



## ARTIGO DE REVISÃO

# Erros inatos da imunidade associados a fenótipos característicos<sup>☆,☆☆</sup>

Maine Luellah Demaret Bardou , Marina Teixeira Henriques ,  
Anete Sevciovic Grumach  \*

Centro Universitário Saúde ABC, Faculdade de Medicina, Serviço de Referência em Doenças Raras, Imunologia Clínica, Santo André, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 9 de outubro de 2020; aceito em 26 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Imunodeficiências;  
Deficiência de reparo  
do DNA;  
Defeito tímico;  
NEMO;  
PNP;  
Wiskott-Aldrich

### Resumo

**Objetivos:** Descrever as principais imunodeficiências com características sindrômicas segundo a nova classificação dos erros inatos da imunidade.

**Fonte de dados:** A pesquisa de dados foi centrada na plataforma PubMed, em trabalhos de revisão, metanálises, revisões sistemáticas, relatos de caso e estudo randomizado dos últimos 10 anos que possibilitaram caracterizar os diversos defeitos imunológicos incluídos neste grupo.

**Síntese dos dados:** As imunodeficiências com características sindrômicas incluem 65 defeitos imunológicos de nove subgrupos. A diversidade de manifestações clínicas é observada dentro de cada doença descrita, podendo apresentar-se precocemente ou mais tardiamente e com gravidade variável. Foram abordadas trombocitopenias congênitas, síndromes com defeito de reparo de DNA, displasias imuno-ósseas, defeitos tímicos, síndrome de hiper-IgE, displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência e deficiência de purino nucleosídeo fosforilase.

**Conclusões:** Os defeitos imunológicos podem apresentar-se com características muito diversas; porém, a ocorrência de processos infecciosos, distúrbios autoimunes e evolução para malignidade podem sugerir a pesquisa de diagnóstico. Tratando-se de doenças com mutações gênicas, a história familiar é de suma importância.

© 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/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.015>

\* Como citar este artigo: Bardou ML, Henriques MT, Grumach AS. Innate immunity errors associated with characteristic phenotypes. J Pediatr (Rio J.). 2021;97(S1):75-83.

\*\* Trabalho realizado no Centro Universitário Saúde ABC, Faculdade de Medicina, Serviço de Referência em Doenças Raras, Santo André, São Paulo, SP, Brasil.

\*Autor para correspondência.

E-mail: [asgrumach@gmail.com](mailto:asgrumach@gmail.com) (A.S. Grumach).

### Introdução

O reconhecimento de novos defeitos imunológicos que se traduzem por desregulação imune ou autoinflamação e, mais recentemente, por falhas da medula óssea, fez com que a denominação dos defeitos imunológicos fosse modificada para erros

2255-5536/© 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/>).

**Tabela 1** Imunodeficiências combinadas associadas a síndromes

Síndromes	Exemplos
Trombocitopenia congênita	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Outros defeitos de reparo de DNA	Ataxia telangiectasia
Displasia imuno-óssea	Hipoplasia cartilagem-cabelo
Defeitos tímicos	Síndromes de Di George/ velocardiofacial/deleção de Cr.22q11.2
Síndrome de hiper-IgE	
Defeitos do metabolismo da vitamina B12 e folato	
Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência	NEMO
Outras	Deficiência de purinonucleosídeos fosforilase Defeito em canais de cálcio

inatos da imunidade. Desde a última classificação, foram incluídas 65 novas condições, perfazendo 430 fenótipos. Assim, essas doenças classificam-se em 10 grupos, e o grupo das imunodeficiências combinadas associadas a síndromes congrega doenças com distúrbios imunológicos dos mais diversos - incluem nove tabelas e 63 genes<sup>1</sup> (tabela 1).

No registro europeu de imunodeficiências (ESID) e no latino-americano (LASID) verificou-se que 15,6% e 13,5% das imunodeficiências primárias (denominação utilizada na publicação), respectivamente, correspondiam ao grupo de defeitos imunológicos associados a síndromes ou também incluídos com o título de “bem definidos”<sup>2</sup> (LASID, 2020, dados não publicados). Em frequência, portanto, seguem as imunodeficiências predominantemente de anticorpos.

Com a finalidade de resumir as principais características clínico-imunológicas, foi realizada uma busca de revisões do tema que possibilitassem a apresentação dos conhecimentos mais recentemente adquiridos. Em decorrência da diversidade de fenótipos das doenças incluídas, a abordagem será feita em separado.

## Trombocitopenia congênita

A síndrome de Wiskott-Aldrich (OMIM 301000) tem incidência aproximada de um a quatro casos por 1.000.000 de nascidos vivos do sexo masculino. O gene afetado localiza-se no braço curto do cromossomo X (Xp11.22-p11.23),<sup>1</sup> expresso apenas em células hematopoiéticas. As mulheres portadoras são normalmente assintomáticas.<sup>3</sup> Esse gene codifica a proteína WASp<sup>4</sup>, que coordena a organização dos filamentos de actina em resposta a eventos de sinalização celular no citoesqueleto. Assim, demonstrou-se que defeitos na função de WASp prejudicam os processos em células de linhagem mieloide e linfóide, incluindo adesão e migração celular, fagocitose, estrutura da sinapse imunológica, autofagia e inflamação. A patogênese do defeito plaquetário permanece parcialmente compreendida. Suspeita-se que seja uma hipótese a disfunção megacariocítica, levando à formação de plaquetas pequenas e defeituosas, associada ao aumento da destruição das mesmas no baço.<sup>5,6</sup>

A ausência completa da proteína leva a um defeito pronunciado na função de múltiplas linhagens de células hematopoiéticas, resultando em trombocitopenia com pequenas plaquetas e linfopenia progressiva com funções linfóide e mieloide anormais, o que é classificado como a forma “clássica” da doença.<sup>1,6</sup> Os espectros mais brandos da doença são a trombocitopenia ligada ao X (XLT) e a neutropenia ligada ao X.<sup>3</sup>

Em sua forma clássica, a síndrome de Wiskott-Aldrich apresenta-se no primeiro ano de vida com uma tríade de infecções recorrentes, eczema e microtrombocitopenia, cursando com petéquias, hematomas, sangramento espontâneo ou prolongado. Ocasionalmente, uma trombocitopenia leve a moderada pode manifestar-se em fase mais avançada da infância, mimetizando o quadro clínico de púrpura trombocitopenia idiopática (PTI), porém sem resposta aos esteroides orais.<sup>4</sup> As infecções sinopulmonares são as complicações infecciosas mais comuns antes do diagnóstico, incluindo otite média e pneumonia. Infecções graves podem ocorrer, como sepse e meningite. Esses pacientes têm suscetibilidade aumentada a infecções oportunistas por organismos como *Pneumocystis jirovecii*. Podem desenvolver formas graves e disseminadas de infecções virais, principalmente pelos vírus herpes simplex I ou II e varicela vírus humano, além de infecções fúngicas por leveduras invasivas.<sup>1</sup>

Essa síndrome também cursa com manifestações autoimunes, e pode manifestar anemia hemolítica autoimune, neutropenia autoimune, vasculite autoimune, nefropatia por IgA, artrite e doença inflamatória intestinal. Descreve-se, também, o desenvolvimento de doenças malignas, principalmente linfomas.<sup>3</sup>

A trombocitopenia ligada ao X (XLT), espectro mais leve da síndrome, apresenta fenótipo de sangramento semelhante, mas sem outras características clínicas significativas.<sup>4</sup>

Para o diagnóstico da síndrome de Wiskott-Aldrich, a quantificação citoplasmática da proteína WASp por citometria de fluxo é um teste eficiente e rápido.<sup>5</sup> A análise genética é o padrão ouro para confirmação diagnóstica e desempenha papel importante nas decisões de manejo e na triagem familiar.<sup>4</sup> Os níveis de IgG, IgA e IgM podem ser baixos ou altos como resultado da imunidade mediada por anticorpos alterada. Os níveis de IgE são normalmente elevados. A resposta vacinal aos antígenos proteicos é, em geral, conservada; entretanto, as respostas a antígenos polissacarídeos e as iso-hemaglutininas são insatisfatórias.<sup>4,6</sup>

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento de escolha para a forma clássica da síndrome e, com melhores resultados, nos primeiros dois anos de vida.<sup>1,4</sup> A sobrevida de crianças submetidas ao TCTH precocemente é, entretanto, excelente, com taxas de sobrevida acima de 97%. A terapia gênica também é uma opção restrita a pacientes sem um doador de medula óssea totalmente compatível.<sup>3</sup>

## Síndromes relacionadas a defeitos no reparo do DNA

### Ataxia-telangiectasia (AT)

A ataxia-telangiectasia (AT) (OMIM 607585), assim como a síndrome de ruptura de Nijmegen (NBS) (OMIM 602667) e a síndrome de Bloom (SB) (OMIM 604610), é transmitida por herança autossômica recessiva com alta taxa de consanguinidade pa-

rental.<sup>7</sup> Apresenta prevalência estimada de 1:40.000 a 1:100.000 no mundo,<sup>7</sup> e é causada por mutações na codificação do gene mutado de ataxia-telangiectasia (ATM). O principal papel do ATM nuclear é a coordenação de vias de sinalização celular em resposta a quebras de fita dupla de DNA, no estresse oxidativo e no ponto de verificação do ciclo celular. A maioria das mutações na ATM leva a uma proteína truncada, enquanto algumas variantes no local de “splicing” causam fenótipos mais leves. A ATM também tem papel importante nas células hematopoiéticas e nos neurônios. Além disso, ajusta as funções de organelas como mitocôndrias e peroxissomos, além de regular a angiogênese e o metabolismo da glicose.<sup>8</sup>

Os pacientes com AT apresentam ataxia cerebelar progressiva, telangiectasia oculocutânea, imunodeficiência variável, radiosensibilidade, predisposição à malignidade e aumento de doenças metabólicas. Essa doença congênita tem heterogeneidade fenotípica, estabelece-se progressivamente e a gravidade dos sintomas varia em diferentes pacientes com base na gravidade de mutações e evolução da doença.<sup>9</sup> Uma apraxia oculomotora frequentemente precede o desenvolvimento de telangiectasias, que se estabelecem entre 3 e 5 anos de idade.<sup>7</sup> O retardo mental não é uma característica da AT, embora alguns pacientes mais velhos tenham grave perda de memória de curto prazo.<sup>10</sup> Devido a várias manifestações neurológicas, os pacientes, com frequência, são inicialmente referidos à neurologia. Outras anormalidades, como falha de crescimento, baixo desenvolvimento puberal, diabetes resistente à insulina, atrofia gonadal, doença pulmonar, anormalidade cutânea e doença cardiovascular também foram relatadas em pacientes com AT.<sup>10</sup> Pacientes com AT e suas células cultivadas são incomumente sensíveis ao raio-X; portanto, o uso de exames de imagem nesses pacientes deve ser cauteloso em razão do risco de malignidade.<sup>7</sup> Diante dos achados mencionados associados a um elevado nível de alfa-fetoproteína sérica e deficiências imunológicas, sugerem o diagnóstico de AT. Somado a isso, mutações patogênicas no gene (ATM) comprovam o diagnóstico clínico.<sup>8</sup>

Os defeitos imunológicos descritos são: níveis séricos de IgG2 e IgA diminuídos ou ausentes em 80% e 60% dos pacientes, respectivamente; níveis de IgE diminuídos; níveis de IgM diminuídos ou normais; linfopenia periférica mesmo em fase inicial da doença e hipoplasia do timo. Alguns pacientes com AT podem ser identificados na triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave (SCID) com níveis muito baixos de círculos de excisão do receptor das células T (TREC).<sup>7</sup>

Fenótipos leves foram definidos como aqueles com início tardio, sem ataxia na apresentação ou quando a ataxia não é a característica dominante, ou com progressão mais lenta, vida prolongada em comparação com a maioria dos pacientes com AT e níveis diminuídos de instabilidade cromossômica e radiosensibilidade celular.<sup>7</sup>

Infelizmente, nenhuma terapia curativa está disponível para AT. Dada a complexidade e gravidade do distúrbio, os pacientes devem receber tratamento sintomático ideal no contexto de uma equipe multidisciplinar dedicada e experiente. O prognóstico é ruim, e o tempo de sobrevivência, no momento, é de aproximadamente 25 anos. As causas mais comuns de óbito nesses pacientes são as doenças pulmonares crônicas e malignidade como as leucemias. Em geral, os linfomas em pacientes com AT tendem a ser de origem nas células B, enquanto as leucemias tendem a ser de células T.<sup>9</sup>

## Síndrome de rotura de Nijmegen (NBS)

A síndrome de rotura de Nijmegen (NBS) (OMIM 602667) foi descrita em muitos pacientes com origem geográfica restrita (eslavos e, em particular, descendência polonesa ou tcheca) e que carregam uma mutação fundadora comum, 657del5 no éxon 6 de NBN (anteriormente NBS1).<sup>11</sup> É caracterizada por uma aparência facial dismórfica, que se torna acentuada com o avanço da idade. Exibem uma fronte proeminente e mandíbula recuada. O retardo de crescimento intrauterino geralmente está presente, e os pacientes apresentam microcefalia acentuada ao nascimento. Outras características incluem baixa estatura, anormalidades esqueléticas congênitas (clinodactilia, sindactilia), renais e retardo mental leve não progressivo.

A insuficiência ovariana prematura é relatada em mulheres. As infecções sinopulmonares são comuns, assim como doenças malignas, particularmente linfomas de linhagem de linfócitos B, e manifestações autoimunes, que incluem granuloma pulmonar e doença pulmonar linfocítica intersticial. A deficiência imunológica celular e humoral é amplamente relatada, com intensidade de expressão clínica variável. A ocorrência de hipogamaglobulinemia associa-se com infecções crônicas recorrentes do trato respiratório. Esse espectro clínico pode levar ao desenvolvimento de bronquiectasias que necessitam de reposição de imunoglobulina. As infecções oportunistas são raras e geralmente não há correlação entre o grau de deficiência celular e a gravidade das infecções. Alguns pacientes com NBS podem também ser identificados na triagem neonatal para SCID com níveis muito baixos de TRECs.<sup>8</sup>

A malignidade continua sendo o risco mais significativo para pacientes com NBS, com a maioria dos tumores originando-se do sistema linfo-reticular. A média de idade de aparecimento de malignidade é por volta dos 10 anos. O papel e o momento do TCTH preventivo ainda não estão totalmente estabelecidos.

## Síndrome de Bloom (SB)

A síndrome de Bloom (SB) (OMIM 604610) tem prevalência estimada de 2 em 1.000.000, com aproximadamente 300 relatados no mundo.<sup>11</sup> Caracteriza-se por crescimento anormal pré e pós-natal, dificuldades de alimentação na infância, sensibilidade à luz solar, deficiência imunológica, risco aumentado de diabetes, resistência à insulina e malignidade.<sup>12</sup> As características faciais de pessoas com SB são variáveis e podem ser indistinguíveis de seus pares da mesma idade. Podem apresentar uma face longa e estreita, área malar subdesenvolvida e retrognatia ou micrognatia. O nariz e/ou as orelhas são frequentemente proeminentes. Apesar de seu perímetro cefálico muito pequeno, a maioria dos indivíduos afetados tem capacidade intelectual normal. As mulheres podem ser férteis, mas frequentemente apresentam menopausa precoce, e os homens tendem a ter infertilidade.<sup>12</sup> O diagnóstico clínico pode ser confirmado por análise citogenética que identifica um número aumentado do nível de troca de cromátides irmãs. A confirmação molecular de SB identifica mutações bialélicas de BLM.<sup>12</sup> A sobrevivência média relatada para os pacientes é de 27 anos, mas o tratamento das complicações e a malignidade podem estender muito a sobrevivência.

desses pacientes.<sup>11</sup> Portadores heterozigotos podem ter um risco aumentado de câncer.

## Displasias imuno-ósseas

### Hipoplasia cartilagem cabelo (CHH)

A hipoplasia cartilagem cabelo CHH (OMIM 250250) tem herança autossômica recessiva e sua prevalência foi estimada em 1:23.000 nascidos vivos.<sup>1,13</sup> Os pacientes apresentam displasia esquelética, baixa estatura, hipotricose, grau variável de disfunção imunológica, aumento da incidência de anemia, doença de Hirschsprung e malignidade.<sup>13,14</sup>

Comumente, as infecções em pacientes CHH incluem episódios recorrentes de otite média, sinusite e pneumonia, causados por patógenos comuns como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*. Há descrição, também, de infecções por *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* spp. e vírus herpes (particularmente varicela-zoster vírus) em casos graves. Nem todos os pacientes apresentam infecções recorrentes ou graves, apesar de a imunidade celular estar claramente prejudicada, confirmada por contagem baixa de subpopulações de linfócitos, bem como proliferação anormal das células T. Curiosamente, os pacientes com CHH com bronquiectasia têm contagem mais alta de células T e níveis mais elevados de IgG. A deficiência de anticorpos específicos foi relatada na maioria dos pacientes avaliados e pode ser um marcador de um curso de doença mais grave.<sup>14</sup>

Além da bronquiectasia, altas taxas de fibrose, bem como casos fatais de enfisema pulmonar foram relatados. Dada a alta prevalência de alterações pulmonares clinicamente relevantes, a ressonância magnética pulmonar deve ser realizada em todos os adultos e em crianças sintomáticas com CHH.<sup>14</sup>

Até 11% dos pacientes com CHH desenvolvem doenças autoimunes, como enteropatia, anemia hemolítica, hipoparatiroidismo, hipo ou hipertireoidismo, púrpura trombocitopênica idiopática, artrite reumatoide juvenil, neuropatia axial motora multifocal, narcolepsia, neutropenia, psoríase. A desregulação imunológica na CHH também pode manifestar-se com hepatoesplenomegalia, eczema grave e lesões cutâneas granulomatosas inflamatórias. Granulomas em CHH podem ser positivos para o vírus da rubéola da cepa vacinal e podem ser extremamente difíceis de tratar. É importante ressaltar que granulomas cutâneos em indivíduos com CHH também podem representar uma reação à infecção pelo vírus Epstein-Barr.

Pacientes com CHH apresentam risco aumentado de malignidade, principalmente linfoma e carcinoma basocelular. A malignidade mais frequente é o linfoma não Hodgkin. A distribuição do câncer de pele desses indivíduos está diretamente relacionada com a exposição ao sol. A patogênese da malignidade na CHH é multifatorial, porém também foi associado ao vírus Epstein-Barr. Há também dificuldade de controle da infecção pelo papilomavírus humano (HPV).<sup>14</sup>

A CHH é causada por variantes no gene RMRP, que codifica a molécula de RNA não traduzida da endorribonuclease de processamento de RNA mitocondrial, que participa, por exemplo, da regulação do ciclo celular e da manutenção dos telômeros. A triagem neonatal para SCID pode possivelmente ter valor prognóstico na CHH. O acompanhamento regular por equipe multidisciplinar deve ser implementado para tratar a disfunção imunológica em todos os pacientes com CHH, também nos casos

assintomáticos. O TCTH pode curar a disfunção imunológica, mas seus benefícios em pacientes levemente sintomáticos com CHH permanecem discutíveis.<sup>13</sup>

### Displasia imuno-óssea de Schimke (DIOS)

A displasia imuno-óssea de Schimke (DIOS) é um distúrbio multissistêmico autossômico recessivo, com incidência estimada na América do Norte em 1:1.000.000 a 1:3.000.000 nascidos vivos.<sup>15</sup> Ocorre displasia espondiloepifisária, resultando em baixa estatura, nefropatia e deficiência de células T.<sup>16</sup> As manifestações radiográficas incluem corpos vertebrais ovoides e levemente achatados, pequenas epífises femorais deformadas, fossas acetabulares displásicas e rasas, com altura adulta média de 98,5-157 cm. A DIOS envolve um espectro que varia de uma forma infantil ou grave, com morte no início da vida, a uma forma juvenil ou mais leve, de início tardio, com sobrevivência até a idade adulta se a doença renal for tratada adequadamente.<sup>15</sup> A heterogeneidade fenotípica e a expressividade variável sugerem que a DIOS é modificada por fatores do meio ambiente, epigenética e herança oligogênica. Portanto, o seguimento desses pacientes deve ser realizado por equipe multiprofissional com enfoque nas alterações nefrológicas, hematológicas e imunológicas.<sup>16</sup>

## Defeitos tímicos

### Síndrome de Di George

A síndrome de Di George (OMIM 188400) é um dos espectros clínicos da síndrome de deleção do cromossomo 22q11.2,<sup>17</sup> com incidência de 1:4000 nascidos vivos, embora a frequência real possa ser ainda maior. As principais características dessa síndrome são alterações cardíacas, no timo e na paratireoide - estruturas com a mesma origem embriológica.<sup>18</sup>

A hipoplasia tímica é a afecção principal da síndrome e gera, como consequência, alterações nas células T. Alguns pacientes apresentam contagem de linfócitos T completamente normais (dependente da idade), enquanto outros apresentam maior comprometimento.<sup>19</sup> Também pode ocorrer disfunção de células B, resultando em níveis baixos de imunoglobulinas.<sup>18,19</sup>

Doenças autoimunes também fazem parte da síndrome de Di George, como as citopenias autoimunes e a artrite idiopática.<sup>17-19</sup> A linfopenia extrema pode levar a uma distorção Th2, fortemente associada a atopia.<sup>19</sup> As anomalias cardiovasculares são, em sua maioria, de natureza conotruncal, como tetralogia de Fallot, *truncus arteriosus*, arco aórtico interrompido e defeito do septo ventricular.<sup>18</sup>

O hipoparatiroidismo é uma característica importante da síndrome, podendo levar a tetania, convulsões, dificuldade de alimentação, estridor e fadiga.<sup>18,19</sup> Outras alterações, como hipotireoidismo, baixa estatura, atraso no desenvolvimento motor e de linguagem, ansiedade, transtorno de espectro autista e de déficit de atenção também podem estar presentes.<sup>18</sup>

Para o diagnóstico precoce é realizado o exame TREC logo após o nascimento, que é um teste de triagem para imunodeficiências graves relacionadas a linfopenias de células T.<sup>17,18</sup> A contagem de células T nesses pacientes por vezes é normal no início da vida; pode ocorrer um esgotamento celular com o passar dos meses e posterior diminuição dos números de linfócitos T. O monitoramento periódico desses pacientes é

sensato, dada a falta de biomarcadores para a evolução da deficiência imunológica.<sup>17</sup> O ultrassom obstétrico pode ser muito útil na identificação de anomalias cardíacas e de timo.<sup>18</sup>

Os defeitos cardíacos constituem a principal causa de óbito na síndrome de Di George.<sup>18</sup> Para a prevenção de infecções, podem ser utilizados antibióticos profiláticos ou reposição de imunoglobulina humana.<sup>18</sup> O risco de administrar vacinas de vírus vivo nesses pacientes é baixo, com exceção de pacientes com aplasia tímica e/ou contagem de células T muito baixa.<sup>17</sup> O transplante de timo ou de células T totalmente compatíveis pode ser necessário em pacientes com aplasia tímica; entretanto, estima-se que apenas 1% dos pacientes apresentam o quadro mais grave.<sup>17</sup>

## Síndrome de CHARGE

A síndrome de CHARGE (SC) (OMIM. 214800) tem incidência de 1:10.000 a 1:15.000 nascidos vivos. A herança genética é autossômica dominante em 95% dos casos, decorrente de uma mutação heterozigota no gene *CHD7*, localizado no braço longo do cromossomo 8 (8q12). A mutação é do tipo *de novo*, porém os pais de uma criança com essa síndrome têm chances de 1% a 3% de recorrência no próximo filho.<sup>20</sup> O gene *CHD7* é essencial na vida intrauterina para a migração de células da crista neural, que se diferenciam em uma variedade de tecidos, incluindo o cardíaco, geniturinário, neural, craniofacial, tímico e de paratireoide.<sup>21</sup>

CHARGE é um acrônimo que descreve os principais componentes desta síndrome: coloboma ocular, defeitos cardíacos, atresia ou estenose de coanas, retardo de crescimento e/ou desenvolvimento, anormalidades geniturinárias e anomalias da orelha.<sup>21</sup> O fenótipo clínico do paciente pode incluir assimetria de face (decorrente da paralisia de nervo facial), orelha externa em forma de copo com cartilagem diminuída e concha triangular, fenda labial, rosto quadrado com testa proeminente e alterações oculares.<sup>21,22</sup> As malformações cardíacas estão presentes em 65% a 75% dos pacientes com essa síndrome, manifestando-se principalmente como defeitos conotruncais (deformidades no arco aórtico, tetralogia de Fallot e dupla saída de ventrículo direito) e defeito de septo atrioventricular. Hipogonadismo hipogonadotrófico também é comum, cursando com micropênis, criptorquidia e redução de clitóris. Os rins podem existir em formato de ferradura, ectópicos ou disgenéticos. Esses pacientes normalmente têm peso e comprimento normais ao nascer, mas até o final da infância já apresentam déficit importante no crescimento. A capacidade cognitiva está prejudicada, assim como a de comunicação e linguagem.<sup>19</sup> Perda auditiva condutiva e/ou neurosensorial pode ocorrer na SC. A anormalidade mais frequente do ouvido interno é a ausência dos canais semicirculares laterais, mas displasia vestibular (todos os canais semicirculares) e coclear também podem ocorrer, resultando em espectros variáveis de perda auditiva neurosensorial. A hipoatividade vestibular acarreta em alteração no equilíbrio, que por sua vez causa atraso na marcha.<sup>19</sup> A perda auditiva condutiva pode ser causada por disfunção na tuba auditiva ou por ossículos displásicos ou ausentes no ouvido médio.<sup>20,21</sup>

O mnemônico CHARGE não inclui todas as características da síndrome. Mais de 90% dos indivíduos afetados apresentam disfunção dos nervos cranianos (NC), manifestando-se como olfato ausente ou reduzido (NC I), mastigação e deglutição fracas (NC V), paralisia facial (NC VII), perda auditiva neurosensorial (NC VIII),

**Tabela 2** Critérios diagnósticos para síndrome de CHARGE

Classificação
Típico: 3 critérios maiores ou 2 maiores e 2 menores
Parcial: 2 critérios maiores e 1 menor
Atípico: apenas 2 maiores ou 1 maior e 2 menores
Critérios maiores
Coloboma (ocular)
Atresia ou estenose de coanas
Hipoplasia ou aplasia de canais semicirculares
Critérios menores
Disfunção rombencefálica (tronco cerebral e anomalias dos nervos cranianos)
Disfunção hipotálamo-hipofisária
Malformação em ouvido interno e/ou externo
Malformação dos órgãos mediastinais (esôfago, coração)
Deficiência intelectual

Fonte: Verloes.<sup>22</sup>

problemas vestibulares de equilíbrio (NC VIII) e problemas de deglutição (NC IX e X). Deficiências visuais e auditivas, bem como deficiências intelectuais, são prevalentes e podem variar de leves a graves.<sup>20</sup>

A imunodeficiência na SC é rara e ocorre principalmente em decorrência do comprometimento do desenvolvimento tímico, prejudicando a produção de células T funcionais. A gravidade da imunodeficiência relaciona-se ao grau de desenvolvimento inadequado do timo. A aplasia tímica completa é rara e causa imunodeficiência grave com ausência parcial ou total de células T e função anormal de células B com hipogamaglobulinemia associada.<sup>23</sup>

A aplasia tímica parcial pode resultar em vários fenótipos clínicos: ausência de defeito detectável; leve redução nas células T sem consequência clínica; redução mais significativa nas células T com comprometimento da função de linfócitos B, resultando em infecções recorrentes que exigirão profilaxia com antibióticos ou infusão de imunoglobulina humana. Defeitos isolados em linfócitos B ou anticorpos raramente são descritos na SC.<sup>23</sup>

O diagnóstico clínico é feito pelos critérios maiores e menores modificados por Verloes et al.<sup>22</sup> (tabela 2). Uma avaliação clínica completa de um indivíduo com suspeita de SC deve incluir ecocardiografia, ultrassonografia renal, ultrassonografia de tórax, tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio, audiometria, teste de nervos cranianos, estudo da deglutição, endoscopia nasal e fundoscopia, hemograma, imunoglobulinas, imunofenotipagem de linfócitos, entre outros exames, individualizando caso a caso. O diagnóstico é confirmado pela análise genética.<sup>20</sup> O sequenciamento SANGER do gene *CHD7* detectará mutações causadoras de CHARGE em 90% a 95% dos casos que atendem aos critérios clínicos diagnósticos.<sup>21</sup>

Os diagnósticos diferenciais mais relevantes são a síndrome de Di George, associação VACTERL, síndrome de Kabuki, embriopatias relacionadas a teratógenos e espectro óculo-auricular-vertebral<sup>21</sup> (tabela 3).

O manejo dessa doença é desafiador, pois envolve acompanhamento contínuo e multidisciplinar, visto que cada condição que compõe a SC merece um tratamento específico.<sup>20,21,23</sup>

**Tabela 3** Defeitos imunológicos nas principais doenças classificadas como defeitos combinados associados a características sindrômicas

Doença	Imunidade humoral	Imunidade celular	Fagócitos
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Linfócito B normal IgM e resposta a polissacarídeos baixos IgA e IgE elevados	Linfócito T: diminuição progressiva	Alteração na migração celular e fagocitose
Ataxia-telangiectasia	Linfócito T normal ou diminuído Linfócito B diminuído	IgG, IgA e IgE diminuídos IgM normal ou aumentado	Normal
Síndrome de ruptura de Nijmegen	Linfócito T geralmente diminuído Linfócito B diminuído	IgG, IgA e IgE diminuídos IgM normal ou aumentado	Normal
Síndrome de Bloom	Normal	IgG, IgA, IgM e IgA diminuídos	Normal
Hipoplasia cartilagem cabelo	Linfócito T muito diminuído Linfócito B normal	Normal ou diminuído	Normal ou diminuído
Displasia imuno-óssea de Schimke	Linfócito T diminuído Linfócito B normal	Normal ou diminuído	Normal ou diminuído
Síndrome de Di George	Linfócitos B e imunoglobulinas normais (geralmente) ou diminuídos	Linfócitos T diminuídos (geralmente) ou normais	Normais
Síndrome de CHARGE	Linfócito B normal Imunoglobulinas normais ou diminuídas	Linfócitos T diminuídos ou normais	Normais
Síndromes de hiper-IgE (deficiência de STAT3)	Linfócitos B no geral normais Células B de memória reduzidas IgE muito elevada Anticorpos específicos diminuídos	Linfócitos T no geral normais Linfócitos T regulatórios, TH17 e NK diminuídos	Maturação e diferenciação anormais
Nemo/ IKBKG	Diminuída	Diminuída	Normal ou diminuído
Deficiência de PNP	Linfócito B normal Imunoglobulinas normais ou diminuídas	Diminuição progressiva de Linfócitos T	Neutropenia
Deficiência de canal Ca <sup>++</sup>	Normal	Normal	Neutropenia

## Síndrome de hiper-IgE (SHI)

A SHI caracteriza-se pela tríade eczema, infecções recorrentes e IgE sérica elevada (> 5.000 UI/mL).<sup>24,25</sup> Vários distúrbios foram descritos sucessivamente como causa subjacente de SHI: a deficiência autossômica dominante de STAT3 e as deficiências autossômicas recessivas de DOCK8, PGM3 e ZNF431, nas quais a atopia e os níveis elevados de IgE sérica ocorrem em um contexto de manifestações não vistas em pacientes com mutação em STAT3.<sup>25</sup>

### a) Deficiência de STAT3

Anteriormente denominada síndrome de Job, trata-se de uma doença com mutação heterozigota que gera perda de função de STAT3 (OMIM 147060). Cerca de 90 mutações diferentes em STAT3 foram relatadas, e a maioria delas é tipo *missense*.<sup>25</sup> O STAT3 é amplamente expresso e medeia várias vias envolvidas na cicatrização de feridas, defesa do hospedeiro e remodelação vascular, consistente com seu fenótipo clínico multissistêmico. Múltiplas citocinas transduzem o sinal usando STAT3, incluindo IL-6, IL-10, IL-11, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, fator inibidor de leucemia, oncostatina M e cardiotrofina-1.<sup>21</sup> A mutação com perda de função de STAT3 resulta em falha na diferenciação dos linfócitos *naïve* em Th17, o que leva à polarização para Th2.<sup>26</sup>

Os primeiros sinais da SHI com perda de função de STAT3 são a dermatite atópica de início neonatal e a suscetibilidade aumentada a infecções por *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. Ocorrem abscessos cutâneos “frios” e abscessos pulmonares causados por *S. aureus* ou, mais raramente, *Streptococcus pneumoniae*. As infecções pulmonares também podem ser causadas por *Aspergillus* e *Pseudomonas aeruginosa*. As infecções fúngicas, embora graves, geralmente se limitam às superfícies mucocutâneas e aos pulmões, como a candidíase mucocutânea crônica.<sup>20</sup> Características faciais tornam-se mais evidentes durante a adolescência, como fronte e mandíbula inferior mais proeminentes, olhos fundos, nariz largo e pele porosa. São comuns também palato arqueado alto, retenção dos dentes decíduos e craniosinostose.<sup>21</sup>

Essa síndrome também apresenta anormalidades osteoarticulares, que incluem articulações hiperextensíveis, escoliose, pequenas fraturas por trauma, osteopenia e degeneração na coluna cervical. A escoliose pode ser grave o suficiente para justificar correção cirúrgica. Ao contrário da má cicatrização de feridas observada após a cirurgia pulmonar, as cirurgias ortopédicas geralmente não são complicadas. As articulações são tipicamente hiperextensíveis, o que talvez explique a artrite significativa observada em idades mais jovens em relação à população em geral. A doença degenerativa da coluna cervical na quarta e quinta décadas de vida pode causar déficits neurológicos e exigir estabilização cirúrgica.<sup>20,21</sup> Esses pacientes ainda podem apresentar anormalidades vasculares, como aneuris-

mas, infarto do miocárdio, hemorragia subaracnóidea e hemorragia intestinal. As anomalias do sistema nervoso central assintomáticas são um achado comum em imagens de ressonância nuclear magnética do cérebro desses pacientes, como a intensificação focal da substância branca.<sup>21</sup>

Aproximadamente 7% a 9% dos pacientes também desenvolvem doenças malignas, especialmente vários tipos de linfoma, incluindo Burkitt, não Hodgkin, linfoma histiocítico, de células T periféricas e outros linfomas de células B.<sup>20</sup>

O achado laboratorial mais consistente é o nível elevado de IgE sérica. O pico é normalmente maior do que 2.000 UI/mL, mas o nível tende a diminuir ou até mesmo se normalizar com o aumento da idade e não se correlaciona com a gravidade da doença. O hemograma completo geralmente é normal, mas pode haver neutropenia relativa. A contagem de leucócitos muitas vezes não aumenta em resposta à infecção. A presença de eosinofilia também é comum. Embora IgG e IgM séricas sejam normais e IgA sérica seja normal ou baixa, a resposta de anticorpos específicos a microrganismos encapsulados pode estar prejudicada. A fenotipagem de linfócitos frequentemente revela células T e B de memória diminuídas e células T produtoras de IL-17 muito baixas.<sup>20</sup>

O principal objetivo da terapia para a SHI por deficiência de STAT3 envolve a prevenção e o tratamento de infecções. Antibióticos profiláticos direcionados ao *S. aureus* são úteis para diminuir a frequência de pneumonia piogênica e assim prevenir a doença pulmonar parenquimatosa, assim como o comprometimento da pele. A profilaxia anti-*Aspergillus* também deve ser considerada para qualquer paciente com pneumatocele, por risco maior de desenvolver aspergilomas. A reposição de imunoglobulina humana pode diminuir a incidência de infecções sinopulmonares.<sup>26</sup> Apesar da alta morbidade dessa doença, aproximadamente 80% dos pacientes vivem até os 50 anos de idade.<sup>25</sup>

## b) Deficiência de DOCK8

A deficiência de DOCK8 (OMIM 243700) faz parte do escopo das SHI. É causada por mutações autossômicas recessivas de perda de função desse gene envolvendo, na maioria das vezes, grandes deleções no mesmo. A proteína DOCK8 regula o rearranjo do citoesqueleto, necessário para a migração celular e formação de sinapses imunológicas, refletindo na imunidade inata e adaptativa.<sup>24</sup> Essas mutações resultam em imunodeficiência combinada, autoimunidade e atopia.<sup>24,25</sup>

À semelhança dos pacientes com mutação em STAT3, os pacientes apresentam dermatite atópica, infecções cutâneas por *S. aureus*, pneumonias, IgE sérica elevada e eosinofilia. Normalmente, há mais manifestações alérgicas na deficiência de DOCK8 que na de STAT3, e são inclusive mais graves, com alergias alimentares, asma e esofagite eosinofílica.<sup>25,26</sup> Há uma suscetibilidade a infecções virais cutâneas, como papilomavírus humano (HPV), resultando em verrugas disseminadas e recalcitrantes, molusco contagioso disseminado, lesões pelo vírus herpes simplex e pelo vírus varicella zoster. A maioria dos pacientes também tem história de infecções sinopulmonares recorrentes, incluindo pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Complicações como a formação de bronquiectasias ocorrem em mais de um terço dos pacientes. A malignidade é uma característica fundamental da deficiência de DOCK8, surgindo em uma idade mais jovem e com tendên-

cias agressivas. As doenças malignas resultam da desregulação imunológica e estão relacionadas aos vírus.<sup>21</sup> Anormalidades do tecido esquelético, dentário e conjuntivo estão ausentes. Manifestações neurológicas de causa infecciosa e não infecciosa (vasculite, aneurisma vascular e infartos cerebrais) são frequentes.<sup>24,25</sup>

Os níveis de IgE elevados (média de 2.000 UI/mL), eosinofilia e linfopenia de células T e NK são encontrados na maioria dos pacientes. Menos frequentemente, há alterações em células B, embora os níveis de IgM sejam tipicamente diminuídos e reduzem com a idade. A diferenciação de células Th17 também está prejudicada.<sup>25,26</sup> Um exame de imagem de vasos cerebrais para detectar áreas de estenose é essencial para prevenir acidente vascular cerebral.<sup>26</sup>

Para a realização do diagnóstico, além do quadro clínico e dos exames laboratoriais, a análise de citometria de fluxo para a expressão da proteína DOCK8 é um teste diagnóstico confiável, pois a maioria dos pacientes apresenta mutações que interferem na expressão normal da proteína. A análise do material genético por sequenciamento Sanger pode ser difícil em decorrência da prevalência de grandes deleções no gene.<sup>24</sup>

O TCTH demonstrou ser a única opção curativa para deficiência de DOCK8, e é recomendado nos estágios iniciais da doença. Enquanto o paciente aguarda o tratamento definitivo com o TCTH, complicações significativas relacionadas à infecção e à malignidade devem ser rapidamente tratadas. São recomendadas as profilaxias antibacteriana e antiviral e a terapia de reposição de imunoglobulina humana.<sup>26</sup>

## c) Deficiência de PMG3

Descrita pela primeira vez em 2014, a deficiência de fosfoglicomutase 3 (PGM3) é um distúrbio congênito de glicosilação.<sup>25</sup> Acredita-se que as manifestações clínicas generalizadas sejam decorrentes do papel da glicosilação nas funções celulares normais, particularmente necessária para o funcionamento normal da maioria dos receptores imunológicos, imunoglobulinas, proteínas do complemento e citocinas.<sup>26</sup> A deficiência de PMG3 tem herança genética autossômica recessiva com mutações de vários tipos, resultando assim em defeitos imunológicos e clínicos de diferentes gravidades.<sup>25,27</sup>

O fenótipo clínico dos pacientes é bastante variável, com dois polos principais: a SCID e a SHI.<sup>26</sup> Pacientes com esses dois fenótipos têm características clínicas em comum, incluindo infecções graves (infecções respiratórias recorrentes, de trato gastrointestinal e, menos comumente, abscessos e candidíase), glomerulonefrite (possivelmente devido à autoimunidade) e doença atópica (eczema, asma, alergias múltiplas). As alterações imunológicas mais comuns são a neutropenia, a linfopenia e a eosinofilia, com gravidades variáveis. Os pacientes com o fenótipo de hiper-IgE têm níveis séricos de IgE aumentados e um distúrbio de células T com viés Th2 semelhante ao de pacientes com deficiência de DOCK8.<sup>25</sup> Apresentam também várias anomalias não imunológicas graves, incluindo características dismórficas, displasia esquelética, escoliose, braquidactilia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.<sup>25,27</sup> O diagnóstico definitivo é molecular, e o tratamento é direcionado ao controle das infecções com antibioticoterapia profilática e infusão de imunoglobulina humana.<sup>27</sup>

## d) Deficiência ZNF431

O gene ZNF431 localiza-se no cromossomo 20q11.22 e codifica um fator de transcrição que age como regulador positivo da expressão de STAT3. Mutações homozigotas autossômicas recessivas em ZNF431 levam a níveis insuficientes de STAT3, gerando fenótipo semelhante à SHI autossômica dominante.<sup>28</sup> Essa mutação gera um defeito na diferenciação de células T *naïve* em células Th17 (e, portanto, na produção de IL-17), resultando em diminuição de Th17, excesso de resposta Th2 e diminuição de células B de memória.<sup>24,28</sup> Embora esses pacientes apresentem altos níveis de IgE, até o momento o gene ZNF431 não foi associado a traços de atopia, como asma, rinite, dermatite atópica e sensibilização alérgica.<sup>28</sup> Não há dismorfismo facial, alterações dentárias, ósseas ou pneumatocèles.<sup>24</sup>

## Displasia ectodérmica anidrótica com imunodeficiência

O fator de transcrição NF- $\kappa$ B é composto de complexos de proteína homo ou heterodímero, consistindo o NF- $\kappa$ B1/p50 (precursor p105), NF- $\kappa$ B2/p52 (precursor p100), RelA/p65, RelB ou c-Rel e se transloca para o núcleo após a ativação do via NF- $\kappa$ B canônica ou não canônica.

Ectodermodisplasia anidrótica com imunodeficiência (EDA-ID) ou deficiência de NEMO/I $\kappa$ BKG é uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X ou autossômica dominante.<sup>1</sup> A ocorrência do tipo recessivo ligado ao X de EDA-ID é estimada em 1:250.000 indivíduos (NIH, 2020).

Os indivíduos afetados apresentam infecções graves recorrentes já na primeira infância, com eczema, hipotricose, hipodontia ou dentes pequenos e pontiagudos. A maioria das crianças apresentam hipoidrose, porque têm menos glândulas sudoríparas ou com função alterada. Já alguns pacientes que apresentam anidrose podem sofrer um aumento perigoso da temperatura corporal (hipertermia), principalmente em climas quentes e durante exercícios. Crianças com EDA-ID costumam apresentar pneumonia, otites médias, sinusites, linfadenite, alterações cutâneas e ósseas. Aproximadamente 25% dos indivíduos com EDA-ID têm alterações típicas inflamatórias, como doença inflamatória intestinal ou artrite reumatoide.<sup>29</sup>

O achados laboratoriais descritos na maioria dos pacientes com deficiência de NEMO são: níveis reduzidos de IgG (especialmente IgG2), níveis aberrantes de IgM e IgA, resposta deficiente de anticorpos específicos de polissacarídeos, baixo número de células B de memória comutada de classe e produção de IL-10 prejudicada após ativação com fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Pacientes com deficiência de NEMO com função de células T gravemente comprometida estão em alto risco de infecções com risco de vida e podem se beneficiar de TMO precoce, enquanto pacientes com deficiência de NEMO sem imunodeficiência combinada podem se beneficiar da terapia conservadora.<sup>30</sup>

## Outras

### Deficiência de purino nucleosídeo fosforilase (PNP)

A deficiência de purino nucleosídeo fosforilase (PNP) (OMIM 613179) é um distúrbio raro, de herança autossômica recessiva.

O gene PNP está localizado no cromossomo 14q13.1, e a enzima PNP é importante para a degradação e recuperação da purina, processo extremamente relevante para a produção de energia e formação de DNA.<sup>32,33</sup> Essa enzima é expressa em praticamente todas as células, porém com mais intensidade nas células linfoides.<sup>31,33</sup> Sua deficiência gera acúmulo gradual intracelular de substâncias com efeito tóxico, principalmente nos tímócitos, resultando em desenvolvimento disfuncional dos mesmos e de componentes da imunidade celular, além de apoptose de células neuronais.<sup>32</sup>

O quadro clínico clássico é uma imunodeficiência de início tardio,<sup>31</sup> associada a anormalidades neurológicas em dois terços dos casos, e doenças autoimunes em um terço deles. A imunodeficiência é do tipo SCID, com idade de início e curso amplamente variáveis, com muitos pacientes diagnosticados apenas após o segundo ano de vida. Ocorre um declínio progressivo no número de linfócitos T, mas as células B e NK geralmente são poupadas (SCID T-B+NK+).<sup>31,34</sup> Ocorre neutropenia, frequentemente relacionada à autoimunidade ou a infecções.<sup>33</sup> Outro achado laboratorial comum é a presença de hipouricemia, o que pode representar um exame de triagem.<sup>35</sup>

Os pacientes geralmente apresentam múltiplas manifestações infecciosas, como infecções virais, bacterianas e fúngicas. Na primeira década de vida, podem ser causadas por patógenos oportunistas, incluindo *Aspergillus fumigatus*, *Mycobacterium* e o vírus John Cunningham. Ocorrem manifestações autoimunes, como anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, tireoidite autoimune, neutropenia autoimune, colangite autoimune, pericardite e artrite. Anormalidades neurológicas variam de leve atraso do desenvolvimento neuropsicomotor a retardo mental. Também podem ser vistos ataxia, desequilíbrio, paresia espástica, hiper ou hipotonia. Em alguns casos, foi documentada surdez neurosensorial.<sup>31,32,33</sup>

A identificação precoce dos pacientes, bem como o início rápido dos tratamentos, serão cruciais na prevenção da toxicidade irreversível para muitos órgãos, incluindo timo, cérebro e pulmões.<sup>33</sup>

O TCTH é o único tratamento curativo para esses pacientes.<sup>32</sup> Entretanto, existem poucos relatos de transplante em pacientes com deficiência de PNP, possivelmente refletindo a hesitação em transplantar pacientes que costumam ser diagnosticados depois da primeira infância e sofrem de danos de múltiplos órgãos, incluindo anormalidades neurológicas. Atualmente, não há ensaios de terapia gênica para pacientes com deficiência de PNP.<sup>33</sup>

## Defeitos em canal de cálcio

A imunodeficiência-10 (MID10) ou deficiência de STIM1 (OMIM 612783) e a imunodeficiência-9 (MID9) ou deficiência de Oral1 (OMIM:612782) são doenças extremamente raras (em torno de seis pacientes descritos), cuja herança é autossômica recessiva. Na MID9, as infecções são decorrentes da ativação defeituosa das células T.<sup>1</sup> A MID10 é caracterizada pelo início de infecções recorrentes na infância devido à função deficiente das células T e NK, resultando em risco de vida decorrente de infecções por patógenos virais, bacterianos e fúngicos. Ainda, na MID10, pode-se observar hipotonia, hipoidrose ou hipoplasia do esmalte dentário consistente com amelogenese imperfeita.<sup>36</sup>

A patogênese da doença está relacionada com defeitos nos canais de cálcio.<sup>36,37</sup>

## 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.
- Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol.* 2012;167:479-91. Retraction in: *Clin Exp Immunol.* 2012;169:70.
- Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1285:26-43.
- Buchbinder D, Nugent DJ, Fillipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet.* 2014;7:55-66.
- Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol.* 2019;185:647-55.
- Chiang SC, Vergamini SM, Husami A, Neumeier L, Quinn K, Ellerhorst T, et al. Screening for Wiskott-Aldrich syndrome by flow cytometry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:333-5.e8.
- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:159.
- Slatter MA, Gennery AR. Update on DNA-Double Strand Break Repair Defects in Combined Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20:57.
- Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:277-288.
- Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst).* 2004;3:1187-96.
- Taylor AM, Rothblum-Oviatt C, Ellis NA, Hickson ID, Meyer S, Crawford TO, et al. Chromosome instability syndromes. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:64.
- Cunniff C, Djauid AR, Carrubba S, Cohen B, Ellis NA, Levy CF, et al. Health supervision for people with Bloom syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1872-81.
- Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia in Finland: epidemiological and genetic aspects of 107 patients. *J Med Genet.* 1992;29:652-5.
- Vakkilainen S, Taskinen M, Mäkitie O. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: Pathogenesis, clinical course and management. *Scand J Immunol.* 2020;92:e12913.
- Morimoto M, Lewis DB, Lücke T, Boerkoel CF. Schimke Immunosseous Dysplasia. 2002 Oct 1 [updated 2016 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al. (eds.). *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Sarin S, Javidan A, Boivin F, Alexopoulou I, Lukic D, Svajger B, et al. Insights into the renal pathogenesis in Schimke immunosseous dysplasia: A renal histological characterization and expression analysis. *J Histochem Cytochem.* 2015;63:32-44.
- Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2366-72.
- Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and Di-George syndrome. *Immunol Rev.* 2019;287:186-201.
- Crowley B, Ruffner M, McDonald McGinn DM, Sullivan KE. Variable immune deficiency related to deletion size in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176:2082-6.
- Hudson A, Trider CL, Blake K. CHARGE Syndrome. *Pediatr Rev.* 2017;38:56-9.
- Hsu P, Ma A, Wilson M, Williams G, Curotta J, Munns CF, Mehr S. CHARGE syndrome: a review. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:504-11.
- Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A.* 2005;133A:306-8.
- Mehr S, Hsu P, Campbell D. Immunodeficiency in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175:516-23.
- Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol.* 2019;97:368-79.
- Zhang Q, Boisson B, Béziat V, Puel A, Casanova JL. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? *Mamm Genome.* 2018;29:603-17.
- Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39:49-61.
- Jaeken J, Lefeber DJ, Matthijs G. Clinical Utility Gene Card for: PGM3 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet.* 2019;27:1757-60.
- Frey-Jakobs S, Hartberger JM, Fliegau M, Bossen C, Wehmeyer ML, Neubauer JC, et al. ZNF341 controls STAT3 expression and thereby immunocompetence. *Sci Immunol.* 2018;3:eaat4941.
- Roberts CM, Angus JE, Leach IH, McDermott EM, Walker DA, Ravenscroft JC. A novel NEMO gene mutation causing osteopetrosis, lymphoedema, hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (OL-HED-ID). *Eur J Pediatr.* 2010;169:1403-7.
- Heller S, Kölsch U, Magg T, Krüger R, Scheuern A, Schneider H, et al. T Cell Impairment Is Predictive for a Severe Clinical Course in NEMO Deficiency. *J Clin Immunol.* 2020;40:421-34.
- Camici M, Micheli V, Ipata PL, Tozzi MG. Pediatric neurological syndromes and inborn errors of purine metabolism. *Neurochem Int.* 2010;56:367-78.
- Fekrvand S, Yazdani R, Abolhassani H, Ghaffari J, Aghamohammadi A. The First Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Patient Resembling IgA Deficiency and a Review of the Literature. *Immunol Invest.* 2019;48:410-30.
- Grunebaum E, Cohen A, Roifman CM. Recent advances in understanding and managing adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:630-8.
- Somech R, Lev A, Grisaru-Soen G, Shiran SI, Simon AJ, Grunebaum E. Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting as severe combined immune deficiency. *Immunol Res.* 2013;56:150-4.
- Walker PL, Corrigan A, Arenas M, Escuredo E, Fairbanks L, Marinaki A. Purine nucleoside phosphorylase deficiency: a mutation update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30:1243-7.
- Parry DA, Holmes TD, Gamper N, El-Sayed W, Hettiarachchi NT, Ahmed M, et al. A homozygous STIM1 mutation impairs store-operated calcium entry and natural killer cell effector function without clinical immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:955-7.e8.
- McCarl CA, Picard C, Khalil S, Kawasaki T, Röther J, Papolos A, et al. ORAI1 deficiency and lack of store-operated Ca<sup>2+</sup> entry cause immunodeficiency, myopathy, and ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1311-18.e7.