



ARTIGO DE REVISÃO

Imunodeficiências combinadas[☆]

Carolina Sanchez Aranda *, Rafaela Rola Guimarães ,
Mariana de Gouveia-Pereira Pimentel 

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 30 de setembro de 2020; aceito em 6 de outubro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Imunodeficiência primária;
Biologia molecular;
Transplante de células-tronco hematopoéticas;
Terapia gênica;
Vacinação;
Imunossupressão

Resumo

Objetivos: Os erros inatos da imunidade (EII), também conhecidos como imunodeficiências primárias, correspondem a um grupo heterogêneo de doenças congênitas que afetam primariamente componentes da resposta imunológica. As principais manifestações clínicas são: suscetibilidade aumentada a infecções, autoimunidade, inflamação, alergias e malignidades. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão da literatura sobre as imunodeficiências combinadas (CID) com enfoque no diagnóstico e tratamento e as peculiaridades do manejo clínico desses pacientes.

Fonte dos dados: Revisão crítica integrativa, que visou apresentar artigos relacionados às imunodeficiências primárias combinadas com consulta nas bases de dados Pubmed e Scielo, com avaliação de publicações dos últimos 20 anos que foram fundamentais para a construção do conhecimento desse grupo de doenças.

Síntese dos dados: Destacamos as principais características das CID, dividindo-as de acordo com seu mecanismo fisiopatológico como defeitos no desenvolvimento de células T, na sinalização de TCR, nas vias coestimulatórias, na sinalização de citocinas, na adesão, migração e organização de citoesqueleto, nas vias de apoptose, na replicação e reparação do DNA e nas vias metabólicas. Nas CID, as manifestações clínicas apresentam grande variabilidade, desde infecções bacterianas sinopulmonares e diarreia até infecções oportunistas por micobactérias e fungos. A triagem neonatal possibilita a suspeição dessas doenças antes das manifestações clínicas.

Conclusões: As CID ou EII combinados constituem um grupo complexo de doenças genéticas com comprometimento das células T. A triagem neonatal para essas doenças proporcionou melhora no prognóstico desses pacientes, principalmente nas imunodeficiências combinadas graves (SCIDs).

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

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.014>

* Como citar este artigo: Aranda CS, Guimarães RR, Gouveia-Pereira Pimentel M. Combined immunodeficiencies. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):39-48.

*Autor para correspondência.

E-mail: carolaaranda@yahoo.com.br (C.S. Aranda).

2255-5536/© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os erros inatos da imunidade (EII), também conhecidos como imunodeficiências primárias, correspondem a um grupo heterogêneo de doenças congênitas que afeta primariamente componentes da resposta imunológica. As principais manifestações clínicas são: suscetibilidade aumentada a infecções, autoimunidade, inflamação, alergias e malignidades.^{1,2}

No último relatório da International Union of Immunological Societies (IUIS), publicado em janeiro de 2020, estão descritos mais de 400 diferentes EII, com 430 defeitos genéticos identificados e classificados em 10 grupos:^{1,2}

- Imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral
- Imunodeficiências combinadas com características ou síndromes associadas
- Defeitos predominantemente de anticorpos
- Doenças de desregulação imune
- Defeitos quantitativos ou funcionais de fagócitos
- Defeitos da imunidade inata
- Desordens autoinflamatórias
- Deficiências do sistema complemento
- Insuficiência ou falha na medula óssea
- Fenocópias de EII

As imunodeficiências combinadas (CID) são caracterizadas por defeitos imunológicos que comprometem o desenvolvimento ou a função das células T.³ Vários distúrbios genéticos podem levar a essa condição; as imunodeficiências combinadas graves (SCIDs) distinguem-se do restante do grupo por serem causadas por variantes gênicas completas, totalmente penetrantes e com consequências funcionais desastrosas, levando a uma suscetibilidade maior a infecções potencialmente fatais.

Variantes genéticas hipomórficas levam a um conjunto de CID com quadros mais brandos, os “leaky SCID”.² Outro grupo de pacientes apresenta características sindrômicas associadas a CID, como consequência do comprometimento da função gene afetado em células não imunes, como nas síndrome de DiGeorge, CHARGE, Bloom, entre outras.⁴

Objetivo

Revisão na literatura sobre as CID com enfoque no diagnóstico e tratamento e as peculiaridades do manejo clínico desses pacientes em países em desenvolvimento.

Epidemiologia

Na última década, observou-se um aumento significativo do conhecimento sobre os EII, incluindo aspectos clínicos e moleculares e definição de fenótipos. Tradicionalmente tidos como “doenças raras” em decorrência da prevalência estimada de 1:10.000 a 1:50.000, com os avanços da ciência e descobertas de novas doenças é mais provável que a prevalência real seja de 1:10.000 a 1:5.000.¹

Mesmo com o evidente avanço na tecnologia para o diagnóstico dos EII, ainda há um atraso significativo no reconhecimento

Tabela 1 Registro de imunodeficiências combinadas da Sociedade Latino-americana de Imunodeficiências (LASID)

Imunodeficiências combinadas	n
Imunodeficiências combinadas graves (SCIDs)	
Deficiência de JAK3	1
Deficiência de γ c (SCID de cadeia γ comum, Deficiência de CD132)	36
Deficiência de IL7R	
Deficiência de CD3D	2
Deficiência de RAG1	9
Deficiência de RAG2	2
Deficiência de DCLRE1C (Artemis)	4
Deficiência de DNA ligase IV	3
Deficiência de adenosina deaminase (ADA)	19
T-B- SCID com defeito genético desconhecido	89
T-B + SCID com defeito de gene desconhecido	76
Síndrome de Omenn	18
TOTAL	264
Imunodeficiências combinadas com quadro mais brando que o SCID (Leaky SCID)	
Deficiência de MHC classe II grupo A	66
Deficiência de ICOS	1
Deficiência de CD8	7
Deficiência de ZAP-70/ZAP-70 com mutações hipomórficas e de ativação	5
Deficiência de MHC classe I - TAP2	1
Deficiência de MHC classe II	2
Deficiência de DOCK8	2
Deficiência de IKBKB	2
Deficiência de NIK1	1
Deficiência de moesina	1
TOTAL	88
Imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômica	
Síndrome de Wiskott-Aldrich	172
Ataxia-telangectasia	370
Síndrome de ruptura de Nijmegen	2
Síndrome de Bloom	10
Síndrome de DiGeorge/velocardiofacial	358
Síndrome de CHARGE	1
Hipoplasia cartilagem-cabelo	11
Displasia imuno-óssea de Schimke	1
Síndrome de Netherton	3
Deficiência de transcobalamina 2	1
Displasia ectodérmica anidrótica com deficiência imunológica (deficiência de NEMO/ IKBKG)	1
Displasia ectodérmica anidrótica com deficiência imunológica (Mutação do IKBA ganho de função)	3
Deficiência de STAT5b	1
TOTAL	934

Fonte: LASID.⁶

dessas doenças em países em desenvolvimento, especificamente na América Latina.⁵ O registro da Sociedade Latino-americana de Imunodeficiências (LASID) mostra um total de 1.286 casos de CID, incluindo as SCID, leaky SCID e as associadas a síndromes. Isso corresponde a 15% do total dos EII do registro (tabela 1).⁶

Imunodeficiências combinadas graves

As SCIDs são caracterizadas por defeitos profundos na função dos linfócitos T e B e contagem significativamente baixa de células T. Afetam aproximadamente 1:55.000 recém-nascidos, e menos de um terço tem história familiar. Não é clinicamente aparente ao nascimento; as complicações infecciosas costumam surgir durante o primeiro ano de vida. É potencialmente fatal até os 2 anos, caso a reconstituição imune não seja realizada.^{7,8}

As SCIDs são consideradas emergência pediátrica, e o diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso do tratamento. Com o advento da triagem neonatal para SCID houve melhora no prognóstico desses pacientes, pois a realização do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em crianças sem infecção resulta numa sobrevivência de dois anos em aproximadamente 95% dos casos.⁹

No entanto, na América Latina e em muitas partes do mundo onde a triagem neonatal para SCID ainda não está rotineiramente disponível, o diagnóstico é realizado na maioria das vezes com infecções e complicações graves, e o encaminhamento para tratamento definitivo em centro especializado é tardio.⁸

No Brasil, país de dimensões continentais, uma iniciativa pioneira, patrocinada pela Fundação Jeffrey Modell, investigou 60 casos de suspeita de SCID, de 2016 a 2018, procedentes de todas as regiões do país e diagnosticou 25 pacientes com mediana de idade de 5,5 meses no momento do diagnóstico.¹⁰

Classificação das CID ou EII combinados

Podemos classificar os EII combinados de acordo com o mecanismo molecular alterado.

Defeitos no desenvolvimento de células T

Os defeitos de desenvolvimento de células T podem decorrer de alterações do desenvolvimento tímico ou da recombinação do V(D)J. Alterações no desenvolvimento tímico levam a hipoplasia tímica, e o defeito da célula T pode variar de leve até um fenótipo de SCID nos casos mais graves (aplasia de timo).¹¹ Genes relacionados: haploinsuficiência do *TBX1* causada pela deleção do cromossomo 22q11.1 acarretando **síndrome de DiGeorge**; **síndrome CHARGE** autossômica dominante com mutação nos genes *SEMA3E* e *CHD7*; *FOXP1* levando a SCID autossômica recessiva.¹²

A recombinação genética de V(D)J produz genes que codificam as cadeias dos receptores de antígenos de células T (TCR) e B (BCR). Essa recombinação genética é importante para gerar diferentes especificidades de receptores que antecedem o contato aos diferentes antígenos e então um repertório diversificado de clones de linfócitos. Alterações nesses genes geram defeitos graves de linfócitos B e T, levando a um fenótipo de SCID T-/B-/*natural killer* (NK)+. A principal doença relacionada a esse defeito é a **síndrome de Omenn** (caracterizado por *rash*, eosinofilia, células T oligoclonais e autorreativas, CD3 variável, podendo ser > 1.500). Os principais genes: *RAG 1 e 2*; *Artemis* e *DNA-PKcs*; *DNA ligase IV* - os últimos com radiosensibilidade, e o último também com características síndromicas.¹³

Defeitos na sinalização de TCR

Algumas variantes genéticas podem alterar a sinalização proximal mediada pelo TCR. Essas doenças levam à alteração geral no compartimento de células T e apresentam diminuição de células T regulatórias (TRegs) e alteração de seleção tímica, com formação de células T autorreativas, ocasionando mudanças na ativação, função efetora e formação de memória de células T. Formas de SCID autossômica recessiva, com suscetibilidade a bactérias e vírus somada a autoimunidade, estão associadas a variantes que afetam as cadeias α , β , γ , δ do TCR - a variantes na cadeia δ são mais deletérias do que na cadeia γ .¹⁴

Outras doenças relacionadas a defeitos de sinalização de TCR: deficiência de CD8 α ; deficiência de CD45 (SCID com fenótipo de T-/B+/NK+); ZAP-70 (deficiência seletiva de CD8 com CD4 em número normal, mas com função alterada);¹⁵ doenças do influxo de cálcio: ORAI-1 e STIM 1; deficiência de EVER 1 e 2 (epidermodisplasia verruciforme causada pela infecção por HPV); variantes bialélicas com perda de função (LOF) no PRKCD (infecções recorrentes, *lúpus-like*, linfadenopatia crônica e esplenomegalia pela hiperativação e proliferação de células B); doenças de sinalização de fosfoinositídeos (proteínas importantes para a regulação da ativação e migração de células T): mutações com ganho de função (GOF) na linha germinativa monoalélica de PIK3CD/PIK3R1/PTEN levando à imunodeficiência, desregulação imunológica e suscetibilidade a câncer.¹⁶

Defeitos em vias coestimulatórias

Para ativação completa do linfócito T, funções efetoras, formação de memória e prevenção de anergia, são necessárias moléculas coestimulatórias, além do estímulo pelo TCR. Essas moléculas são receptores de superfície celular que reconhecem ligantes em células apresentadoras de antígenos (CAAs) ou células-alvo após a infecção.

As doenças relacionadas às vias coestimulatórias são: deficiência de CARMIL2/RLTPR (via CD28, induz ativação da CADR-11 mediada pelo NF- κ B) levando à diminuição de TReg, com aumento de população de CD4 e CD8 *naïve* e diminuição de populações de memória, infecções pulmonares e de pele, alergia e suscetibilidade ao EBV; insuficiência de CTLA-4 (expresso na TReg e célula T ativada, o CTLA4 contrarregula a sinalização dependente de CD28 e sua deficiência leva a infiltrados linfocíticos, autoimunidade e imunodeficiência, com grande variabilidade clínica); deficiência de ICOS (defeito seletivo na formação, migração e função de células T foliculares; linfócitos T não produzem IL-10 e IL-17 após estimulação, levando a defeito na produção de anticorpos e centros germinativos, com suscetibilidade a infecções, hepatoesplenomegalia e malignidades); mutação no CD40L (síndrome de hiper-IgM ligada ao X); mutação CD27/CD70 (doenças linfoproliferativas associadas ao EBV).¹⁷

Defeitos de sinalização de citocinas

A via de sinalização de citocinas compreende desde funções das próprias citocinas e receptores das citocinas até mediadores de sinais JAK e STAT (transdutor de sinal e ativador de transcrição).

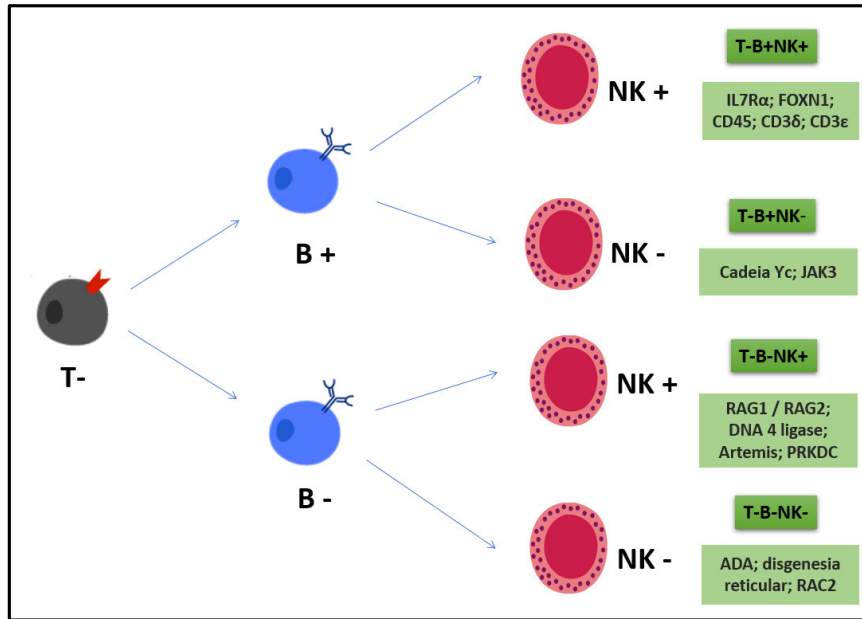


Figura 1 Classificação fenotípica do SCID de acordo com a presença ou a ausência de células T, B e NK.

Defeitos nessa via levam à imunodeficiência. Algumas doenças relacionadas à sinalização de citocinas: mutação da cadeia gama comum (SCID ligado ao X com fenótipo T-/B-/NK-); mutação na IL7R α (SCID autossômico recessivo T/B+/NK+); mutação na IL2RA(CD25) (IL2Ra combinada a IL2Rb e cadeia gama comum formam receptor de IL2 de alta afinidade, causando imunodeficiência autossômica recessiva associada à autoimunidade - esse defeito combina IPEX-like com doença específica de célula T); mutação na IL-21/IL-21R (infecção respiratória recorrente, hepatite, fibrose hepática, diarreia, septicemia, linfócito B com *switch* de classe diminuído e resposta de linfócito T a *cândida* prejudicada); mutação de JAK3 causando SCID autossômico recessivo (JAK1 faz uma díade com JAK3 para deflagrar sinalização via cadeia gama comum); STAT3 mutações dominantes negativas (síndrome de hiper-IgE autossômica dominante); STAT3 GOF (pneumonia intersticial, enteropatia autoimune, artrite, linfadenopatia, leucemia de linfócitos T).¹⁸

Defeitos na adesão, migração e organização de citoesqueleto

As células do sistema imunológico necessitam de extrema mobilidade e interação com vários tipos celulares para que possam migrar para os locais de infecção, receber sinais de ativação e exercer função efetora. Algumas das doenças relacionadas a essas funções são: DOCK2 (início precoce de infecções bacterianas e virais, NK normal com função ruim); DOCK8 (LOF; infecções sinopulmonares; infecções cutâneas bacterianas e virais; IgE alto com atopia severa e anafilaxia); WASP (proteína codificada pelo gene WAS - dependendo da mutação, causa síndrome de Wiskott-Aldrich, neutropenia congênita e plaquetopenia ligada ao X); CXCR4 (WHIM síndrome: neutropenia, verrugas por HPV, hipogamaglobulinemia, infecções recorrentes); deficiência de adesão leucocitária (LAD) I e III.

Defeitos nas vias de apoptose

Após resolução da infecção, a expansão clonal de linfócitos B e T deve ser revertida para homeostase. Os principais EII relacionados têm alteração nos complexos de sinalização de indução de apoptose: FAS/FASL/caspase8/caspase10/FADD levando a APLS (linfadenopatia não maligna, células duplo negativas (CD4-/CD8-/ $\alpha\beta$ +) e citopenias autoimunes).¹⁹ Outra doença que tem a patogênese relacionada ao FAS é a síndrome proliferativa ligada ao X, com mutação LOF no XIAP (infecções recorrentes, viremia pelo Epstein-Barr vírus, doença inflamatória intestinal e linfo-histiocitose hemofagocítica).

Defeitos na replicação e reparação do DNA

Os linfócitos B e T passam por períodos de rápida proliferação e replicação de DNA, com grande chance de danos; para o ciclo celular, é essencial a reparação desses danos no DNA. Mutações na ATM (LOF) levam à ataxia-telangiectasia (ataxia, telangiectasia, defeitos imunológicos, malignidade).²⁰

Defeito em vias metabólicas

Durante a ontogenia e ciclo de vida do linfócito T, as propriedades metabólicas do linfócito T são extremamente importantes. Defeitos nessa via causam disgenesia reticular (mutação em AK2 levando a SCID com defeito precoce na linhagem mieloide - ausência de granulócitos, linfopenia severa, hipoplasia de timo e linfonodos); deficiência de ADA (causa de SCID, mas a variedade clínica depende da quantidade de atividade residual de ADA);²¹ PNP (SCID autossômico recessivo, infecções bacterianas e virais, ausência ou tipo pequeno, doença autoimune).

Em se tratando de SCIDs, podemos classificar os fenótipos conforme a presença ou ausência de linfócitos B, T e células NK, de acordo com a [figura 1](#).

Manifestações clínicas

A principal manifestação clínica dos EII é a suscetibilidade a infecções. Pacientes com infecções recorrentes, não usuais ou difíceis de tratar devem ser investigados.²² Nas CID, as manifestações clínicas apresentam grande variabilidade, desde infecções bacterianas sinopulmonares e diarreia até infecções oportunistas por micobactérias e fungos e reação vacinal com sintomatologia local/regional até sistêmica (pela BCG), sendo mais graves nas SCIDs, normalmente fatais nos primeiros anos de vida se não tratadas.²³

Comparada com outros EII, as infecções se iniciam antes dos 6 meses de vida e normalmente estão associadas a baixo ganho pondero-estatural nas SCIDs. Manifestações autoimunes como citopenias podem ocorrer, e são raros os genótipos que apresentam anormalidades congênicas ao nascimento.

Diagnóstico bioquímico

Feita a suspeita diagnóstica de CID após avaliação clínica, exames laboratoriais iniciais devem ser solicitados (tabela 2 e fig. 2). O hemograma completo do paciente já dá pistas de alterações imunológicas. A avaliação da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos deve ser realizada de acordo com a idade do paciente.²⁴ Diagnóstico de HIV deve ser excluído em todos os pacientes.

A avaliação de parâmetros imunológicos específicos deve ser realizada com a dosagem de imunoglobulinas (IgA/IgG/IgM/IgE), resposta vacinal após 6 meses de vida (quando diminuem os anticorpos maternos transferidos via placentária) e dosagem por citometria de fluxo dos subtipos maiores de leucócitos (imunofenotipagem de CD3/CD4/CD8/CD19 e NK). Avaliações mais específicas de citometria de fluxo para avaliação de células *naïves* e de memória são importantes e também devem ser avaliadas de acordo com a idade do paciente;²⁴ a falta de linfócitos *naïves* é um grande preditor de SCID. A função de linfócitos pode ser medida pela linfoproliferação após estímulo com fito-hemaglutinina (PHA).²²

Diagnóstico molecular

A última modalidade de diagnóstico é a identificação de uma variante genética cujo produto está envolvido na imunidade. Após a adoção e evolução das tecnologias de genômica, como o *next generation sequencing* (NGS), o número de doenças e defeitos genéticos relacionados aos EII aumentou consideravelmente. O sequenciamento genético nas SCIDs é muito importante tanto para o diagnóstico definitivo quanto para o condicionamento pré-TCTH e aconselhamento familiar.²⁵

Variantes patogênicas de DNA, excluindo variação do número de cópias (duplicações ou deleções), podem ser identificadas pelo sequenciamento de um único gene ou pelo sequenciamento do exoma.²⁶ Variantes que levam à completa anulação da proteína codificada estão associadas com maior gravidade da imunodeficiência, e mutações hipomórficas que preservam alguma função da proteína resultam em *leaky* SCIDs.²⁷

Existem doenças monogênicas causadas por variantes presentes em regiões não codificantes (íntrons) que têm elementos regulatórios, como promotores ou genes não codificantes como microRNA que regulam outras proteínas relacionadas aos EII, não sendo avaliadas pelo exoma. A avaliação do genoma associada a transcriptoma, proteoma e epigenoma é possível e pode ser necessária - o uso do exoma combinado a sequenciamento de RNA tem trazido algumas respostas.²⁵

Triagem neonatal

A triagem neonatal com base na população possibilita a identificação precoce de bebês assintomáticos com uma variedade de doenças graves, para as quais existe tratamento eficaz e em que o diagnóstico e a intervenção precoces evitam sequelas graves.²⁸

Até recentemente, não era possível identificar bebês com EII antes do início da sintomatologia clínica e com complicações de infecção grave e prolongada. Avanços na biologia molecular e biotecnologia possibilitaram a identificação de bebês com formas graves de EII manifestada por linfopenia de células T e/ou B.²⁹

Os programas de triagem neonatal para EII, incluindo círculo de excisão do receptor de células T (TREC) e círculos de excisão de recombinação *kappa* (KREC), são abordagens de triagem que avaliam o amadurecimento do receptor de células T (TCR) e B (BCR) (fig. 3). Para essa sequência de eventos, esses círculos são ejetados à corrente sanguínea pelo rearranjo gênico primário ou também chamada de recombinação V(D)J.³⁰

A recombinação V(D)J ocorre nos órgãos linfoides primários (medula óssea para células B e timo para células T) e de maneira semialeatória rearranja os segmentos gênicos V (*variable*, variável), J (*joining*, junção) e, em alguns casos, D (*diversity*, diversidade). O processo resulta em novas sequências de aminoácidos nas regiões de ligação a antígeno de imunoglobulinas e TCRs que possibilitam o reconhecimento de antígenos de virtualmente todos os patógenos, incluindo bactérias, vírus e parasitas.³¹

Embora a identificação de bebês com SCIDs tenha sido o objetivo de programas de triagem neonatal baseados em TREC, tornou-se evidente que, além desse distúrbio, o ensaio também identificaria bebês com linfopenia de células decorrente de outras causas primárias e secundárias. Por exemplo, níveis baixos de TREC foram detectados em indivíduos com deleção do 22q, associação a síndrome CHARGE e trissomia 21. Além disso, bebês com outras formas de EII que não SCID podem ter TREC baixo - p.ex., na ataxia-telangiectasia e nas CID. Até agora, em estudos piloto prospectivos, muitos casos de CID sem causa molecular identificável foram detectados usando o TREC, e esses pacientes requerem caracterização clínica e acompanhamento de longo prazo.³⁰

Algumas limitações podem acontecer quando o defeito molecular se encontra a jusante do rearranjo do receptor de células T, não podendo assim ser detectado. Isso inclui a deficiência de ZAP-70, deficiência de MHC classe II e alguns casos de ADA. Defeitos da função das células T, apesar de um número de células T quantitativamente normal, também não serão detectados pelo TREC.²⁸

Profilaxias paras as CIDs

a) Terapia de reposição com imunoglobulinas

Tabela 2 Roteiro para avaliação e manejo dos pacientes com EII combinados**História clínica incluindo infecções, história familiar e consanguinidade**

Exame físico minucioso: visceromegalias, rash ou eritrodermia, anormalidades congênitas como microcefalia
 Exames séricos: hemograma completo, dosagem de imunoglobulinas, imunofenotipagem de linfócitos T, B e NK, TREC/KREC
 Avaliação de células de memória em imunofenotipagem; linfoproliferação com PHA
 Avaliação de citopenias autoimunes, função hepática
 PCR para CMV, herpes vírus, EBV e HIV; sorologia materna pode ser realizada
 Se a mãe amamenta: PCR para CMV para a mãe - se negativo, incentivar amamentação; se positivo, suspender
 Avaliação vacinal até o momento e contraindicar vacinas vivas
 Contactuantes: não vacinar com pólio oral; evitar contato se doentes
 Iniciar profilaxias: sulfá, fluconazol e aciclovir. Se recebeu BCG, iniciar isoniazida
 Iniciar reposição de imunoglobulina humana, manter IgG > 800 mg/dL
 Suporte nutricional
 Administrar palivizumabe durante época de VSR
 Coleta de HLA para avaliação de TMO
 Se características de DiGeorge ou cardiopatia, realizar CGH-array para cromossomo 22q11
 Avaliar NGS/ painel genético/ exoma de acordo com fenótipo SCID
 Se linfopenia não SCID, avaliar diagnósticos diferenciais: dosagem de alfafetoproteína (> 7 meses de vida)

NGS, next generation sequencing; PHA, fito-hemaglutinina; SCID, imunodeficiência combinada grave.

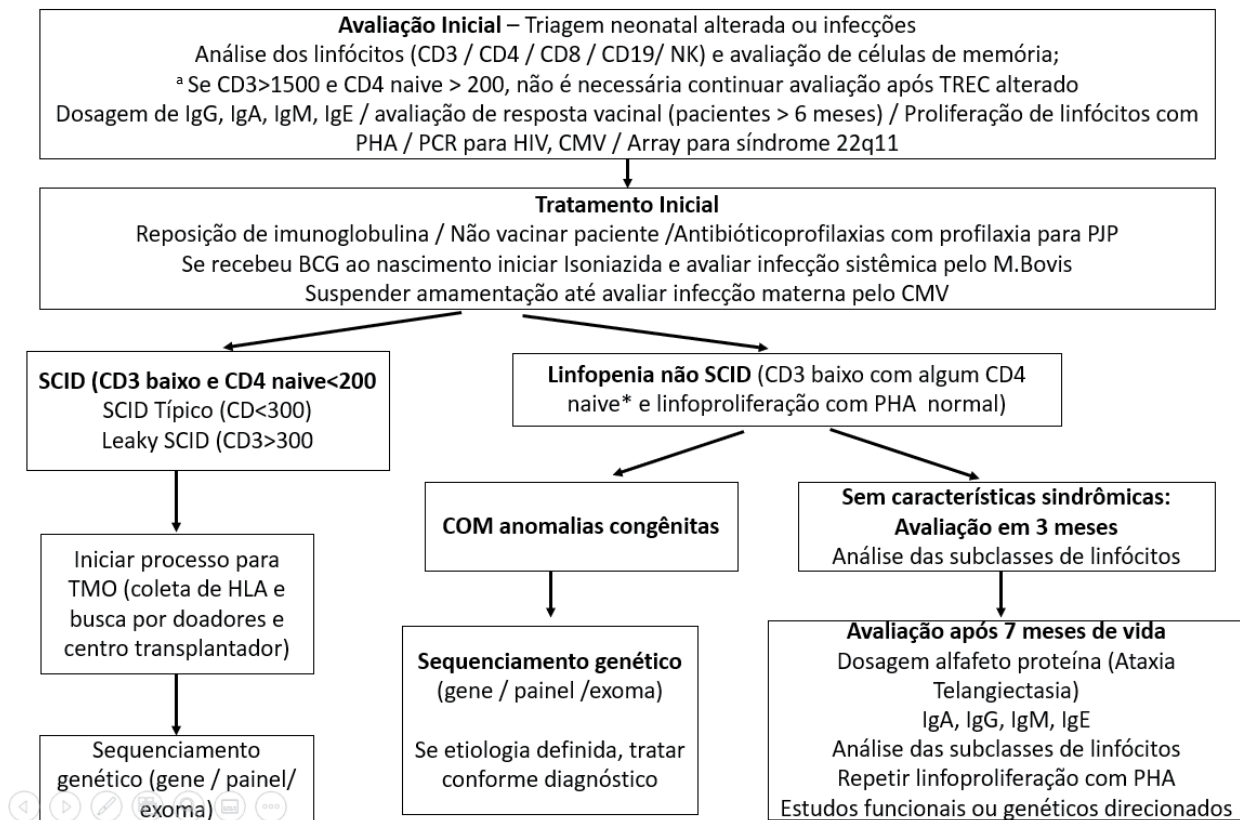


Figura 2 Avaliação e manejo dos pacientes com linfopenia. Se linfopenia não SCID, é necessário seguimento do paciente para avaliação do grau e persistência do dano imunológico, e se é possível determinar causa.

ª CD4 naive variável, podendo ser < 200.

A terapia de reposição com imunoglobulinas é o tratamento mais importante dos EII que cursam com defeitos na produção de anticorpos. Destacam-se os defeitos predominantemente de anticorpos, defeitos combinados de células T e B e síndromes associadas a imunodeficiências, de acordo com a última classificação publicada no início de 2020.²

A dose habitual para reposição é de 400 a 600 mg/kg/mês para a apresentação intravenosa (IV) ou 100 a 150 mg/kg/semana para a apresentação subcutânea (SC). Doses mais elevadas, chamadas imunomodulatórias (1 a 2 g/kg de peso), são utilizadas em manifestações autoimunes.³²

Os efeitos adversos mais frequentes são cefaleia, mal-estar geral, náuseas, tremor, febre, dor torácica e alterações da coa-

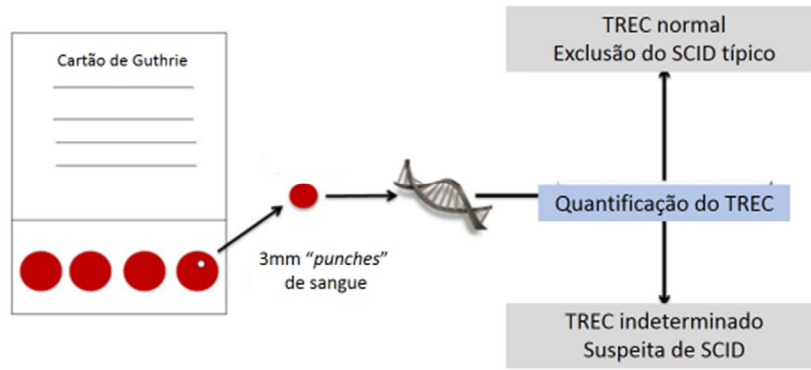


Figura 3 Esquema simplificado de coleta e detecção do TREC. Adaptado de Somech e Etzioni.²⁸

gulação, particularmente com a administração intravenosa, e diretamente relacionados com a dose e a velocidade de administração. Na apresentação SC, os efeitos adversos sistêmicos são bem menos frequentes. Mais comumente, o uso SC está associado a uma irritação local, que diminui com a continuidade do tratamento.³³

b) Antimicrobianos profiláticos

A suscetibilidade a infecções é uma característica importante das CIDs e é determinante na evolução clínica dos pacientes. Por esse motivo, as profilaxias antimicrobianas são frequentemente usadas na prevenção das infecções e de suas complicações.^{34,35} A escolha dos profiláticos deve levar em consideração o tipo de agente infeccioso a que o paciente está suscetível com base nas alterações laboratoriais, na história clínica, nos agentes infecciosos isolados em infecções prévias ou que colonizam o paciente, bem como informações obtidas da literatura.

Pacientes com CID, em especial as SCID, apresentam suscetibilidade a todos os tipos de infecções e de agentes infecciosos. Dada a gravidade e sua alta mortalidade nos primeiros anos de vida, uma parcela desses pacientes deve receber tratamentos definitivos, com TCTH e transplante de timo nos pacientes com síndromes de DiGeorge completas.

No entanto, enquanto aguardam tratamento definitivo, esses pacientes devem receber profilaxia antimicrobiana com reposição regular de imunoglobulina, palivizumabe na estação de vírus sincicial respiratório e antibióticos profiláticos para *P. jirovecii*, vírus da família herpes e *Candida*.³⁵ Os antimicrobianos usados e sua posologia estão apresentados no [tabela 3](#). Pacientes que tenham recebido BCG e não apresentem reações adversas devem receber ainda profilaxia com isoniazida e tratamento antituberculose caso haja complicações da BCG ([tabelas 2 e 3](#)).³⁶

Vacinas para pacientes com CID

A vacinação é uma eficiente ferramenta na prevenção de infecções e representa um grande avanço na saúde pública. No entanto, pacientes com EII, a depender do tipo e gravidade do comprometimento imunológico, podem apresentar resposta ausente ou reduzida à vacinação.⁸ Além disso, alguns pacientes com EII podem estar suscetíveis à ocorrência de complicações infecciosas quando submetidos a vacinas com agentes vivos atenuados, como já comentado na vacinação com BCG ([tabela 4](#)).³⁷ Com

isso, as decisões a indicar ou contraindicar vacinas a um paciente com EII devem levar em conta a condição imunológica determinada pela doença de base, eventualmente agravada por complicações ou pelo uso de medicamentos. Como recomendação geral para decisões relacionadas à vacinação de pacientes imunocomprometidos, devemos sempre avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios, considerar que as vacinas inativadas são geralmente seguras e as que contenham agentes vivos atenuados são, de modo geral, contraindicadas.³⁸

Transplante de células-tronco hematopoiéticas

O TCTH é atualmente o tratamento curativo de escolha para pacientes com formas graves e letais de EII.

O objetivo do TCTH é substituir o sistema imunológico deficiente dos pacientes por um sistema imunológico eficaz de um doador saudável. O sucesso do TCTH está diretamente ligado à disponibilidade de um doador (grau de compatibilidade entre doador e receptor no sistema HLA - antígeno leucocitário humano), das características e particularidades de cada doença a ser tratada e da condição clínica do paciente no momento do transplante.

O doador para o transplante é procurado pela compatibilidade no sistema HLA, e pode ser encontrado dentro da família (aparentado) ou no banco de doadores voluntários (não aparentado). As fontes de células utilizadas compreendem as células-tronco de medula óssea, de sangue periférico ou de cordão umbilical. O regime de condicionamento é utilizado para imunossupressão do paciente, prevenindo a rejeição do transplante; normalmente é utilizada quimioterapia e/ou radioterapia.³⁹ Existem diferentes tipos de condicionamento, escolhidos de acordo com as características clínicas e imunológicas dos pacientes. Alguns novos estudos consideram também as variantes genéticas para decidir o condicionamento. De maneira sucinta, pode-se dividir em RIC (*reduced intensity conditioning*) um condicionamento mais leve, e em MAC (*myeloablative conditioning*), mais severo.⁴⁰

A infusão das células-tronco do doador é feita por um cateter venoso central. A recuperação dos leucócitos das células do doador (> 500 células/mm³) é chamada de “pega” do enxerto, e ocorre aproximadamente de duas a quatro semanas após a infusão. As principais complicações associadas ao transplante incluem: toxicidade diretamente ligada à quimioterapia utilizada (doença veno-oclusiva do fígado, mucosite, cistite

Tabela 3 Antimicrobianos profiláticos sugeridos para pacientes com imunodeficiência combinada grave enquanto aguardam terapia definitiva

Profilaxia	Medicamento	Início	Comentários
Pneumocistose	TMF-SMX (5 mg/kg/dia)	1 mês	Função hepática
Herpes e varicela zoster	Aciclovir 20 mg/kg/dose 3 vezes ao dia	Ao diagnóstico	Função renal
VSR	Pavilizumabe	1 mês	Sazonalidade
Infecções gerais	Imunoglobulina humana	1 mês	Valor sérico de IgG
Infecções fúngicas	Fluconazol 6 mg/kg/dia	1 mês	Função hepática

Fonte: Adaptada de Aguilar et al.³³

Tabela 4 Recomendações para vacinação de pacientes com imunodeficiências combinadas^a

Categoria de EII	EII	Vacinas contraindicadas	Eficácia
Linfócitos T (celular e humoral)	Defeitos completos (SCID, síndrome de DiGeorge completo)	Todas contendo agentes vivos atenuados	Todas as vacinas serão ineficazes Vacina pneumocócica e Hib recomendadas
	SCID pós-TCTH	Vacinas contendo agentes vivos a depender do status da reconstituição imunológica	Eficácia das vacinas depende do grau de imunossupressão
	Defeitos parciais (alguns pacientes com DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia)	BCG, Salmonella typhi, vacina atenuada da gripe, SCR, varicela, herpes zoster, VOP, febre amarela, varíola, rotavírus	Eficácia das vacinas depende do grau de imunossupressão. Vacina pneumocócica, meningocócica e Hib são recomendadas

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; DGC, doença granulomatosa crônica; Hib, Haemophilus influenzae; SCID, imunodeficiência combinada grave; SCR, sarampo-caxumba-rubéola; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas.

^a Para pacientes menores de 6 anos, valores de imunocompetência propostos pelo CDC para HIV podem ser usados: < 1 ano, linfócitos T CD4+ > 1.500/mm³; 1-5 anos, linfócitos T CD4+ > 1.000/mm³; > 6 anos, linfócitos T CD4+ > 500/mm³.

Fonte: Adaptada de Immune Deficiency Foundation.³⁷

hemorrágica); às infecções (bacterianas, virais ou fúngicas) e à doença do enxerto-contrahospedeiro (provocada pela reatividade das células T citotóxicas do doador contra as células do receptor - afetando principalmente a pele, o trato gastrointestinal e o fígado). Complicações em longo prazo incluem: doença do enxerto-contrahospedeiro crônica, problemas endocrinológicos e infertilidade.³⁹

Terapia gênica

A terapia gênica pode ser compreendida como a capacidade de melhoramento genético por meio da correção de genes alterados ou modificações sítio-específicas, que tenham como alvo o tratamento terapêutico.

Didaticamente, três técnicas estão disponíveis para a cura dos EII: adição/inserção gênica, edição gênica e silenciamento gênico (mais utilizado em EII com ganho de função). A primeira é mais utilizada e consiste na tecnologia do DNA recombinante, na qual o gene de interesse ou saudável é inserido em um vetor, que pode ser plasmidial, nanoestruturado ou viral - esse último é o mais utilizado, por sua eficiência em invadir células e nelas introduzir seu material genético.⁴¹

Embora vários protocolos sejam bem-sucedidos, o processo de terapia gênica permanece complexo e muitas técnicas necessitam aperfeiçoamento. Há ainda a importante questão do tipo celular alvo da terapia gênica que, atualmente, é subdivi-

dido em dois grandes grupos: terapia gênica de linhagem germinativa (espermatozoide e óvulo) e terapia gênica de células somáticas (genes terapêuticos são transferidos para células somáticas de algum paciente).⁴¹

Na década de 1980, foi identificada no genoma da bactéria *Escherichia coli* uma região com padrão incomum, na qual uma sequência altamente variável era intercalada por uma sequência repetida sem função conhecida. Em 2005, foi postulado que as sequências variáveis eram de origem extracromossomal, atuando como uma memória imunológica contra fagos e plasmídeos, dando início ao então desconhecido sistema *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR) e *Cas* (*Associated Proteins*), que fulgura desde 2012 como uma das principais ferramentas biotecnológicas de edição genômica.⁴¹

Oriundo do sistema imune-adaptativo de procariontes, esse mecanismo reconhece o material genético invasor, cliva-o em pequenos fragmentos e o integra ao seu próprio DNA. Em uma segunda infecção pelo mesmo agente, ocorrem: transcrição do *locus* CRISPR, processamento do RNA e criação de pequenos fragmentos de RNA (crRNAs), que formam complexos com as proteínas Cas, e esses reconhecem os ácidos nucleicos estranhos e finalmente o destroem. Com base nesse mecanismo natural, foi desenvolvida a técnica CRISPR, que viabiliza a edição de sequências de DNA alvo-específico do genoma de qualquer organismo pela ação exclusiva de apenas três moléculas: a nuclease (Cas9), responsável pela clivagem do DNA

dupla fita; um RNA guia, que guia o complexo até o alvo; e o DNA alvo.^{41,42}

A terapia gênica agora está sendo testada como opção terapêutica para um número crescente de doenças, com base principalmente no bem-sucedido tratamento de pacientes com EII nas últimas duas décadas, incluindo SCIDs e síndrome de Wiskott-Aldrich. O campo evoluiu do uso de vetores gamarretrovirais para plataformas lentivirais mais sofisticadas, que oferecem um perfil de biossegurança aprimorado, além de maior eficiência na transferência de genes de células-tronco hematopoiéticas.⁴²

Conclusões

As CID ou EII combinados constituem um grupo complexo de doença genéticas com comprometimento das células T. A triagem neonatal para essas doenças propiciou uma melhora no prognóstico desses pacientes, principalmente nas SCIDs. Países em desenvolvimento ainda não dispõem de maneira rotineira esses exames para toda a população, resultando em atraso no diagnóstico.

Cuidados relacionados com a reposição de imunoglobulina humana e o uso de antimicrobianos profiláticos contribuem na redução de infecções e suas complicações. Grandes avanços relacionados ao transplante de células-tronco hematopoiéticas e da terapia gênica possibilitarão o tratamento definitivo de muitos pacientes com EII, em especial para as CID.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- 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. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2020;40:65.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40:66-81.
- Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, Sharifi L, Dizaji MZ, Mohammadi J, et al. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol.* 2016;310:14-26.
- Al-Herz W, Al-Mousa H. Combined immunodeficiency: the Middle East experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:658-60.
- Villavicencio MF, Pedroza LA. Diagnosis of primary immunodeficiency diseases in the developing world: the need for education and networking with the developed world. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:835-42.
- Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID). [Site]. [Acessado em 20 out. 2020]. Disponível em: <<https://lasid.org/>>.
- Madhakar M, Aluri J, Gupta S. Guidelines for Screening, Early Diagnosis and Management of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in India. *Indian J Pediatr.* 2016;83:455-62.
- Bustamante Ogando JC, Partida Gaytán A, Aldave Becerra JC, Álvarez Cardona A, Bezrodnik L, Borzutzky A, et al. Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:897-905.
- Taki M, Miah T, Secord E. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:913-23.
- Mazzucchelli J, Aranda CS, Gouveia-Pereira M, Barreiros LA, Costa Carvalho BT, Condino-Neto A, et al. The panorama in diagnoses of severe combined immunodeficiency begins to change in Brazil. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1029.
- Giardino G, Borzacchiello C, De Luca M, Romano R, Prencipe R, Cirillo E, et al. T-Cell Immunodeficiencies With Congenital Alterations of Thymic Development: Genes Implicated and Differential Immunological and Clinical Features. *Front Immunol.* 2020;11:1837.
- Rota IA, Dhalla F. FOXP1 deficient nude severe combined immunodeficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:6.
- Fayez EA, Qazvini FF, Mahmoudi SM, Khoei S, Vesaltalab M, Teimourian S. Diagnosis of radiosensitive severe combined immunodeficiency disease (RS-SCID) by Comet Assay, management of bone marrow transplantation. *Immunobiology.* 2020;225:151961.
- Dadi HK, Simon AJ, Roifman CM. Effect of CD3delta deficiency on maturation of alpha/beta and gamma/delta T-cell lineages in severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2003;349:1821-8.
- Sharifinejad N, Jamee M, Zaki-Dizaji M, Lo B, Shaghghi M, Mohammadi H, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in 49 Patients With ZAP-70 Deficiency: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2020;11:831.
- Nunes-Santos CJ, Uzel G, Rosenzweig SD. PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1676-87.
- Abolhassani H, Edwards ES, Ikinogullari A, Jing H, Borte S, Buggert M, et al. Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. *J Exp Med.* 2017;214:91-106.
- Olbrich P, Freeman AF. STAT1 and STAT3 mutations: important lessons for clinical immunologists. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:1029-1041.
- Bartels AK, Banks TA, Bay JL. Pearls and pitfalls: Autoimmune lymphoproliferative syndrome and autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38:317-21.
- Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:277-88.
- Bradford KL, Moretti FA, Carbonaro-Sarracino DA, Gaspar HB, Kohn DB. Adenosine Deaminase (ADA)-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (SCID): Molecular Pathogenesis and Clinical Manifestations. *J Clin Immunol.* 2017;37:626-37.
- Hawley TS, Hawley RG. *Flow Cytometry Protocols. (Methods in Molecular Biology Series).* 4.ed. New York: Humana Press; 2018.
- Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, et al. Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1356:90-106.
- Moraes-Pinto MI, Ono E, Santos-Valente EC, Almeida LC, Andrade PR, Dinelli MI, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109:989-98.
- Farmer JR, Mahajan VS. Molecular Diagnosis of Inherited Immune Disorders. *Clin Lab Med.* 2019;39:685-97.
- Comrie WA, Lenardo MJ. Molecular Classification of Primary Immunodeficiencies of T Lymphocytes. *Adv Immunol.* 2018;138:99-193.
- Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15061.

28. Rajabi F. Updates in Newborn Screening. *Pediatr Ann.* 2018;47:e187-e190.
29. Somech R, Etzioni A. A call to include severe combined immunodeficiency in newborn screening program. *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5:e0001.
30. King J, Ludvigsson JF, Hammarström L. the past, the present and the future. *Int J Neonatal Screen.* 2017;3:19.
31. van Zelm MC, van der Burg M, Langerak AW, van Dongen JJ. PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol.* 2011;2:12.
32. Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42:245-60.
33. 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 (São Paulo).* 2017;15:1-16.
34. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1462-70.
35. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30:249-58.
36. Barkai G, Somech R, Stauber T, Barzali A, Greenberger S. Bacille Calmette-Guerin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Infect Dis (Lond).* 2019;51:585-92.
37. Immune Deficiency Foundation. IDF Physician Advisory Committee (PAC). [Acessado em 20 out. 2020]. Disponível em: <<https://primaryimmune.org/idf-physician-advisory-committee>>.
38. Shetty AK, Winter MA. Immunization of children receiving immunosuppressive therapy for cancer or hematopoietic stem cell transplantation. *Ochsner J.* 2012;12:228-43.
39. Notarangelo LD, Forino C, Mazzolari E. Stem cell transplantation in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:443-8.
40. 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.
41. Gonçalves GAR, Paiva RMA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (São Paulo).* 2017;15:369-75.
42. Booth C, Romano R, Roncarolo MG, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Hum Mol Genet.* 2019;28:R15-R23.