



ARTIGO DE REVISÃO

Tratamento dos pacientes com deficiência imunológica: medicamentoso, terapia gênica e transplante[☆]

Gesmar Rodrigues Silva Segundo ^{a,*}, Antonio Condino Neto ^b

^a Universidade Federal de Uberlândia, Departamento de Pediatria, Uberlândia, MG, Brasil

^b Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Imunologia, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 26 de setembro de 2020; aceito em 5 de outubro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Doenças da imunodeficiência primária;
Terapia por imunoglobulina;
Antibioticoterapia;
Transplante de células-tronco hematopoiéticas;
Terapia genética

Resumo

Objetivos: Fornecer uma visão geral sobre o tratamento medicamentoso, transplante e terapia gênica dos pacientes com imunodeficiências primárias.

Fonte de dados: Revisão não sistemática da literatura em língua inglesa realizada no PubMed.

Síntese dos dados: O tratamento dos pacientes com imunodeficiências primárias visa o controle de sua doença, especialmente o tratamento e a prevenção de infecções por meio de antibioticoprofilaxia e/ou terapia de reposição de imunoglobulinas. Em diversas doenças é possível o uso de medicamentos específicos à via afetada com controle do quadro, em especial nos processos autoimune ou autoinflamatório associados aos erros inatos da imunidade. Em algumas doenças o tratamento pode ser curativo, com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Mais recentemente, a terapia gênica tem ganhado novos horizontes por meio de novas tecnologias.

Conclusões: A terapia de reposição de imunoglobulinas continua sendo a principal arma terapêutica contra as imunodeficiências primárias. A medicina de precisão com medicamentos específicos para vias imunológicas alteradas já é uma realidade para vários defeitos imunes. Os avanços no manejo do TCTH e a terapia gênica têm ampliado a capacidade de tratamentos curativos para os pacientes com imunodeficiências primárias.

© 2020 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP), recentemente denominadas de erros inatos da imunidade (EII), constituem um grupo crescente de mais de 400 doenças, em sua maioria de origem mono-

gênica, associadas a variações patogênicas de mais de 430 genes já descritos. Pacientes com EII apresentam um largo espectro de manifestações clínicas, desde indivíduos pouco sintomáticos diagnosticados tardiamente até aqueles com sintomas graves com risco de morte importante já nos primeiros meses de vida.¹

A maioria dos EII leva a alterações das vias imunológicas essenciais, resultando em suscetibilidade aumentada a patógenos comuns e oportunistas; entretanto, em outros casos essas

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.005>

[☆] Como citar este artigo: Segundo GR, Condino Neto A. Treatment of patients with immunodeficiency: Medication, gene therapy, and transplantation. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):17-23.

* Autor para correspondência.

E-mail: gesmar@famed.ufu.br (G.R.Segundo).

alterações do sistema imunológico levam a maior suscetibilidade a um único microrganismo ou um grupo restrito de patógenos.² Além das infecções, as IDP podem cursar com alterações da regulação do sistema imunológico, predispondo o paciente a doenças autoimunes, autoinflamatórias ou alergias graves, que podem se desenvolver como complicações no decorrer da vida, ou mesmo em um grupo de EII, serem as principais manifestações clínicas.^{3,4}

Assim, o cuidado e o tratamento dos pacientes com EII diferem de acordo com o resultado do defeito da via imunológica afetada e da gravidade de cada caso. Portanto, o diagnóstico preciso do paciente é fundamental para o tratamento adequado do mesmo, incluindo os cuidados gerais, farmacoterapias de amplo espectro ou específicas, como o uso de biológicos e, ainda, a adoção de terapias curativas, como o transplante de medula óssea e a terapia gênica.⁵ O objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral sobre o manejo de pacientes com EII.

Antibioticoterapia

As infecções são o modo de apresentação mais comum nos pacientes com EII e dependem do tipo de defeito imunológico presente. O tratamento de infecções em pacientes com EII é complexo, necessitando de uso por períodos prolongados e muitas vezes de largo espectro. Por ser mais suscetível a agentes não usuais, deve ser realizado um esforço maior para a identificação exata dos patógenos, inclusive com cultura dos tecidos afetados e técnicas moleculares de identificação do patógeno.⁶

O uso de antibioticoterapia profilática é bastante difundido no manejo de pacientes com IDP, com vistas à redução da frequência e da gravidade de infecções, principalmente sinopulmonares causadas por bactérias comuns; em algumas IDPs com suscetibilidades mais específicas, terapia profilática antiviral e/ou antifúngicas podem ser necessárias.⁷ A maioria dos médicos cuidadores de pacientes com EII relatou o uso de antimicrobianos profiláticos em pelo menos alguns de seus pacientes.⁸ Entretanto, existem poucas evidências cientificamente embasadas para o uso de profilaxia antibiótica em IDPs, exceto para doença granulomatosa crônica (DGC) e imunodeficiência combinada grave (SCID).⁹⁻¹¹ Recentemente, o uso de azitromicina profilática em pacientes com defeitos de anticorpos (imunodeficiência comum variável (CIVD) e agamaglobulinemia) em reposição de imunoglobulinas demonstrou redução no número de exacerbações anuais, uso de antibióticos para tratamento e risco de internação.¹²

Além desses quadros de IDP, a profilaxia antibiótica isolada é frequentemente oferecida a pacientes com hipogamaglobulinemia leve, deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) ou deficiência de subclasses de IgG, que não estejam recebendo imunoglobulina, apesar da falta de evidências que apoiem o uso de antibióticos nessa população. Nesses casos, os medicamentos são utilizados em certas épocas do ano (especialmente no inverno) ou continuamente, dependendo da análise individual de cada caso. É importante a monitorização cuidadosa dos efeitos adversos e das taxas de infecções desses pacientes.¹³

A [tabela 1](#) traz diversos esquemas de antibioticoprofilaxia atualmente em uso no tratamento de pacientes com EII, agrupados de um modo muito conveniente em uma revisão não sis-

temática, e então traduzido e adaptado para nosso contexto. Como não existe uma padronização ou consenso formal, os agentes e as doses mostrados na tabela são os mais comumente usados; entretanto, outros regimes são utilizados em diferentes centros e também podem ser apropriados.¹⁴

Terapia de reposição de imunoglobulinas

Cerca de 50% a 75% dos pacientes com EII requerem reposição de imunoglobulinas, porque a produção de anticorpos é ausente ou inadequada. Por outro lado, com os avanços no tratamento de linfomas, leucemias e outras formas de câncer, o número de casos de imunodeficiência secundária que afetam a produção de anticorpos é crescente e deve ser lembrado. No Brasil, atualmente dispomos de produtos para aplicação intravenosa (IV) ou subcutânea (SC). Abordaremos as principais indicações e o comparativo entre as formas IC e SC.

Com relação ao benefício terapêutico, as indicações de terapia de reposição de imunoglobulinas podem ser classificadas em:

- Benefício comprovado

Defeitos do sistema imunológico que afetam as células B
Hipogamaglobulinemia e produção ineficiente de anticorpos

- Benefício provável

Imunoglobulinas com níveis aparentemente normais, mas com defeito qualitativo na produção específica de anticorpos

- Sem benefício/contraindicada

Deficiência seletiva de IgA

Deficiência de IgG4

De maneira prática, pode ser seguida a recomendação da Sociedade Europeia de Imunodeficiência (ESID) para indicação de reposição de imunoglobulinas:¹⁵

- 1) IgG < 200 mg/dL: todos os pacientes
- 2) IgG 200-500 mg/dL: associada a infecções de repetição
- 3) IgG > 500 mg/dL: deficiência de anticorpos específica associada a infecções graves ou de repetição

As principais imunodeficiências que requerem reposição de imunoglobulinas são:

- Agamaglobulinemia:

Refere-se a um defeito na ontogenia dos linfócitos B, os quais se tornam ausentes e, portanto, não há a produção de anticorpos. Esse grupo de doenças pode ser detectado na triagem neonatal pelo teste KRECS e, posteriormente, confirmada pela imunofenotipagem completa de linfócitos

- Hipogamaglobulinemia

Nesse caso, ocorre redução da produção de anticorpos e queda na concentração sérica de imunoglobulinas.¹⁶ O exemplo clássico desse grupo de doenças é a imunodeficiência comum variável, que pode ser resultado de diversas alterações genéticas.

- Síndrome de hiper-IgM

Essas doenças são caracterizadas por níveis reduzidos de IgA e IgG e níveis normais ou elevados de IgM. O número de linfócitos B costuma ser normal, mas os pacientes apresentam quadro clínico de infecções de repetição semelhante aos casos de agamaglobulinemia ou imunodeficiência combinada.¹⁷

• Deficiência de anticorpos com níveis normais de imunoglobulinas

Deficiência de resposta a antígenos polissacarídeos associada a infecções graves com risco de sequelas.^{2,18}

Tabela 1 Exemplos de esquemas de antibioticoprofilaxia usados em pacientes com imunodeficiência

Intenção de prevenção	Regime preferencial	Regime alternativo
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sulfametoxazol-trimetoprima (SXT-TMP): . Lactentes > 4 semanas de idade e crianças: 5 mg/kg/dia divididos em duas doses 3x/semana (Baseado na TMP, máximo 160 mg/dia) . Adultos e adolescentes com função renal normal: baseado na TMP 80 mg/diário ou 160 mg diário ou 160 mg 3x/semana	Dapsone: . Lactentes e crianças: 2 mg/kg/dia diário 1x/dia (máximo: 100 mg/dia) . Adultos: 100 mg 1x/dia ou 50 mg 2x/dia Pentamidina: . Crianças < 5 anos: 9 mg/kg (máximo: 300 mg/dose) inalação por nebulização a cada quatro semanas . Crianças > 5 anos, adolescentes e adultos: 300 mg inalação por nebulização a cada quatro semanas
<i>Staphylococcus spp.</i> , Gram negativos spp.	SXT-TMP . Lactentes > 4 semanas de idade e crianças: 5 mg/kg/dia divididos em duas doses diário (Baseado na TMP, máximo 160 mg/dia) . Adultos e adolescentes: baseado na TMP 160 mg diário	Amoxicilina:* . Crianças: 10 a 20 mg/kg por dia em dose única ou divididas em 2x (máximo: 875 mg/dia) . Adolescentes e adultos: 875 mg Ciprofloxacino:## . Crianças: 10 mg/kg/dose 2x/dia (máximo: 500 mg) . Adultos: 500 mg Amoxicilina e clavulanato:* . Crianças: 20 mg/kg por dia em dose única ou dividido em 2x (máximo: 875 mg/dia baseado na amoxicilina) . Adolescentes e adultos: 875 mg (baseado na amoxicilina)
<i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>	Azitromicina . Crianças: 5 a 10 mg/kg/dose oral 3x/semana (máximo: 250 mg) . Adolescentes e adultos: 250 mg oral 3x/semana	
Micobacteriose atípica	Azitromicina . Crianças: 20 mg/kg/dose oral 1x/semana (dose máxima de 1.200 mg/semana; pode ser dado até 600 mg 2x/semana se causar náuseas em doses altas) . Adolescentes e adultos: 1.200 mg 1x/semana (ou 600 2x/semana se náuseas)	
<i>Aspergillus spp</i>	Itraconazol: . Crianças: 5 mg/kg/dia oral (máximo: 200 mg) . Adolescentes e adultos: 200 mg oral diário	Voriconazol: . ≤ 50 kg: 8 mg/kg/dose oral 2x/dia (máximo por dose: 350 mg) . > 50 kg: 4 mg/kg/dose oral 2x/dia (máximo por dose: 200 mg)
<i>Candida spp</i>	Fluconazol: . Crianças: 6 mg/kg oral diário (máximo: 400 mg) . Adolescentes e adultos: 400 mg oral diário	
HSV/VZV	Aciclovir: . Crianças < 40 kg: 600 mg/m/dose oral, 4x/dia . Crianças > 40 kg: 800 mg oral, 4x/dia . Adultos: 800 mg oral, 2x/dia	

Tabela 1 (continuação)

Intenção de prevenção	Regime preferencial	Regime alternativo
CMV	Valganciclovir: . Crianças 1 mês a 16 anos: dose oral (mg) = 7 × superfície de área corporal × clearance de creatinina . Adolescentes ≥ 17 anos e adultos com função renal normal: 900 mg oral 1x/dia	

CMV, citomegalovírus; HSV, herpes simplex vírus; spp., espécies; VZV, varicela zoster vírus.

* Sem preferência, varia de acordo com o perfil de sensibilidade local.

Considerar sempre os riscos de eventos adversos musculoesqueléticos em crianças.

^ Requer monitorização dos níveis da substância.

Adaptado de Bundy et al.¹⁴

Tabela 2 Exemplos de medicamentos usados no tratamento de pacientes com imunodeficiências primárias

Medicamento	Atuação	Uso em imunodeficiência
Abatacepte	CTLA4-IgG (age como o molécula CTLA4)	Haploinsuficiência de CTLA-4, deficiência de LRBA
Adalimumabe Etanercepte Infliximabe	Anti-TNF alfa	Vasculopatia associada a STING de início infantil, síndrome CANDLE, síndrome de POMP, síndrome PAPA, síndrome Blau
Anankira Canakimumabe Rilonacepte	Anti-IL-1	Febre periódica associada com criopirina, síndrome da hiper-IgD, deficiência do antagonista do receptor de IL-1
Baricitinibe Ruxolitinibe	Inibidores de JAK	STAT3-GOF, STAT1-GOF, síndrome CANDLE
Leniolisibe	Inibidor seletivo PI3K-delta	Síndrome de ativação PIK3-delta
Rituximabe	Anticorpo monoclonal anti-CD20	Citopenias autoimunes (comuns em IDCV e ALPS), GLILD (doença pulmonar intersticial granulocítica e linfocítica)
Sirolimus	Inibidor de mTOR	NLCR4-GOF, síndrome de POMP, haploinsuficiência de CTLA-4, deficiência de LRBA, síndrome de ativação PIK3-delta
Tocilizumabe	Anti-IL-6	STAT3-GOF

Adaptado de Bundy et al.¹⁴

Pacientes com síndrome de hiper-IgE geralmente apresentam concentrações normais de imunoglobulinas, mas alguns têm deficiência de produção de anticorpos após imunização.¹⁹ Na síndrome de Wiskott-Aldrich também há prejuízo na produção de anticorpo a antígenos proteicos e polissacarídeos, e a reposição de imunoglobulinas auxilia na redução dos quadros infecciosos até a realização do transplante.^{20,21} Nos casos de ataxia-telangiectasia, uma parcela significativa dos pacientes apresenta infecção de repetição e alteração da imunidade celular e humoral.²²

Não há indicação de reposição de imunoglobulinas em pacientes com deficiência seletiva de IgA, a não ser que exista associação com deficiência de subclasses de IgG ou defeito qualitativo na produção de anticorpos.²³ Deve-se lembrar também da reposição de imunoglobulinas em caso

de câncer, linfoma, leucemias e uso de medicamentos imunossupressores.²⁴

A infusão IV de imunoglobulinas é feita a cada 3-4 semanas na dose inicial de 400-600 mg/kg, de modo que o nível de IgG fique maior que 500 mg/dL em pacientes com agamaglobulinemia, havendo redução das infecções.^{25,26} Doses mais elevadas, por volta de 800 mg/kg, auxiliam no controle de problemas pulmonares e são recomendadas para pacientes com doença pulmonar crônica e/ou sinusite crônica.^{2,27-29} A infusão de imunoglobulinas por via SC pode ser feita em intervalos semanais, quinzenais ou mensais, dependendo da formulação. No Brasil, temos formulações a 10%, 20% ou 10% vinculada à infusão prévia de hialuronidase. O regime de doses é semelhante e segue o equivalente a 100-150 mg/kg por semana.²⁴

Tabela 3 Indicações para transplante de células tronco-hematopoéticas (TCTH) nas imunodeficiências primárias

Tipo de imunodeficiência primária	Indicações
SCID	Necessário para a sobrevivência em todos os pacientes
Leaky-SCID	Necessário para a sobrevivência livre de infecções graves em quase todos os pacientes
Imunodeficiências combinadas	Potencialmente indicado, dependendo da gravidade do fenótipo e da presença de doador adequado. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> . Defeitos dos canais de cálcio/magnésio . Deficiência de CD40 ligante . Deficiência de DOCK8 . Defeitos do MHC . Deficiência de PNP
Síndromes com imunodeficiências combinadas	Potencialmente indicadas baseado nas manifestações específicas dos pacientes e na sobrevida prevista. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> . Hipoplasia cartilagem-cabelo . Deficiência de NEMO . Síndrome de Wiskott-Aldrich
Defeitos predominante de anticorpos	Geralmente não indicados para pacientes que a reposição por infusões de IgG conferem proteção a infecções. Exceções podem compreender pacientes com imunodeficiência comum variável que manifestam sintomas graves, incluindo desregulação imune
Doenças de desregulação imune	Indicada para muitos pacientes onde a doença leva a risco de morte. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> . Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar . Doença linfoproliferativa ligada ao X . IPEX
Defeitos de fagócitos	Indicado para a maioria dos pacientes. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> . Doença granulomatosa crônica . Deficiência de adesão leucocitária . Neutropenia congênita grave
Defeitos da imunidade inata	Potencialmente indicada para algumas doenças apesar da experiência limitada. Exemplos: <ul style="list-style-type: none"> . Deficiência do receptor de interferon-gama 1 . Perda de função de STAT1
Doenças autoinflamatórias	Geralmente não indicado para pacientes nessa categoria, experiência muito limitada
Deficiências de complemento	Não indicado na maioria dos defeitos de complemento, pois a maioria dos fatores são produzidos no fígado. TCTH é uma opção potencial na deficiência de C1q

DOCK8, dedicator of cytokinesis 8; *IPEX*, imunodisregulação, poliendocrinopatias e enteropatia ligada ao X; *MHC*, major histocompatibility complex; *NEMO*, nuclear factor (NF)-kappa-B essential modifier; *SCID*, imunodeficiência combinada grave; *STAT1*, signal transducer and activator of transcription 1.

Adaptado de Bundy et al.¹⁴

O monitoramento dos níveis de IgG devem ser feito em intervalos de três meses até o máximo de seis meses na dependência dos quadros infecciosos. Após a sexta infusão, é alcançado um valor estável e a dose e o intervalo devem ser ajustados de modo a se obter o melhor resultado clínico.^{16,24}

A maioria dos efeitos adversos relacionados à infusão IV de imunoglobulinas está relacionada à velocidade de infusão. Pacientes que nunca receberam essa medicação ou aqueles que estão infectados apresentam maior risco de efeitos adversos. Esses efeitos estão em parte relacionados à formação de complexos antígeno-anticorpo e podem ser reduzidos se o paciente estiver afebril e tratando a infecção.^{16,24} Outro fator de risco é a troca frequente de marca de imunoglobulina, fato comum em nosso meio.³⁰ Os efeitos adversos durante a infusão mimetizam quadros infecciosos. Dentre os sintomas observam-se tremores, artralgias/mialgias, febre e cefaleia. A boa hidratação do paciente e a redução da velocidade de infusão são medidas eficazes na prevenção de eventos adversos. Com relação à infusão SC, uma fração dos casos apresen-

ta efeitos irritativos locais, que tendem a desaparecer ao longo do tempo.²⁴

Medicamentos

Na última década, o grande avanço no conhecimento da genética e do entendimento sobre a fisiopatologia das imunodeficiências primárias, de como alterações em determinadas moléculas geram alterações em vias importantes do sistema imunológico, abriu também uma janela de oportunidades para tratamentos de maior precisão para esses pacientes. Também nessa última década, esse maior entendimento do funcionamento do sistema imunológico tornou possível o maior entendimento das alterações de sua regulação e do impacto para os pacientes, que muitas vezes não se encaixavam como uma IDP clássica, nem tampouco como uma doença autoimune clássica. Atualmente, esses pacientes são incluídos em um grupo crescente de alterações conhecidas como desregulação imune e, assim, novas oportunidades de tratamento também têm sido encontradas para esses pacientes.¹

Desse modo, temos a cada dia novos medicamentos, em especial imunobiológicos de precisão sendo testados e aprovados para os pacientes com EII. E com o conhecimento imunológico, outras substâncias têm sido revisitadas e algumas aproveitadas para defeitos mais específicos do sistema imunológico, como diversos imunossuppressores nas desregulações imunológicas. Por se tratarem de um grande número de doenças e medicamentos extremamente específicos para uma ou outra IDP, optamos descrever apenas os de uso principal na [Tabela 2](#).

Transplante de células hematopoiéticas

A maioria das imunodeficiências primárias ocorre por defeitos genéticos intrínsecos às células hematopoiéticas e, portanto, a substituição dessas células alteradas por células-tronco hematopoiéticas de doadores saudáveis, mais conhecido como transplante de medula óssea, é uma abordagem terapêutica bastante racional.³¹ Os primeiros TCTH em pacientes com IDP ocorreram há mais de 50 anos em pacientes com SCID e síndrome de Wiskott-Aldrich.^{32,33} A abordagem em relação ao TCTH e o risco geral mudaram substancialmente nas últimas duas décadas, com mais fontes de doadores em potencial, maior direcionamento de regimes de quimioterapia preparativa e melhores cuidados de suporte.^{34,35}

A decisão sobre a indicação e o momento correto da indicação de um TCTH para um paciente com diagnóstico de uma IDP deve sempre considerar cuidadosamente os riscos de TCTH contra os riscos de evolução futura da doença, e devem ser individualizadas não apenas com base no IDP específico, mas também nas características de cada paciente.³¹ Em especial, os pacientes com SCID representam uma emergência médica, pois são altamente suscetíveis a infecções com risco de vida; nesses pacientes, o TCTH fornece um tratamento curativo.^{34,35} A [Tabela 3](#) dá uma visão geral das indicações de TCTH nos diferentes grupos de IDP.

Terapia gênica

A terapia gênica consiste na modificação genética de células-tronco hematopoiéticas autólogas do indivíduo com um vetor contendo o produto do gene corrigido, procedimento realizado em laboratório e, posteriormente, administrado ao paciente como um transplante autólogo de medula óssea. A grande vantagem desse procedimento é não haver a necessidade do encontro de doadores compatíveis, o que reduz o tempo de procura e a chance de reação enxerto *versus* hospedeiro. Entretanto, os ensaios iniciais com vetores retrovirais foram complicados com casos de leucemia e mielodisplasia usando vetores retrovirais.^{36,37} Atualmente, o uso de vetores lentivirais tem se demonstrado mais seguro, e ensaios com SCID por deficiência de ADA, SCID ligado ao X, WAS e DCG tem demonstrado boa reconstituição imunológica na fase I sem incidência de mielodisplasia/leucemia relatada.³⁸⁻⁴⁰

Conclusões

A ampliação do conhecimento genético e da fisiopatologia das IDP tem aumentado o arsenal terapêutico no tratamento desses pacientes. A terapia de reposição de imunoglobulinas continua

sendo a principal arma terapêutica, pois a maioria dos pacientes com EII apresenta alterações na quantidade ou qualidade dos anticorpos. A medicina de precisão já é uma realidade para muitos pacientes com EII em vias específicas, as quais podem ser tratadas com medicações-alvo daquelas vias. As melhorias no manejo do TCTH têm possibilitado o transplante de cada vez mais pacientes com IDP, oferecendo uma terapia curativa. Nos últimos anos, a terapia gênica tem apresentado êxito e se tornado uma esperança para o futuro dos pacientes com IDPs. Apesar de todo esse avanço, precisamos sempre lembrar que o diagnóstico é o primeiro passo para o tratamento e deve ser lembrado junto aos pediatras, que são os responsáveis pela suspeita inicial dos quadros de IDP.

Financiamento

GRSS: Programa CHILDREN da Fundação Jeffrey Modell; ACN: Programa CHILDREN da Fundação Jeffrey Modell, CNPQ, FAPESP.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40:24-64.
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1186-205.
3. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1089-100.
4. Giardino G, Gallo V, Prencipe R, Gaudino G, Romano R, De Cataldis M, et al. Unbalanced immune system: immunodeficiencies and autoimmunity. *Front Pediatr*. 2016;4:107.
5. Marciano BE, Holland SM. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol*. 2017;8:937.
6. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al.; Editorial board for working party on principles of care at IPOPI. Primary immune deficiencies - principles of care. *Front Immunol*. 2014 15;5:627.
7. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:525-30.
8. Yong PL, Boyle J, Ballou M, Boyle M, Berger M, Blessing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol*. 2010;135:255-63.
9. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Kozi-ol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2416-22.
10. Hoernes M, Seger R, Reichenbach J. Modern management of primary B-cell immunodeficiencies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:758-69.

11. Ballow M, Paris K, de la Morena M. Should antibiotic prophylaxis be routinely used in patients with antibody-mediated primary immunodeficiency? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:421-6.
12. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:584-93.
13. Herrod HG. Management of the patient with IgG subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy.* 1993;70:3-8.
14. Bundy V, Barbieri K, Keller M. Primary Immunodeficiency: overview of management. 2020 Uptodate. [Acessado em 26 set. 2020]. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/primary-immunodeficiency-overview-of-management>>.
15. Fasth A. European Society for Immune Deficiency. Budapest, Hungary, October; 2006.
16. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:525-53.
17. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:373-84.
18. Paris K, Sorensen RU. Assessment and clinical interpretation of polysaccharide antibody responses. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:462-4.
19. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:153-8.
20. Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo L, Etzioni A, Casanova JL; PAGID; ESID. An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Immunol.* 2003;109:272-7.
21. Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child.* 1996;75:436-9.
22. Nowak-Węgrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr.* 2004;144:505-11.
23. Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol.* 1987;7:8-15.
24. Goudouris ES, Rego Silva AM, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15:1-16.
25. Nelson RP Jr, Ballow M. 26. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:5720-43.
26. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet.* 1987;1:1075-7.
27. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol.* 2003;3:1325-33.
28. Gelfand EW, Reid B, Roifman CM. Intravenous immune serum globulin replacement in hypogammaglobulinemia. A comparison of high- versus low-dose therapy. *Monogr Allergy.* 1988;23:177-86.
29. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med.* 2001;135:165-74.
30. Berger M, Pinciari PJ; Flebogamma 5% Investigators. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Flebogamma 5% [immune globulin intravenous (human)] for replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2004;24:389-96.
31. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr.* 2019;7:295.
32. Bach F, Albertini R, Joo P, Anderson J, Bortin M. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet.* 1968;292:1364-6.
33. Gatti R, Meuwissen H, Allen H, Hong R, Good R. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968;292:1366-9.
34. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood.* 2017;130:2718-27.
35. Gennery AR, Slattey MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:602-10.
36. Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, Witzel M, Schwarzer A, Rothe M, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome-long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med.* 2014;6:227ra33.
37. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, Picard C, Wang GP, Berry CC, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2010;363:355-64.
38. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Cicalese MP, Baricordi C, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science.* 2013;341:1233151.
39. Mamcarz E, Zhou S, Lockey T, Abdelsamed H, Cross SJ, Kang G, et al. Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1. *N Engl J Med.* 2019;380:1525-34.
40. Shaw KL, Garabedian E, Mishra S, Barman P, Davila A, Carbonaro D, et al. Clinical efficacy of gene-modified stem cells in adenosine deaminase-deficient immunodeficiency. *J Clin Invest.* 2017;127:1689-99.