IMUNOLOGIA NA PRÁTICA

Imunodeficiências Combinadas Graves (SCID)

Aula 01 · Material Complementar

PALESTRANTE

Dra. Rafaela Guimarães

MATERIAL COMPLEMENTAR

WorldMed Academy

01

Imunodeficiências Combinadas Graves (SCID)

Docente: **Dra. Rafaela Guimarães**

A forma mais grave de Erro Inato da Imunidade: reconhecimento, diagnóstico e a corrida contra o tempo até o transplante

As Imunodeficiências Combinadas Graves — SCID, na sigla em inglês (*Severe Combined Immunodeficiency*) — representam a forma mais grave de Erro Inato da Imunidade e configuram uma verdadeira emergência pediátrica imunológica. São doenças raras, monogênicas, de início precoce: o bebê já nasce com a doença, ainda que possa parecer saudável nos primeiros meses de vida. O reconhecimento precoce — hoje possível graças à triagem neonatal — é o que separa um desfecho favorável de um desfecho fatal.

A história de David Vetter: o "menino da bolha"

Antes de entrar na fisiopatologia, vale relembrar a história de David Vetter, um bebê nascido no Texas em 1971. Ele tinha uma história familiar de um irmão falecido por SCID, o que permitiu o diagnóstico já no primeiro ano de vida — precoce para a época. O problema é que, em 1971, pouco se sabia sobre o que fazer com esses pacientes: a única certeza era que, se contraísse qualquer infecção, ele poderia morrer.

A solução encontrada foi mantê-lo dentro de uma bolha de plástico estéril, onde viveu por 12 anos. A NASA chegou a desenvolver uma roupa especial que permitia a ele sair da bolha por curtos períodos e ter contato com outras crianças. Aos 12 anos, foi submetido a um transplante de medula óssea — o tratamento curativo da SCID — recebendo medula de sua irmã. Na época, porém, o transplante ainda era uma técnica rudimentar, e a medula recebida estava infectada pelo vírus Epstein-Barr. David desenvolveu um linfoma secundário à infecção e faleceu cerca de um ano depois do transplante, tendo vivido pouco tempo fora da bolha que ocupou praticamente toda a sua vida.

A história de David Vetter é icônica na medicina: foi a partir dela que se aprendeu muito sobre a doença, sobre a evolução das técnicas de transplante e das estratégias de profilaxia, e sobre a

importância central do diagnóstico e do tratamento precoces — exatamente para que nenhuma criança precise mais ser mantida isolada dentro de uma bolha para sobreviver.

O que é a SCID

DEFINIÇÃO — SCID

Grupo de doenças monogênicas raras e de início precoce, caracterizado por um defeito na hematopoiese — especificamente no desenvolvimento e na maturação do linfócito T. A esse comprometimento pode se somar, a depender do defeito genético envolvido, o comprometimento do linfócito B e/ou da célula NK.

O comprometimento do linfócito T é o que define a gravidade do quadro, porque o linfócito T funciona como o grande maestro do sistema imunológico: é ele quem recebe o antígeno apresentado pela célula apresentadora de antígeno, quem sinaliza ao linfócito B para produzir anticorpos e quem ajuda as demais células da imunidade inata a se ativarem e exercerem suas funções. Por isso, quando o linfócito T está comprometido, praticamente toda a resposta imunológica — inata e adaptativa — fica comprometida junto.

O bebê com SCID nasce com aparência normal e permanece assintomático durante os primeiros três a quatro meses de vida, protegido pelos anticorpos maternos transferidos no final da gestação. À medida que esse estoque de imunoglobulina materna se esgota, começam as infecções. Sem tratamento, a expectativa é que a criança venha a falecer de infecção, geralmente antes do segundo ano de vida.

PONTO IMPORTANTE

A triagem neonatal é o que permite identificar a doença ainda na janela assintomática, antes que a criança tenha qualquer infecção — e isso muda completamente o prognóstico, porque possibilita encaminhar a criança para o tratamento curativo (o transplante de medula óssea) antes que ela adoeça.

Epidemiologia e triagem neonatal

A triagem neonatal para Erros Inatos da Imunidade é feita pela dosagem do TREC (explicado adiante) no teste do pezinho. Nos Estados Unidos, onde a triagem já é universal, a incidência identificada é de 1 caso de SCID para cada 58 mil nascidos vivos.

No Brasil, a triagem neonatal para Erros Inatos da Imunidade começou em 2021, na cidade de São Paulo. Os dados já publicados mostram uma incidência de 1 para 52 mil nascidos vivos (9 casos de SCID detectados até o momento). A triagem está em expansão para outros estados — já estabelecida em Minas Gerais e no Distrito Federal, e mais recentemente no Mato Grosso —, ampliando a capacidade de diagnóstico precoce e encaminhamento para o transplante de medula óssea, o tratamento curativo.

Bases do desenvolvimento linfocitário

Relembrando a hematopoiese: a célula-tronco pluripotente dá origem a duas linhagens — a mieloide, que origina eritrócitos, plaquetas, neutrófilos, células dendríticas e outras células mieloides; e a linfoide, que origina os linfócitos T, os linfócitos B e as células NK.

Na SCID, o comprometimento está relacionado ao progenitor linfoide. A maturação do linfócito passa por diversas etapas, cuja característica central é a formação do receptor antigênico — o BCR no linfócito B e o TCR no linfócito T. É esse receptor que garante a especificidade antigênica do linfócito, a marca registrada da imunidade adaptativa: a capacidade de reconhecer antígenos específicos, de patógenos (fungos, bactérias, vírus) a alérgenos (ácaro, leite, amendoim). O linfócito maduro que já tem esse receptor formado, mas ainda não teve contato com nenhum antígeno, é chamado de *naive*.

Para reconhecer a enorme diversidade de antígenos aos quais um indivíduo será exposto ao longo da vida — estimada em cerca de 10^7 especificidades diferentes —, seria necessário um número de genes muito maior do que os aproximadamente 22 mil genes do genoma humano. A solução biológica para essa aparente incompatibilidade é o rearranjo gênico (recombinação V(D)J): em vez de um gene inteiro codificar um receptor, pequenos segmentos gênicos são combinados entre si, gerando um gene novo — e um receptor novo — a cada combinação. Os fragmentos de DNA que sobram desse processo de recombinação ("lixo genômico") são eliminados na forma de círculos de excisão, que caem na corrente sanguínea e podem ser identificados no teste do pezinho: o **TREC** (*T-cell Receptor Excision Circle*), relativo ao linfócito T, e o **KREC** (*Kappa-deleting Recombination Excision Circle*), relativo ao linfócito B. Uma quantidade normal de TREC/KREC indica que a formação daquele linfócito ocorreu sem comprometimento; um TREC ou KREC baixo sugere que houve algum comprometimento nessa formação.

Os cinco mecanismos que podem gerar uma SCID

Ao longo da hematopoiese linfoide, existem pelo menos cinco pontos onde um defeito pode comprometer a formação do linfócito e originar um quadro de SCID:

1. **Apoptose da célula-tronco hematopoiética (progenitora).** Compromete tanto a linhagem linfoide quanto a mieloide — a criança nasce com pancitopenia, sem células de nenhuma das duas linhagens. É o quadro conhecido como disgenesia reticular.
2. **Acúmulo de purinas, levando à apoptose do progenitor linfoide.** Resulta em um quadro sem nenhum dos três tipos de linfócito — NK, T e B —, chamado de SCID triplo-negativo. É o que ocorre na deficiência de ADA (adenosina deaminase), enzima responsável pelo metabolismo das purinas: seu acúmulo é tóxico para o progenitor linfoide.
3. **Defeito na sinalização de citocinas**, antes mesmo da formação do receptor de linfócito — a sinalização que garante um estoque adequado de linfócitos para depois receberem esse receptor. Está ligado principalmente à cadeia gama comum do receptor de interleucinas (compartilhada pelos receptores de diversas interleucinas, entre elas a IL-2) e à via JAK3. Gera um tipo de SCID com comprometimento combinado da célula NK e da célula T.
4. **Defeito na recombinação gênica**, isto é, na própria formação do TCR e do BCR. Compromete principalmente a formação dos linfócitos T e B.
5. **Defeito na sinalização do TCR**, mesmo depois de ele já ter sido formado corretamente: o receptor existe, mas não funciona. Este é o único tipo de SCID que não é detectado pela triagem neonatal, pois a recombinação gênica já ocorreu normalmente e o TREC vem normal.

Imunofenótipos e classificação da IUIS

O diagnóstico de SCID também pode ser orientado pelo imunofenótipo, obtido por imunofenotipagem de linfócitos. Toda SCID é, por definição, T-negativa (o comprometimento do linfócito T é a característica central), podendo ou não ter comprometimento também do linfócito B e da célula NK. Cada combinação de imunofenótipo tende a se associar a determinados genes — por isso a tabela de classificação publicada a cada dois anos pela IUIS (*International Union of Immunological Societies*) organiza as SCIDs típicas justamente por imunofenótipo, o que ajuda a orientar a investigação genética quando ela é indicada.

De forma prática, a correspondência mais comum entre mecanismo e imunofenótipo é:

- **T-B-NK-** (triplo-negativo): disgenesia reticular ou deficiência de ADA.
- **T-B+NK-**: defeito de sinalização de citocinas (cadeia gama comum/ JAK3) — o subtipo mais frequente de SCID típica.
- **T-B-NK+**: defeito de recombinação gênica (RAG1/RAG2) — o subtipo mais frequente de SCID atípica.

Quadro clínico

O bebê com SCID nasce com boa aparência, saudável, e permanece assintomático durante os três a quatro primeiros meses de vida — período em que ainda está protegido pelos anticorpos maternos. É justamente nessa janela que a triagem neonatal encontra a criança: um bebê com TREC baixo ou zero, mas ainda saudável, sem nenhuma infecção — o momento ideal para iniciar o tratamento curativo antes que qualquer infecção se instale.

Uma vez que as infecções começam, o paciente com SCID está suscetível a praticamente qualquer patógeno — vírus, bactérias, fungos, micobactérias — podendo apresentar infecções recorrentes, graves, oportunistas e infecções precoces que não respondem ao tratamento habitual, simplesmente porque não dispõe de linfócito T para se defender.

Outras manifestações associadas incluem falha de crescimento, diarreia crônica e precoce, reações a vacinas de microrganismo vivo atenuado (sobretudo a BCG), e uma erupção cutânea generalizada com descamação importante — às vezes confundida com dermatite atópica, mas que, ao contrário desta, não poupa a região central e tem um padrão mais generalizado, por vezes lembrando uma ictiose. Nódulos cutâneos também podem fazer parte do quadro. Manifestações mais raras incluem dismorfismos, microcefalia, anomalias esqueléticas, alterações cardíacas e sensibilidade aumentada à radiação ionizante.

Reação à vacina BCG

Como no Brasil todo recém-nascido recebe a vacina BCG (feita com a cepa *Mycobacterium bovis* atenuada) logo ao nascer, pacientes com SCID ficam suscetíveis a desenvolver uma reação a essa vacina — manifestação que costuma aparecer entre o terceiro e o oitavo mês de vida. Os bebês identificados precocemente pela triagem neonatal geralmente conseguem ser encaminhados ao transplante antes que essa reação se manifeste. A reação pode ser local ou locorregional (úlcera maior que um centímetro, abscesso, granuloma ou linfonodo regional) ou disseminada, afetando múltiplos linfonodos, pele, ossos e fígado — sempre exigindo identificação precoce.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

A investigação começa por uma história clínica cuidadosa. Chama a atenção na anamnese uma história familiar de consanguinidade (pais que são primos) ou de óbito prévio de outro filho por causa semelhante — achados bastante comuns nesses pacientes.

No exame físico, procura-se hipoplasia de tecido linfoide (ausência de amígdalas, embora isso seja difícil de avaliar num bebê pequeno), possíveis características sindrômicas, o estado da

cicatriz vacinal de BCG, a erupção cutânea generalizada característica (por vezes confundida com dermatite atópica) e sinais de linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia.

Diagnóstico laboratorial

No Brasil, o teste do pezinho já inclui tanto o TREC quanto o KREC: o TREC rastreia SCID e linfopenias em geral; o KREC rastreia agamaglobulinemia e linfopenias de linfócito B. Para suspeita de SCID, o TREC precisa estar baixo ou zerado.

O exame confirmatório é a imunofenotipagem de linfócitos — não a básica, mas a de memória, que permite avaliar especificamente a quantidade de linfócitos T CD4 e CD8 *naive*. Um recém-nascido saudável deve apresentar uma proporção alta de linfócitos *naive*.

O hemograma já pode dar uma pista relevante: até os 3 anos de idade, a criança deve ter pelo menos cerca de 3 mil linfócitos; uma linfopenia importante no hemograma — um dado frequentemente negligenciado, já que a atenção costuma recair sobre leucócitos e neutrófilos — pode ser um sinal de alerta precoce, especialmente em locais onde a triagem neonatal ainda não está disponível. Eosinofilia é um achado associado à síndrome de Omenn, discutida adiante.

Quanto às imunoglobulinas, é fundamental lembrar que o bebê recebe imunoglobulina materna no terceiro trimestre da gestação, com níveis que caem entre o terceiro e o quarto mês e praticamente desaparecem aos seis meses. Por isso, para considerar que uma dosagem de imunoglobulina reflete a produção própria do bebê, ela deve ser colhida depois dos 6 meses de idade.

Em casos de dúvida diagnóstica (SCID atípica), pode-se lançar mão do teste de linfoproliferação: adiciona-se um mitógeno (geralmente fito-hemaglutinina) e avalia-se se o linfócito prolifera. Uma proliferação abaixo de 10% do limite inferior da normalidade é sugestiva de SCID.

Fluxo da triagem neonatal

O fluxo começa com o teste do pezinho feito na maternidade, avaliando TREC e KREC. Se houver alteração, a criança é ativamente buscada, colhe uma imunofenotipagem de linfócitos de memória e é encaminhada ao imunologista para uma primeira consulta — já com esse exame em mãos. Nessa consulta, avalia-se história gestacional (uso de imunossupressores pela mãe, por exemplo, o que pode alterar o TREC), intercorrências no parto, ganho de peso e história familiar de óbito por imunodeficiência.

O TREC tem alta sensibilidade para SCID — poucos falsos negativos, que correspondem justamente ao quinto mecanismo descrito acima (defeito de sinalização do TCR já formado). Sua especificidade, porém, é variável: há falsos positivos, geralmente linfopenias não relacionadas à

SCID — como a de um bebê cuja mãe transplantada renal fez uso de imunossupressor durante a gestação, o que pode reduzir o TREC sem que a criança tenha, efetivamente, SCID.

Critérios diagnósticos (consórcio de 2022)

Em 2022 foi publicado um consenso, formulado por um consórcio internacional dedicado ao tratamento de imunodeficiências primárias, com novos critérios diagnósticos baseados na triagem neonatal (TREC) seguida de imunofenotipagem de memória. A partir da combinação de dois parâmetros principais — a contagem absoluta de linfócitos T (CD3) e o percentual de linfócitos T CD4 *naive* — chega-se a um de quatro cenários:

> **PONTO IMPORTANTE**
>
> **SCID típica**: CD3 total abaixo de 50 células e CD4 *naive* abaixo de 20%. É o cenário que exige diagnóstico imediato: basta a imunofenotipagem para "bater o martelo", iniciar profilaxias e encaminhar para o transplante — não é preciso aguardar teste genético. O teste genético identifica a variante causal em cerca de 95% dos casos, mas serve sobretudo para orientar o condicionamento do transplante, não para confirmar o diagnóstico.

SCID atípica (Leaky SCID): CD3 baixo, mas não tão baixo quanto na forma típica; CD4 *naive* também abaixo de 20%, porém com uma linfopenia T menos acentuada. Geralmente decorre de mutações hipomórficas — variantes que preservam parte da função da proteína (por exemplo, cerca de 50%), ao contrário da SCID típica, em que a variante patogênica anula totalmente a função. Esses pacientes também costumam ser encaminhados ao transplante, mas de forma menos urgente.

Linfopenia não-SCID: CD3 baixo, mas o CD4 *naive* geralmente acima de 20%. Inclui imunodeficiências combinadas menos graves (como ataxia-telangiectasia e defeitos de MHC de classe I e II), a trissomia do 21, linfopenias secundárias (a infecções como HIV, ao uso de determinadas medicações, a malformações cardíacas, a hidropsia fetal ou ao uso de imunossupressão materna) e quadros sindrômicos associados à microdeleção 22q11 (síndrome de DiGeorge e correlatos, incluindo mutações em genes localizados dentro dessa região), além de linfopenias idiopáticas.

Síndrome de Omenn: um subtipo de SCID caracterizado por inflamação exagerada, decorrente de uma proliferação oligoclonal de linfócitos T disfuncionais, que atacam preferencialmente pele, fígado e intestino. A contagem de células T pode até estar próxima do normal, mas essas células não funcionam adequadamente. O critério diagnóstico combina a presença de eritrodermia (por vezes semelhante a uma ictiose, com alopecia), a ausência de quimerismo materno e a identificação de uma variante genética associada à síndrome (hoje já se conhecem vários genes

relacionados), somadas a pelo menos duas das seguintes alterações: TREC reduzido, eosinofilia, IgE elevada, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e presença de células T oligoclonais.

A classificação da IUIS reflete essa gradação de gravidade: além da tabela das SCIDs típicas, há duas tabelas adicionais — antes chamadas de "linfopenias" ou "imunodeficiências combinadas" menos graves que a SCID — que reúnem a síndrome de Omenn, as linfopenias não-SCID e outras imunodeficiências combinadas cursando com linfopenia.

Epidemiologia genética

Em um estudo que avaliou a distribuição dos subtipos, 69% dos casos de SCID corresponderam à forma típica, 26% à forma atípica e 5% à síndrome de Omenn. Dentro da SCID típica, a mutação mais comum é a da cadeia gama comum, ligada ao receptor da IL-2, presente em 42% dos pacientes. Na SCID atípica, a mutação mais comum envolve os genes RAG1 e RAG2 — enzimas que atuam diretamente na recombinação gênica, funcionando como a "tesoura" que corta e recombina os segmentos gênicos na formação do TCR e do BCR; quando mutadas, a recombinação V(D)J não ocorre corretamente. Na síndrome de Omenn, a mutação mais comum também está relacionada ao RAG.

Interpretando uma imunofenotipagem: caso ilustrativo

> **EXEMPLO**
>
> Um recém-nascido do sexo masculino apresentou TREC zero na triagem neonatal e foi encaminhado para imunofenotipagem de linfócitos de memória antes da primeira consulta. Resultados:
>
> - Linfócitos totais: 530 (referência até os 3 anos: no mínimo cerca de 3 mil — valor já bastante alterado).
> - Linfócitos T CD3: 2 células.
> - Linfócitos T CD4: 1 célula total, com 0% de células *naive*.
> - Linfócitos T CD8: 0 células.
> - Linfócitos B (CD19): 481 células — praticamente todos os linfócitos circulantes desse bebê são linfócitos B.
> - Células NK: 0.
>
> Só com esse resultado já é possível fechar o diagnóstico de SCID típica: CD3 muito abaixo de 50 células e CD4 *naive* de 0%, portanto abaixo de 20%. O imunofenótipo é T-B+NK-.

> Consultando a tabela da IUIS para esse imunofenótipo, duas variantes genéticas costumam estar envolvidas — e, neste caso, a mais provável é a deficiência da cadeia gama comum (ligada ao receptor da IL-2), tanto por ser a mutação mais frequente entre as SCIDs típicas quanto por se tratar de uma condição ligada ao X, compatível com o sexo masculino do paciente.

O teste genético não é necessário para fechar o diagnóstico — a imunofenotipagem já é suficiente para iniciar profilaxias e encaminhar o paciente ao transplante —, mas é útil para definir o esquema de condicionamento mais adequado antes do transplante.

Manejo inicial e profilaxias

Assim que a SCID típica é suspeitada, inicia-se a imunoglobulina de imediato, mesmo que o bebê ainda esteja no período assintomático com imunoglobulina materna residual — não se espera essa reserva cair. Solicita-se também radiografia de tórax (para avaliar sombra tímica e eventuais alterações de parênquima, sobretudo se já houve alguma infecção) e o rastreamento para citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV), dois vírus de grande preocupação nesses pacientes candidatos a transplante: para CMV, solicita-se sorologia materna (ou revisão da sorologia do pré-natal) e PCR no próprio bebê; para EBV, apenas PCR no bebê.

Esquema de profilaxias

As profilaxias começam de forma imediata, já na primeira consulta:

- **Imunoglobulina**, na dose de 400 a 800 mg/kg, por via subcutânea ou endovenosa (a via subcutânea costuma ser mais prática em bebês pequenos, de acesso venoso difícil). A dose é fracionada e repetida a cada 15 dias, mesmo quando administrada por via endovenosa, já que esse paciente precisa de acompanhamento frequente até o transplante — ele permanece em casa, sem internação, recebendo as profilaxias ambulatorialmente.
- **Sulfametoxazol-trimetoprima**, para profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, na dose de 5 a 8 mg/kg/dia (calculada pelo componente trimetoprima), com monitorização de função renal e hepática.
- **Fluconazol**, para profilaxia de candidíase, na dose de 6 mg/kg/dia, com monitorização de função hepática.
- **Isoniazida**, indicada porque a maioria desses bebês já recebeu a vacina BCG ao nascer — todo bebê vacinado deve ser acompanhado quanto a sinais de BCGite ou BCGose. A dose de profilaxia é de 10 mg/kg/dia, também com monitorização hepática. Caso surjam sinais de

doença por BCG, o esquema de tratamento passa a incluir rifampicina, isoniazida e etambutol — já que a cepa vacinal (*Mycobacterium bovis*) é intrinsecamente resistente à pirazinamida.

- **Aciclovir**, como profilaxia para o grupo dos herpesvírus, na dose de 10 a 20 mg/kg/dose, três vezes ao dia (não existe profilaxia medicamentosa específica para CMV; o aciclovir é usado como forma de suporte adicional).
- **Nirsevimabe** (anticorpo monoclonal para profilaxia do vírus sincicial respiratório), em dose única de 50 mg para crianças abaixo de 5 kg — hoje disponível pelo SUS.

Cuidados com o citomegalovírus e a amamentação

> **ATENÇÃO**
>
> O CMV é uma das maiores preocupações no manejo desses pacientes, sobretudo pela via de transmissão pela amamentação: entre 80 e 95% das mães com sorologia IgG positiva para CMV reativam o vírus durante a amamentação, transmitindo-o ao bebê. Para uma criança sem linfócito T funcional, essa contaminação é extremamente grave e compromete significativamente o transplante — não é uma contraindicação absoluta ao procedimento, mas torna tudo mais difícil. Por isso, toda mãe com sorologia IgG positiva para CMV tem a amamentação contraindicada, e a sorologia materna deve sempre ser revisada antes de liberar o aleitamento.

Orientações à família e cuidados gerais

A família deve receber orientações claras sobre os cuidados domiciliares: higienização das mãos, evitar locais aglomerados e contato com outras crianças ou pessoas doentes. O acompanhamento nutricional é fundamental, já que essas crianças têm tendência a apresentar desnutrição e retardo de crescimento. Quando a amamentação é contraindicada por causa do CMV, é preciso orientar uma fórmula infantil adequada e o modo correto de preparo, para minimizar o risco de contaminação.

Vacinas de microrganismo vivo atenuado (BCG, febre amarela e demais) são contraindicadas nesses pacientes; além disso, como recebem imunoglobulina periodicamente até o transplante, evita-se qualquer vacinação nesse intervalo. Após o transplante e a reconstituição imune, o calendário vacinal é retomado conforme indicado. O foco, nesse período, é vigiar sinais de BCGite ou de tuberculose sistêmica no bebê que já recebeu a vacina BCG.

Manejo de intercorrências

Se houver necessidade de internação, o paciente deve permanecer em isolamento de contato e respiratório, em quarto privativo. Caso seja necessária transfusão, avalia-se cada situação individualmente, mas o ideal é utilizar hemoderivados CMV-negativos, leucorreduzidos e irradiados, para reduzir ao máximo o risco de contaminação. Diante de qualquer sinal de infecção, inicia-se antibioticoterapia de amplo espectro sem hesitação, seguida de investigação etiológica detalhada: culturas (hemocultura, urocultura, cultura de secreções), painel viral por PCR (CMV, EBV), investigação para tuberculose diante de alterações respiratórias e investigação para germes oportunistas diante de diarreia.

Tratamento definitivo

Três abordagens de tratamento definitivo estão descritas para a SCID:

1. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas** — disponível no Brasil e o principal tratamento curativo.
2. **Terapia de reposição enzimática**, específica para a deficiência de ADA (a enzima do metabolismo das purinas). Não está disponível no Brasil, apenas no exterior, e funciona como ponte até o transplante — pacientes com deficiência de ADA são triplo-negativos (sem T, B nem NK), costumam ser mais graves e manifestar sintomas desde o nascimento; a terapia enzimática melhora seu status clínico até que possam ser transplantados.
3. **Terapia gênica**, ainda restrita, no caso da SCID, à modalidade de adição/inserção de gene (a edição gênica ainda está em fase de estudo) e também não disponível no Brasil.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas

O transplante substitui a medula doente — incapaz de produzir linfócitos — por células-tronco hematopoiéticas de um doador, promovendo a reconstituição do sistema imune. Pode ser classificado pela fonte da célula-tronco (medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical) e pela relação entre doador e receptor: existe o transplante autólogo e o alogênico (aparentado ou não aparentado) — sendo o alogênico o utilizado na SCID.

O processo se inicia com a avaliação clínica para identificar o doador e a tipagem de compatibilidade HLA — exame já solicitado na primeira consulta, para a criança, os pais e eventuais irmãos, em busca do melhor doador possível. Segue-se a internação para o condicionamento (o esquema de quimioterapia pré-transplante, cuja intensidade varia conforme o tipo de SCID, a alteração genética e o imunofenótipo), a coleta de medula do doador e, por fim, a infusão das células-tronco hematopoiéticas no paciente, por via transfusional. Depois, segue-se o acompanhamento pós-transplante, voltado à avaliação do pegamento da medula e de complicações — principalmente a doença do enxerto contra o hospedeiro.

Na tipagem HLA, o doador ideal é aquele HLA-idêntico — tipicamente um irmão —, mas doadores haploidênticos (compatibilidade parcial, como pai ou mãe) também são utilizados quando não há doador idêntico disponível. O Brasil consegue realizar transplantes com doador haploidêntico, o que amplia bastante a chance de se alcançar o transplante dentro da janela ideal. Na ausência de um doador aparentado adequado, recorre-se aos registros nacionais de medula óssea — o REREME (Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea) e o REDOME (Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea) —, que buscam um doador compatível não aparentado.

PONTO IMPORTANTE

Um estudo multicêntrico de referência sobre desfechos do transplante em pacientes com SCID mostrou que, quando o procedimento é realizado antes de três meses e meio de vida e o paciente não apresenta nenhuma infecção ativa, a sobrevida em cinco anos chega a **94%**. Quando o transplante é feito depois desse prazo e o paciente já tem alguma infecção ativa (por exemplo, citomegalovírus ou tuberculose), a sobrevida cai para cerca de **50%**.

É exatamente por isso que existe uma corrida contra o tempo no manejo da SCID: a triagem neonatal permite o diagnóstico já no primeiro mês de vida, possibilitando alcançar o transplante dentro da janela ideal, antes dos três meses e meio. Sem triagem neonatal, o diagnóstico costuma ser feito depois dos seis meses, já em vigência de infecções — e, nesse cenário, a sobrevida é bem menor.

RESUMO DO CAPÍTULO

- A SCID é a forma mais grave de Erro Inato da Imunidade, uma emergência pediátrica imunológica causada por um defeito no desenvolvimento do linfócito T, podendo comprometer também linfócito B e/ou célula NK.
- O bebê nasce com boa aparência e fica assintomático por 3 a 4 meses, protegido pela imunoglobulina materna — janela em que a triagem neonatal (TREC/KREC) permite o diagnóstico antes de qualquer infecção.
- O diagnóstico definitivo é feito pela imunofenotipagem de linfócitos de memória (CD3 e percentual de CD4 *naive*), que já basta para classificar entre SCID típica, SCID atípica (Leaky), linfopenia não-SCID e síndrome de Omenn — o teste genético não é obrigatório para o diagnóstico, apenas auxilia o condicionamento do transplante.

- As profilaxias (imunoglobulina, sulfametoxazol-trimetoprima, fluconazol, isoniazida, aciclovir, nirsevimabe) devem começar assim que a suspeita surge, e a amamentação deve ser suspensa quando a mãe tem sorologia IgG positiva para CMV.
- O tratamento curativo é o transplante de células-tronco hematopoiéticas; terapia de reposição enzimática (na deficiência de ADA) e terapia gênica são alternativas ainda não disponíveis no Brasil.
- Realizar o transplante antes dos três meses e meio de vida, sem infecção ativa, eleva a sobrevida em cinco anos para 94% — contra cerca de 50% quando o transplante é tardio e há infecção ativa.