

Alterações imunológicas em  
pacientes com anemia falciforme*Immunological disorders in sickle cell disease*Sandra R Loggetto<sup>1</sup>, Josefina A Pellegrini-Braga<sup>2</sup>, Beatriz T Costa-Carvalho<sup>3</sup>, Dirceu Solé<sup>4</sup>

1 - Mestre em Pediatria (área de Hematologia); 2 - Doutora em Medicina e Chefe do Setor de Hematologia Pediátrica; 3 - Profa. Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia; 4 - Prof. Titular e Livre-Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia.

Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM

**Resumo**

**Objetivos:** Nosso objetivo foi revisar as alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme, englobando as causas da maior susceptibilidade às infecções e o papel das moléculas de adesão, citocinas e inflamação sobre a aderência anormal das hemácias falciformes ao endotélio vascular.

**Métodos:** Os artigos para revisão foram obtidos a partir dos dados do MEDLINE, onde analisou-se a literatura, nos idiomas inglês e português, sobre anemia falciforme e infecções e anemia falciforme e moléculas de adesão.

**Resultados:** A frequência de infecções por germes encapsulados é alta em pacientes com anemia falciforme, principalmente pelo *Streptococcus pneumoniae*. Isto se deve ao fato de que as crises vaso-oclusivas recorrentes no baço resultam na atrofia do órgão, com conseqüente diminuição de sua função, principalmente a de opsonização. A adesão anormal dos glóbulos vermelhos falciformes ao endotélio vascular mantém baixos níveis de inflamação, porém constantes, que evoluem para baixos níveis de isquemia tecidual.

**Conclusão:** Pacientes com anemia falciforme são mais sensíveis a infecções, principalmente pneumocócicas, de modo que há necessidade de profilaxia anti-biótica e vacinação anti-pneumocócica. A melhor compreensão dos defeitos imunológicos que predis põem à inflamação e vasculite constantes, pode ser fundamental na escolha das drogas que devem ser utilizadas para diminuir as complicações vasculares da anemia falciforme.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(3):77-82 anemia, anemia falciforme, defeitos imunológicos, imunodeficiência secundária

**Abstract**

**Objective:** Our objective was to review the immune defects in sickle-cell disease, including the most important causes of infection, and the role of adhesion molecules, cytokines and

- a. Diminuição da função esplênica, reduzindo a filtração adequada de corpos estranhos. A asplenia funcional ou hipofunção esplênica tem sido apontada como a causa mais importante da predisposição às infecções bacterianas graves em crianças com anemia falciforme, sobretudo pelo pneumococo e em especial a septicemia<sup>4,5,10</sup>. Grotto & Costa<sup>10</sup> estudaram a função fagocítica esplênica em pacientes com anemia falciforme determinando a porcentagem de hemácias com "pits" em microscopia de fase. Os "pits" são irregularidades presentes na superfície dos eritrócitos de indivíduos com função esplênica comprometida. Considera-se que o baço é não-funcionante quando existe mais de 3,5% de hemácias com "pits". Perda importante da função fagocítica do baço, em pacientes com menos de cinco anos de idade e acentuando-se com o progredir da idade, foi observada por esses autores<sup>10</sup>.
- b. Diminuição da atividade de opsonização pelo baço para organismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* do tipo b, *Salmonella* sp) quer pela via alternativa quer pela via clássica do complemento, resultando em fagocitose e morte intracelular ineficazes. A ativação de C<sub>3</sub> a partir da via alternativa do complemento deve ser ineficaz<sup>11</sup>.
- c. Defeito na função dos leucócitos. A produção intracelular de peróxido de hidrogênio e de hexose monofosfato estão inadequadas, interferindo com a morte intracelular durante a fagocitose<sup>12</sup>.
- d. Aumento do consumo e conseqüente redução da fração C<sub>3</sub> do complemento, diminuindo a opsonização. Não se encontrou diferenças em relação a crianças normais para as concentrações de C<sub>4</sub>, fator B, IgM e IgG. Com relação à IgA observou-se aumentada em crianças com anemia falciforme. As concentrações de IgM foram semelhantes às de crianças normais, o que parece estranho, uma vez que sua produção ocorre no baço e este órgão é importante para a conversão de IgM em IgG na resposta imune secundária. Assim, deve haver função remanescente do baço ou outro

*inflammation in the abnormal adherence of sickle red blood cells to vascular endothelium.*

**Methods:** We used the MEDLINE database to re-view sickle-cell and infections, and sickle-cell and adhesion molecules in English and Portuguese literatures.

**Results:** Encapsulated bacteria are common causes of infections in sickle-cell disease, mainly to *Streptococcus pneumoniae*. Recurrent vasocclusive crisis in the spleen leads to auto-splenectomy and decreased splenic function in patients with sickle-cell disease, increasing the risk of pneumococcal infection. Decreased opsonic activity is the most important event. Abnormal adherence of sickle red blood cells to vascular endothelium results in constant low-grade levels of inflammation and in low levels of tissue ischemia.

**Conclusion:** Sickle-cell disease patients are more susceptible to pneumococcal infections. Prevention with penicillin and pneumococcal immunization increases patients survival. Identification of underlying immune defects that predispose to inflammation and vasculitis needs to be emphasized. Therapies to prevent or inhibit sickle red blood cell adhesion to endothelium may be useful to treat vascular complications.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(3):77-82 anemia, sickle-cell disease, immunological defects, secondary immunodeficiency.

## Introdução

A anemia falciforme é uma anemia hemolítica de herança autossômica recessiva, causada por uma mutação na posição 6 do gene da globina beta da hemoglobina (Hb). Este ponto de mutação promove a substituição do aminoácido valina pelo ácido glutâmico, induzindo a produção de uma HbS anômala<sup>1</sup>.

Dados do Ministério da Saúde do Brasil<sup>2</sup> estimam a existência de mais de dois milhões de portadores do traço falciforme. A cada ano nascem cerca de 700 a 1000 casos novos de indivíduos com doença falciforme.

A HbS tem a propriedade de se polimerizar quando desoxigenada, alterando a forma das hemácias quando submetidas a situações de hipóxia. As alterações no nível de oxigênio, temperatura, pH, força iônica, 2-3 DPG (difosfoglicerato) e monóxido de carbono podem levar à polimerização da deoxi-HbS, processo que forma agregados de tetrâmeros de HbS. Estes agregados assumem a forma de gel, sendo responsáveis pelas alterações básicas que resultam nas manifestações clínicas da anemia falciforme. As crises de falcização podem ser vaso-oclusivas, por seqüestro ou aplástica. A crise vaso-oclusiva é a mais comum, sendo resultado de infartos nos órgãos. Estas lesões isquêmicas crônicas podem provocar alterações em vários órgãos, entre eles o baço<sup>1</sup>. O estudo da importância do endotélio vascular e suas interações com as células falciformes, outras células inflamatórias e mediadores da inflamação têm sido fundamental para a compreensão da fisiopatologia da anemia falciforme. Estas interações seriam

órgão do sistema retículo-endotelial faria esta função<sup>13</sup>.

- e. Demonstrou-se que mesmo com um número total elevado de células com Ig de superfície em pacientes com anemia falciforme, a produção de Acs específicos a Ag ou por estimulação com mitógenos ativadores de células B está diminuída, talvez pela redução do número dessas células no sangue periférico. A estimulação com mitógenos tem sido acompanhada por síntese de IgA e IgG, entretanto, em quantidades reduzidas em relação à por crianças normais. Ocorre ainda diminuição da produção de interleucina (IL)-4, comprometendo a maturação do linfócito B e conseqüentemente diminuindo a produção de IgM. A produção de IL-6 está normal<sup>14</sup>.
- f. A resposta de hipersensibilidade retardada avaliada por testes cutâneos documenta diminuição em pacientes com anemia falciforme quando comparados a controles normais. Oliveira *et al* documentavam diminuição da função do linfócito T CD4<sup>+</sup> auxiliador e do T CD8<sup>+</sup> supressor<sup>15</sup>. Neste trabalho as concentrações de IgA e IgG foram significativamente mais elevadas, enquanto que as de IgM, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> não apresentaram variação em relação à normalidade<sup>15</sup>.
- g. Produção inadequada de Acs frente a administração endovenosa de vacinas polissacarídicas. A falta do baço interfere na relação entre exposição a um antígeno/produção de anticorpos e conseqüentemente na fagocitose. Vale a pena lembrar que os estudos da função esplênica foram feitos com administração de Acs endovenosos. Talvez a resposta a Acs aplicados na nasofaringe, intramusculares ou subcutâneos exija menos do baço para o seu processamento<sup>6</sup>.
- h. Rápida multiplicação bacteriana *in vitro* no sangue devido aos altos níveis de transferrina e ferro circulantes<sup>16</sup>.

Apesar das alterações imunológicas observadas em pacientes com anemia falciforme, estudos americanos demonstraram que estes pacientes respondem à vacina anti-pneumocócica<sup>17-21</sup>. Em estudo recente avaliamos a resposta à imunização anti-pneumocócica em crianças com anemia falciforme da cidade de São Paulo. Observamos produção adequada de Acs aos sorotipos testados e presentes na vacina anti-pneumocócica 23-valente. Entretanto, a intensidade da resposta foi maior nas crianças maiores de seis anos<sup>22</sup>. Estas crianças com anemia falciforme responderam com produção de Acs de forma semelhante aos controles saudáveis<sup>23</sup>.

A maioria dos pacientes com anemia falciforme que responderam à imunização apresentaram aumento na atividade de opsonização *in vitro*<sup>24</sup>.

## Inflamação e vasculopatia

A adesão anormal da hemácia falciforme ao endotélio

feitas pelas integrinas e proteínas de adesão .

Os pacientes com anemia falciforme apresentam maior susceptibilidade às infecções por microrganismos encapsulados. O risco de infecção pelo pneumococo nestas crianças, menores de cinco anos, é de cerca de 30 a 100 vezes maior do que em crianças saudáveis<sup>4-6</sup>. Assim, procuramos rever as alterações imunológicas que justificam esta incidência aumentada de infecções. A participação da inflamação e da vasculopatia, na fisiopatologia da anemia falciforme também serão re-vistas. Para tanto, obtivemos por meio do MEDLINE, artigos de revisão, de literatura inglesa e portuguesa sobre anemia falciforme, infecções e moléculas de adesão.

### O papel do baço

Em condições de normalidade o baço exerce algumas funções<sup>6</sup>:

- Os macrófagos do baço fagocitam corpos estranhos, promovendo a retirada dos microrganismos do sangue. Isto propicia o reconhecimento rápido dos antígenos (Ags) e consequente síntese de imunoglobulinas (Igs) da classe IgM (resposta imune humoral). O baço funciona como microambiente para o contato eficaz do Ag com o macrófago (célula apresentadora de Ag), essencial para o desenvolvimento do processo de produção de anticorpos (Acs)
- O baço participa da síntese de opsoninas (properdina e tuftisina) importantes para a fagocitose.
- Ele é um local de hematopoiese durante a vida fetal.
- Promove destruição dos glóbulos vermelhos ao final de sua vida útil.
- Pode funcionar como um reservatório de hemoderivados em casos de seqüestro ou hiperesplenismo.

### O papel do baço na anemia falciforme

A asplenia funcional é o fator primário para a maior susceptibilidade às infecções pneumocócicas em pacientes com anemia falciforme<sup>7</sup>. Os processos infecciosos são mais frequentes e graves, estando relacionados à asplenia ou hipofunção esplênica que se inicia a partir do primeiro ano de vida do paciente em decorrência da falcização intravascular recidivante. Esta gera infartos esplênicos que tornam o órgão fibrótico e calcificado, fenômeno chamado "auto-esplenectomia". A asplenia funcional torna-se permanente em torno do sexto ao oitavo ano de vida. O principal microrganismo responsável pelas infecções invasivas (pneumonia, meningite, septicemia) nos pacientes com anemia falciforme é o *Streptococcus pneumoniae*, especialmente nos menores de cinco anos<sup>1,6</sup>.

A remoção do baço causa deficiência persistente de células B circulantes, capazes de sintetizar Acs anti-polissacarídeos da classe IgM ao pneumococo. A síntese de IgM e IgG *in vitro* por essas células também está diminuída na asplenia. Observa-se também perda da capacidade de filtração

vascular foi inicialmente descrita por Hebbel<sup>25</sup> e Hoover *et al*<sup>26</sup>. Esta adesão é importante nas complicações vasculares da anemia falciforme. Quanto maior a aderência, piores os sintomas<sup>27</sup>. Durante a crise vaso-oclusiva as células falciformes densas aderem-se ao endotélio das vénulas pós-capilares, levando a estase do fluxo sanguíneo. Fatores da membrana do eritrócito, da membrana do endotélio e fatores plasmáticos contribuem para esta adesão<sup>3</sup>.

Os precursores eritróides expressam moléculas de adesão em sua superfície: ICAM-1, CD11a/ CD18, VLA-4 e VLA-5<sup>28</sup>, as quais vão se perdendo com a maturação da célula<sup>29</sup>. Os glóbulos vermelhos maduros não expressam moléculas de adesão<sup>3</sup>.

A integrina VLA-4 presente no reticulócito liga-se de forma específica ao VCAM-1 do endotélio, mecanismo regulado pelas citocinas pró-inflamatórias IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-4<sup>30</sup>. Os multímeros do Fator de von Willebrand, constituintes da membrana das hemácias maduras, podem ser expostos durante a crise de falcização e promover a ligação com o endotélio vascular através do receptor vitronectina (VNR, integrina  $\alpha$ -v $\beta$ -3)<sup>31</sup>. A molécula de adesão CD36 é um receptor para trombospodina e se expressa no reticulócito falciforme. Ela também facilita a adesão ao endotélio pelos receptores VNR endoteliais e CD36 endotelial<sup>32</sup>.

Os pacientes com anemia falciforme apresentam um estado de baixo grau de inflamação mesmo em fases de não-crise, mantendo reações de fase aguda (proteína C reativa) moderadamente elevadas em qualquer período de evolução. Os eventos isquêmicos microvasculares são constantes. Fora das crises vaso-oclusivas ocorre aumento das moléculas SHLA-1 nestes pacientes, sugerindo inflamação e ativação imune durante os períodos assintomáticos. A expressão das moléculas de adesão do endotélio é regulada pela IL-1 e TNF- $\alpha$ . As concentrações destas citocinas estão elevadas em pacientes com anemia falciforme<sup>3</sup>.

A hipóxia aumenta a adesão das células falciformes, tanto na macro como na microcirculação, por meio do receptor de adesão VACM-1<sup>33</sup>. Isto é importante porque a hipóxia faz parte integral da fisiopatologia da crise vaso-oclusiva<sup>3</sup>. Sugere-se que as células falciformes causem danos ao endotélio, alterando sua função<sup>34</sup>.

Observou-se também que os eritrócitos falciformes podem se aderir a neutrófilos<sup>35</sup>. Estes podem ser ativados tanto na crise quanto na fase assintomática, mas têm alterações na função de regulação das citocinas<sup>36</sup>.

Algumas infecções podem piorar o quadro vascular na anemia falciforme, já que favorecem a produção de citocinas inflamatórias, aumentando assim a expressão das moléculas de adesão endoteliais, aumentando a adesão das células falciformes e dos polimorfonucleares no endotélio vascular<sup>3</sup>.

mecânica, diminuição da atividade fagocítica, diminuição da concentração de opsoninas (properdina e tuftisina) e de IgM além de alteração da atividade das células T auxiliares e T supressoras<sup>8</sup>. Mesmo quando administrada por via endovenosa, a produção de Acs à vacina de polissacarídeos está prejudicada<sup>8,9</sup>.

Têm sido observados os seguintes defeitos imunológicos em pacientes com doença falciforme:



## Conclusões

Levando-se em conta as alterações imunológicas que ocorrem nestes pacientes, o aumento de sobrevivência só foi possível graças aos programas de imunização ativa anti-pneumocócica e ao tratamento profilático com penicilina, objetivando-se a redução dos quadros infecciosos pelo pneumococo<sup>5,6,17</sup>. Em menores de cinco anos de idade essas medidas permitiram reduzir em 84% o seu risco<sup>37</sup>. O maior conhecimento do mecanismo inflamatório e das alterações observadas no endotélio vascular, abrem a perspectiva futura de desenvolvimento de terapias que prevenindo ou inibindo a adesão das hemácias falciformes ao endotélio possam permitir a esses pacientes melhor qualidade de vida.

## Referências bibliográficas

1. Platt OS, Dover GJ. Sick cell disease. In: Nathan, DG and Oski, FA (ed.): *Hematology of infancy and childhood*, 4<sup>th</sup> ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, pg 732-782.
2. Ministério da Saúde – Brasil - Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Assistência e Promoção à Saúde. Coordenação de Sangue e Hemoderivados. Programa de Anemia Falciforme. Brasília, 1996, portaria 951 de 10/05/96.
3. Moore CM, Ehlayel M, Leiva LE, Sorensen RU. New concepts in the immunology of sickle-cell disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1996; 76:385-403.
4. Barrett-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine*, 1971;50,97-112.
5. Overturf GD, Powars DR, Baraff LJ. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. *Am J Dis Child*, 1977;131,784-787.
6. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. *Clin Infect Dis*, 1992;14,1124-1136.
7. Pearson HA, Spencer RP, Cornelius EA. Functional asplenia in sickle-cell anemia. *N Engl J Med*, 1969;281,923-926.
8. Dipadova F, Dürig M, Harder F, Dipadova C, Zanussi C. Impaired antipneumococcal antibody production in patients without spleen. *BMJ*, 1985; 290,14-16.
9. Schwartz AD, Pearson HA. Impaired antibody response to intravenous immunization in sickle-cell anemia. *Pediatr Res*, 1967;1,178-184.
10. Grotto HZW, Costa FF. Pattern of splenic phagocytic function in Brazilian patients with sickle cell disease. *Rev Paul Med*, 1992;110,262-266.
11. Bjornson AB, Lobel JS, Harr KS. Relation between serum opsonic activity for *Streptococcus pneumoniae* and complement function in sickle-cell disease. *J Infect Dis*, 1985;152,701-709.
12. Dimitrov NV, Douwes FR, Bartolotta B, No-chumson S, Toth MA. Metabolic activity of poly-morphonuclear leucocytes in sickle-cell anemia. *Acta Haematol*, 1972;47,283-291.
13. De Ceulaer K, Forbes M, Maude GH, Pagliucca A, Serjeant GR. Complement and immunoglobulin levels in early childhood in homozygous sickle cell disease. *J Clin Lab Immunol*, 1986; 21,37-41.
14. Rautonen N, Martin NL, Rautonen J, Rooks Y, Mentzer WC, Wara DW. Low number of antibody producing cells in patients with sickle cell anemia. *Immunol Lett*, 1992;34,207-211.
15. Oliveira JA, Viana VLM, Brascher HM. Estudo dos linfócitos na anemia falciforme. *F Med (Br)*, 1993;107,3-7.
16. Masawe AEJ, Nsanzumuhire H. Growth of bacteria in vitro in blood from patients with severe iron deficiency anemia and from patients with sickle-cell anemia. *Am J Clin Pathol*, 1973;59, 706-711.
17. Ammann AJ, Addiego J, Wara DW, Lubin B, Smith WB, Mentzer WC. Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med*, 1977;297,897-900.
18. Overturf GD, Powars DR. And the Multi-institutional Study Group of Pneumococcal vaccine in sickle cell disease – Infections in sickle cell disease: pathogenesis and control. *Texas Rep Biol Med*; 1980-1981;40,283-293.
19. Kaplan J, Frost H, Sarnaik S, Schiffman G. Type-specific antibodies in children with sickle cell anemia given polyvalent pneumococcal vaccine. *J Pediatr*, 1982;100,404-406.
20. Overturf GD, Selzer JW, Chan L, Weiss J, Field R, Rigau-Perez JG et al. Pneumococcal polysaccharide immunization of children with sickle

- cell disease. II. Serologic response and pneumo-coccal disease following immunization. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1982;4(1),25-35.
21. Weintrub PS, Schiffman G, Addiego JE Jr. Long-term follow-up and booster immunization with polyvalent pneumococcal polysaccharide in patients with sickle cell anemia. *J Pediatr*, 1984: 105,261-263.
  22. Loggeto SR. Avaliação da resposta à imunização ativa ao *Streptococcus pneumoniae* em crianças com doença falciforme. São Paulo, 1998. (Tese de Mestrado – Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina).
  23. Loggeto SR, Barros-Nunes P, Solé D, Costa-Carvalho BT, Pellegrini-Braga JA, Sorensen RU et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with sickle-cell disease and age-matched normal controls. – *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103: S 199.
  24. Chudwin DS, Wara DW, Matthay KK, Caulfield MH, Schiffman G, Mentzer WC et al. Increased serum opsonic activity and antibody concentration in patients with sickle cell disease after pneumo-coccal polysaccharide immunization. *Pediatrics*, 1983;102,51-54.
  25. Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood*, 1991;77,214-237.
  26. Hoover R, Rubin R, Wise G, Warren R. Adhesion of normal and sickle erythrocytes to endothelial monolayer cultures. *Blood*, 1979;54,872-876.
  27. Hebbel RP, Boogaerts MAB, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity. *N Engl J Med*, 1980;302,992-995.
  28. Arkin S, Naprstek B, Guarini L. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (CD 34) on hema-topoietic progenitors. *Blood*, 1991;77,948-953.
  29. Papayannopoulou T, Brice M. Integrin expression profiles during erythroid differentiation. *Blood*, 1992;79,1686-1694.
  30. Swerlick RA, Eckman JR, Kumar A. Alpha-4.Beta-1 integrin expression on sickle reticulocytes: vascular cell adhesion molecule-1 dependent binding to endothelium. *Blood*, 1993;82,1891-1899.
  31. Wick TM, Moake JL, Udden MM, McIntire LV. Unusually large von Willebrand factor multimers preferentially promote young sickle and nonsickle erythrocyte adhesion to endothelial cells. *Am J Hematol*, 1993;42,284-292.
  32. Sugihara K, Sugihara T, Mohandas N, Hebbel R. Thrombospondin mediates adherence of CD36+ sickle reticulocytes to endothelial cells. *Blood*, 1992;80,2634-2642.
  33. Setty BNY, Stuart MJ. Vascular cell adhesion molecule-1 is involved in mediating hypoxia-induced sickle red blood cell adherence to endothelium: potential role in sickle-cell disease. *Blood*, 1996: 88,2311-2320.
  34. Klug PP, Kaye N, Jensen WN. Endothelial cell and vascular damage in the sickle-cell disorders. *Blood Cells*, 1982;8,175-184.
  35. Hofstra TC, Kalra VK, Meisselman HL, Coates TD. Sickle erythrocytes adhere to polymorphonuclear neutrophils and activate the neutrophil respiratory burst. *Blood*, 1996;87,4440-4447.
  36. Mollapoue E, Porter JB, Kaczmarek R, Linch DC, Roberts PJ. Raised neutrophil phospholipase A2 activity and defective priming of NADPH oxidase and phospholipase A2 in sickle-cell disease. *Blood*, 1998;91,3423-3429.
  37. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med*, 1986;314:1593-1599.

## Endereço para correspondência

**Prof. Dr. Dirceu Solé**  
**Rua dos Otonis, 725**  
**Fax 0XX-11-570.1590**  
**04025-002 - São Paulo - SP**

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.  
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000