

Imaturidade imunológica fetal e neonatal: implicações na evolução clínica da infecção pelo HIV-1 em crianças

M.B. ORTIGÃO-DE-SAMPAIO, L.R.R. CASTELLO-BRANCO

Laboratório de Imunologia Clínica, Departamento de Imunologia, Instituto Oswaldo Cruz — FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO — Crianças infectadas pelo HIV-1, por via vertical, apresentam uma evolução clínica mais grave do que crianças infectadas por outras vias e adultos. A imaturidade fisiológica dos sistemas imunitários fetal e neonatal, no momento da infecção, parece ter papel crucial na progressão da infecção pelo HIV-1 em crianças. Neste artigo, fazemos

revisão da ontogenia do sistema imunológico humano, correlacionando-a com a imunopatogenia da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), em crianças infectadas por transmissão vertical, em suas diferentes fases.

UNITERMOS: HIV-1. Transmissão vertical. Imunidade humoral. Imunidade celular. AIDS.

INTRODUÇÃO

A síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) é a conseqüência da infecção por um vírus de RNA, da família dos retrovírus, denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹. Esse vírus tem tropismo específico para células que apresentam o antígeno de superfície CD4, cujos principais representantes são linfócitos T auxiliares e células do sistema macrofágico-monocitário². A ligação do HIV com a célula hospedeira ocorre por interação entre uma glicoproteína do envelope viral, a gp120, e a molécula CD4 das células hospedeiras, e propicia a internalização da partícula viral. Uma vez no interior da célula hospedeira, o vírus é descoberto e seu RNA é convertido em DNA, por meio da ação da enzima transcriptase reversa. O DNA viral será, então, incorporado ao DNA do hospedeiro, possibilitando o início da sua replicação^{3,4}.

Em adultos, a infecção aguda pelo HIV-1 é caracterizada pelo surgimento de uma síndrome mononucleósica. Neste período, que precede a soroconversão, o vírus pode ser detectado no líquido cefalorraquidiano (LCR), plasma e células mononucleares do sangue periférico (PBMC)⁴. Na fase de soroconversão, ocorre um rápido declínio da quantidade de vírus livres e intracelulares, sugerindo o surgimento de uma resposta imune capaz de limitar a replicação viral⁵. Após essa fase, os pacientes entram em um período assintomático que pode durar vários anos, caracterizado por baixa replicação viral e por declínio contínuo e gradual do número de linfócitos CD4+. Entretanto, apesar da aparente latência, estudos longitudinais demonstraram que a carga viral total aumenta lenta e inexoravelmente nesse período de esta-

bilidade clínica⁶. A progressão da doença caracteriza-se, então, por diminuição rápida do número de linfócitos CD4+, aumento de viremia plasmática e celular, e por surgimento de síndromes clínicas associadas à imunodeficiência.

À semelhança do que ocorre em adultos, crianças infectadas pelo HIV-1 apresentam alterações da função imune, predispondo-as a um maior risco de infecções secundárias. Entretanto, crianças infectadas *in utero* ou no período perinatal apresentam latência relativamente curta antes do surgimento da fase sintomática⁷. A viremia plasmática, nesses pacientes, é superior à daqueles infectados após os três meses de idade⁸. Clinicamente, as crianças infectadas por via vertical tendem a apresentar evolução mais rápida e severa do que aquelas infectadas por outras vias⁷. Esses dados sugerem que as variações no espectro clínico, neste grupo de crianças, refletem o grau de imaturidade do sistema imune no momento da infecção pelo HIV-1.

Este artigo revê a ontogenia do sistema imune humano e suas implicações na imunopatogenia da infecção vertical pelo HIV-1 em crianças.

RESPOSTA IMUNITÁRIA HUMORAL NORMAL EM CRIANÇAS

Os linfócitos pré-B são inicialmente detectadas no fígado fetal humano na oitava semana de gestação e na medula óssea a partir da 12^a. Após a 30^a semana, essas células são encontradas exclusivamente na medula⁹. Células B expressando IgM de superfície podem ser detectadas já na 10^a semana de gestação, e aquelas expressando outras imunoglobulinas são encontradas a partir da 15^a semana⁹.

Os linfócitos B, no início da gestação, expressam somente IgM. A coexpressão IgM/IgD surge em fases mais tardias da gravidez. Os linfócitos sem expressão de IgD podem determinar a tolerização a antígenos aos quais o feto é exposto *in utero*¹⁰.

Outra diferença básica entre os repertórios fetal e adulto de células B é a preponderância, nos primeiros, da expressão de CD5¹¹. Ao contrário das células B convencionais, as células B CD5+, também chamadas células B1, secretam anticorpos de diversidade limitada, dirigidos contra auto-antígenos, e são suscetíveis a tolerância a longo prazo. Tem sido sugerido que essas células estejam envolvidas na regulação e no desenvolvimento do sistema imune por meio de redes idiotípicas⁹.

O repertório para reconhecimento antigênico específico, que é regido pela região variável da Ig de superfície dos linfócitos B, é limitado nos fetos e neonatos. No início da gestação, o número de diferentes segmentos genéticos geradores de regiões variáveis e da potencial diversidade das Igs encontra-se reduzido. O repertório de células B aumenta na segunda metade da gestação. Essas diferenças funcionais e repertoriais podem acarretar em incapacidade do feto e neonato em produzir anticorpos específicos contra determinados antígenos⁹.

Existem alterações importantes nas concentrações séricas de imunoglobulinas (Igs) durante a vida intra-uterina e no período neonatal. O neonato a termo produz pequena quantidade de Igs, porém apresenta altas concentrações de IgG resultante do transporte ativo transplacentário¹² que se inicia por volta do 3º mês de gestação. Ao nascimento, os níveis de IgG são mais elevados que os maternos, mas caem rapidamente devido ao catabolismo das Igs de origem materna e atraso no início da síntese das próprias¹². Como conseqüência, durante os primeiros quatro meses de vida, as crianças apresentam uma hipogamaglobulinemia fisiológica que as predispõe a infecções bacterianas. Após esse período, os níveis elevam-se, atingem 60% dos adultos no 1º ano de vida e tornam-se comparáveis aos adultos por volta dos 7 anos de idade¹². A IgM não atravessa a placenta, mas é detectável no sangue do cordão devido à produção intra-uterina¹². Após uma semana do parto, a síntese de IgM acelera-se e esta torna-se a principal Ig do recém-nascido. Atinge 50% dos níveis adultos aos seis meses e 80% aos 12 meses de vida. IgA, IgD e IgE nem atravessam a barreira placentária, nem são sintetizados em quantidades significativas pelo neonato. Suas concentrações no sangue do cordão são muito baixas e aumentam lentamente durante o 1º ano, atingindo, então, 10% a 25% dos níveis adultos.

Implicações em crianças infectadas pelo HIV-1

Uma das características principais da infecção pelo HIV-1 em crianças é a disfunção imunitária humoral, representada por uma hipergamaglobulinemia policlonal¹³. Nos pacientes infectados por via perinatal, essa alteração costuma preceder a deficiência celular¹⁴. A deficiência humoral costuma ser mais importante em crianças do que em adultos devido à ausência de resposta secundária a antígenos comuns, particularmente bactérias¹³. Por esse motivo, crianças infectadas pelo HIV-1 apresentam somente resposta primária do tipo IgM para sua proteção. O *switch* de imunoglobulinas de IgM para IgG, responsável pelo desenvolvimento de resposta específica duradoura no decorrer de uma infecção aguda, é deficitário¹⁵.

Acredita-se que a disfunção humoral decorrente da infecção pelo HIV-1 esteja relacionada a uma interferência na maturação dos linfócitos B. Na ausência do auxílio dos linfócitos T CD4+, as células B tornam-se incapazes de secretar imunoglobulinas contra aloantígenos e antígenos solúveis¹⁶. Na criança normal, a maturação dos linfócitos B e a produção de imunoglobulinas ocorrem em resposta a linfocinas produzidas pelos linfócitos T CD4+ funcionalmente intactos. As linfocinas maternas, que cruzam a barreira placentária, parecem desempenhar papel crucial neste processo. Assim, a imunodeficiência materna pode interferir na maturação normal dos linfócitos B neonatais¹⁷.

Nas crianças infectadas pelo HIV-1, os processos anormais de diferenciação e proliferação dos linfócitos B podem resultar tanto em hipo quanto em hipergamaglobulinemia. Apesar desta última ser muito mais freqüente¹⁸, uma pequena percentagem de crianças pode evoluir com hipogamaglobulinemia¹⁹ e reverter esse quadro com o avançar da doença. Enquanto os níveis de IgG aumentam muito precocemente na evolução da infecção pelo HIV, a concentração sérica de IgA parece correlacionar diretamente com o grau de imunodeficiência²⁰. Acredita-se que a hipergamaglobulinemia seja provocada por uma ativação policlonal induzida por vírus brutos¹⁹ ou partículas do HIV-1 como a gp120²¹, e/ou pela coinfeção com vírus do grupo Herpes como o vírus de Epstein-Barr (EBV) ou o citomegalovírus (CMV)^{15,22}. Entretanto, em contraste com os efeitos estimulatórios, os vírus brutos, bem como glicoproteínas do envelope do HIV-1, também exercem influências supressoras sobre a diferenciação dos linfócitos B¹⁹. Assim, a expansão clonal dos precursores de células B em resposta a antígenos específicos poderia ser suprimida diretamente pelo HIV-1. Nas crianças infectadas congeni-

tamente, esse efeito acarretaria em incapacidade de desenvolver uma população de células B de memória específicas contra patógenos.

A disfunção humoral em crianças infectadas pelo HIV-1 pode ser demonstrada *in vitro* pela depressão da resposta linfoproliferativa a mitógenos T-dependentes, como o *pokeweed* (PWM), T-independentes, como o *Staphylococcus aureus* Cowan A ou a antígenos como a *Candida* ou o toxóide tetânico. Respostas anticórpicas primárias e secundárias deficientes também podem ser vistas *in vivo* contra antígenos T-dependentes, como o bacteriófago ϕ X174, e T-independentes, como o antígeno polissacarídico do pneumococo¹⁷. Esses dados sugerem que as alterações, tanto no compartimento humoral quanto no celular da resposta imune, sejam os responsáveis pelas anormalidades da resposta celular B observadas na infecção pediátrica pelo HIV-1.

RESPOSTA IMUNITÁRIA CELULAR NORMAL EM CRIANÇAS

As células T, derivadas de precursores hematopoéticos, começam a colonizar o timo fetal a partir da 8ª semana de gestação²³, onde têm início os processos de diferenciação, com a expressão de antígenos de superfície (receptores de células T ou TCR, CD4 e CD8)^{24,25}. Esses receptores conferem aos linfócitos a capacidade de reconhecimento antigênico específico^{26,27}. Nos estágios iniciais do desenvolvimento intratímico, os timócitos expressam tanto moléculas CD4 quanto CD8 em suas superfícies. Posteriormente, essas células sofrem uma seleção na qual aquelas que respondem fortemente a auto-antígenos são eliminadas (seleção negativa); já aquelas que respondem bem contra antígenos em associação ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) são mantidos (seleção positiva). Durante o processo de seleção positiva são mantidos os receptores TCR e CD3 em todos os linfócitos, CD4 naqueles que reconhecem antígenos ligados ao MHC de classe II, e CD8 naqueles que reconhecem antígenos ligados ao MHC de classe I²⁸. É mediante esse processo de seleção que se determina a diversidade do repertório de células T.

Por volta de 12 semanas, observam-se todos os estágios evolutivos de maturação dos timócitos, e, na 20ª semana, os subtipos celulares são representados em composição semelhante à observada no período neonatal²⁹. Linfócitos T maduros são facilmente identificados no sangue do cordão a partir da 20ª semana³⁰. Entretanto, a diversidade dos TCR nos fetos, principalmente nos dois primeiros trimestres de gestação, é menor em relação aos indivíduos maduros³¹. Isto acarreta uma limitação

quantitativa no repertório dos linfócitos T e na natureza dos antígenos que possam vir a ser por eles reconhecidos.

Os recém-nascidos a termo apresentam aumento na contagem de linfócitos CD4+, tanto em números absolutos quanto relativos, quando comparados aos adultos. A relação CD4/CD8 também é superior à dos adultos, chegando a 3:1 no período neonatal³². Entretanto, essas células são funcionalmente imaturas. Praticamente todos os linfócitos neonatais expressam a molécula CD38, um antígeno de superfície marcador de timócitos e inexistente em linfócitos maduros³³. Ao contrário dos linfócitos adultos, dos quais 50% a 60% expressam o marcador de células de memória CD45RO, a quase totalidade dos linfócitos neonatais expressa CD45RA, um marcador de células não-primadas³⁴. A resposta proliferativa ao estímulo com mitógenos e aloantígenos é semelhante à dos adultos a partir da 20ª semana de gestação⁹. Entretanto, a resposta a antígenos de memória é reduzida no período neonatal³⁵.

Nos neonatos, as funções regulatórias e citotóxicas dos linfócitos T também são deficitárias, quando comparadas com as dos adultos³⁵⁻³⁷. A cooperação entre linfócitos T CD4+ e linfócitos B para a síntese de imunoglobulinas encontra-se em cerca de 50% da produção dos adultos. Isto se deve, em parte, a uma diminuição na secreção de linfocinas, principalmente IL-4 e IFN- γ ^{28,36}. A redução na secreção destas duas citocinas parece estar relacionada com a menor quantidade de células de memória presentes nos neonatos, já que essa população celular produz, aproximadamente, dez vezes mais IFN- γ do que as células não-primadas, e é quase exclusivamente responsável pela secreção de IL-4. Outras citocinas, como IL-2, TNF- α ou linfotóxina, encontram-se em níveis comparáveis ou ligeiramente reduzidos em relação aos adultos³⁸.

Enquanto os linfócitos T CD8+ mediam a atividade citolítica, antígeno-específica, e restrita ao MHC, as células *natural killer* (NK) são responsáveis pela citotoxicidade inespecífica, não restrita ao MHC, e dirigida contra células infectadas ou células tumorais. Ambas participam do processo de citotoxicidade anticorpo-dependente mediada por células (ADCC). A atividade citolítica das células NK é incrementada pela ação de IFN- γ e IL-2³⁹. Essas encontram-se reduzidas numericamente e funcionalmente durante a vida fetal e ao nascimento⁴⁰. Sua atividade citotóxica corresponde a 15% a 60% daquela dos adultos, e sua capacidade de mediar ADCC é reduzida em aproximadamente 50%. A imaturidade do sistema NK neonatal normal ocorre na ligação com o antígeno, nos processos de lise, bem como no repovoamento que se encontram reduzidos⁴¹. A

regulação do sistema NK do neonato normal difere da do adulto por ser mais dependente de IL-2, e menos responsivo a IFN- γ ⁴¹. O número de células NK aumenta significativamente nos primeiros meses de vida⁴⁰, sugerindo que este seja um mecanismo de defesa importante antes do desenvolvimento completo da resposta imune específica.

Os polimorfonucleares neutrófilos (PMN) são as primeiras células a chegar a um sítio de infecção bacteriana e são as principais células envolvidas com a lise desses patógenos⁴². Em conjunto com os macrófagos, promovem a primeira linha de defesa do organismo, fagocitando partículas estranhas e liberando fatores quimiotáticos que atraem outras células do sistema imunitário. Entretanto, em neonatos a cinética da fagocitose é mais lenta do que a dos adultos⁴³. Esse é um dos motivos pelos quais os recém-nascidos são mais propensos a apresentar septicemias e outras infecções bacterianas graves do que crianças mais velhas.

Implicações em crianças infectadas pelo HIV-1

As principais alterações imunológicas observadas em adultos infectados pelo HIV-1 são a disfunção da imunidade celular com linfopenia T CD4+ absoluta, inversão da relação CD4/CD8 e diminuição da resposta proliferativa de células T a mitógenos e antígenos *in vitro*⁴⁴. É conhecida a relação causa/efeito entre os níveis de linfócitos T CD4+ circulantes e as infecções oportunistas, que são as principais responsáveis pela morbi-mortalidade em pacientes com AIDS.

Em crianças infectadas pelo HIV-1, a curva de mortalidade é bimodal⁴⁵. A maioria inicia as manifestações clínicas nos três primeiros anos de vida, com evolução até os 8 a 10 anos, porém um grupo de aproximadamente 20% morre dentro dos primeiros dois anos de vida, com sinais de imunodeficiência grave e/ou encefalopatia. Esse curto período de incubação sugere lesão do sistema imune fetal durante a gestação. Estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem que o timo seja um dos sítios primários de infecção pelo HIV. Foi demonstrado que timócitos imaturos podem ser infectados pelo vírus, tanto em cultura *in vitro*²¹ quanto em camundongos imunodeficientes⁴⁶. Vários autores descreveram lesões nos compartimentos linfóides e epiteliais de timos provenientes de pacientes HIV+ *post-mortem*⁴⁷⁻⁴⁹, principalmente no córtex, onde se localizam os timócitos imaturos. Um estudo feito em biópsias tímicas de crianças com AIDS, entre 6 e 36 meses de idade, confirmou esses resultados, demonstrando involução tímica precoce com depleção linfóide grave do córtex e medula e infiltrado linfomononuclear ou plasmocítico⁵⁰. Como foi visto acima, para que ocorra a seleção positiva de

linfócitos CD4+ é necessária a interação de timócitos em desenvolvimento, com células do estroma expressando antígenos do MHC II. Assim, alterações no epitélio tímico podem determinar maturação anormal dos linfócitos⁴⁹. A injúria tímica pode ter maior impacto em fetos e lactentes infectados pelo HIV-1 devido à sua importante função no povoamento do sistema imune em linfócitos T. Além disso, por ser um órgão rico em células imunitárias, o timo é um importante reservatório tecidual para o HIV-1, nesta fase da vida, quando se encontra em seu maior tamanho.

Nos estágios iniciais da infecção pelo HIV-1, os alvos preferenciais são as células CD4+ de memória^{21,51}. Como os neonatos apresentam menor proporção dessas células em relação aos adultos^{34,52}, isso poderia explicar a maior suscetibilidade dos lactentes infectados por via perinatal a infecções oportunistas, mesmo com contagens de linfócitos CD4+ periféricos superiores às verificadas pelos adultos nas mesmas condições⁵³. Além disso, alterações funcionais parecem ser tão importantes quanto a lise desses linfócitos na imunopatogenia da AIDS. A exposição de células T a proteínas virais pode resultar na inibição de proliferação a mitógenos e antígenos⁵⁴. A resposta proliferativa a antígenos solúveis é a primeira a se perder, seguida de resposta a aloantígenos e, por fim, mitógenos⁵⁵. Há diminuição da produção de interleucina 2 (IL-2) induzida por mitógenos e antígenos⁵⁶, bem como da expressão de moléculas de superfície, como CD3, CD4, CD8, receptor de IL-2, MHC de classes I e II.

Em adultos infectados pelo HIV-1, existe uma relação entre diminuição de células NK e suscetibilidade a infecções oportunistas⁵⁷. A dependência de IL-2 sobre as células NK é de particular importância no neonato infectado pelo HIV-1, pois o vírus bloqueia a regulação positiva de receptores de IL-2 e interfere na sua sinalização. Isso acarreta um grande prejuízo à função das células NK neonatais, cuja deficiência aumenta a suscetibilidade a infecções intracelulares e desenvolvimento de neoplasias.

A função dos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) pode ser alterada por micróbios, incluindo bactérias, fungos e vírus, aumentando a incidência de infecções bacterianas secundárias. É o caso da infecção pelos vírus influenza, o citomegalovírus (CMV) e o HIV-1⁴². Pacientes infectados pelo HIV-1, particularmente crianças, têm maior incidência de infecções bacterianas do que as crianças HIV negativas da mesma idade ou adultos HIV+. A disfunção dos PMN induzida pelo HIV-1 pode contribuir para esta manifestação⁵⁸. As principais alterações são em nível de quimiotaxia, fagocitose e atividade bactericida, tanto em adultos quanto em crianças infectadas pelo HIV-1⁵⁹⁻⁶¹. As disfunções dos PMN nos

pacientes com AIDS são agravadas pelo uso de medicamentos com efeitos neutropênicos, como a zidovudina (AZT)⁶², ou pela co-infecção com outros patógenos causadores de neutropenia, como o CMV⁴².

CONCLUSÃO

A infecção pelo HIV-1 causa alterações múltiplas, contínuas e severas nas defesas do hospedeiro. Essas observações têm sido constantemente descritas em adultos e crianças acometidos pela síndrome de imunodeficiência adquirida. Nesses pacientes, as deficiências na função imunológica estão relacionadas, direta ou indiretamente, à disfunção de células T CD4+, que, em condições normais, têm importante papel de gerenciador da resposta imune e de elo entre os sistemas humoral e celular. Os mecanismos pelos quais o HIV-1 interfere na resposta imunitária e no desenvolvimento da função imune normal, durante os períodos fetal e neonatal, causam implicações importantes nas diferentes formas de evolução clínica entre adultos e crianças. Apesar dos avanços científicos descritos neste trabalho, precisamos, ainda, de novos conhecimentos para traçar medidas preventivas e terapêuticas efetivas, direcionadas especialmente à infecção pelo HIV-1 em crianças.

SUMMARY

Immaturity of the fetal and neonatal immune systems: influences on the clinical evolution of HIV-1 infection in children

Children born to HIV-1 infected mothers present a more severe clinical evolution than adults or children infected by other routes. The physiologic immaturity of the fetal and neonatal immune systems at the time of the infection probably plays an essential role in the progression of HIV-1 infection in these children. This paper describes the development of the normal human immune system and its correlation with the immunopathogenicity of vertical acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). [Rev Ass Med Brasil 1997; 43(1): 29-34.]

KEY WORDS: HIV-1 infection. Vertical transmission. AIDS. Humoral immunity. Cellular immunity.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chiu IM, Yaniv A, Dahlberg JE. Nucleotide sequence evidence for the relationship of AIDS retrovirus to lentivirus. *Nature* 1985; 317: 366-8.
2. Klatzmann D, Barre-Sinoussi F, Nugeyre MT. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science* 1984; 225: 59-63.
3. Bushman FD, Fujiwara T, Craigie R. Retroviral DNA integration directed by HIV integration protein *in vitro*. *Science* 1990; 249: 1.555-8.
4. Goudsmit J, de Wolf P, Paul DA. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet* 1986; 2: 177-80.
5. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type-1 infection. *N Engl Med* 1991; 324: 961-4.
6. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS *et al*. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-6.
7. Ortigão MB. AIDS em crianças: considerações sobre a transmissão vertical. *Cad Saúde Públ* 1995; 11: 142-8.
8. Saag MS, Crain MJ, Decker WD *et al*. High-level viremia in adults and children infected with human immunodeficiency virus: relation to disease stage and CD4 + lymphocyte levels. *J Infect Dis* 1991; 164: 72-80.
9. Koup RA, Wilson CB. Clinical immunology of HIV-infected children. In Pizzo P, Wilfert C (eds): *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*, 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1994; 129-57.
10. Durandy A, Thuillier L, Forveille M, Fischer A. Phenotypic and functional characteristics of human newborns' B lymphocytes. *J Immunol* 1990; 144: 60-5.
11. Bofill M, Janossy G, Janossa M *et al*. Human B cell development. II. Subpopulations in the human fetus. *J Immunol* 1985; 134: 1.531-8.
12. Allansmith M, McClellan BH, Butterworth M, Maloney JR. The development of immunoglobulin levels in man. *J Pediatr* 1968; 72: 276-90.
13. Onorato IM, Markowitz LE, Oxtoby MJ. Childhood immunization, vaccine-preventable diseases and infection with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 588-95.
14. Bernstein LJ, Bye MR, Rubinstein A. Prognostic factors and life expectancy in children with acquired immunodeficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AJDC* 1989; 143: 775-8.
15. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239: 617-22.
16. Noel GJ. Host defense abnormalities associated with HIV infection. *Ped Clin North Am* 1991; 38: 37-43.
17. Calvelli TA, Rubinstein A. Pediatric HIV infection: a review. *Immunodef Rev* 1990; 2: 83-127.
18. Roilides E, Black C, Reimer C *et al*. Serum immunoglobulin G subclasses in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 134-9.
19. Pahwa R, Good RA, Pahwa S. Prematurity, hypogammaglobulinemia, and neuropathy with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3.826-30.
20. Quesnel A, Moja PH, Blanche S, Griscelli C, Genin C. Early impairment of gut mucosal immunity in HIV-1-infected children. *Clin Exper Immunol* 1994; 97: 380-5.
21. Schnittman SM, Lane HC, Greenhouse J *et al*. Preferential infection of CD4+ memory T cells by human immunodeficiency virus type 1: evidence for a role in the selective T-cell functional defects observed in infected individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990; 87: 6.058-62.
22. Epstein LG, DiCarlo FJ, Joshi VV *et al*. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics* 1988; 82: 355-63.

23. Haynes BJ, Martin ME, Kay HH, Kurtzberg A. Early events in human T cell ontogeny: phenotypic characterization and immunohistologic localization of T cell precursors in early human fetal tissues. *J Exp Med* 1988; 168: 1.061-80.
24. Lobach D, Haynes B. Ontogeny of the human thymus during fetal development. *J Clin Immunol* 1987; 7: 81-97.
25. Royer HD, Reinherz EL. T lymphocytes: ontogeny, function, and relevance to clinical disorders. *N Engl Med* 1987; 317: 1.136-42.
26. von Boehmer H. The developmental biology of T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1988; 6: 309-26.
27. Schwartz RH. Acquisition of immunologic self-tolerance. *Cell* 1989; 57: 1.073-81.
28. Wilson CB. The ontogeny of T lymphocyte maturation and function. *J Pediatr* 1991; 118: S4-S9.
29. Campana D, Janossy G, Coustan-Smith E. The expression of T cell receptor-associated proteins during T cell ontogeny in man. *J Immunol* 1989; 142: 57-66.
30. Rainaut M, Pagnez M, Hercend T, Daffos F, Forestier F. Characterization of mononuclear cell subpopulations in normal fetal peripheral blood. *Hum Immunol* 1987; 18: 331-7.
31. McVay LD, Carding SR, Bottomly K, Hayday AC. Regulated expression and structure of T cell receptor α/δ transcripts in human thymic ontogeny. *EMBO J* 1991; 10: 83-91.
32. Wilson M, Rosen FS, Schlossman SF, Reinherz EL. Ontogeny of human T and B lymphocytes during stressed and normal gestation: phenotypic analysis of umbilical cord lymphocytes from term and preterm infants. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 37: 1-12.
33. Wilson CB, Lewis DB, English BK. T cell development in the fetus and neonate. *Adv Exp Med Biol* 1991; 310: 17-29.
34. de Paoli P, Battistin S, Santini GF. Age-related changes in human lymphocyte subsets: progressive reduction of the CD4, CD45R (suppressor inducer) population. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48: 290-6.
35. Clement LT. Novel immunoregulatory functions of phenotypically distinct subpopulations of CD4⁺ cells in the human neonate. *J Immunol* 1990; 145: 102-8.
36. Splawski JB, Lipsky PE. Cytokine regulation of immunoglobulin secretion by neonatal lymphocytes. *J Clin Invest* 1991; 88: 967-77.
37. Toivanen P, Uksila J, Leino A et al. Development of mitogen responding T cells and natural killer cells in the human fetus. *Immun Rev* 1981; 57: 89.
38. English BK, Burchett SK, English JD et al. Production of lymphotoxin and tumor necrosis factor by human neonatal mononuclear cells. *Pediatr Res* 1988; 24: 717-22.
39. Sancho L, de la Hera A, Casas J et al. Two different maturational stages of natural killer lymphocytes in human newborn infants. *J Pediatr* 1991; 119: 446-54.
40. Cunningham-Rundles S, Chen C, Bussel JB et al. Human immune development: implications for congenital HIV infection. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 693: 20-34.
41. Yabuhara A, Kawai H, Komiya A. Development of natural killer cytotoxicity during childhood: marked increases in number of natural killer cells with adequate cytotoxic abilities during infancy to early childhood. *Pediatr Res* 1990; 28: 316-22.
42. Abramson JS, Wheeler JG. Virus-induced neutrophil dysfunction: role in the pathogenesis of bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 643-52.
43. Schuit KE, Powell DA. Phagocytic dysfunction in monocytes of normal newborn infants. *Pediatrics* 1980; 65: 501-4.
44. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993; 57: 183-289.
45. Blanche S, Tardieu M, Duliege A-M et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1.210-5.
46. Namikawa R, Kaneshima H, Lieberman M, Wessman I, McCune J. Infection of the SCID mouse by HIV-1. *Science* 1988; 242: 1.684-6.
47. Savino W, Dardenne M, Marche C et al. Thymic epithelium in AIDS. *Am J Pathol* 1986; 122: 302-7.
48. Joshi VV, Oleske JM. Pathologic appraisal of the thymus gland in acquired immunodeficiency syndrome in children. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 142-6.
49. Papiernik M, Brossard Y, Mulliez N et al. Thymic abnormalities in fetuses aborted from human immunodeficiency virus type 1 seropositive women. *Pediatrics* 1992; 89: 297-301.
50. Joshi VV, Oleske J, Saad S et al. Thymus biopsy in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 837-42.
51. Helbert MR, L'age-Stehr J, Mitchison NA. Antigen presentation, loss of immunological memory and AIDS. *Immunol Today* 1993; 14: 340-3.
52. Fletcher MA, Moseley JW, Hassett J et al. Effect of age in human immunodeficiency virus type 1-induced changes in lymphocyte subpopulations among patients with congenital clotting disorders. *Blood* 1992; 80: 831-40.
53. Kovacs A, Frederick T, Church J et al. CD4 T-lymphocyte counts and *Pneumocystis carinii* pneumonia in pediatric HIV infection. *JAMA* 1991; 265: 1.698-703.
54. Clerici M, Stocks NI, Zajac RA. Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic human immunodeficiency virus-seropositive patients. *J Clin Invest* 1989; 84: 1.892-9.
55. Roilides E, Clerici M, De Palma L et al. Helper T-cell responses in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1991; 120: 228-32.
56. Clerici M, Stocks NI, Zajac RA. Interleukin-2 production used to detect antigenic peptide recognition by T-helper lymphocytes from asymptomatic HIV-seropositive individuals. *Nature* 1989; 339: 383-5.
57. Chehemi JS, Bandyopadhyay K, Prakash B et al. *In vitro* infection of natural killer cells with different human immunodeficiency virus type 1 isolates. *J Virol* 1991; 65: 1.812.
58. Gabrilovich DI, Vassilev V, Nosikov VV et al. Clinical significance of HIV DNA in polymorphonuclear neutrophils from patients with HIV infection. *J AIDS* 1993; 6: 587-91.
59. Roilides E, Mertins S, Eddy J et al. Impairment of neutrophil chemotactic and bactericidal function in children infected with human immunodeficiency virus type 1 and partial reversal after *in vitro* exposure to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Pediatr* 1990; 117: 531-40.
60. Ellis M, Gupta S, Galant S et al. Impaired neutrophil function in patients with AIDS or AIDS-related complex: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 1988; 158: 1.268-76.
61. Murphy PM, Lane HC, Fauci AS, Gallin JL. Impairment of neutrophil bactericidal capacity in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988; 158: 627-30.
62. Pizzo PA, Wilfert CM. Antiretroviral treatment for children with HIV infection. In Pizzo PA, Wilfert CM (eds): *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994; 651-87.