

BMJ Best Practice

Imunodeficiência combinada grave

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	18
Tratamento	19
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	21
Novidades	23
Acompanhamento	24
Recomendações	24
Complicações	24
Prognóstico	24
Diretrizes	26
Diretrizes de diagnóstico	26
Diretrizes de tratamento	26
Recursos online	27
Referências	28
Imagens	33
Aviso legal	35

Resumo

- ◇ Uma síndrome clínica com diversas causas genéticas que resulta em comprometimento profundo da imunidade celular e humoral combinada.
- ◇ O diagnóstico precoce é fundamental porque, sem tratamento, a condição é uniformemente fatal no primeiro ano de vida.
- ◇ Toda criança com menos de 1 ano e uma contagem absoluta de linfócitos (CAL) $<3000/\text{mm}^3$ deve ser investigada.
- ◇ Transplante de células-tronco hematopoéticas, terapia gênica ou terapia de reposição enzimática (quando aplicável) são os tratamentos definitivos.
- ◇ Os bebês apresentam infecções recorrentes, retardo do crescimento pômbero-estatural e diarreia crônica. Os principais achados no exame físico podem incluir a ausência de tecido linfoide, ganho de peso insatisfatório ou rash eritematoso difuso.
- ◇ Os bebês com suspeita de imunodeficiência combinada grave (IDCG) não devem tomar vacinas de vírus vivo.
- ◇ Sangue ou hemoderivados devem ser irradiados e ter sorologia negativa para infecção por citomegalovírus (CMV) antes de serem administrados em pacientes com IDCG confirmada ou suspeita.

Definição

A imunodeficiência combinada grave (IDCG) é uma síndrome genética caracterizada por uma deficiência profunda na imunidade celular e humoral e por um número de células T significativamente reduzido. As manifestações clínicas começam nos primeiros meses de vida e incluem infecções oportunistas, retardo do crescimento pôndero-estatural e diarreia crônica.[1] [2]

Epidemiologia

A real incidência de imunodeficiência combinada grave (IDCG) é desconhecida, embora tradicionalmente estime-se que ela ocorre em 1 a cada 75,000 a 1 a cada 100,000 bebês nascidos vivos.[8] [Immune Deficiency Foundation] Nos EUA, diversos estados estão usando rastreamento para IDCG em neonatos através da enumeração de círculos de excisão do receptor de célula T (TRECs), que são marcadores substitutos para células T emigrantes tímicas virgens e, assim, para IDCG/linfopenia de células T grave.[9] [10] [11] [12] Os resultados usando o ensaio TREC de Wisconsin, Califórnia, e Nova York indicam que a incidência de IDCG é de aproximadamente 1:40,000 a 1:50,000 nascidos vivos.[13] [14] [15]

A IDCG recessiva ligada ao cromossomo X é responsável por aproximadamente metade de todos os casos, e isso decorre das mutações na cadeia gama (γ -c) comum de codificação genética, uma proteína de sinalização usada pelos receptores de interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21.[3]

Defeitos autossômicos recessivos são responsáveis pelas demais formas de IDCG.[3] Dentre elas, a mais comum é a deficiência de adenosina desaminase, responsável por 16% dos casos de IDCG em geral.[3] Os defeitos na cadeia alfa do receptor de IL-7 são responsáveis por 10% de todos os casos de IDCG.[3] As mutações na codificação genética de Janus quinase 3 (JAK3), que, junto com (γ -c), está envolvida na sinalização do receptor de célula T, são responsáveis por 6.5% dos casos de IDCG.[3] As mutações nos genes ativadores de recombinação (RAG1 e RAG2) são responsáveis por até 3% de todos os casos de IDCG.[3]

Os índios norte-americanos falantes de atabascano têm taxas mais altas de IDCG causada por defeitos em uma proteína de reparo de DNA chamada Artemis, que é codificada pelo gene 1C de reparo de ligação cruzada de DNA (DCLRE1C). Estudos epidemiológicos nessa população específica têm mostrado taxas de incidência de aproximadamente 52 casos a cada 100,000 bebês nascidos vivos.[16] Também há um aumento na incidência de IDCG em grupos como os Amish e os Menonitas.

Muitos países têm estabelecido bancos de dados para monitorar a incidência de IDCG. As taxas de incidência registradas, por bebês nascidos vivos, variam de 1 a cada 26,000 na Costa Rica e 1 a cada 60,000 na Grécia a 1 a cada 69,000 na Austrália e 1 a cada 78,000 no Chile.[17] [18] [19] A incidência de IDCG aumenta de modo mais significativo nas regiões nas quais os relacionamentos consanguíneos são culturalmente apropriados. Dados da Arábia Saudita mostram uma incidência de 1 a cada 5000 bebês nascidos vivos, a maior incidência registrada de IDCG até o momento.[20] A expansão contínua do rastreamento de neonatos para IDCG e a publicação das taxas de incidência dos estados e países participantes ajudarão a estabelecer claramente a incidência dos vários defeitos associados à IDCG.

Etiologia

A imunodeficiência combinada grave (IDCG) ligada ao cromossomo X é causada por defeitos na cadeia gama (γ -c) comum. As demais formas de IDCG são causadas por vários defeitos autossômicos recessivos. Mutações genéticas específicas afetam os seguintes mecanismos:[21] [22]

- Apoptose dos linfócitos devido ao acúmulo de metabólitos tóxicos (por exemplo, deficiência de adenosina desaminase, deficiência de purina nucleosídeo fosforilase)
- Defeitos nos mecanismos de recombinação e reparo de ácido desoxirribonucleico (DNA) (por exemplo, deficiência de RAG1 ou RAG2, IDCG de Artemis/1C de reparo de ligação cruzada de DNA [DCLRE1C], deficiência de DNA ligase IV, Cernunnos/fator semelhante a XRCC4 [XLF])
- Defeitos nos caminhos de transdução de sinal de receptores de citocina específicos (por exemplo, deficiência de (γ -c) comum, deficiência de Janus quinase 3 (JAK3), deficiência da cadeia alfa do receptor de interleucina-7 (IL-7))
- Defeitos nos caminhos de transdução de sinal do receptor de célula T (TCR) ou pré-TCR (por exemplo, deficiência de CD3, deficiência de CD45, deficiência de proteína 70 associada à cadeia zeta [ZAP]).

Em alguns casos, embora a causa genética de IDCG seja conhecida, a patogênese molecular é obscura. Por exemplo, a disgenesia reticular é uma forma grave de IDCG de células T, B e Natural Killer (T-B-NK-) normalmente associada à neutropenia grave. Algumas formas são causadas por uma mutação na enzima mitocondrial, adenilato quinase-2 (AK2).[23] A base molecular pela qual as mutações em AK2 causam IDCG é desconhecida.

Em aproximadamente 6.5% dos bebês com IDCG, a causa genética continua desconhecida.[3] Embora os números de célula B costumem ser normais em alguns tipos de IDCG, eles quase sempre são funcionalmente anormais devido à falta de ajuda da célula T.

Fisiopatologia

A imunodeficiência combinada grave (IDCG) consiste em 2 grupos principais de acordo com a presença ou ausência de células B.[5] [7] Esses grupos podem ser subdivididos de acordo com a presença ou ausência de células natural killer (NK).[24]

T-B+NK-:

- A IDCG ligada ao cromossomo X é causada por defeitos na cadeia gama (γ -c) comum (usada pelos receptores de interleucina-2 [IL-2], IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) e resulta em um bloqueio no desenvolvimento de células T e células NK.
- A IDCG T-B+NK- autossômica recessiva decorre de mutações no JAK3 que liga a (γ -c) e ativa os caminhos de sinalização a jusante.
- CD45 é fundamental para a sinalização por meio do receptor de célula T (TCR).[3]

T-B+NK+:

- O receptor de IL-7 é fundamental para o desenvolvimento e a proliferação de células T induzidos por IL-7.
- Defeitos na porção sinalizadora do TCR, como CD3, também resultam em IDCG.

- A IDCG por deficiência de purina nucleosídeo fosforilase resulta do acúmulo de metabólitos nucleotídeos tóxicos nas células T.

T-B-NK+:

- Os defeitos nos genes envolvidos em reparo e recombinação de ácido desoxirribonucleico (DNA) (por exemplo, genes ativadores de recombinação [RAG1 ou RAG2], Artemis/1C de reparo de ligação cruzada de DNA [DCLRE1C], DNA ligase IV e Cernunnos/fator semelhante a XRCC4 [XLF]) resultam em IDCG, pois eles são fundamentais para a geração de receptores de célula T e célula B.[21]

T-B-NK-:

- A disgenesia reticular pode resultar de defeitos em AK2, embora a fisiopatologia subjacente continue sendo indefinida.[23]
- A IDCG por deficiência de adenosina desaminase resulta do acúmulo de metabólitos tóxicos nos linfócitos.

Classificação

Sistema de classificação de citometria de fluxo[3] [4] [5]

O método mais usado para classificar a imunodeficiência combinada grave (IDCG) se baseia na presença ou ausência de células B e de células natural killer (NK) no sangue periférico, conforme determinado pela citometria de fluxo.[3] [4] [6] Existem 2 grupos de classificação principais, de acordo com a presença (+) ou ausência (-) de células B.[5] [7] Esses grupos podem ser subdivididos de acordo com a presença ou ausência de células NK. Os exemplos abaixo ilustram algumas das causas mais comuns de IDCG usando esse sistema de classificação.

T-B-NK-:

- Deficiência de adenosina desaminase (ADA)
- Disgenesia reticular (deficiência de adenilato quinase-2)

T-B-NK+:

- Deficiência no gene ativador de recombinação (RAG1 ou RAG2)
- IDCG de Artemis/1C de reparo de ligação cruzada de ácido desoxirribonucleico (DNA) (DCLRE1C) ou atabascana
- Deficiência de DNA ligase IV
- Deficiência de proteína quinase DNA-dependente, subunidade catalítica (DNA PKcs)
- Deficiência de Cernunnos/fator semelhante a XRCC4 (XLF)

T-B+NK+:

- Deficiência de cadeia alfa do receptor de interleucina-7 (IL-7)
- Mutação do CD3 delta
- Mutação do CD3 épsilon
- Mutação do CD3 gama
- Deficiência de purina nucleosídeo fosforilase (PNP)
- Deficiência de coronina 1A

- Deficiência de CD45

T-B+NK-:

- Deficiência da cadeia gama comum
- Deficiência de Janus quinase (JAK) 3
- Deficiência de CD45

Prevenção primária

O aconselhamento genético é indicado em famílias de bebês com imunodeficiência combinada grave (IDCG). Uma vigilância maior é necessária para bebês com história familiar de IDCG, história de morte infantil precoce (<2 anos de idade) devida à infecção ou ao retardo do crescimento pômbero-estatural.

Rastreamento

Os bebês com imunodeficiência combinada grave (IDCG) podem parecer saudáveis depois do nascimento e talvez não tenham características clínicas definidoras nos primeiros meses de vida. Em resultado disso, tem sido feito um esforço significativo para desenvolver um programa nacional de rastreamento de neonatos de base populacional. Vários estados estão envolvidos no momento no rastreamento de neonatos para IDCG por enumeração dos círculos de excisão do receptor de célula T (TRECS) usando reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real.[38] TRECS são fragmentos circulares do ácido desoxirribonucleico (DNA) que são formados no processo de geração de um receptor de célula T normal e são um substituto para o número de células T virgens que emigraram recentemente do timo. Assim, a enumeração de TRECS por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real pode ser usada como uma triagem para níveis normais de células T virgens no sangue de um neonato. Os bebês com poucos ou nenhum TRECS são submetidos à enumeração de linfócitos (número total de células T, células T CD4+, células T CD8+, células T virgens e da memória, células B e células Natural Killer [NK]) por citometria de fluxo; se os resultados forem anormais, eles serão encaminhados para consulta com um imunologista clínico.[39] O rastreamento baseado em TREC para IDCG começou em Wisconsin em 2008 e em Massachusetts em 2009 e, posteriormente, foi adotado por vários outros estados e está nas etapas de planejamento em outros países.[38] O teste para IDCG foi adicionado ao Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) do Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children nos EUA em 2010. [Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children: recommended uniform screening panel]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um bebê do sexo masculino vai ao pediatra para uma consulta de rotina com 8 semanas de vida. O bebê está com dificuldade para manter seu peso, e os pais relatam fezes soltas e aquosas de 6 a 8 vezes por dia. Ele desenvolveu uma tosse persistente e passou a respirar de modo ofegante na última semana. A mãe também observou placas brancas espalhadas na boca do bebê. Durante o exame físico, constatou-se que ele tem candidíase oral, taquipneia com roncospasmos disseminados e distensão abdominal leve. Não há linfadenopatia nem tecido tonsilar. As avaliações laboratoriais revelam linfopenia (contagem absoluta de linfócitos [CAL] de 900 células/mm³). A enumeração de linfócitos de células T, células B e células Natural Killer (NK) por citometria de fluxo mostra células T e células NK significativamente reduzidas com células B relativamente normais (isto é, T-B+NK-).

Caso clínico #2

Um bebê de 6 meses do sexo masculino é encaminhado a um centro de imunologia para avaliação de pneumonias virais recorrentes. Estudos anteriores documentaram parainfluenza tipo 3 e adenovírus por reação em cadeia da polimerase de lavados respiratórios. As avaliações laboratoriais revelam linfopenia (CAL de 1200 células/mm³). Uma radiografia torácica revela ausência da sombra tímica. A enumeração dos linfócitos revela um número gravemente reduzido de células T, células B e células NK (isto é, T-B+NK-). Os níveis de desoxiadenosina trifosfato (dATP) nos eritrócitos estão significativamente elevados, o que condiz com o diagnóstico de deficiência de adenosina desaminase.

[Fig-1]

[Fig-2]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os bebês com imunodeficiência combinada grave (IDCG) apresentam infecções recorrentes (incluindo infecções oportunistas), retardo do crescimento pândero-estatural e diarreia crônica nos primeiros meses de vida. Os principais achados no exame físico podem incluir a ausência de tecido linfóide, ganho de peso insatisfatório ou rash eritematoso difuso. As características do diagnóstico precoce incluem linfopenia e a ausência de uma sombra tímica na radiografia torácica. O diagnóstico específico requer enumeração de linfócitos e teste molecular avançado.[24]

História

Dentre os defeitos genéticos de IDCG confirmada, o padrão de hereditariedade é ligado ao cromossomo X ou autossômico recessivo. Portanto, é fundamental obter uma história familiar detalhada, perguntando detalhes das mortes de membros da família na primeira infância e mortes inexplicadas de crianças.[1] Uma história familiar de mortes infantis precoces atribuídas à infecção ou ao retardo do crescimento pândero-estatural pode ser condizente com uma imunodeficiência primária hereditária como IDCG.

Os bebês com IDCG podem ter uma ampla variedade de infecções devidas a patógenos comuns e/ou oportunistas. Uma história de retardo do crescimento pândero-estatural, infecções oportunistas, infecções virais, pneumonias recorrentes, candidíase ou infecções que não curam, apesar do tratamento

apropriado com antimicrobianos, exige a avaliação de IDCG.[8] Devido à transferência placentária dos anticorpos maternos, as infecções em bebês com IDCG podem ocorrer somente depois dos 2 primeiros meses de vida. Com infecções crônicas como gastroenterite viral, a diarreia crônica é um sintoma comum.

A história deve incluir a sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV) da mãe e investigações para excluir as causas secundárias de imunodeficiência, como medicamentos (por exemplo, corticosteroides), doenças metabólicas (por exemplo, diabetes mellitus, insuficiência renal/hepática) ou doenças infecciosas (por exemplo, HIV, sarampo, varicela, citomegalovírus [CMV], vírus Epstein-Barr [EBV]). Uma história familiar de autoimunidade e malignidade também deve ser investigada.[25]

Histórico étnico e a possibilidade de consanguinidade devem ser avaliados porque há um aumento na incidência de IDCG em grupos como os povos Amish e os Menonitas, bem como nos índios norte-americanos falantes de atabascano. Regiões do mundo onde a consanguinidade é comum, como na Arábia Saudita, mostram uma incidência de 1 a cada 5000 bebês nascidos vivos, a maior incidência registrada de IDCG até o momento.[20]

Exame físico

Nos primeiros meses de vida, o bebê com IDCG pode parecer normal, com a exceção da ausência do tecido linfóide (isto é, amígdalas, adenoides e linfonodos). As anormalidades no exame físico em crianças mais velhas incluem retardo do crescimento pândero-estatural (isto é, diminuição do crescimento e ganho de peso insatisfatório) e achados indicativos de infecção, como taquipneia, estertores, candidíase oral ou infecções fúngicas da pele ou das unhas.

Em pacientes com IDCG causada por deficiência do gene ativador de recombinação (RAG 1 ou RAG 2), um rash eritodérmico difuso pode se desenvolver no primeiro mês de vida.[26]

Alguns fenótipos de IDCG podem ter características dismórficas específicas. Por exemplo, a IDCG por deficiência de adenosina desaminase é associada a anormalidades esqueléticas, cegueira e distonia.[8] Os pacientes com IDCG de Artemis/1C de reparo de ligação cruzada de ácido desoxirribonucleico (DNA) (DCLRE1C) podem ter úlceras orais e genitais.[16] Os pacientes com IDCG associada à DNA ligase IV podem ter microcefalia.[27] A presença de eritrodermia ou rash deve alertar o médico para a possibilidade de um diagnóstico diferencial de síndrome de Omenn, um diagnóstico clínico associado a vários defeitos genéticos relacionados à IDCG.[7]

Os sinais de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) devido a enxerto materno, uma complicação comum nesses pacientes, incluem rash, hepatoesplenomegalia e eosinofilia.[26]

Os pacientes com IDCG de Artemis/DCLRE1C mostram sensibilidade à radiação.[28] Outras formas de IDCG nas quais a sensibilidade à radiação é uma característica incluem deficiência de DNA ligase IV e deficiência de Cernunnos/fator semelhante a XRCC4 (XLF).[29] [30]

A avaliação fundoscópica regular deve ser realizada em bebês com suspeita de IDCG que são infectados com citomegalovírus para examinar a possibilidade de retinite por CMV.

Contagem absoluta de linfócitos (CAL)

Um hemograma completo com diferencial e cálculo da CAL é o teste de rastreamento inicial para todos os pacientes com suspeita de IDCG. A linfopenia em um hemograma completo de rotina também deve alertar o médico para considerar IDCG.

A CAL é calculada multiplicando a porcentagem de linfócitos pela contagem absoluta de leucócitos. Uma CAL <3000 células/mm³ é o valor de corte para determinar quais bebês precisam passar por uma nova avaliação para IDCG.[31]

A CAL talvez não seja anormal em casos de enxerto materno de linfócitos ou em condições em que a expressão gênica está parcialmente intacta (por exemplo, variantes hipomórficas de IDCG) ou nos casos em que as células B compõem a maioria da população de linfócitos (por exemplo, IDCG T-B+).

Citometria de fluxo

A enumeração dos números totais de células T, subconjuntos de células T (isto é, células T CD4+, células T CD8+), células T virgens (CD4+CD45RA+), células T da memória (CD4+CD45RO+), células B e células natural killer (NK) é o teste diagnóstico inicial para todos os pacientes com suspeita de IDCG. Os resultados da fenotipagem de linfócitos são úteis para determinar o diagnóstico molecular subjacente.[1]

O método mais usado para classificar a IDCG se baseia na presença ou ausência de células B e de células NK no sangue periférico.[3] [4] Existem 2 grupos de classificação principais, de acordo com a presença (+) ou ausência (-) de células B.[5] Esses grupos são subdivididos de acordo com a presença ou ausência de células NK.

Em bebês saudáveis, a maioria das células T é virgem (por exemplo, isotipo CD45RA+). Em todas as formas de IDCG, há uma diminuição profunda nos números de células T virgens. O enxerto materno de linfócitos T ou a função genética residual nas variantes hipomórficas de IDCG pode resultar em números normais de células T, mas quase todas essas células T são células T da memória (CD4+CD45RO+).[3]

Exames por imagem

A radiografia torácica demonstra a ausência da sombra tímica nos pacientes com IDCG e deve ser solicitada inicialmente em todos os pacientes com suspeita de IDCG. A IDCG por deficiência de adenosina desaminase demonstrará anormalidades da costela anterior à radiografia (isto é, escavação e desgaste das articulações costoverbrais).[32] A ultrassonografia ou ressonância nuclear magnética (RNM) também pode ser realizada para demonstrar a ausência de timo caso a radiografia torácica não esteja disponível ou os resultados da radiografia sejam ambíguos.

[Fig-1]

[Fig-2]

Nefelometria (imunoglobulinas quantitativas)

As imunoglobulinas quantitativas devem ser obtidas em todos os pacientes com suspeita de IDCG para auxiliar na confirmação do diagnóstico. Os neonatos recebem a imunoglobulina G (IgG) materna pela placenta. Em resultado disso, os neonatos normalmente têm níveis normais de IgG, mas níveis ausentes ou baixos de IgM e IgA. Logo após o nascimento, não é possível diferenciar bebês com IDCG de bebês normais com base nos níveis baixos de IgM e IgA. No entanto, os níveis de IgG, IgM e IgA aumentam com a idade e, quando isso não acontece, pode haver IDCG. Mesmo os pacientes com IDCG e números normais de células B têm hipogamaglobulinemia devido à falta de ajuda da célula T. Esses pacientes não apresentam iso-hemaglutininas e respostas de anticorpo específicas às vacinas com proteína inativada, como tétano e difteria.[26]

Investigações subsequentes

Em casos suspeitos de defeitos metabólicos de purina, como deficiência de adenosina desaminase e deficiência de purina nucleosídeo fosforilase, os níveis dessas enzimas devem ser medidos. Além disso, a deficiência de purina nucleosídeo fosforilase pode ser associada à diminuição do ácido úrico sérico (<59 micromoles/L [1 mg/dL]). Se houver suspeita de defeitos de proteína específicos, poderá ser feito o teste de Western Blot para identificar a presença ou ausência da proteína em questão.[26]

O teste funcional do sistema imunológico deve ser realizado usando estudos de proliferação da célula T. Os pacientes com IDCG mostram resposta ausente ou reduzida aos mitógenos, incluindo fito-hemaglutinina (PHA) e concavalina A (ConA).[26]

O teste HIV-1 baseado em reação em cadeia da polimerase deve ser realizado. Estudos sorológicos de infecção por HIV-1 não devem ser usados, pois os anticorpos maternos adquiridos por via transplacentária podem ocasionar resultados falso-positivos.

Em pacientes com suspeita de defeitos nos genes envolvidos em reparo e recombinação de DNA, deve ser realizado o teste de sensibilidade à radiação das culturas de fibroblastos.

Teste genético

Deve ser realizado um exame de DNA para identificar a etiologia genética subjacente de IDCG, mas este não deve retardar a progressão para tratamento.[3] [16] Normalmente, o teste genético envolve o sequenciamento de DNA dos genes em questão.

Fatores de risco

Fortes

história familiar de imunodeficiência combinada grave (IDCG)

- A história familiar de um defeito associado à IDCG confirmada deve alertar o médico para examinar o bebê quanto a IDCG.

história familiar de morte infantil

- Uma história de irmãos que morreram de infecção com <2 anos de idade também deve alertar o médico para a possibilidade de IDCG ou outra imunodeficiência primária subjacente.
- Se houver uma história familiar de mortes em bebês do sexo masculino durante a primeira infância, deve-se suspeitar de IDCG ligada ao cromossomo X.

índios norte-americanos falantes de atabascano, Amish ou Menonitas

- O defeito do gene Artemis/1C de reparo de ligação cruzada de ácido desoxirribonucleico (DNA) (DCLRE1C) é encontrado em uma incidência maior nos índios norte-americanos falantes de atabascano. Estudos epidemiológicos têm documentado taxas de aproximadamente 52 casos a cada 100,000 bebês nascidos vivos nessa população.[16]
- Também há um aumento na incidência de IDCG nas populações Amish e Menonita.

Consanguinidade

- Uma história de consanguinidade deve aumentar a suspeita de uma doença genética rara, como IDCG.

- A incidência de IDCG aumenta de modo mais significativo nas regiões nas quais os relacionamentos consanguíneos são culturalmente apropriados. Dados da Arábia Saudita mostram uma incidência de 1 a cada 5000 bebês nascidos vivos, a maior incidência registrada de IDCG até o momento.[20]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem história familiar de imunodeficiência combinada grave (IDCG), morte infantil, consanguinidade ou populações com incidência elevada como os povos Amish ou Menonitas.

infecções recorrentes (comum)

- Os pacientes com IDCG normalmente apresentam infecções bacterianas, virais e fúngicas recorrentes e graves nos primeiros meses de vida.
- As infecções com patógenos oportunistas, como *Pneumocystis jirovecii*, devem alertar o médico para a possibilidade de IDCG.[3]
- Infecções graves com vírus como vírus sincicial respiratório (VSR), adenovírus, vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e parainfluenza podem ser associadas à IDCG.[3]
- Os achados indicativos de infecção, como taquipneia, estertores, candidíase oral e infecções fúngicas da pele ou das unhas, podem ser observados.

diarreia crônica (comum)

- Normalmente ocorre em pacientes com IDCG devida à gastroenterite viral persistente. Os vírus comuns incluem adenovírus, CMV e rotavírus.[33] A vacina de rotavírus vivo não deve ser administrada em pacientes com IDCG suspeita ou confirmada.

retardo do crescimento pômdero-estatural (comum)

- Os bebês com IDCG podem crescer normalmente nos primeiros meses de vida. No entanto, um aumento na frequência de infecções junto com diarreia crônica contribui para ganho de peso insatisfatório e diminuição do crescimento, geralmente antes dos 6 meses.[8] [33]

candidíase refratária (comum)

- É um achado comum nesses pacientes devido à candidíase orofaríngea persistente.[33] A colonização da pele e da orofaringe por *Candida* é comum.[5]

ausência do tecido linfoide (comum)

- A ausência de amígdalas e linfonodos pode ser observada, mas talvez seja difícil de detectar em bebês pequenos.[16]

Outros fatores de diagnóstico

erupção cutânea (incomum)

- Em pacientes com variantes hipomórficas de IDCG, um rash eritodérmico difuso pode se desenvolver no primeiro mês de vida.[26]

- Uma manifestação cutânea semelhante pode ser observada em pacientes com IDCG com enxerto materno de células T e transfusão com hemoderivados não irradiados.[33]

úlceras orais ou genitais (incomum)

- Os pacientes com IDCG de Artemis/1C de reparo de ligação cruzada de ácido desoxirribonucleico (DNA) (DCLRE1C) podem ter úlceras orais ou genitais associadas.

microcefalia (incomum)

- Os pacientes com deficiência de DNA ligase IV podem ter microcefalia associada.[27]

anormalidades esqueléticas (incomum)

- Os pacientes com deficiência de adenosina desaminase podem ter anormalidades esqueléticas associadas.[27]

cegueira (incomum)

- Os pacientes com deficiência de adenosina desaminase podem ter cegueira associada.[27]

distonia (incomum)

- Os pacientes com deficiência de adenosina desaminase podem ter distonia associada.[27]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Um hemograma completo com diferencial e cálculo da contagem absoluta de linfócitos (CAL) é o teste de rastreamento inicial para todos os pacientes com suspeita de imunodeficiência combinada grave (IDCG). • A linfopenia em um hemograma completo de rotina também deve alertar o médico para considerar IDCG. • A CAL é calculada multiplicando a porcentagem de linfócitos pela contagem absoluta de leucócitos. • Uma CAL $<3000/\text{mm}^3$ é o valor de corte para determinar quais bebês precisam passar por uma nova avaliação para IDCG.[31] 	CAL <3000 células/mm^3
citometria de fluxo <ul style="list-style-type: none"> • A enumeração de linfócitos é necessária para o diagnóstico de IDCG e útil na classificação dos pacientes de acordo com o fenótipo.[1] • Mede o número total de células T, subconjuntos de célula T (isto é, células T CD4+, células T CD8+), células T virgens (CD4+CD45RA+), células T da memória (CD4+CD45RO+), células B e células Natural Killer (NK). • A maioria das células T em bebês normais é virgem. Em todas as formas de IDCG, há uma diminuição profunda nos números de células T virgens. 	ausência ou redução marcada no número de células T virgens

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Demonstra ausência da sombra tímica em pacientes com IDCG.[1] [Fig-1] [Fig-2] Esta observação dá suporte ao diagnóstico de IDCG.[1] Os pacientes com IDCG por deficiência de adenosina desaminase podem ter escavação/desgaste das articulações costoverbrais.[1] 	sombra tímica ausente ou anormalidades na articulação costoverbral
nefelometria (imunoglobulinas quantitativas) <ul style="list-style-type: none"> As imunoglobulinas quantitativas devem ser obtidas em todos os pacientes com suspeita de IDCG para auxiliar na confirmação do diagnóstico. Os neonatos recebem a imunoglobulina G (IgG) materna pela placenta. Em resultado disso, os neonatos normalmente têm níveis normais de IgG, mas níveis ausentes ou baixos de IgM e IgA. Os níveis de IgG, IgM e IgA aumentam com a idade e, quando isso não acontece, pode haver IDCG. Os pacientes com IDCG e números normais de células B podem ter hipogamaglobulinemia devido à falta de ajuda da célula T.[1] Esses pacientes também não apresentam iso-hemaglutininas e respostas de anticorpo específicas às vacinas com vírus morto (desativado), como tétano e difteria.[26] 	imunoglobulinas quantitativas reduzidas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
estudos de proliferação de células T <ul style="list-style-type: none"> Os bebês com IDCG mostram respostas reduzidas aos mitógenos, incluindo fito-hemaglutinina (PHA) e concavalina A (ConA).[26] 	ausência de resposta aos mitógenos
testes enzimáticos <ul style="list-style-type: none"> Em casos suspeitos de defeitos metabólicos de purina, os níveis dessas enzimas devem ser medidos.[26] Os níveis de adenosina desaminase são reduzidos na IDCG por deficiência de adenosina desaminase, e os níveis de purina nucleosídeo fosforilase são reduzidos na IDCG por deficiência de purina nucleosídeo fosforilase.[26] 	deficiência de adenosina desaminase ou purina nucleosídeo fosforilase
ácido úrico sérico <ul style="list-style-type: none"> A deficiência de purina nucleosídeo fosforilase pode ser associada a uma diminuição no nível de ácido úrico sérico.[26] 	<59 micromoles/L (1 mg/dL)
ressonância nuclear magnética (RNM) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Demonstra ausência da sombra tímica em pacientes com IDCG. 	ausência da sombra tímica
ultrassonografia do tórax <ul style="list-style-type: none"> Demonstra ausência da sombra tímica em pacientes com IDCG. 	ausência da sombra tímica

Exame	Resultado
teste genético <ul style="list-style-type: none"> O exame de ácido desoxirribonucleico (DNA) para estabelecer a etiologia genética subjacente de IDCG deve ser realizado, sempre que possível, mas não deve retardar o tratamento.[33] Normalmente, o teste genético envolve o sequenciamento de DNA dos genes em questão. 	presença ou ausência do gene específico dependendo do tipo de IDCG
sensibilidade à radiação das culturas de fibroblastos <ul style="list-style-type: none"> Solicitado em pacientes com suspeita de defeitos nos genes envolvidos em reparo e recombinação de DNA. Os fibroblastos mostrarão uma melhora da sensibilidade à radiação nos pacientes com defeitos de reparo de DNA, mas não em pacientes com outras causas de IDCG. 	melhora da sensibilidade à radiação

Novos exames

Exame	Resultado
Western blot <ul style="list-style-type: none"> O teste de anormalidades na expressão ou fosforilação de proteínas associadas à IDCG pode ser realizado em laboratórios de imunologia clínica extremamente especializados.[26] 	expressão de proteína reduzida

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de microdeleção 22q11.2/ síndrome de DiGeorge	<ul style="list-style-type: none"> Desenvolvimento anormal da 3ª e 4ª bolsas faríngeas, que incluem o timo. O espectro da desregulação imunológica varia, embora a forma mais grave resulte em uma ausência de células T. Os defeitos associados incluem anormalidades palatais, fácies distinta, hipoparatiroidismo e defeitos cardíacos.[26] 	<ul style="list-style-type: none"> A confirmação requer a deleção de 22Q11.2 por hibridização in situ fluorescente (FISH), microensaio de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou teste genético.[34] [35]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Omenn	<ul style="list-style-type: none"> • Resulta de variantes hipomórficas nos genes associados à imunodeficiência combinada grave (IDCG).[26] • Os sintomas incluem eosinofilia, rash, esplenomegalia e linfadenopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> • A citometria de fluxo geralmente demonstra aumento das células T CD4+CD45RO+ (células T da memória) e diminuição significativa das células T CD4+CD45RA+ (células T virgens). • O diagnóstico molecular é usado para identificar mutações nos genes associados a esse transtorno, como genes ativadores de recombinação (RAG1 e RAG2), Artemis/1C de reparo de ligação cruzada de DNA (DCLRE1C) e outros.
Síndrome do linfócito nu (BLS)	<ul style="list-style-type: none"> • Os sintomas podem ser semelhantes à IDCG e incluem infecções sinopulmonares e lesões cutâneas granulomatosas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dependendo do defeito, a citometria de fluxo mostra diminuições no número de células T CD4+, células T CD8+ e falta da expressão do complexo principal de histocompatibilidade-I (MHC-I) ou MHC-II.[26]
Deficiência da proteína 70 associada à cadeia zeta (ZAP)	<ul style="list-style-type: none"> • Condição autossômica recessiva caracterizada pela falta de células T CD8+. Os pacientes têm números normais de células T CD4+, embora normalmente tenham defeitos de função devidos ao papel da ZAP 70 na sinalização de receptor de célula T (TCR).[26] • É considerada um subconjunto de IDCG. • Alguns pacientes têm sido descritos com linfadenopatia palpável e sombra tímica normal.[26] 	<ul style="list-style-type: none"> • A citometria de fluxo mostra diminuição das células T CD8+ com células B normais e células Natural Killer (NK) normais. • A confirmação desse diagnóstico requer a análise da sequência de DNA do gene ZAP 70.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Modulador essencial (NEMO) do fator nuclear kappa-B	<ul style="list-style-type: none"> Também chamado de displasia ectodérmica hipodérmica com deficiência imunológica. Caracterizada por deficiências na proliferação das células T e anormalidades na citotoxicidade das células NK.[36] Os sintomas incluem desenvolvimento anormal de pelos, dentes e glândulas sudoríparas. Os pacientes são suscetíveis a infecções microbacterianas e por estreptococos. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é confirmado por análise da mutação. O defeito genético subjacente é o gene do modulador essencial (NEMO) do fator nuclear kappa-B (NFkB), que está envolvido na ativação de NFkB.[26]
Síndrome de hiperimmunoglobulina M (HIGM) (ligante de CD40/deficiência de CD40)	<ul style="list-style-type: none"> O fenótipo clínico normalmente é idêntico à IDCG. 	<ul style="list-style-type: none"> A citometria de fluxo pode mostrar números normais de célula T. A imunoglobulina M (IgM) sérica pode ser normal ou elevada com reduções em IgG e IgA. O diagnóstico é confirmado com estudos genéticos, que podem mostrar mutação no CD40 ou ligante de CD40 (CD40L).
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1	<ul style="list-style-type: none"> História maternal de infecção por HIV-1. O fenótipo clínico normalmente é idêntico à IDCG. 	<ul style="list-style-type: none"> A reação em cadeia da polimerase do HIV confirma o diagnóstico.

Critérios de diagnóstico

Os critérios para o diagnóstico de imunodeficiência combinada grave (IDCG) geralmente incluem:[6] [37]

- Ausência ou deficiência profunda de células T com função das células T baixa (critérios primários)
- Deficiência de anticorpos
- O defeito molecular não é necessário para o diagnóstico.

Abordagem passo a passo do tratamento

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) ou a terapia gênica são os únicos tratamentos definitivos para todos os pacientes com imunodeficiência combinada grave (IDCG).^{[3] [40] [41]} O TCTH continua sendo a forma de terapia predominante, uma vez que a terapia gênica ainda é uma terapia recente, que só pode ser usada em cenários de investigação em indivíduos para os quais não existe outra opção de tratamento. A terapia de reposição enzimática para IDCG por deficiência de adenosina desaminase também é utilizada. O diagnóstico precoce é fundamental, pois os bebês que recebem tratamento definitivo antes do início das infecções têm uma melhora notável nos desfechos de sobrevida em longo prazo.^{[3] [8] [42]}

TCTH

Os pacientes com IDCG submetidos a TCTH antes dos 3.5 meses de vida têm uma sobrevida melhor em comparação com os pacientes que são transplantados depois desse período de ocorrência.^{[3] [43] [44]} O transplante de células-tronco com um doador familiar compatível com antígeno leucocitário humano (HLA) é preferível e vários estudos têm mostrado que ele fornece melhor sobrevivência, reconstituição imunológica e sobrevida global que doadores não familiares compatíveis com HLA ou doadores familiares não compatíveis com HLA.^{[42] [45] [46]} Infelizmente, os protocolos para TCTH em pacientes com IDCG não são uniformes, e estudos colaborativos multicêntricos são necessários para formalizar o tratamento e obter abordagens padrão ideais.^{[45] [47]}

Antes do TCTH, os bebês com IDCG confirmada devem ser isolados de crianças e adultos doentes, mas não precisam de hospitalização empírica. Se o bebê receber nutrição baseada em fórmula, somente água fervida e filtrada deverá ser usada para preparar os alimentos. As mães devem fazer o exame de citomegalovírus (CMV), e aquelas que tiverem sorologia positiva para infecção não deverão amamentar. Se o paciente precisar de sangue ou hemoderivados, estes deverão ser irradiados e ter sorologia negativa para infecção por CMV. Todas as vacinas de vírus vivo, incluindo a vacina contra rotavírus, uma vacina de vírus vivo atenuado que está sendo aprovada no momento para uso em bebês com 2, 4 e 6 meses, devem ser evitadas porque podem representar um risco de indução direta de infecção.^[1] As infecções por cepas de rotavírus da vacina, com risco de vida, têm ocorrido em bebês com IDCG que receberam a vacina de rotavírus.^[48] A reposição de imunoglobulina intravenosa (IGIV) é indicada antes do TCTH e talvez seja necessária após o TCTH para deficiência imunológica humoral persistente. A profilaxia para infecção fúngica, viral e por *Pneumocystis jirovecii* é recomendada antes do transplante. Além disso, a vacina do bacilo de Calmette e Guérin (BCG) deve ser evitada em pacientes com IDCG confirmada ou suspeita.^[48] Nos países nos quais a vacinação BCG é realizada periodicamente, a profilaxia com rifampicina associada à isoniazida pode ser indicada.

Terapia de reposição enzimática

Esse tratamento só pode ser usado para pacientes com IDCG por deficiência de adenosina desaminase. A reposição enzimática é feita na forma de polietilenoglicol (PEG) ligado à adenosina desaminase (PEG-ADA). O uso de PEG-ADA diminui os metabólitos linfotóxicos (adenosina e deoxiadenosina) e restaura a atividade enzimática.^[49] O PEG-ADA tem meia-vida de 3 a 6 dias e, posteriormente, precisa ser administrado uma ou duas vezes por semana, podendo ocasionar problemas de adesão terapêutica. Os desfechos em longo prazo não têm sido estudados de modo prospectivo, mas dados de uma análise retrospectiva de pacientes na Europa mostrou que a reconstituição imunológica era variável, com 40% dos pacientes identificados ainda precisando de imunoglobulina suplementar após o início de PEG-ADA, e uma taxa de sobrevida global de 85% dos pacientes que recebem apenas PEG-ADA.^[50] Estudos anteriores demonstraram que os pacientes desenvolvem gradativamente níveis reduzidos de células

T, células B e células Natural Killer (NK) com respostas proliferativas insatisfatórias.[49] A terapia de reposição enzimática não é um tratamento definitivo e serve como uma medida temporária até a realização de TCTH ou terapia gênica.[51]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
imunodeficiência combinada grave (IDCG) confirmada		
<div> <div></div> <div>deficiência de adenosina desaminase</div> </div>	1a	transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)
	mais	medidas de suporte antes do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)
	mais	terapia de reposição enzimática antes do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

imunodeficiência combinada grave (IDCG) confirmada

- 1a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)**
- » O TCTH é o único tratamento definitivo para todos os pacientes com IDCG.[3] [40]
 - » O diagnóstico e o tratamento precoces, antes do início das infecções, são de extrema importância. Eles melhoram significativamente a sobrevida em longo prazo dos bebês com IDCG.[3] [8] [42]
 - » O TCTH precoce (<3.5 meses de vida) aumenta a sobrevida.[3] [44] O transplante de células-tronco com um doador familiar compatível com antígeno leucocitário humano (HLA) é preferível, e vários estudos têm mostrado que ele fornece melhor sobrevivência, reconstituição imunológica e sobrevida global que doadores não familiares compatíveis com HLA ou doadores familiares não compatíveis com HLA.[42] [45] [46]
 - » Infelizmente, os protocolos para TCTH em pacientes com IDCG não são uniformes, e estudos colaborativos multicêntricos são necessários para formalizar o tratamento e obter abordagens padrão ideais.[45] [47]
- mais medidas de suporte antes do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)**
- Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Antes do TCTH, os bebês com IDCG confirmada devem ser isolados de crianças e adultos doentes, mas não precisam de hospitalização empírica.
 - » Água fervida e filtrada deve ser usada para alimentação artificial.
 - » As mães devem fazer o exame de citomegalovírus (CMV), e aquelas que tiverem sorologia positiva não deverão amamentar. Se sangue ou hemoderivados forem necessários, eles deverão ser irradiados e ter teste sorologicamente negativo para CMV.

Agudo

■ deficiência de adenosina desaminase

mais

» Todas as vacinas de vírus vivo (incluindo rotavírus) e a vacina do bacilo de Calmette e Guérin (BCG) devem ser evitadas.[1] [48] Nos países nos quais a vacinação BCG é realizada periodicamente, a profilaxia com rifampicina associada à isoniazida pode ser indicada.

» A reposição de imunoglobulina intravenosa (IGIV) é indicada antes do TCTH e talvez seja necessária após o TCTH para deficiência imunológica humoral persistente.

» A profilaxia para infecção fúngica, viral e por *Pneumocystis jirovecii* é recomendada antes do transplante.

terapia de reposição enzimática antes do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Só pode ser usada para pacientes com IDCG por deficiência de adenosina desaminase.

» Não é um tratamento definitivo e serve como uma medida temporária até a realização de TCTH ou terapia gênica.

» A reposição enzimática é feita na forma de polietilenoglicol (PEG) ligado à adenosina desaminase (PEG-ADA). O uso de PEG-ADA diminui os metabólitos linfotóxicos (adenosina e deoxiadenosina) e restaura a atividade enzimática.[49]

» O PEG-ADA tem meia-vida de 3 a 6 dias e, posteriormente, precisa ser administrado uma ou duas vezes por semana, podendo ocasionar problemas de adesão terapêutica.

» Em um estudo retrospectivo, 40% dos pacientes tratados continuaram precisando de imunoglobulina suplementar após o início de PEG-ADA. A taxa de sobrevida para pacientes tratados apenas com PEG-ADA foi de 85%.[49] [50]

Novidades

Terapia gênica

A terapia gênica tem sido usada com sucesso para IDCG por deficiência de adenosina desaminase (ADA-IDCG) e IDCG ligada ao cromossomo X.[52] [53] [54] Em 2016, uma terapia gênica que modifica as células-tronco autólogas para produzir ADA (Strimvelis) foi aprovada na Europa para o tratamento de ADA-IDCG naqueles sem doador correspondente para transplante de células-tronco.[55] Essa recomendação foi baseada em um estudo de 12 pacientes que receberam terapia gênica de Strimvelis, com todos vivos em um período de acompanhamento médio de 7 anos. O primeiro ensaio clínico bem-sucedido da terapia gênica para IDCG ligada ao cromossomo X foi registrado no ano 2000.[52] Dez pacientes foram tratados, e apenas 2 pacientes não tiveram reconstituição das contagens de células T com diversidade e função normalizada. Além disso, níveis normais de imunoglobulina foram observados na maioria dos pacientes. Infelizmente, os ensaios clínicos de terapia gênica inicial para IDCG ligada ao cromossomo X não apresentaram ausência de risco. Por exemplo, vários pacientes com IDCG ligada ao cromossomo X desenvolveram leucemia após a terapia gênica devido à inserção retroviral e à ativação subsequente de proto-oncogenes.[52] Por outro lado, até o momento não houve relatos de leucemia com terapia gênica por ADA-IDCG. Atualmente, o uso da terapia gênica para IDCG ainda é considerada experimental.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto a infecções e sinais e sintomas de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) por médicos de transplante de medula óssea.

Instruções ao paciente

Os pais devem tentar minimizar a exposição a infecções. Água fervida e filtrada deve ser usada para alimentação artificial. As mães com história de infecção por citomegalovírus (CMV) não devem amamentar. Todas as vacinas de vírus vivo atenuado devem ser evitadas.^[1] Além disso, sangue ou hemoderivados administrados devem ser irradiados e negativos para CMV.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
mortalidade precoce	curto prazo	alta
Se não for tratada, a imunodeficiência combinada grave (IDCG) será uniformemente fatal no primeiro ano de vida.		
doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)	variável	média
O período de ocorrência da DECH pode ser subdividido nas fases aguda, subaguda e crônica. A probabilidade de complicações relacionadas ao transplante depende da calendarização do transplante e da compatibilidade ou não do transplante com o antígeno leucocitário humano (HLA).		
Os sinais incluem rash, hepatoesplenomegalia e eosinofilia. ^[26]		

Prognóstico

Sem tratamento, a mortalidade precoce geralmente ocorre no primeiro ano de vida, pois praticamente todos os pacientes não diagnosticados ou não tratados sucumbem às infecções. O diagnóstico precoce e exato junto com tratamento precoce tem ocasionado uma melhora da sobrevida global dos pacientes com imunodeficiência combinada grave (IDCG). Uma revisão dos dados de registro da European Blood and Marrow Transplant Network e do Center for International Blood and Marrow Transplantation (CIBMTR) mostrou que o genótipo subjacente e o imunofenótipo, em conjunto com transplante precoce, são preditivos de sobrevida precoce.^[40]

Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

Taxas de sobrevida global de 95% têm sido registradas em pacientes submetidos a TCTH para IDCG nos primeiros 3.5 meses de vida.^[3] Enxertos de familiares compatíveis com antígeno leucocitário humano (HLA) são o tratamento de primeira escolha, mas a maioria dos pacientes não tem essa opção disponível. Dados de uma série europeia que acompanhou 475 pacientes de 1968 a 1999 mostraram que as taxas de sobrevida de 3 anos para todos os fenótipos de IDCG é de 80% para doadores familiares compatíveis.^[40]

[56] As taxas de sobrevida para pacientes com IDCG que receberam transplantes de doadores não familiares compatíveis foram menores (70%), e os transplantes de doadores não compatíveis com HLA tiveram as taxas mais baixas (50%).[40] [56] Na ausência de um doador familiar compatível com HLA, enxertos de doadores não familiares compatíveis com HLA resultam em uma reconstituição imunológica e em desfechos clínicos melhores que de um doador familiar incompatível.[46]

Um estudo nos EUA acompanhou 132 pacientes com IDCG por um período de 21 anos. Da coorte inteira, 77% ainda estavam vivos em 2003. Dos 102 pacientes vivos, 96 sobreviveram 1 ou mais anos após o TCTH, 68 ficaram vivos por 5 anos ou mais e 37 por 10 anos ou mais. Dos 36 bebês transplantados nos primeiros 3.5 meses de vida, a sobrevida foi de 97% em comparação com os 70% dos bebês transplantados após essa idade.[3]

Um estudo do Primary Immune Deficiency Treatment Consortium coletou dados de 240 pacientes com IDCG que receberam TCTH em 25 centros de transplante diferentes entre 2000 e 2009. A análise também apontou um benefício claro no transplante antes dos 3.5 meses de idade com uma sobrevida global de 94%. No entanto, os pacientes que receberam transplantes de irmãos doadores compatíveis tiveram uma chance melhor de sobrevida (97%) em comparação com os que receberam enxertos de doadores não aparentados (58% a 79% dependendo da fonte do enxerto e da depleção de células T).[44]

Terapia de reposição enzimática

Os desfechos em longo prazo para terapia de reposição enzimática para IDCG por deficiência de adenosina desaminase não têm sido promissores. As contagens de linfócitos nesses pacientes são consistentemente abaixo do normal, e os pacientes apresentam uma redução gradual das respostas proliferativas aos mitógenos.[49] Um estudo retrospectivo recente mostrou que 40% dos pacientes tratados continuaram precisando de imunoglobulina suplementar após o início de polietilenoglicol (PEG) ligado à adenosina desaminase (PEG-ADA).[50] Consequentemente, os pacientes com IDCG por deficiência de adenosina desaminase normalmente começam a terapia de reposição enzimática com o objetivo de prosseguir para TCTH caso haja um doador familiar compatível disponível.[51]

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency

Publicado por: Joint Council of Asthma, Allergy, and Immunology

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2016

América do Norte

Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency

Publicado por: Joint Council of Asthma, Allergy, and Immunology

Última publicação em:
2015

Recursos online

1. [Immune Deficiency Foundation](#) (*external link*)
 2. [Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children: recommended uniform screening panel](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1186-1205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Ann Rev Immunol*. 2004;22:625-655. [Resumo](#)
- Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:776-794. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases: report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol*. 1999;118(suppl 1):1-28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Stiehm RE, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunologic disorders in infants and children, 5th edition. Pennsylvania: Saunders; 2004.

Referências

1. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1186-1205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, et al. ICON: The early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2014;34:398-424. [Resumo](#)
3. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Ann Rev Immunol*. 2004;22:625-655. [Resumo](#)
4. Cunningham-Rundles C, Ponda PP. Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:880-892. [Resumo](#)
5. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:776-794. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases: report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol*. 1999;118(suppl 1):1-28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol*. 2000;122:143-149. [Texto completo](#) [Resumo](#)

9. Douek DC, Vescio RA, Betts MR, et al. Assessment of thymic output in adults after haematopoietic stem cell transplant and prediction of T cell reconstitution. *Lancet*. 2000;355:1875-1881. [Resumo](#)
10. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr*. 2009;155:829-833. [Resumo](#)
11. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA*. 2009;302:2465-2470. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Hale JE, Bonilla FA, Pai SY, et al. Identification of an infant with severe combined immunodeficiency by newborn screening. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1073-1074. [Resumo](#)
13. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol*. 2012;32:82-88. [Resumo](#)
14. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:140-150. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol*. 2014;34:289-303. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, et al. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. *Genet Med*. 2004;6:16-26. [Resumo](#)
17. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol*. 2007;27:101-108. [Resumo](#)
18. Michos A, Tzanoudaki M, Villa A, et al. Severe combined immunodeficiency in Greek children over a 20-year period: rarity of $\gamma(c)$ -chain deficiency (X-linked) type. *J Clin Immunol*. 2011;31:778-783. [Resumo](#)
19. Yee A, De Ravin SS, Elliott E, et al. Severe combined immunodeficiency: a national surveillance study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:298-302. [Resumo](#)
20. Suliaman F, Al-Ghonaïum A, Harfi H, et al. High incidence of severe combined immune deficiency in the Eastern province of Saudi Arabia. *Pediatr Asthma All Immunol*. 2006;19:14-18.
21. Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev*. 2005;203:98-109. [Resumo](#)
22. Dalal I, Grunebaum E, Cohen A, et al. Two novel mutations in a purine nucleoside phosphorylase (PNP)-deficient patient. *Clin Genet*. 2001;59:430-437. [Resumo](#)
23. Pannicke U, Honig M, Hess I, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet*. 2009;41:101-105. [Resumo](#)

24. Diamond CE, Sanchez MJ, LaBelle JL. Diagnostic criteria and evaluation of severe combined immunodeficiency in the neonate. *Pediatr Ann.* 2015;44:e181-e187. [Resumo](#)
25. Chinen J, Shearer WT. 6. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2 Suppl):S388-S392. [Resumo](#)
26. Stiehm RE, Ochs HD, Winkelstein JA. *Immunologic disorders in infants and children*, 5th edition. Pennsylvania: Saunders; 2004.
27. Buck D, Moshous D, de Chasseval R, et al. Severe combined immunodeficiency and microcephaly in siblings with hypomorphic mutations in DNA ligase IV. *Eur J Immunol.* 2006;36:224-235. [Resumo](#)
28. Masuda Y, Kamiya K. Molecular nature of radiation injury and DNA repair disorders associated with radiosensitivity. *Int J Hematol.* 2012;95:239-245. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Adachi N, Ishino T, Ishii Y, et al. DNA ligase IV-deficient cells are more resistant to ionizing radiation in the absence of Ku70: Implications for DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:12109-12113. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Zha S, Alt FW, Cheng HL, et al. Defective DNA repair and increased genomic instability in Cernunnos-XLF-deficient murine ES cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:4518-4523. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Krishna MT, Tarrant JL, Cheadle EA, et al. An audit of lymphopenia in infants under 3 months of age. *Arch Dis Child.* 2008; 93;90-91. [Resumo](#)
32. Manson D, Diamond L, Oudjhane K, et al. Characteristic scapular and rib changes on chest radiographs of children with ADA-deficiency SCIDS in the first year of life. *Pediatr Radiol.* 2013;43:589-592. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Gennery AR, Cant AJ. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol.* 2001;54:191-195. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Daguindau N, Decot V, Nzietchueng R, et al. Immune constitution monitoring after PBMC transplantation in complete DiGeorge syndrome: an eight-year follow-up. *Clin Immunol.* 2008;128:164-171. [Resumo](#)
35. Mitchell A, Mahnke DK, Larson JM, et al. Multiplexed quantitative real-time PCR to detect 22q11.2 deletion in patients with congenital heart disease. *Physiol Genomics.* 2010;42A:52-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Orange JS, Brodeur SR, Jain A, et al. Deficient natural killer cell cytotoxicity in patients with IKK-gamma/NEMO mutations. *J Clin Invest.* 2002;109:1501-1509. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1092-1098. [Resumo](#)

38. Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: three years of experience. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:99-105. [Resumo](#)
39. Routes JM, et al. Update of statewide newborn screening program for severe combined immunodeficiency (SCID) by T-cell receptor excision circles (TRECs). *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:S68.
40. Filipovich A. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(Suppl 1):S49-S52. [Resumo](#)
41. Farinelli G, Capo V, Scaramuzza S, et al. Lentiviral vectors for the treatment of primary immunodeficiencies. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:525-533. [Resumo](#)
42. Dvorak CC, Cowan MJ. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immune deficiency disease. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:119-126. [Resumo](#)
43. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res.* 2011;49:25-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014;371:434-446. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: current status and critical needs. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1087-1096. [Resumo](#)
46. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA.* 2006;295:508-518. [Resumo](#)
47. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Primary immune deficiency treatment consortium (PIDTC) report. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:335-347. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2010;28:6609-6612. [Resumo](#)
49. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol.* 2005;117:133-143. [Resumo](#)
50. Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, et al. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol.* 2007;123:139-147. [Resumo](#)
51. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, et al. How I treat ADA deficiency. *Blood.* 2009;114:3524-3532. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Sokolic R, Kesserwan C, Candotti F. Recent advances in gene therapy for severe congenital immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:375-380. [Resumo](#)

53. Aiuti A, Slavin S, Aker M, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science*. 2002;296:2410-2413. [Resumo](#)
54. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:447-458. [Resumo](#)
55. European Medicines Agency. New gene therapy for the treatment of children with ultra-rare immune disorder recommended for approval. 2016. <http://www.ema.europa.eu/> (last accessed 14 April 2017). [Texto completo](#)
56. Antoine C, Muller S, Cant A, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies; report of the European experience 1968-99. *Lancet*. 2003;361:541-542. [Resumo](#)

Imagens

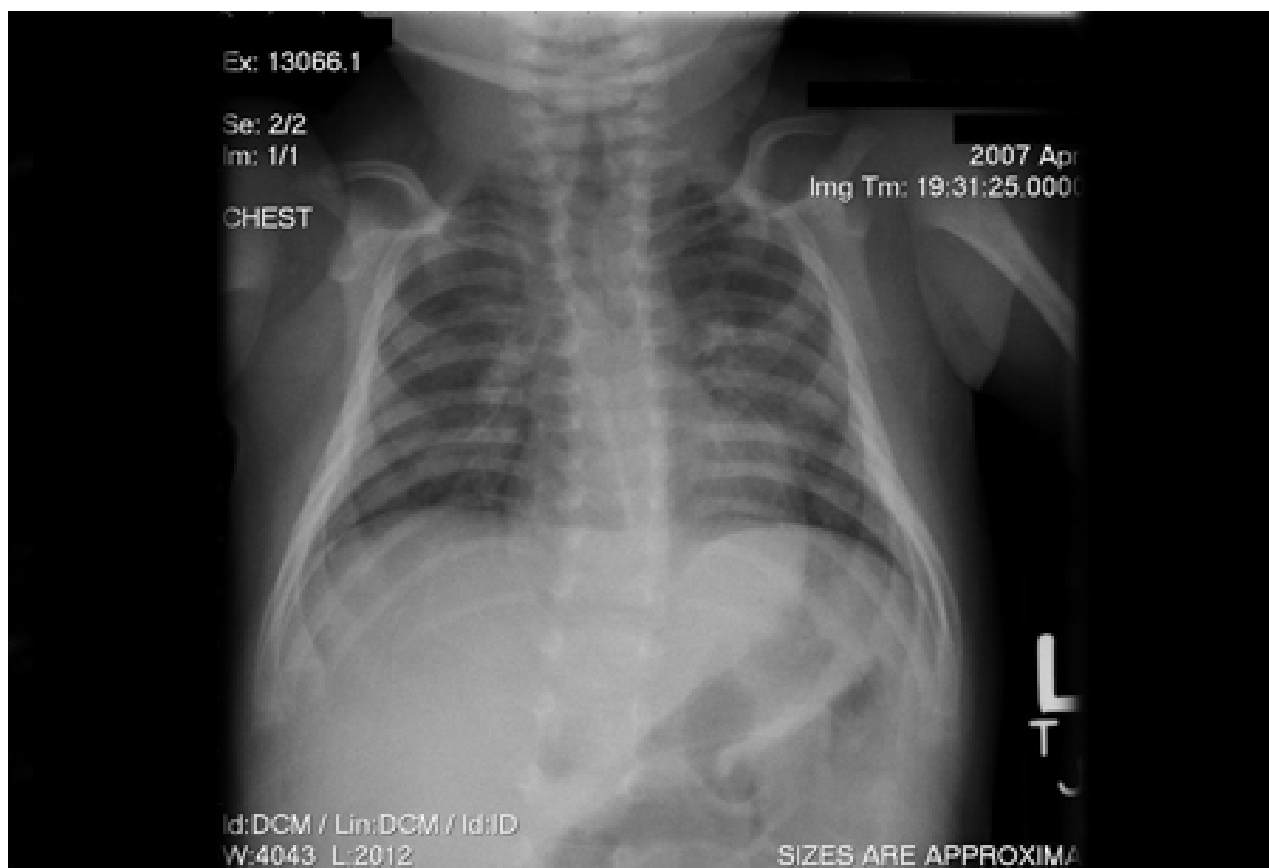


Figura 1: Radiografia torácica de um bebê ilustrando a ausência de sombra tímica; os bebês com imunodeficiência combinada grave (IDCG) podem ser atímicos no momento da apresentação

Children's Hospital of Wisconsin, Departamento de Radiologia

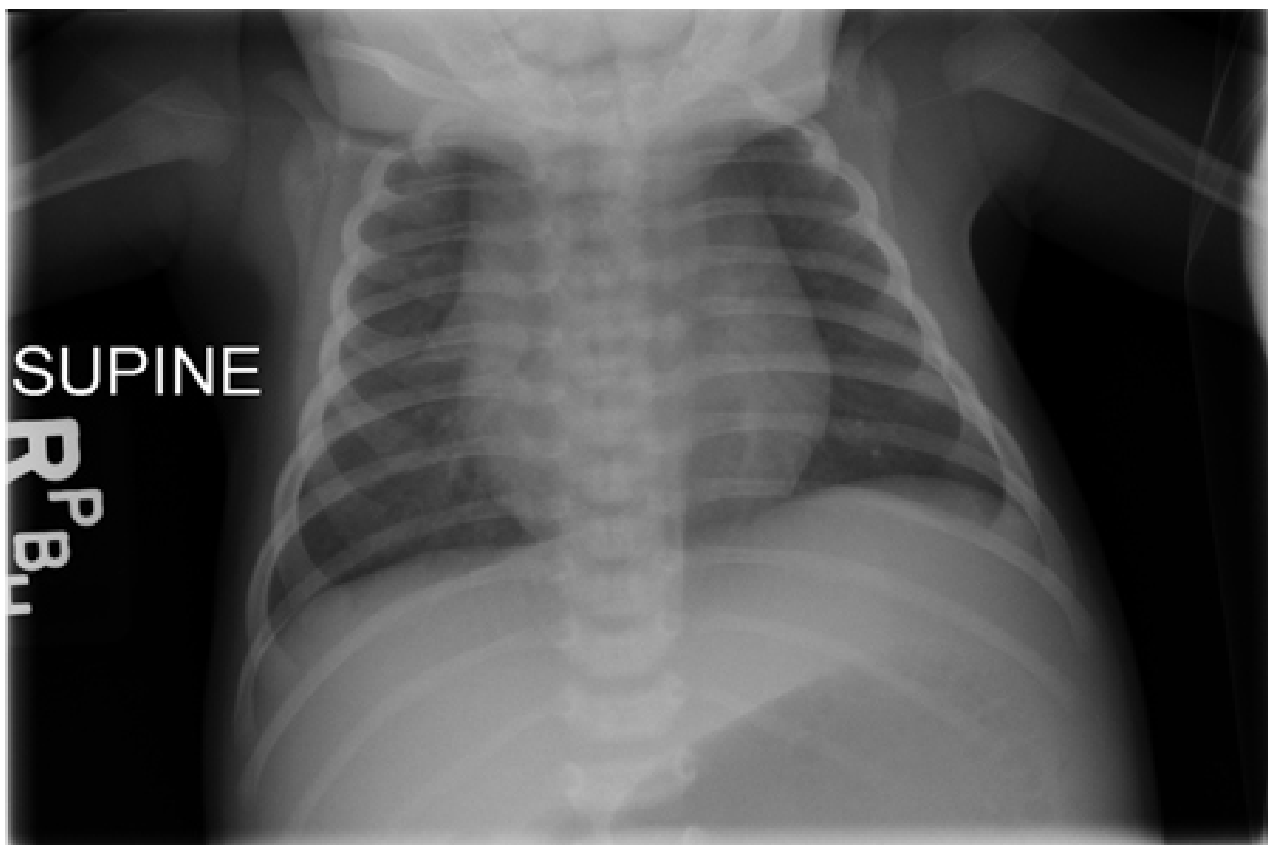


Figura 2: Radiografia torácica de um bebê ilustrando uma sombra tímica normal

Children's Hospital of Wisconsin, Departamento de Radiologia

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 18, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

John M. Cunningham, MD

Donald N. Pritzker Professor and Chair of Pediatrics
Physician-in-Chief, The University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital, Director, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Department of Pediatrics, University of Chicago, Chicago, IL
DIVULGAÇÕES: JMC declares that he has no competing interests.

James L. LaBelle, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics
Section of Pediatric Hematology/Oncology/Stem Cell Transplantation, Associate Director for Research, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Department of Pediatrics, University of Chicago, Chicago, IL
DIVULGAÇÕES: JLL is an author of a reference cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr John M. Cunningham and Dr James L. LaBelle would like to gratefully acknowledge Dr John Routes, Dr James Verbsky, Dr Nicole Chase, and Dr Ebrahim Shakir, the previous contributors to this monograph. JR, JV, and NC are authors of a number of references cited in this monograph. ES declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Kathleen Sullivan, MD, PhD (CHOP)

Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania, Chief, Division of Allergy and Immunology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA
DIVULGAÇÕES: KS declares that she has no competing interests.

Charles Kirkpatrick, MD (UCHSC)

Professor of Medicine
Director, Adult Immunodeficiency Program, University of Colorado Denver, Aurora, CO
DIVULGAÇÕES: CK is an author of a reference cited in this monograph. CK has received speaker fees from Centon, Aventis Behring, and Bristol Myers Squibb. CK has received honorarium for speaking at the Aspen Allergy Conference, for the Colorado Allergy Society. CK ran the research program for a biotechnology company with an approximate budget of \$3.5 million.

Waseem Qasim, BMedSci (Hons), MBBS, MRCP (UK), MRCPC, PhD

Senior Lecturer
Institute of Child Health, Consultant in Paediatric Immunology & Bone Marrow Transplantation, Great Ormond Street Hospital, London, UK
DIVULGAÇÕES: WQ declares that he has no competing interests.