

# IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SCID): AVANÇOS RECENTES, DESAFIOS EM ANDAMENTO E A NECESSIDADE DE RASTREIO NEONATAL GLOBAL

*Data de submissão: 04/08/2023*

*Data de aceite: 01/12/2023*

### **Maria Lívia de Sousa Cunha**

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/7304660974013134>

### **Johnathan Souza Nascimento**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/1801771172485497>

### **João Pedro do Prado Salomão**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<https://lattes.cnpq.br/5293074458583845>

### **Roberta da Silva Martins**

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/9689434127141027>

### **Larissa de Oliveira Freitas**

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<https://lattes.cnpq.br/0651298683351894>

### **Paulo Roberto Hernandez Júnior**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)  
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

### **Juliana de Souza Rosa**

Mestranda Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde (MPCAS) pela Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/5946602186499173>

### **Nathan Noronha Fidelis Hernandes**

Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos (FCMSJC)  
<https://lattes.cnpq.br/5593876804137286>

### **Louise Guimarães Damaceno Bastos**

Acadêmica de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG)  
<https://lattes.cnpq.br/4590457711515419>

### **Rossy Moreira Bastos Junior**

Doutorando da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)  
<http://lattes.cnpq.br/0075913838823892>

### **Paula Pitta de Resende Côrtes**

Professora do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/9207835681849532>

**RESUMO:** A Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) é uma doença genética rara, porém de alta relevância devido à sua gravidade e impacto sobre a vida dos

pacientes. Este artigo discute a genética, apresentações clínicas, diagnóstico e opções de tratamento da SCID, destacando os avanços recentes e desafios contínuos. A necessidade de diagnóstico precoce é enfatizada, juntamente com a importância do transplante de células-tronco hematopoiéticas e da emergente terapia genética como opções de tratamento. O artigo conclui com a necessidade de implementação global do rastreio neonatal para SCID, visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Imunodeficiência Combinada Grave, genética, diagnóstico, tratamento, transplante de células-tronco hematopoiéticas, terapia genética, rastreio neonatal.

## SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY (SCID): RECENT ADVANCES, ONGOING CHALLENGES, AND THE NEED FOR GLOBAL NEWBORN SCREENING

**ABSTRACT:** Severe Combined Immunodeficiency (SCID) is a rare genetic disease, yet of high relevance due to its severity and impact on patients' lives. This article discusses the genetics, clinical presentations, diagnosis, and treatment options for SCID, highlighting recent advances and ongoing challenges. The need for early diagnosis is emphasized, along with the importance of hematopoietic stem cell transplantation and emerging gene therapy as treatment options. The article concludes with the necessity for global implementation of newborn screening for SCID to improve the prognosis and quality of life for affected patients.

**KEYWORDS:** Severe Combined Immunodeficiency, genetics, diagnosis, treatment, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy, newborn screening.

### 1 | INTRODUÇÃO

A Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) representa um grupo de doenças genéticas raras, altamente heterogêneas, caracterizadas por perturbações graves no desenvolvimento e função do sistema imunológico. As SCIDs são causadas por mutações em genes específicos, levando a um déficit tanto na imunidade mediada por células T quanto na imunidade humoral (Buckley, 2004). Essas mutações resultam em extrema susceptibilidade a infecções oportunistas, muitas vezes letais, já nos primeiros meses de vida (Antoine et al., 2003).

Embora a SCID tenha uma prevalência baixa, estimada em 1 por cada 50.000 a 100.000 nascimentos (Bousfiha et al., 2015), a sua relevância clínica e científica é significativa. A SCID é considerada um protótipo de doenças imunológicas primárias e a sua investigação tem proporcionado avanços significativos no entendimento da biologia do sistema imunológico (Gaspar, 2018).

Este artigo tem como objetivo revisar a literatura atual sobre a SCID, destacando suas causas genéticas, manifestações clínicas, abordagens diagnósticas e terapêuticas. Adicionalmente, perspectivas futuras para a sua gestão também serão discutidas.

## 2 | METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi conduzida através de uma busca sistemática nas bases de dados PubMed e Web of Science, utilizando as palavras-chave ‘Severe Combined Immunodeficiency’, ‘SCID’, ‘Imunodeficiência Combinada Grave’ e ‘SCID genética’, ‘SCID diagnóstico’ e ‘SCID tratamento’. Os artigos foram selecionados com base em sua relevância para os tópicos de interesse, com preferência dada a artigos publicados nos últimos dez anos, para garantir a atualidade da informação. As referências dos artigos selecionados também foram revisadas para identificar estudos adicionais potencialmente relevantes. Apenas estudos publicados em inglês e português foram considerados para esta revisão.

## 3 | RESULTADOS

As manifestações clínicas de SCID são altamente variáveis, mas todas compartilham a característica comum de uma susceptibilidade extrema a infecções. Geralmente, os sintomas começam a aparecer dentro dos primeiros meses de vida, embora em alguns casos, eles possam ser adiados até o segundo ou terceiro ano de vida (Puck, 2011). As infecções mais comuns são aquelas causadas por patógenos oportunistas, tais como *Pneumocystis jirovecii*, *Candida* spp., e vírus como o citomegalovírus (CMV) (Railey & Markert, 2009).

A identificação dos genes envolvidos na SCID tem sido uma área de intenso foco de pesquisa. Até o momento, mais de 20 genes diferentes foram identificados como causadores de SCID quando mutados (Picard et al., 2018). Estas descobertas têm fornecido insights valiosos sobre a biologia do sistema imunológico e melhoraram a capacidade de diagnosticar a SCID com precisão.

As abordagens terapêuticas para a SCID têm evoluído significativamente nos últimos anos. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) permanece a pedra angular do tratamento, com mais de 90% de sobrevivência em casos onde o transplante é realizado nos primeiros 3,5 meses de vida (Griffith et al., 2016). Além disso, as terapias genéticas têm mostrado promessa, especialmente para formas de SCID causadas por defeitos em um único gene (Hacein-Bey Abina et al., 2015).

No entanto, apesar dos avanços nas abordagens de tratamento, desafios significativos permanecem. A identificação precoce da SCID é fundamental para o sucesso do tratamento, mas o diagnóstico é frequentemente atrasado devido à falta de conscientização da doença e à variabilidade dos sintomas (Kwan et al., 2014). Além disso, a disponibilidade e o custo do tratamento podem ser barreiras significativas, particularmente em países de baixa e média renda (Shearer et al., 2014).

## 4 | DISCUSSÃO

A Imunodeficiência Combinada Grave é uma doença rara, mas de grande impacto para os pacientes afetados e suas famílias. A variabilidade clínica da SCID, em parte devido à heterogeneidade genética da doença, pode dificultar a sua identificação e diagnóstico precoce (Tangye et al., 2020). Isto é particularmente problemático, dado que o prognóstico para a SCID é fortemente influenciado pela idade e estado de saúde do paciente no momento do tratamento (Pai et al., 2014).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é atualmente a opção de tratamento padrão para a SCID. No entanto, este tratamento tem desafios, incluindo a dificuldade em encontrar doadores compatíveis e os riscos associados à rejeição e à doença do enxerto contra o hospedeiro (Dvorak et al., 2014). A terapia genética é uma opção promissora, particularmente para pacientes sem um doador compatível disponível, mas ainda está em estágios iniciais de desenvolvimento e não está disponível para todos os pacientes (Fischer et al., 2015).

Embora o rastreio neonatal para a SCID tenha mostrado ser eficaz na detecção precoce da doença, ainda não é universalmente realizado. Isto é, em parte, devido ao custo do rastreio e à falta de infraestruturas em muitos países (Baker et al., 2019). Além disso, a complexidade e a variabilidade dos sintomas da SCID podem dificultar o diagnóstico preciso e oportuno (Heimall et al., 2017).

De um ponto de vista global, a SCID apresenta desafios significativos, particularmente em países de baixa e média renda. Além das dificuldades com o rastreio e o diagnóstico, o tratamento da SCID é caro e requer infraestruturas de saúde especializadas que nem sempre estão disponíveis (El-Sayed et al., 2017). A melhoria do acesso ao diagnóstico e ao tratamento da SCID deve, portanto, ser uma prioridade em saúde global.

## 5 | CONCLUSÃO

A Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) é uma condição genética complexa e heterogênea, que resulta em deficiências graves no sistema imunológico do indivíduo afetado. Apesar dos avanços significativos na compreensão da genética da SCID e no desenvolvimento de tratamentos, como o transplante de células-tronco hematopoiéticas e terapia genética, desafios substanciais permanecem (Gennery, 2012). O diagnóstico precoce é essencial para o sucesso do tratamento, mas muitas vezes é atrasado, e o acesso ao tratamento pode ser limitado, especialmente em países de baixa e média renda (Chan & Puck, 2005). Além disso, a realização de rastreio neonatal para SCID em todo o mundo pode permitir a identificação e o tratamento precoce de pacientes, melhorando assim os resultados (Kwan et al., 2015).

## REFERÊNCIAS

1. Antoine, C., Müller, S., Cant, A. et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99. *Lancet* 361, 553–560 (2003).
2. Buckley, R. H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol.* 22, 625–655 (2004).
3. Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C. et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 35, 727–738 (2015).
4. Gaspar, H. B. Bone marrow transplantation and alternatives for adenosine deaminase deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 30(2), 221-236 (2010).
5. Puck, J. M. (2011). Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(3), 607-616.
6. Railey, M. D., & Markert, M. L. (2009). Severe combined immunodeficiency. *Immunologic research*, 44(1-3), 150-159.
7. Picard, C., Bobby Gaspar, H., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J. L., Chatila, T., ... & Hammartröm, L. (2018). International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*, 38(1), 96-128.
8. Griffith, L. M., Cowan, M. J., Notarangelo, L. D., Kohn, D. B., Puck, J. M., Pai, S. Y., ... & Shearer, W. T. (2016). Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(4), 1152-1160.
9. Hacein-Bey Abina, S., Gaspar, H. B., Blondeau, J., Caccavelli, L., Charrier, S., Buckland, K., ... & Cavazzana, M. (2015). Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome. *Jama*, 313(15), 1550-1563.
10. Kwan, A., Abraham, R. S., Currier, R., Brower, A., Andruszewski, K., Abbott, J. K., ... & Puck, J. M. (2014). Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Jama*, 312(7), 729-738.
11. Shearer, W. T., Dunn, E., Notarangelo, L. D., Dvorak, C. C., Puck, J. M., Logan, B. R., ... & Griffith, L. M. (2014). Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(4), 1092-1098.
12. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., ... & Hambleton, S. (2020). Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*, 40(1), 24-64.
13. Pai, S. Y., Logan, B. R., Griffith, L. M., Buckley, R. H., Parrott, R. E., Dvorak, C. C., ... & Shearer, W. T. (2014). Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *New England Journal of Medicine*, 371(5), 434-446.

14. Dvorak, C. C., Cowan, M. J., Logan, B. R., Notarangelo, L. D., Griffith, L. M., Puck, J. M., ... & Shearer, W. T. (2014). The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. *Journal of clinical immunology*, 34(7), 823-828.
15. Fischer, A., Hacein-Bey Abina, S., Touzot, F., Cavazzana, M., & Cavazzana, M. (2015). Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Clinical genetics*, 88(6), 507-515.
16. Baker, M. W., Laessig, R. H., Katcher, M. L., Routes, J. M., Grossman, W. J., Verbsky, J., ... & Litsheim, T. J. (2009). Implementing routine testing for severe combined immunodeficiency within Wisconsin's newborn screening program. *Public health reports*, 124(2), 290-297.
17. Heimall, J., Logan, B. R., Cowan, M. J., Notarangelo, L. D., Griffith, L. M., Puck, J. M., ... & Shearer, W. T. (2017). Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 130(25), 2718-2727.
18. El-Sayed, Z. A., Radwan, N., El-Sayed, S., & El-Mahallawy, H. A. (2017). Clinical and laboratory evaluation of new cases with severe combined immunodeficiency (SCID): a five year experience. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 4(3), 98-104.
19. Gennery, A. R. (2012). Severe combined immunodeficiency (SCID). *Medicine*, 40(11), 586-589.
20. Chan, K., & Puck, J. M. (2005). Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(2), 391-398.
21. Kwan, A., Church, J. A., Cowan, M. J., Agarwal, R., Kapoor, N., Kohn, D. B., ... & Puck, J. M. (2015). Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(1), 140-150.