falta de estímulo das células T CD4+ para a diferenciação e função de células B. A concentração sérica de IgM abaixo de 50 mg/dL concomitante com a hipogamaglobulinemia de IgG sugere uma disfunção humoral relacionada com a função ou diferenciação das células B.

Agamaglobulinemia

Agamaglobulinemia equina é uma doença primária rara e fatal no potro macho causada por desenvolvimento inadequado de células B, levando a ausência na produção de imunoglobulinas IgG, IgM e IgA e infecções recorrentes em idade jovem (febre, pneumonia, rinite, artrite), com morte ao redor dos 18 meses de vida (10, 11). A imunodeficiência é detectada clinicamente quando as concentrações de imunoglobulinas colostrais diminuem (ao redor dos 3 meses de vida), mas os potros já nascem com linfopenia B e falta de células plasmáticas e não conseguem aumentar as concentrações séricas de IgM, IgG e IgA com o tempo (12).

A doença se manifesta em equinos machos jovens e apresenta características semelhantes a agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (XLA) descrito em pacientes humanos do sexo masculino. Nos seres humanos, a doença é causada por uma mutação do gene que codifica a tirosina quinase de Bruton (BTK). A proteína citoplásmica BTK sustenta sinalização e ativação de transcrição em células B após ativação do receptor de imunoglobulina celular, e sua disfunção previne a diferenciação de células B. O gene *BTK* humano está localizado no cromossoma X, daí a manifestação da doença em pacientes do sexo masculino. O envolvimento do gene *BTK* em agamaglobulinemia de equinos não foi confirmado até o momento, o que seria essencial para o diagnóstico definitivo da doença.

A contagem de linfócitos em sangue periférico e função das células T são normais e estas repondem com proliferação ao estímulo mitogênico. O desenvolvimento inadequado de células B leva a sua ausência no sangue periférico, ausência de folículos linfóides, centros germinativos e células plasmáticas. O estado agamaglobulinêmico é irreversível e os potros não respondem à vacinação com a produção de anticorpos. Em contraste com a imunodeficiência combinada severa (SCID) e a síndrome de imunodeficiência do potro, potros com agamaglobulinemia conseguem sobreviver com o tratamento antimicrobiano por vários meses devido a resposta funcional das células T. Um diagnóstico diferencial importante é imunodeficiência comum variável (CVID). Embora não tenha sido diagnosticada em potros ainda, CVID em equinos se manifesta em ambos os sexos com infecções bacterianas recorrentes, hipo ou agamaglobulinemia, resposta inadequada a vacinação, linfopenia de células B, e falta dos centros germinais e células plasmáticas nos tecidos linfóides (13).

Deficiência seletiva de imunoglobulina IgM

A deficiência seletiva de IgM foi diagnosticada em potros de ambos os sexos da raça Árabe, Quarto de Milha e Standardbred, na idade de 2 a 10 meses (14-17). Os potros apresentavam história clínica com febres recorrentes, broncopneumonia crônica, artrite, enterite, dermatite, hiperplasia de linfonodos e crescimento retardado. Os micro-organismos isolados do trato respiratório dos potros afetados incluem *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus zooepidemicus*, *Actinobacillus equuli*, *Klebsiella* spp, e *E. coli*. Em potros, infecções crônicas acabam levando a eutanásia, embora as condições transitórias são possíveis. As concentrações séricas de IgM mediram menos do que 2 desvios-padrão da média normal, sendo que as de IgG e IgA se encontravam dentro da faixa normal de referência para a idade. As contagens de linfócitos B e T em sangue periférico e a resposta proliferativa ao estímulo mitogênico in vitro foi medida com resultados normais, embora a resposta para lipopolissacarídeo pareceu ser diminuída nos animais afetados (18).

A interpretação das concentrações séricas de IgM, deve ser feita com cautela, especialmente quando as concentrações séricas de IgG e IgA estão dentro dos valores normais; concentrações séricas de IgM menor do que 25 mg/dL persistentes definem esta disfunção humoral (19). As concentrações séricas de IgM são bastante específicas para a função das células B em potros, já que a produção de IgM ocorre no útero, a concentração de IgM colostrar é baixa e tem uma meia-vida curta de 5-16 dias (8, 16, 20). Concentrações séricas de IgG e IgM devem ser monitorizadas para avaliar a persistência ou a alteração dos valores com a idade. Quando as concentrações séricas de IgM menores do que 25 mg/dl são acompanhadas por hipogamaglobulinemia IgG e linfopenia de células B, outros tipos de imunodeficiência humoral devem ser considerados (ex: agamaglobulinemia, imunodeficiência variável comum). Linfoma ou linfossarcoma devem ser considerados como diagnóstico diferencial pois muitas vezes causam hipogamaglobulinemia IgM.

O fato da concentração sérica de IgM ser seletivamente baixa concomitantemente à concentração sérica normal de IgG é intrigante. Todas as células B produzidas na medula óssea expressam IgM, e podem gerar a resposta IgM primária ao encontrar com antígenos. A resposta de IgG requer a interação com células T CD4+ e a troca de isotipo de imunoglobulina, um processo que requer ativação e co-estimulação celular. Portanto, o fato de que IgG é produzido, mas não o seu antecessor IgM traz questões importantes sobre o mecanismo da doença. Além disso, o tipo de organismo isolado em potros afetados requer opsonização com IgG e complemento para fagocitose e destruição eficiente, enquanto que IgM tem um papel reduzido neste processo. Uma base genética não foi identificada, mas dois casos relatados tinham uma linhagem comum (15).

Síndrome da imunodeficiência do potro

A síndrome da imunodeficiência do potro (foal immunodeficiency syndrome, FIS) é uma condição hereditária fatal caracterizada por anemia profunda e septicemia, esta última devido à imunodeficiência primária. A doença afeta potros machos e fêmeas das raças Fell Pony e Dales, e possivelmente outros animais com estas linhagens sanguíneas (21, 22). Potros afetados nascem aparentemente saudáveis, mas rapidamente deixam de prosperar e são submetidos à eutanásia. A doença se torna clinicamente aparente em potros ao redor de um mês de vida e a morte ocorre geralmente ao redor dos três meses de vida (23-25). Enterocolite, broncopneumonia, pancreatite e hiperqueratose glossal são freqüentemente causadas por infecções oportunistas (ex: *Escherichia coli*, *Cryptosporidium* spp., adenovírus) que caracterizam a susceptibilidade imune. O tratamento de infecções e septicemia pode ser temporariamente possível com antibióticos, no entanto, a combinação de organismos infecciosos impede uma proteção prolongada. A anemia é fatal.

Os potros desenvolvem anemia progressiva severa pela falta de produção de eritrócitos na medula óssea, anemia do tipo não-regenerativa que não envolve hemorragia ou hemolysis (23-25). A citologia de medula óssea de potros afetados indica que estes podem nascer com precursores eritróides, mas rapidamente desenvolvem hipoplasia eritrocitária severa. Além disso, desenvolvem a linfopenia de células B e há hipoplasia dos órgãos linfóides, com falta de folículos germinativos secundários nos linfonodos e baço e ausência de plasmócitos. O exame imunoistoquímico não detecta linfócitos B na medula óssea e estas são raras nos linfonodos e baço. A ganglionopatia periférica caracterizada por cromatólise neuronal envolvendo gânglios mesentérico e trigêmeo craniano também foi descrita (23).

Ao nascimento, os valores de hemoglobina e hematócrito podem ser medidos dentro dos níveis baixos de referência, e a distribuição de células B no sangue periférico são equivalentes aos dos potros não afetados. Mas em poucas semanas, anemia profunda e linfopenia de células B desenvolvem (26-28). Embora a linfopenia B limita a capacidade dos potros afetados em produzir imunoglobulinas, as concentrações séricas de IgG são geralmente normais quando os sinais clínicos são detectadas, pois são ainda de origem colostrar (23-25, 29). No entanto, as concentrações séricas de IgM não são detectáveis em potros afetados, um parâmetro não confundido por anticorpos colostrais nesta idade e que indica a imunodeficiência humoral (7, 26, 29). Os potros afetados desenvolvem septicemia apesar de concentrações séricas de IgG normais, sugerindo uma disfunção linfocítica mais ampla. Embora há distribuição sanguínea normal de células T CD4 + e CD8 + em potros afetados, uma possível disfunção de células T é sugerida pelo desenvolvimento anormal do timo e infecções oportunistas com criptosporídeos e adenovirus (27). Além disso, a expressão do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC classe II) em linfócitos do sangue periférico pode ser reduzida e/ou não aumentar com a idade em potros afetados, também sugerindo desenvolvimento anormal de linfócitos T (30). No entanto, quando estimulados *in vitro*, os linfócitos de sangue periférico de potros afetados respondem normalmente a mitógenos (25, 27).

A análise do pedigree da raça Fell Pony sugere que esta síndrome tem herança autossômica recessiva (22, 23). Os carreadores genéticos são fenotipicamente normais. Uma mutação no gene SLC5A3 no cromossomo ECA26 foi associado a síndrome (31). O efeito biológico e a relação causal desta mutação não foram definidos até o presente e outras mutações na região genômica podem estar envolvidas. A presença de eritrócitos e células B no sangue periférico no momento do nascimento sugere uma hematopoiese limitada durante a vida fetal. No entanto, esta produção de células não é mantida após o nascimento. Esta condição hereditária pode ser causada por anomalias genéticas independentes ou comuns que afetam ambas as linhas celulares. Um teste genético de DNA foi desenvolvido pelo Animal Health Trust, Newmarket, UK (22) que detecta animais carreadores e afetados, favorecendo o planejamento reprodutivo e, conseqüentemente, diminuindo a incidência desta síndrome.

Imunodeficiência comum variável

A imunodeficiência comum variável (common variable immunodeficiency, CVID) é uma doença imunológica rara e fatal no equino caracterizada pela manifestação clínica tardia de infecções bacterianas recorrentes devido à falência na produção de anticorpos secundária à diferenciação ineficiente das células B na medula óssea. A maioria dos animais afetados têm uma vida saudável por vários anos até que os sinais clínicos da doença se manifestam com infecções bacterianas e febres recorrentes, hipo ou agamaglobulinemia, linfopenia progressiva de células B e resposta inadequada à vacinação (ex: toxóide tetânico) (32).

Os animais afetados são equinos adultos (idade média de 10 anos, entre 2 a 23 anos), de ambos os sexos, não co-sanguíneos e raças e linhagens diferentes (Puro Sangue Inglês, Quarto de Milha, Árabe, Warmblood, Paint e Pony) (13). Os sinais clínicos mais comuns incluem pneumonia recorrente, sinusite, meningite e/ou distúrbios neurológicos, septicemia, peritonite, gengivite, hepatite, diarreia, susceptibilidade a parasitas gastrointestinais, conjuntivite, uveíte e abscessos de pele (32-35). A meningite bacteriana, doença rara no equino adulto, pode apresentar-se clinicamente com depressão e anorexia acentuada, alternada por períodos de apetite normal e ataxia. A perda de peso e/ou atrofia muscular são comuns.

A imunofenotipagem de linfócitos do sangue periférico indica linfopenia de células B persistente e severa (inferior a 2%). O parâmetro que definitivamente indica uma disfunção humoral é a concentração sérica de IgG menor do que 800 mg/dL. As concentrações séricas de IgM são também reduzidas a menos do que 25 mg/dL, o que sugere a incapacidade de elaborar a resposta imune primária e secundária e a disfunção das células B. As concentrações séricas de IgA podem estar dentro dos valores normais, mas os níveis tendem a reduzir progressivamente. A hipogamaglobulinemia severa leva à hipoglobulinemia, mesmo na presença de infecções bacterianas graves e hiperfibrinogenemia (36).

Os agentes patogênicos envolvidos em infecções são *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Actinobacillus* spp., e *Klebsiella* spp., organismos que requerem a opsonização com imunoglobulina e complemento para a fagocitose e destruição bacteriana eficientes. Algumas vezes, infecção por fungos

(*Aspergillus* spp., *Bipolaris* spp, *Pneumocystis jiroveci*) ou *Rhodococcus equi* foi diagnosticada em um pequeno número de equinos afetados que foram tratados com corticóides, ou apresentaram linfopenia de células T CD4+ e razão de células CD4/CD8 baixa, concomitantemente à linfopenia de células B (1, 13). Linfopenia intermitente (<1,200 células /ml) é comum. No entanto, a resposta das células T ao estímulo mitogênico *in vitro* é normal.

As células B são raras nos tecidos linfóides primários e secundários e, conseqüentemente, no sangue periférico (13, 36). Em geral, os linfonodos são pequenos e não apresentam centros de germinação secundário. Além disso, há ausência de células plasmáticas em vários tecidos linfóides e mucosas. As células B precisam ser geradas a partir de células-tronco hematopoéticas na medula óssea continuamente ao longo da vida de um indivíduo para manter a população celular e função humoral adequada nos tecidos linfóides periféricos. A diferenciação e desenvolvimento de células B são reguladas por uma rede de elementos de transcrição e de desmetilação de dinucleótidos (37). Nos animais afetados, a produção de células B não se completa na medula óssea e a anomalia afeta a fase de transição entre células pré-pró-B e células pró-B. Há diminuição significativa na expressão dos fatores de transcrição E2A e PAX5, o que afeta a expressão subsequente dos genes *CD19*, *IGHM* e *IGHD*, todos essenciais para a produção de células B (38). Os estudos atuais investigam a possibilidade de mecanismos epigenéticos que levam à silenciamento de genes essenciais para diferenciação das células B na medula óssea.

O manejo clínico de animais afetados requer terapia antimicrobiana constante ou intermitente, além de terapia de suporte durante septicemia e infecções severas. Transfusão intravenosa de plasma equino não é viável devido a baixa concentração de imunoglobulinas, vida-média curta e alto custo. Portanto, a maioria dos animais afetados são submetidos a eutanásia. O principal diagnóstico diferencial é linfoma ou linfosarcoma porque podem alterar a distribuição e função de linfócitos, incluindo linfopenia de células B e hipogamaglobulinemia. Se a doença se manifesta em idade jovem, outros diagnósticos diferenciais incluem hipogamaglobulinemia transitória do equino jovem e agamaglobulinemia.

Imunodeficiências celulares

Doenças primárias da imunidade celular são raras e mais difíceis de diagnosticar do que as imunodeficiências humorais. Elas podem resultar da disfunção celular devido a falhas na expressão de moléculas de superfície envolvidas na ativação celular, ou dos componentes celulares de sinalização. No entanto, condições que afetam a distribuição das células T no sangue periférico podem ser reconhecidas por testes imunológicos como a imunofenotipagem. Os sinais clínicos de infecções recorrentes e febres são comuns tanto na imunidade celular quanto a humoral. No entanto, o tipo de organismo que causa a doença (ex: organismos intracelulares como vírus, fungos, protozoários e micobactérias) sugere o envolvimento de deficiência na imunidade celular.

Linfopenia transitória de células T CD4+

Proporcionalmente ao avanço na idade, o potro apresenta um aumento nas contagens totais de linfócitos do sangue periférico e peso dos tecidos linfóides secundários e ambos refletem a ativação e expansão de linfócitos nesta fase de estímulo antigênico intenso (39). Alguns potros, no entanto, podem apresentar um atraso nesta expansão populacional, e apresentarem valores baixos de linfócitos T CD4+ no sangue periférico e, conseqüentemente, baixa razão CD4/CD8 (menor do que 2) de distribuição de células T (40, 41). A expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II em linfócitos aumenta fisiologicamente no potro no primeiro ano de vida. Nos potros afetados, há um atraso neste processo nos linfócitos, mas não nos monócitos. A resposta proliferativa de linfócitos ao estímulo mitogênico *in vitro*, as concentrações séricas de imunoglobulina e a distribuição de linfócitos B são normais em potros afetados. No entanto, alguns potros podem apresentar também hipogamaglobulinemia transitente.

Potros normais em crescimento tendem a ter uma concentração de linfócitos superior (2 ou 3 vezes) à do cavalo adulto. A redução na população de células T CD4+ no sangue periférico é acompanhada frequentemente por linfopenia absoluta ou falha na expansão da população linfocítica. Em outros casos, a linfopenia de células T CD4+ pode ocorrer mesmo quando há uma expansão notável na contagem linfocítica. Ambas as condições podem ser medidas com o teste de imunofenotipagem, usando valores referências de animais saudáveis da mesma idade. Em alguns casos,

há uma porcentagem alta dos linfócitos circulantes negativos para os marcadores de células T (CD3, CD4, CD8) e B (CD19 e IgM); estas células podem ser células natural killer NK (39). É possível que a linfopenia CD4 transitória reflète uma atividade comprometida dos tecidos linfóides secundários, com baixa ativação e expansão celular.

Durante esta fase, pode haver aumento na susceptibilidade a infecções recorrentes por organismos intracelulares (ex: pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*) (40). Nos casos em que há concomitante hipogamaglobulinemia, a lista de organismos se expande a bactérias encapsuladas. A terapia antimicrobiana prolongada é recomendada até que os parâmetros se recuperem. No caso de *Pneumocystis jiroveci*, tratamento com trimetoprim-sulfadiazina controla as pneumonias recorrentes. Esses potros devem ser monitorizados periodicamente com leucogramas, ultra-som ou radiografia torácica e testes imunológicos para determinar a necessidade de tratamento de acordo com a melhoria dos valores clínicos e imunológicos.

Imunodeficiência combinada severa

A imunodeficiência combinada severa (severe combined immunodeficiency, SCID) é uma condição hereditária autossômica recessiva que afeta o desenvolvimento de células B e T em potros da raça Árabe ou com sua linhagem (41-43). Consequentemente, tanto a imunidade humoral como a celular são prejudicadas, levando a susceptibilidade a infecções por organismos variados (44). A doença se manifesta clinicamente em potros machos e fêmeas de menos de dois meses de vida e que apresentam broncopneumonia e diarreia causadas por infecções bacterianas, *Pneumocystis jiroveci*, adenovírus, coronavírus e *Cryptosporidium parvum* (45, 46). Como as infecções são comuns nesta idade, o diagnóstico pode ser negligenciado inicialmente.

Os tecidos linfóides em potros afetados são hipoplásticos e não possuem centros germinativos. O timo tem escassez de linfócitos e é infiltrado por tecido adiposo (47). Consequentemente, há linfopenia severa em sangue periférico (< 1.000 células/ μ L) e a concentração sérica de IgM não é detectável. A concentração sérica de IgG reflète os anticorpos colostrais ainda circulantes. Os poucos linfócitos existentes não são funcionais, não respondem à vacinação e ao estímulo mitogênico e alogênico, e não elaboram reação de hipersensibilidade retardada (48). No entanto, os potros afetados são susceptíveis a doença quando recebem sangue hepático, do timo ou periférico de cavalos não afetados (49).

O desenvolvimento anormal de células B e T é causado por um defeito na recombinação dos genes variável, diversificado e junta [V(D)J] durante a formação dos receptores B e T. Uma mutação silenciosa do gene que codifica a porção catalítica da DNA-dependente proteína quinase (DNA-PKC) resulta na ausência da função desta proteína em potros afetados (50, 51). Portanto, não há recombinação genética viável, os receptores não se formam e as células B e T não se desenvolvem. A manifestação da doença ocorre em potros homocigóticos para este gene defeituoso, enquanto que os cavalos carreadores heterocigóticos são imunocompetentes.

O tratamento de potros afetados é difícil e ineficiente (52). Terapia com antibióticos e transfusão de plasma intravenosa fornece um controle limitado das infecções, mas a morte ocorre antes dos cinco meses de idade. Substituição experimental bem sucedida de células B e T em potros afetados foi realizada experimentalmente com o transplante de medula óssea de um potro saudável de compatibilidade completa com seu irmão afetado (53). O transplante criou um sistema imunológico funcional no recipiente, caracterizado por número normal de linfócitos circulantes, resposta humoral à vacinação e resposta proliferativa à injeção mitogênica intradérmica.

O diagnóstico definitivo de carreadores e potros afetados pode ser feito laboratorialmente por teste de DNA usando amostras de sangue total ou swab de mucosa (54). O teste deve ser realizado em todos os cavalos árabes e árabe-mestiços utilizados em reprodução. O planejamento apropriado de reprodução de carreadores impede o resultado com potros afetados e diminui a incidência do gene mutante na população.

Imunodeficiências fagocíticas

Não há nenhuma descrição de disfunção fagocitária primária no cavalo. Potros recém-nascidos saudáveis possuem função neutrofílica eficiente, mas uma diminuição transitória na fagocitose e a atividade oxidativa pode ser observada na septicemia, com melhora na eficiência durante o período de

recuperação clínica (55, 56). É importante lembrar que a função fagocítica depende da capacidade de opsonização, principalmente por imunoglobulinas e complemento (57).

A anomalia de Pelger-Hüet de neutrófilos foi identificada no equino, na qual as células apresentam núcleos em forma de haltere bilobado e com diminuição de segmentos nucleares (58, 59). A função destes neutrófilos competente, ou seja, a fagocitose e a atividade oxidativa são normais e não há sinais clínicos de imunodeficiência. Portanto, o diagnóstico é incidental, durante a avaliação de esfregaços de sangue. Nos seres humanos, a anomalia de Pelger-Hüet é benigna e herdada de forma dominante, causada por mutações no gene do receptor da lamina-B (RLB) durante a fase terminal de diferenciação dos neutrófilos.

Embora as formas hereditárias da disfunção dos neutrófilos não foram ainda descritas no cavalo, teste da função dos neutrófilos (expressão da molécula CD18, capacidade de fagocitose e atividade oxidativa) é indicada quando os sinais clínicos incluem dermatite recorrente ou abscessos cutâneos ou cavitários causados por bactérias oportunistas ou encapsuladas (*Serratia* spp., *Streptococcus* spp.), ou fungos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.). Algumas das doenças associadas com distúrbios fagocitárias descritas em outras espécies incluem deficiência de adesão de leucócitos (falta de expressão da integrina CD18), a doença granulomatosa crônica (incapacidade de atividade oxidativa), hematopoiese cíclica de neutrófilos e síndrome de Chediak-Higashi (grânulos gigantes em neutrófilos).

Imunodeficiências do sistema de complemento

A deficiência primária de proteínas de complemento não foi ainda relatada no cavalo. No entanto, o potro nasce com baixas concentrações séricas de complemento e o colostro não é uma fonte significativa de componentes. Portanto, os potros são transitoriamente deficientes na capacidade de opsonização com complemento e contam com sua própria produção após o nascimento (55, 57). Em septicemia, complemento C3 é rapidamente consumido, o que atrasa o aumento fisiológico observado com a idade (56).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As imunodeficiências primárias são raras nos equinos, mas esta espécie apresenta várias formas de doenças, algumas bem definidas geneticamente, outras ainda em estudo. Testes imunológicos para o diagnóstico de imunodeficiência são indicados quando há sinais clínicos de infecções e febres recorrentes, infecções com organismos oportunistas (ex: *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptosporidium parvum*, adenovirus) ou história clínica de linhagem de sangue que sugere herança de disfunção imune primária. Imunodeficiência humoral pode ser diagnosticada inicialmente por concentrações séricas de imunoglobulinas IgG, IgM e IgA e pela distribuição de células B no sangue periférico. Imunodeficiência celular é relativamente rara e mais difícil de diagnosticar, mas alterações na distribuição de células T no sangue periférico por imunofenotipagem e citometria de fluxo podem ser avaliadas. Além disso, a resposta proliferativa e a produção de citocinas de células T após estimulação mitogênica *in vitro* e a reação de hipersensibilidade retardada a injeção intradérmica são métodos que avaliam a função celular. Os testes para a função de fagocitose e atividade oxidativa em citometria de fluxo são práticos e eficientes.

Todos os testes imunológicos em potros devem ser acompanhados de amostras de controle pareadas por idade e raça, a fim de considerar aspectos de desenvolvimento no sistema imune na idade jovem. Os resultados devem ser ainda comparados com os intervalos de confiança determinado pelo laboratório. A repetição de testes é recomendada para avaliar uma condição transitória ou persistente. Em potros de menos de três meses de vida, os níveis séricos de IgG incluem anticorpos colostrais que confundem a interpretação de produção endógena. Por conseguinte, as concentrações séricas de IgM são mais específicas para medir a função das células B em potros (8, 15, 20). A resposta humoral a vacinação em potros pode também ser difícil de interpretar devido à interferência de anticorpos colostrais e a necessidade de um ou dois reforços antigênicos para alcançar uma resposta mensurável; desta forma, este tipo de teste tem uma aplicação mais definida em potros maiores de seis meses de vida.

REFERÊNCIAS

1. Riggs MW. Evaluation of foals with immune deficiency disorders. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1987;3:515-28.
2. Perryman LE. Primary immunodeficiencies of horses. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2000;16:105-16.
3. Giguere S, Polkes AC. Immunologic disorders in neonatal foals. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2005;21:241-72.
4. McClure JJ, Addison JD, Miller RI. Immunodeficiency manifested by oral candidiasis and bacterial septicemia in foals. *J Am Vet Med Assoc.* 1985;186:1195-7.
5. Tanaka S, Kaji Y, Taniyama H, Matsukawa K, Ochiai K, Itakura C. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a thoroughbred foal. *J Vet Med Sci.* 1994;56:135-7.
6. Kohn CW, Knight D, Hueston W, Jacobs R, Reed SM. Colostral and serum IgG, IgA, and IgM concentrations in Standardbred mares and their foals at parturition. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;195:64-8.
7. Lavoie JP, Spensley MS, Smith BP, Mihalyi J. Colostral volume and immunoglobulin G and M determinations in mares. *Am J Vet Res.* 1989;50:466-70.
8. Lavoie JP, Spensley MS, Smith BP, Mihalyi J. Absorption of bovine colostral immunoglobulins G and M in newborn foals. *Am J Vet Res.* 1989;50:1598-603.
9. McGuire TC, Poppie MJ, Banks KL. Hypogammaglobulinemia predisposing to infection in foals. *J Am Vet Med Assoc.* 1975;166:71-5.
10. McGuire TC, Banks KL, Evans DR, Poppie MJ. Agammaglobulinemia in a horse with evidence of functional T lymphocytes. *Am J Vet Res.* 1976;37:41-6.
11. Banks KL, McGuire TC, Jerrells TR. Absence of B lymphocytes in a horse with primary agammaglobulinemia. *Clin Immunol Immunopathol.* 1976;5:282-90.
12. Deem DA, Traver DS, Thacker HL, Perryman LE. Agammaglobulinemia in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1979;17:469-72.
13. Flaminio MJ, Tallmadge R, Salles-Gomes CM, Matychak MB. Common variable immunodeficiency in horses is characterized by B cell depletion in primary and secondary lymphoid tissues. *J Clin Immunol.* 2009;29:107-16.
14. Perryman LE, McGuire TC, Hilbert BJ. Selective immunoglobulin M deficiency in foals. *J Am Vet Med Assoc.* 1977;170:212-5.
15. Perryman LE, McGuire TC. Evaluation for immune system failures in horses and ponies. *J Am Vet Med Assoc.* 1980;176:1374-7.
16. McGuire TC, Perryman LE, Davis WC. Analysis of serum and lymphocyte surface IgM of healthy and immunodeficient horses with monoclonal antibodies. *Am J Vet Res.* 1983;44:1284-8.

17. Boy MG, Zhang C, Antczak DF, Hamir AN, Whitlock RH. Unusual selective immunoglobulin deficiency in an Arabian foal. *J Vet Intern Med.* 1992;6:201-5.
18. Weldon AD, Zhang C, Antczak DF, Rebhun WC. Selective IgM deficiency and abnormal B-cell response in a foal. *J Am Vet Med Assoc.* 1992;201:1396-8.
19. Perkins GA, Nydam DV, Flaminio MJ, Ainsworth DM. Serum IgM concentrations in normal, fit horses and horses with lymphoma or other medical conditions. *J Vet Intern Med.* 2003;17:337-42.
20. Tallmadge RL, McLaughlin K, Secor E, Ruano D, Matychak MB, Flaminio MJ. Expression of essential B cell genes and immunoglobulin isotypes suggests active development and gene recombination during equine gestation. *Dev Comp Immunol.* 2009;33:1027-38.
21. Fox-Clipsham LY, Swinburne JE, Papoula-Pereira RI, Blunden AS, Malalana F, Knottenbelt DC, et al. Immunodeficiency/anaemia syndrome in a Dales pony. *Vet Rec.* 2009;165:289-90.
22. Fox-Clipsham LY, Brown EE, Carter SD, Swinburne JE. Population screening of endangered horse breeds for the foal immunodeficiency syndrome mutation. *Vet Rec.* 2001;169:655-8.
23. Scholes SF, Holliman A, May PD, Holmes MA. A syndrome of anaemia, immunodeficiency and peripheral ganglionopathy in Fell pony foals. *Vet Rec.* 1998;142:128-34.
24. Richards AJ, Kelly DF, Knottenbelt DC, Cheeseman MT, Dixon JB. Anaemia, diarrhoea and opportunistic infections in Fell ponies. *Equine Vet J.* 2000;32:386-91.
25. Gardner RB, Hart KA, Stokol T, Divers TJ, Flaminio MJ. Fell Pony syndrome in a pony in North America. *J Vet Intern Med.* 2006;20:198-203.
26. Tallmadge RL, McLaughlin K, Secor E, Ruano D, Matychak MB, Flaminio MJ. Expression of essential B cell genes and immunoglobulin isotypes suggests active development and gene recombination during equine gestation. *Dev Comp Immunol.* 2009;33:1027-38.
27. Bell SC, Savidge C, Taylor P, Knottenbelt DC, Carter SD. An immunodeficiency in Fell ponies: a preliminary study into cellular responses. *Equine Vet J.* 2001;33:687-92.
28. Thomas GW, Bell SC, Carter SD. Immunoglobulin and peripheral B-lymphocyte concentrations in Fell pony foal syndrome. *Equine Vet J.* 2005;37:48-52.
29. Thomas GW, Bell SC, Phythian C, Taylor P, Knottenbelt DC, Carter SD. Aid to the antemortem diagnosis of Fell pony foal syndrome by the analysis of B lymphocytes. *Vet Rec.* 2003;152:618-21.
30. Lunn D, Holmes M, Duffus W. Equine T-lymphocyte MHC II expression: variation with age and subset. *Vet Immunol Immunopathol.* 1993;35:225-38.

31. Fox-Clipsham LY, Brown EE, Carter SD, Swinburne JE. Population screening of endangered horse breeds for the foal immunodeficiency syndrome mutation. *Vet Rec.* 2011;169:655-8.
32. MacLeay JM, Ames TR, Hayden DW, Tumas DB. Acquired B lymphocyte deficiency and chronic enterocolitis in a 3-year-old quarter horse. *Vet Immunol Immunopathol.* 1997;57:49-57.
33. Pellegrini-Masini A, Bentz AI, Johns IC, Parsons CS, Beech J, Flaminio MJ. Common variable immunodeficiency in three horses with presumptive bacterial meningitis. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227:114-22.
34. Tennent-Brown BS, Navas de Solis C, Foreman JH, Goetz T, Fredrickson R, Borst L, et al. Common variable immunodeficiency in a horse with chronic peritonitis. *Equine Vet Educ.* 2010;22:393-9.
35. Freestone JF, Hietala S, Moulton J, Vivrette S. Acquired immunodeficiency in a seven-year-old horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1987;190:689-91.
36. Flaminio MJ, LaCombe V, Kohn CW, Antczak DF. Common variable immunodeficiency in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;22:1296-302.
37. Hagman J, Lukin K. Transcription factors drive B cell development. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:127-34.
38. Tallmadge RL, Such KA, Miller KC, Matychak MB, Felipe MJ. Expression of essential B cell developmental genes in horses with common variable immunodeficiency. *Mol Immunol.* 2012;51:169-76.
39. Flaminio MJ, Rush BR, Davis EG, Hennessy K, Shuman W, Wilkerson MJ. Characterization of peripheral blood and pulmonary leukocyte function in healthy foals. *Vet Immunol Immunopathol.* 2000;73:267-85.
40. Flaminio MJ, Rush BR, Cox JH, Moore WE. CD4+ and CD8+ T-lymphocytopenia in a filly with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Aust Vet J.* 1998;76:399-402.
41. McGuire TC, Poppie MJ. Hypogammaglobulinemia and thymic hypoplasia in horses: a primary combined immunodeficiency disorder. *Infect Immun.* 1973;8:272-7.
42. Perryman LE, Torbeck RL. Combined immunodeficiency of Arabian horses: confirmation of autosomal recessive mode of inheritance. *J Am Vet Med Assoc.* 1980;176:1250-1.
43. Perryman LE, Boreson CR, Conaway MW, Bartsch RC. Combined immunodeficiency in an Appaloosa foal. *Vet Pathol.* 1984;21:547-8.
44. Lew AM, Hosking CS, Studdert MJ. Immunologic aspects of combined immunodeficiency disease in Arabian foals. *Am J Vet Res.* 1980;41:1161-6.
45. Mair TS, Taylor FG, Harbour DA, Pearson GR. Concurrent cryptosporidium and coronavirus infections in an Arabian foal with combined immunodeficiency syndrome. *Vet Rec.* 1990;126:127-30.

46. Thompson DB, Spradbrow PB, Studdert M. Isolation of an adenovirus from an Arab foal with a combined immunodeficiency disease. *Aust Vet J.* 1976;52:435-7.
47. Wyatt CR, Magnuson NS, Perryman LE. Defective thymocyte maturation in horses with severe combined immunodeficiency. *J Immunol.* 1987;139:4072-6.
48. Perryman LE, McGuire TC. Mixed lymphocyte culture responses in combined immunodeficiency of horses. *Transplantation.* 1978;25:50-2.
49. Ardans AA, Trommershausen-Smith A, Osburn BI, Mayhew IG, Trees C, Park MI, et al. Immunotherapy in two foals with combined immunodeficiency, resulting in graft versus host reaction. *J Am Vet Med Assoc.* 1977;170:167-75.
50. Wiler R, Leber R, Moore BB, VanDyk LF, Perryman LE, Meek K. Equine severe combined immunodeficiency: a defect in V(D)J recombination and DNA-dependent protein kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:11485-9.
51. Shin EK, Perryman LE, Meek K. A kinase-negative mutation of DNA-PK(CS) in equine SCID results in defective coding and signal joint formation. *J Immunol.* 1997;158:3565-9.
52. Perryman LE, McGuire TC, Crawford TB. Maintenance of foals with combined immunodeficiency: causes and control of secondary infections. *Am J Vet Res.* 1978;39:1043-7.
53. Bue CM, Davis WC, Magnuson NS, Mottironi VD, Ochs HD, Wyatt CR, et al. Correction of equine severe combined immunodeficiency by bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1986;42:14-9.
54. Shin EK, Perryman LE, Meek K. Evaluation of a test for identification of Arabian horses heterozygous for the severe combined immunodeficiency trait. *J Am Vet Med Assoc.* 1997;211:1268-70.
55. Flaminio MJ, Rush BR, Davis EG, Shuman W, Wilkerson M. Simultaneous flow cytometric analysis of phagocytosis and oxidative burst activity of equine leukocytes. *Vet Res Commun.* 2002;26:85-92.
56. Gardner RB, Nydam DV, Luna JA, Bicalho ML, Matychak MB, Flaminio MJ. Serum opsonization capacity, phagocytosis, and oxidative burst activity in neonatal foals in the intensive care unit. *J Vet Intern Med.* 2007;21:797-805.
57. Gröndahl G, Sternberg S, Jensen-Waern M, Johannisson A. Opsonic capacity of foal serum for the two neonatal pathogens *Escherichia coli* and *Actinobacillus equuli*. *Equine Vet J.* 2001;33:670-5.
58. Gill AF, Gaunt S, Sirninger J. Congenital Pelger-Huët anomaly in a horse. *Vet Clin Pathol.* 2006;35:460-2.
59. Grondin TM, DeWitt SF, Keeton KS. Pelger-Huët anomaly in an Arabian horse. *Vet Clin Pathol.* 2007;36:306-10.

Recebido em: 14/12/12

Aceito em: 14/02/13