Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias
EDIÇÃO XIII

Capítulo 1

IMUNODEFICIÊNCIAS HUMANAS: BASES FISIOPATOLÓGICAS, MECANISMOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

HELDER FREITAS DOS SANTOS[1]
ALEX SANTOS OLIVEIRA[1]
DEBORA DA SILVA BALDIVIA[1]
PAOLA DOS SANTOS ROCHA[1]

[1]Docente – Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.

Palavras-chave: *Imunodeficiências; Erros Inatos da Imunidade; Imunodeficiências Secundárias.*

DOI: 10.59290/0129800526

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A competência imunológica depende da integração entre barreiras epiteliais, reconhecimento inato, fagocitose, complemento, citotoxicidade, apresentação de antígenos e respostas adaptativas mediadas por linfócitos B e T. Quando um desses eixos é quantitativamente ou funcionalmente comprometido, as consequências não se restringem ao aumento da suscetibilidade a infecções. Alterações nesses mecanismos também podem comprometer a tolerância imunológica, o controle da inflamação, a vigilância tumoral e a resposta a vacinas, produzindo fenótipos que incluem autoimunidade, autoinflamação, alergia, linfoproliferação e malignidade (POLI *et al.*, 2025).

A nomenclatura contemporânea ampliou a compreensão das condições tradicionalmente denominadas imunodeficiências primárias. A classificação contemporânea dos erros inatos da imunidade (EII) contempla centenas de condições geneticamente definidas e também reconhece fenocópias que reproduzem fenótipos semelhantes por mecanismos distintos, incluindo variantes somáticas e autoanticorpos neutralizantes. A atualização de 2024 da *International Union of Immunological Societies* (IUIS), publicada em 2025, relaciona 508 genes a EII e reconhece 17 fenocópias, refletindo um espectro no qual a imunodesregulação pode ser mais evidente do que a suscetibilidade infecciosa clássica (POLI *et al.*, 2025).

As imunodeficiências secundárias, por sua vez, são adquiridas e podem resultar da redução da produção de células imunes, do aumento de perda de componentes imunológicos, do bloqueio farmacológico de vias imunológicas, de alterações metabólicas ou da destruição direta de populações celulares. Desnutrição, *diabetes mellitus*, neoplasias, quimioterapia, imunobiológicos, asplenia e infecções persistentes representam condições com mecanismos distintos e, portanto, requerem interpretação fisiopatológica que ultrapasse uma classificação exclusivamente etiológica (HERMAN; TUTTLE, 2024; HOLT *et al.*, 2024).

Os avanços da imunofenotipagem e do sequenciamento de nova geração ampliaram a capacidade de relacionar o fenótipo clínico ao defeito molecular. Painéis gênicos, sequenciamento do exoma e do genoma permitem identificar variantes potencialmente causais em pacientes com suspeita de EII, mas a geração dos dados genéticos não encerra o processo diagnóstico. A interpretação requer análise criteriosa da patogenicidade e correlação entre genótipo e fenótipo, uma vez que a identificação isolada de uma variante não estabelece necessariamente sua relação causal com a doença (YANG *et al.*, 2024; ORANGE *et al.*, 2026).

A identificação do mecanismo fisiopatológico pode modificar diretamente a abordagem terapêutica. Deficiências humorais podem requerer reposição de imunoglobulinas, enquanto imunodeficiências combinadas graves podem demandar transplante de células-tronco hematopoéticas. Em determinados EII, estratégias de terapia gênica já produziram benefício clínico de longo prazo, como demonstrado para a deficiência de adenosina desaminase (MIGLIAVACCA *et al.*, 2024). Paralelamente, edição genômica e engenharia celular apresentam resultados experimentais promissores, mas permanecem dependentes de avaliação de segurança, durabilidade e validação clínica antes de aplicação mais ampla (WOLFF *et al.*, 2025; NYBERG *et al.*, 2026).

Diante disso, este capítulo tem como objetivo apresentar uma abordagem abrangente e integrada das imunodeficiências humanas, contemplando seus fundamentos conceituais, classificação, bases fisiopatológicas e mecanismos

moleculares e celulares, bem como as principais manifestações clínicas, abordagens diagnósticas, estratégias terapêuticas e avanços recentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre as bases fisiopatológicas, os mecanismos moleculares e celulares e as implicações clínicas das imunodeficiências humanas. A pesquisa bibliográfica foi realizada em outubro de 2026, utilizando prioritariamente a base PubMed/MEDLINE, complementada por documentos de classificação e recomendações de sociedades científicas internacionais. A busca contemplou termos relacionados aos erros inatos da imunidade, imunodeficiências secundárias, imunodeficiências combinadas, deficiências de anticorpos, defeitos da imunidade inata, imunodesregulação, vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), diagnóstico molecular, transplante de células-tronco hematopoéticas, terapia gênica e edição genômica.

Foram priorizadas classificações internacionais, consensos, diretrizes, revisões de literatura de alta qualidade e estudos originais com contribuição direta para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico ou tratamento das condições abordadas. Publicações anteriores ao período mais recente foram consideradas quando apresentavam dados mecanísticos consolidados ou constituíam referências necessárias à contextualização do tema. Foram excluídos trabalhos sem relação direta com o escopo do capítulo, publicações cuja informação não sustentava as afirmações discutidas e fontes sem rastreabilidade científica adequada.

As evidências selecionadas foram organizadas por eixos fisiopatológicos, relacionando alteração molecular ou celular, consequência funcional, fenótipo imunológico, manifestação clínica, diagnóstico e possibilidades terapêuticas. Por se tratar de revisão narrativa, não foi empregado o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), nem foram realizadas metanálise ou avaliação sistemática do risco de viés.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases fisiopatológicas das imunodeficiências e conceito contemporâneo

As imunodeficiências constituem um grupo heterogêneo de condições caracterizadas por alterações quantitativas ou funcionais em componentes interdependentes do sistema imunológico. Essas alterações podem decorrer de defeitos genéticos associados às imunodeficiências primárias, atualmente compreendidas no espectro dos erros inatos da imunidade, ou de fatores adquiridos responsáveis pelas imunodeficiências secundárias, comprometendo mecanismos da imunidade inata, adaptativa ou de ambas (ABBAS *et al.*, 2022; POLI *et al.*, 2025; HERMAN; TUTTLE, 2024).

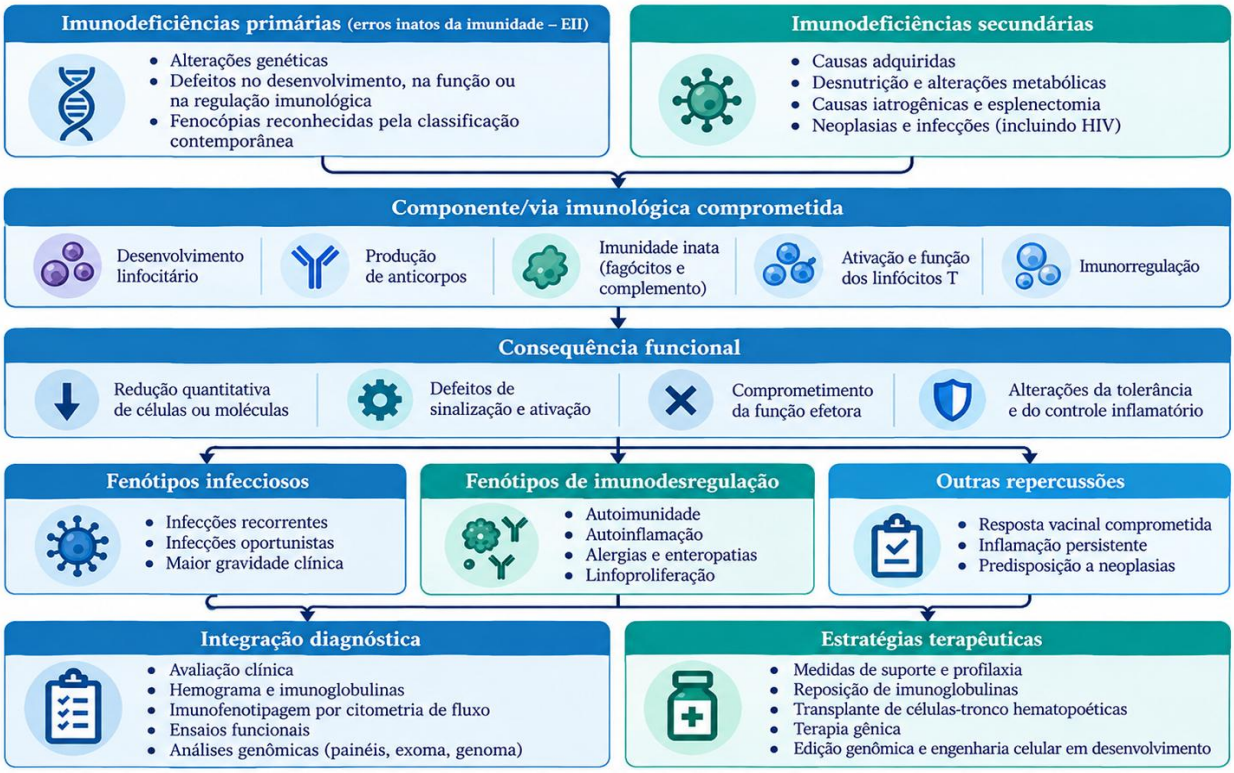
O impacto fisiopatológico depende da etapa comprometida: defeitos no desenvolvimento celular podem reduzir ou eliminar determinadas populações imunológicas; alterações na sinalização podem preservar o número de células, mas impedir sua ativação; e defeitos nos mecanismos efetores podem manter o reconhecimento do agente infeccioso sem permitir sua eliminação adequada. A interpretação clínica exige, portanto, identificar a população celular envolvida, a via molecular afetada e a consequência funcional produzida pelo defeito (ABBAS *et al.*, 2022; POLI *et al.*, 2025).

A natureza e a localização das alterações na resposta imunológica ajudam a explicar a diversidade dos fenótipos clínicos. Defeitos precoces no desenvolvimento dos linfócitos T podem

comprometer simultaneamente a imunidade celular e a cooperação entre linfócitos T e B, produzindo imunodeficiências combinadas. Alterações predominantemente relacionadas ao desenvolvimento ou à função dos linfócitos B comprometem a produção de anticorpos, com preservação variável da imunidade celular. Em contraste, defeitos da NADPH oxidase mantêm a presença de fagócitos, mas comprometem sua capacidade microbicida. Deficiências do sistema complemento, alterações na sinalização por interferons e defeitos de citotoxicidade afetam outros componentes da resposta imune e, consequentemente, produzem padrões distintos de suscetibilidade a infecções e imunodesregulação (ABBAS *et al.*, 2022; POLI *et al.*, 2025).

Essa compreensão fisiopatológica também supera a associação tradicional entre imunodeficiências e infecções recorrentes como manifestação obrigatória. Os erros inatos da imunidade podem comprometer mecanismos de tolerância imunológica, apoptose, sinalização inflamatória, reparo do DNA e citotoxicidade, resultando em autoimunidade, autoinflamação, alergias, enteropatias, linfoproliferação e predisposição a neoplasias. Assim, a ausência de infecções recorrentes não exclui a possibilidade de um erro inato da imunidade, sobretudo quando manifestações de imunodesregulação constituem o fenótipo predominante (POLI *et al.*, 2025). A **Figura 1.1** sintetiza a relação entre os tipos de alterações imunológicas, suas consequências funcionais, os fenótipos clínicos predominantes e as principais abordagens diagnósticas e terapêuticas discutidas neste capítulo.

Figura 1.1 Integração fisiopatológica das imunodeficiências humanas



Nota: Esquema integrativo da relação entre a origem das imunodeficiências, os componentes ou vias imunológicas comprometidas, as principais consequências funcionais, os fenótipos clínicos resultantes e as abordagens diagnósticas e terapêuticas. A figura sintetiza como erros inatos da imunidade e imunodeficiências secundárias podem comprometer diferentes eixos da resposta imune, produzindo manifestações infecciosas, imunodesregulação e outras repercussões clínicas. **Fonte:** Elaborada com base em POLI *et al.*, 2025; HERMAN; TUTTLE, 2024; ORANGE *et al.*, 2026; MIGLIAVACCA *et al.*, 2024; WOLFF *et al.*, 2025; NYBERG *et al.*, 2026.

Imunodeficiências primárias (erros inatos da imunidade)

As imunodeficiências primárias integram o espectro dos erros inatos da imunidade (EII), associados a alterações genéticas que afetam o desenvolvimento, a sinalização, a diferenciação ou a função do sistema imune. Podem apresentar herança autossômica recessiva ou dominante, ligada ao X ou surgir de mutações de novo. Além de infecções recorrentes ou graves, seus fenótipos incluem autoimunidade, autoinflamação, alergias, linfoproliferação e predisposição a neoplasias, sendo também reconhecidas fenocópias pela classificação contemporânea (ABBAS *et al.*, 2022; POLI *et al.*, 2025).

Defeitos da imunidade inata

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo contra agentes infecciosos, atuando de forma rápida por meio de barreiras físicas e químicas, fagócitos, células natural killer (NK), sistema complemento e receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os receptores do tipo Toll (TLRs). Defeitos congênitos nesses componentes comprometem o reconhecimento e a eliminação de microrganismos, favorecendo infecções recorrentes desde a infância (ABBAS *et al.*, 2022).

A imunidade inata reúne mecanismos distintos, por isso a expressão “defeito da imunidade inata” não define um fenótipo único. Na doença granulomatosa crônica, o problema central está na atividade da NADPH oxidase dos fagócitos. Variantes em genes como CYBB, CYBA, NCF1, NCF2 ou CYBC1 reduzem a produção de espécies reativas de oxigênio durante a explosão respiratória. O neutrófilo mantém a capacidade de migrar e fagocitar, mas apresenta redução da atividade microbicida contra determinadas bactérias e fungos. A inflamação persistente também pode favorecer a formação de granulomas e manifestações autoinflamatórias (STAUDACHER; VON BERNUTH, 2024).

As deficiências de adesão leucocitária comprometem o recrutamento dos neutrófilos aos tecidos e favorecem infecções bacterianas recorrentes devido à migração leucocitária inadequada. Em outros EII, o número e a motilidade dos fagócitos podem estar preservados, mas vias de reconhecimento ou sinalização da imunidade inata encontram-se comprometidas. Alterações relacionadas aos interferons do tipo I podem aumentar a suscetibilidade a infecções virais específicas, enquanto defeitos no eixo interleucina 12 (IL-12)/interferon gama (IFN-γ) prejudicam a ativação adequada de macrófagos e a resposta contra determinados patógenos intracelulares (POLI *et al.*, 2025).

O sistema complemento constitui outro eixo da imunidade inata no qual a localização do defeito influencia diretamente o fenótipo clínico. Deficiências de componentes das vias iniciais podem comprometer a opsonização e a depuração de complexos imunes, enquanto alterações dos componentes terminais prejudicam a formação do complexo de ataque à membrana e aumentam a suscetibilidade a infecções bacterianas, particularmente por *Neisseria* spp. A associação entre o padrão clínico e a etapa comprometida também orienta a escolha de testes funcionais e quantitativos do sistema complemento (MCMURRAY *et al.*, 2024).

Deficiências de células *natural killer* (NK) podem comprometer a defesa antiviral, particularmente contra alguns herpesvírus. Alterações de reconhecimento por receptores de reconhecimento de padrões, incluindo membros das vias dos receptores do tipo Toll, também podem predispor a infecções específicas. Esses exemplos evidenciam que defeitos da imunidade inata não se restringem à fagocitose (ABBAS *et al.*, 2022; POLI *et al.*, 2025).

Imunodeficiência combinada grave

A imunodeficiência combinada grave (*SCID, Severe Combined Immunodeficiency*) representa o grupo mais grave das imunodeficiências primárias e caracteriza-se pelo comprometimento simultâneo da imunidade celular e humoral. Na maioria dos casos, resulta de defeitos no desenvolvimento dos linfócitos T, comprometendo profundamente a imunidade mediada por células e, secundariamente, a resposta humoral dependente do auxílio dos linfócitos T (ABBAS *et al.*, 2022).

Em algumas formas, o defeito também compromete linfócitos B e células NK. Clinicamente, a SCID manifesta-se nos primeiros meses de vida por infecções bacterianas, virais, fúngicas e protozoárias graves e recorrentes, incluindo infecções oportunistas e complicações associadas a vacinas vivas atenuadas (ABBAS *et al.*, 2022).

A forma mais frequente de SCID é ligada ao cromossomo X e decorre de mutações no gene IL2RG, que codifica a cadeia γ comum de receptores de citocinas. Esse defeito compromete o desenvolvimento dos linfócitos T e células NK, enquanto os linfócitos B permanecem presentes, mas funcionalmente prejudicados. Entre as formas autossômicas recessivas, destaca-se a deficiência de adenosina desaminase (ADA), na qual o acúmulo de metabólitos tóxicos compromete a maturação dos linfócitos T e B (ABBAS *et al.*, 2022).

Outras formas de imunodeficiência combinada grave resultam de alterações na sinalização por citocinas (como IL7R e JAK3) ou na recombinação V(D)J dos receptores de antígenos (como RAG1, RAG2 e DCLRE1C/ARTEMIS). Distúrbios do desenvolvimento do timo, incluindo formas da síndrome de DiGeorge, também podem ocasionar deficiência grave de linfócitos T, embora apresentem mecanismos e manifestações distintos das formas clássicas de SCID (ABBAS *et al.*, 2022; POLI *et al.*, 2025).

Deficiências de anticorpos: defeitos no desenvolvimento e na ativação dos linfócitos B

As deficiências predominantemente de anticorpos decorrem de alterações no desenvolvimento ou na função dos linfócitos B, favorecendo infecções respiratórias por bactérias encapsuladas e, em alguns casos, infecções gastrintestinais. Na agamaglobulinemia ligada ao X, variantes patogênicas em BTK comprometem a maturação dos precursores B, produzindo redução acentuada ou ausência de linfócitos B periféricos e concentrações muito baixas de imunoglobulinas. As infecções bacterianas recorrentes, especialmente respiratórias, geralmente se manifestam na primeira infância (ABBAS *et al.*, 2022; KANEGANE *et al.*, 2025).

Outros defeitos preservam a presença de linfócitos B, mas comprometem etapas posteriores da resposta humoral, como formação do centro germinativo, recombinação de troca de classe e diferenciação em células plasmáticas. Nas síndromes hiper-IgM associadas ao eixo CD40-CD40L, em que CD40L corresponde ao ligante de CD40, a sinalização inadequada entre linfócitos T ativados e linfócitos B impede a troca eficiente de isotipo. Alterações intrínsecas dos linfócitos B também podem produzir fenótipos semelhantes: variantes em *AICDA*, que codifica a enzima AID (*activation-induced cytidine deaminase*), ou em *UNG* comprometem mecanismos necessários à diversificação dos anticorpos. Embora compartilhem redução de determinados isotipos com manutenção relativa de imunoglobulina M (IgM), esses fenótipos resultam de defeitos moleculares distintos (POLI *et al.*, 2025).

A imunodeficiência comum variável (CVID, *common variable immunodeficiency*)

representa um grupo clínico e biologicamente heterogêneo, caracterizado por redução das concentrações de imunoglobulinas e deficiência na produção de anticorpos específicos, após exclusão de causas secundárias compatíveis. Infecções sinopulmonares recorrentes constituem manifestação frequente, mas autoimunidade, enteropatia, doença granulomatosa, linfoproliferação e maior risco de malignidade podem predominar em determinados pacientes. A heterogeneidade clínica e molecular demonstra que CVID não corresponde a uma única entidade genética, mas a um fenótipo compartilhado por diferentes mecanismos de disfunção imunológica (REMIKER *et al.*, 2024). O **Quadro x.1** sintetiza exemplos de EII nos quais diferentes alterações moleculares produzem consequências imunológicas e fenótipos clínicos distintos, incluindo defeitos da imunidade humoral.

A deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) constitui uma das formas mais frequentes de imunodeficiência primária e caracteriza-se pela redução isolada dessa imunoglobulina, com outras classes geralmente preservadas. Pode ser assintomática ou associar-se a infecções de mucosas, manifestações alérgicas e autoimunes. Sua inclusão é importante porque nem todas as deficiências de anticorpos apresentam hipogamaglobulinemia global ou ausência de linfócitos B (ABBAS *et al.*, 2022; POLI *et al.*, 2025).

Defeitos na ativação e função dos linfócitos T

Os defeitos na ativação e função dos linfócitos T resultam de alterações em moléculas envolvidas na sinalização do TCR, na diferenciação linfocitária ou nos mecanismos efetores da resposta celular. Mesmo com números normais de linfócitos T, esses defeitos podem comprometer a ativação de macrófagos, o auxílio aos linfócitos B e a eliminação de células infectadas, aumentando a suscetibilidade a infecções, especialmente virais, e a manifestações de imunodesregulação, como alergias, autoimunidade e doenças linfoproliferativas (ABBAS *et al.*, 2022).

Entre as síndromes com alterações funcionais dos linfócitos T, destacam-se as formas de hiper-IgE relacionadas a STAT3 e DOCK8. A deficiência de STAT3 pode comprometer respostas dependentes de linfócitos Th17, associando-se a infecções bacterianas e fúngicas e eczema; a deficiência de DOCK8 produz comprometimento imunológico com manifestações cutâneas, alergias e suscetibilidade particularmente importante a infecções virais. Apesar de apresentarem características clínicas sobrepostas, seus mecanismos moleculares não são idênticos (ABBAS *et al.*, 2022).

A doença linfoproliferativa ligada ao X associada a SH2D1A (SAP) e as deficiências de XIAP exemplificam síndromes em que a desregulação de respostas a vírus, como o Epstein-Barr, pode produzir linfoproliferação e complicações inflamatórias graves. A síndrome XMEN, associada a MAGT1, compromete funções de células T e NK e pode cursar com infecções virais persistentes e linfoproliferação. Esses defeitos mostram que células numericamente presentes podem apresentar atividade efetora insuficiente (ABBAS *et al.*, 2022; POLI *et al.*, 2025).

A linfo-histiocitose hemofagocítica familiar (HLH) decorre, em determinadas formas, de defeitos nas vias de citotoxicidade de linfócitos T $CD8^+$ e células NK, ocasionando falha no encerramento adequado da ativação imunológica e intensa inflamação sistêmica. Portanto, a apresentação clínica pode ser marcada por hiperinflamação, e não apenas por infecções recorrentes (ABBAS *et al.*, 2022; POLI *et al.*, 2025).

Distúrbios multissistêmicos com imunodeficiência

Os distúrbios multissistêmicos com imunodeficiência são doenças hereditárias nas quais a deficiência imunológica integra alterações que acometem múltiplos órgãos e sistemas. Variantes patogênicas em genes envolvidos em processos celulares fundamentais comprometem a função imunológica e a homeostase de outros tecidos, resultando em maior suscetibilidade a infecções, autoimunidade, alterações hematológicas, neurológicas e cutâneas, além de predisposição a neoplasias (ABBAS *et al.*, 2022).

Alguns EII combinam imunodeficiência e imunodesregulação porque a proteína alterada participa de processos como sinalização celular, organização do citoesqueleto, reparo do DNA ou controle da apoptose. Na síndrome de Wiskott-Aldrich, variantes patogênicas no gene *WAS* comprometem a função da proteína WASp, necessária à dinâmica do citoesqueleto de actina em células hematopoéticas. Essa alteração prejudica processos como formação da sinapse imunológica, migração e ativação celular e está associada a microtrombocitopenia, eczema, infecções recorrentes, autoimunidade e maior risco de malignidades. O transplante de células-tronco hematopoéticas e a terapia gênica constituem estratégias potencialmente curativas, e o desenvolvimento de vetores lentivirais autoinativantes busca reduzir riscos associados às primeiras gerações de terapia gênica (DE MAMBRO; STILHANO, 2026).

Na ataxia-telangiectasia, variantes patogênicas bialélicas no gene *ATM* comprometem a resposta celular a quebras de dupla fita do DNA. A deficiência de ATM pode produzir alterações da imunidade humoral e celular. O fenótipo inclui, em diferentes graus, ataxia cerebelar progressiva, telangiectasias, imunodeficiência, radiossensibilidade e predisposição a neoplasias, demonstrando que o comprometimento imunológico integra uma alteração multissistêmica mais ampla (COLLYER; RAJAN, 2024).

O **Quadro 1.1** sintetiza defeitos moleculares, consequências imunológicas e fenótipos clínicos representativos das diferentes categorias de EII (POLI *et al.*, 2025).

Diagnóstico e abordagens terapêuticas para as imunodeficiências primárias

A investigação das imunodeficiências deve partir do fenótipo clínico, considerando idade de início, frequência e localização das infecções, microrganismos envolvidos, resposta aos antimicrobianos, presença de autoimunidade, alergia ou linfoproliferação, história familiar e exposições capazes de causar imunodeficiência secundária. O hemograma com contagem diferencial de leucócitos, a dosagem sérica de imunoglobulinas e a imunofenotipagem por citometria de fluxo fornecem informações quantitativas iniciais sobre diferentes compartimentos do sistema imune. Conforme a hipótese diagnóstica, ensaios funcionais, como avaliação da resposta de anticorpos específicos, proliferação linfocitária, explosão respiratória dos neutrófilos e testes funcionais do sistema complemento, permitem aproximar o fenótipo laboratorial do mecanismo imunológico comprometido (ORANGE *et al.*, 2026).

O sequenciamento de nova geração ampliou a capacidade de identificar variantes associadas aos EII. Painéis multigênicos podem ser utilizados quando o fenótipo direciona para um conjunto mais restrito de genes, enquanto o sequenciamento do exoma ou do genoma amplia a investigação em fenótipos atípicos ou geneticamente heterogêneos. Entretanto, a identificação de variantes de significado incerto, variantes estruturais, regiões com cobertura insuficiente e alterações em regiões regulatórias ainda impõe desafios à interpretação. Análises complementares podem auxiliar casos não resolvidos, mas

não substituem a correlação entre genótipo, fenótipo clínico e avaliação funcional (YANG *et al.*, 2024).

A confirmação molecular pode modificar diagnóstico, prognóstico, aconselhamento genético e escolha terapêutica. Fenótipos semelhantes podem resultar de alterações em genes distintos, enquanto diferentes variantes em um mesmo gene podem produzir perda ou ganho de função e efeitos dominantes negativos. Assim, a interpretação de variantes exige evidências genéticas, avaliação funcional, padrão de herança e compatibilidade com o fenótipo clínico (YANG *et al.*, 2024; ORANGE *et al.*, 2026).

A reposição de imunoglobulinas constitui uma das principais estratégias terapêuticas para pacientes com deficiência clinicamente significativa da produção de anticorpos. A indicação deve integrar concentrações séricas de imunoglobulinas, capacidade de produzir anticorpos específicos, resposta vacinal, frequência e gravidade das infecções e o contexto clínico do paciente. Preparações intravenosas ou subcutâneas permitem reposição prolongada de imunoglobulina G (IgG), com individualização da dose e do intervalo de administração conforme resposta clínica, tolerabilidade e parâmetros farmacocinéticos (SIL *et al.*, 2024).

O manejo das imunodeficiências combina prevenção e tratamento de infecções, vacinação quando indicada e segura, profilaxia antimicrobiana, reposição de imunoglobulinas e, quando possível, correção do defeito de base. O transplante de células-tronco hematopoéticas constitui uma opção potencialmente curativa para diversos EII graves, particularmente quando o defeito compromete células derivadas do sistema hematopoético. Os resultados dependem de fatores como diagnóstico precoce, controle de infecções, condição clínica do paciente, disponibilidade e compatibilidade do doador, regime de condicionamento e características moleculares da doença (ORANGE *et al.*, 2026).

Quadro 1.1 Exemplos de erros inatos da imunidade organizados pelo defeito fisiopatológico

Exemplo	Defeito molecular	Consequência imunológica	Fenótipo predominante
SCID ligada ao X	*IL2RG*: cadeia γ comum	Deficiência de linfócitos T e NK, com linfócitos B presentes e função humoral comprometida	Infecções graves e oportunistas precoces
ADA-SCID	*ADA*: deficiência enzimática no metabolismo de purinas	Toxicidade metabólica sobre linfócitos T, B e NK	Imunodeficiência combinada profunda
Agamaglobulinemia ligada ao X	*BTK*: sinalização necessária à maturação dos precursores B	Bloqueio da maturação dos linfócitos B	Infecções bacterianas recorrentes e hipogamaglobulinemia
Doença granulomatosa crônica	CYBB, CYBA, NCF1, NCF2 ou CYBC1: deficiência da atividade da NADPH oxidase	Explosão respiratória fagocitária defeituosa	Infecções bacterianas e fúngicas invasivas
Síndrome de Wiskott-Aldrich	*WAS*: disfunção de WASp e da dinâmica do citoesqueleto de actina	Alteração da sinapse imunológica e da função de células hematopoéticas	Microtrombocitopenia, eczema, infecções e autoimunidade
Ataxia-telangiectasia	*ATM*: resposta e reparo do dano ao DNA	Alterações da maturação e recombinação linfocitária	Ataxia, imunodeficiência, radiossensibilidade e neoplasias

Nota: SCID, *severe combined immunodeficiency*; ADA, *adenosine deaminase*; NK, *natural killer*; NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*; WASp, *Wiskott-Aldrich syndrome protein*. **Fonte:** Elaborada com base em POLI *et al.*, 2025; KANEGANE *et al.*, 2025; STAUDACHER; VON BERNUTH, 2024; DE MAMBRO; STILHANO, 2026; COLLYER; RAJAN, 2024.

Imunodeficiências secundárias (adquiridas)

Conceito e principais causas

As imunodeficiências secundárias resultam de condições adquiridas que comprometem quantitativamente ou funcionalmente componentes do sistema imunológico previamente desenvolvidos. Podem apresentar caráter transitório, reversível ou persistente, dependendo da natureza, intensidade e duração do fator causal, e são mais frequentes do que os erros inatos da imunidade. A identificação da etiologia é determinante para o manejo clínico, pois a remoção ou o controle da causa subjacente pode permitir recuperação parcial ou completa da competência imunológica. Quando o fator causal persiste ou produz dano prolongado, podem ser necessárias medidas adicionais, como profilaxia antimicrobiana, reposição de imunoglobulinas ou outras estratégias de suporte (HERMAN; TUTTLE, 2024).

As causas adquiridas incluem infecções persistentes, desnutrição, alterações metabólicas, neoplasias, imunossupressores, perdas de componentes imunológicos e asplenia. Seus mecanismos podem comprometer populações celulares, vias de sinalização, funções efetoras ou órgãos linfoides (ABBAS *et al.*, 2022; HERMAN; TUTTLE, 2024).

Causas infecciosas

As infecções constituem importante causa de imunodeficiência secundária e podem comprometer a resposta imune por diferentes mecanismos, incluindo destruição de células imunocompetentes, alterações na produção de citocinas, disfunção das células apresentadoras de antígenos e ativação ou exaustão imunológica persistente. A intensidade da imunossupressão varia conforme o agente infeccioso e a evolução da doença, podendo favorecer infecções oportunistas e a reativação de microrganismos latentes (ABBAS *et al.*, 2022; HERMAN; TUTTLE, 2024).

Causas nutricionais e metabólicas

A desnutrição energético-proteica altera simultaneamente barreiras epiteliais, órgãos linfoides, disponibilidade de substratos e mecanismos efetores da resposta imune. As alterações de linfócitos T, o prejuízo da fagocitose e as mudanças na produção de mediadores inflamatórios ajudam a explicar a maior suscetibilidade a infecções. Em crianças desnutridas, a interação entre infecção, inflamação, anorexia, perdas de nutrientes e redução da absorção intestinal pode perpetuar a disfunção imunológica e o próprio estado de desnutrição (MORALES *et al.*, 2024).

Os micronutrientes participam de processos como diferenciação celular, integridade das barreiras, regulação da resposta inflamatória, sinalização redox e atividade enzimática. Deficiências de vitamina A, vitamina D, ferro, zinco e selênio, entre outros nutrientes, podem modificar mecanismos de defesa do hospedeiro e sua interação com agentes infecciosos. A repercussão clínica depende do nutriente envolvido, da intensidade da deficiência, da população e do contexto fisiopatológico (PALMER *et al.*, 2024).

No *diabetes mellitus*, a hiperglicemia e alterações vasculares e metabólicas comprometem a defesa contra infecções, incluindo quimiotaxia, fagocitose e atividade microbicida de neutrófilos, além da integridade e perfusão dos tecidos (HOLT *et al.*, 2024). Outras doenças sistêmicas, como a insuficiência renal crônica, também podem prejudicar a competência imunológica (ABBAS *et al.*, 2022; HERMAN; TUTTLE, 2024; LEE *et al.*, 2024).

Causas iatrogênicas

Fármacos imunossupressores interferem em diferentes vias da resposta imune e, por isso, produzem perfis distintos de imunodeficiência e risco infeccioso. Glicocorticoides alteram a expressão de mediadores inflamatórios e a dinâmica das populações leucocitárias; agentes citotóxicos afetam células em proliferação e precursores hematopoéticos; e imunobiológicos ou pequenas moléculas podem depletar populações celulares específicas ou bloquear receptores e vias de sinalização. A avaliação da imunodeficiência iatrogênica deve considerar o alvo terapêutico, a dose, a duração do tratamento, as combinações farmacológicas e o tempo decorrido desde a exposição (HERMAN; TUTTLE, 2024).

Além dos medicamentos, tratamentos como radioterapia e quimioterapia podem afetar células hematopoéticas e populações imunológicas em proliferação. A esplenectomia, embora seja um procedimento terapêutico ou cirúrgico, também pode produzir asplenia anatômica e elevar o risco de infecções invasivas por bactérias encapsuladas; a asplenia funcional pode ocorrer independentemente de intervenção cirúrgica (ABBAS *et al.*, 2022; HERMAN; TUTTLE, 2024).

Neoplasias e imunossupressão tumoral

As neoplasias hematológicas, como leucemias, linfomas e mieloma múltiplo, podem comprometer diretamente a produção e a função de células imunológicas (ABBAS *et al.*, 2022; HERMAN; TUTTLE, 2024). Nos tumores sólidos, mecanismos associados ao microambiente tumoral podem favorecer a imunossupressão local por meio de mediadores imunorreguladores, recrutamento de linfócitos T reguladores e células supressoras derivadas da linhagem mieloide, comprometendo as respostas citotóxicas antitumorais (YU *et al.*, 2025). A contribuição da neoplasia para o comprometimento imunológico deve ser diferenciada dos efeitos imunossupressores decorrentes de seu tratamento (HERMAN; TUTTLE, 2024).

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana como modelo de imunodeficiência secundária

Aspectos gerais da virologia

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é a manifestação avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), caracterizada por imunossupressão progressiva e predisposição a infecções oportunistas, neoplasias, síndrome consumptiva e distúrbios neurocognitivos. O HIV é um lentivírus da família Retroviridae, sendo o HIV-1 responsável pela maioria dos casos no mundo. Seus principais alvos são os linfócitos T $CD4^+$, embora macrófagos e células dendríticas também possam ser infectados e atuar como reservatórios virais. A transmissão ocorre principalmente por contato sexual, exposição a sangue contaminado e via vertical durante a gestação, o parto ou a amamentação (ABBAS *et al.*, 2022; MODY *et al.*, 2024)

Patogênese da infecção e da AIDS

O HIV produz imunodeficiência adquirida por um mecanismo que combina infecção celular, replicação viral, perda progressiva de linfócitos T $CD4^+$, ativação imune persistente e estabelecimento de reservatórios virais. A glicoproteína 120 (gp120) interage com o receptor CD4 e com os correceptores CCR5, receptor de quimiocina C-C tipo 5, e CXCR4, receptor de quimiocina C-X-C tipo 4, enquanto a glicoproteína 41 (gp41) participa da fusão das membranas viral e celular. Após a entrada na célula, a transcriptase reversa converte o RNA viral em DNA, e a integrase promove sua inserção no genoma da célula hospedeira. O DNA proviral integrado pode permanecer transcricionalmente

silencioso ou participar da produção de novas partículas virais (SCHEMELEV *et al.*, 2024).

A infecção pelo HIV pode evoluir de uma fase aguda, caracterizada por intensa replicação viral, para um período de infecção crônica no qual o dano imunológico persiste apesar do controle parcial da viremia. A perda progressiva de linfócitos T $CD4^+$, a persistência de reservatórios virais e a desorganização da homeostase imunológica favorecem o aparecimento de infecções oportunistas e outras manifestações clínicas avançadas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2022; MODY *et al.*, 2024).

Resposta imune ao HIV

Na fase aguda, a intensa replicação viral promove disseminação sistêmica e ativa respostas inatas, incluindo interferons do tipo I, e adaptativas. Linfócitos T $CD8^+$ e anticorpos específicos reduzem a viremia, mas não eliminam células que abrigam o provírus integrado. Reservatórios em células de memória e tecidos persistem mesmo durante terapia antirretroviral eficaz; alterações da arquitetura linfoide, da homeostase das células T e da regulação inflamatória contribuem para a disfunção imune progressiva (ABBAS *et al.*, 2022; MODY *et al.*, 2024).

Tratamento, prevenção e desenvolvimento de vacinas

A terapia antirretroviral combinada atua sobre diferentes etapas do ciclo replicativo e permite a supressão sustentada da replicação viral. As recomendações atuais indicam tratamento antirretroviral para todas as pessoas com HIV. Para a maioria dos adultos, os esquemas iniciais incluem um inibidor da transferência de fita da integrase associado a um ou dois inibidores nucleosídicos ou nucleotídicos da transcriptase reversa, com individualização conforme resistência viral, comorbidades, gestação, interações medicamentosas e características do paciente (GANDHI *et al.*, 2025). A supressão viral permite recuperação ou preservação dos linfócitos T $CD4^+$ e reduz a transmissão, mas não elimina rotineiramente os reservatórios provirais, razão pela qual a interrupção da terapia pode resultar em rebote viral.

A prevenção da infecção pelo HIV combina estratégias como testagem, diagnóstico e tratamento precoces, uso de preservativos, profilaxia pré-exposição, profilaxia pós-exposição, controle da transmissão por sangue e prevenção da transmissão vertical. Apesar da elevada eficácia das estratégias atuais de prevenção e tratamento, a diversidade viral, o escape imunológico, a integração do DNA proviral e a persistência dos reservatórios dificultam o desenvolvimento de vacinas e de intervenções capazes de produzir erradicação viral. Assim, no HIV, a supressão sustentada da replicação e a eliminação do reservatório representam objetivos biologicamente distintos (MODY *et al.*, 2024; GANDHI *et al.*, 2025).

Avanços recentes e perspectivas

A terapia gênica autóloga oferece outra estratégia para corrigir defeitos hematopoéticos por meio da modificação de células-tronco e progenitoras do próprio paciente. Na deficiência de adenosina desaminase associada à imunodeficiência combinada grave (ADA-SCID), a transferência gênica *ex vivo* em células hematopoéticas demonstrou persistência de células geneticamente corrigidas, reconstituição imunológica e redução da necessidade de intervenções adicionais durante o acompanhamento prolongado. Esses resultados mostram que a correção genética pode produzir benefício clínico duradouro, embora a segurança de longo prazo continue exigindo monitoramento (MIGLIACCA *et al.*, 2024).

A edição gênica busca modificar diretamente o locus endógeno e pode permitir maior controle sobre a forma como o gene corrigido é expresso. Na doença granulomatosa crônica, Wolff *et al.* (2025) desenvolveram estratégias baseadas no sistema CRISPR/Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9*) para correção de variantes nos genes *CYBA* e *CYBB* e para inserção direcionada de DNA complementar (cDNA, *complementary DNA*) em células-tronco e progenitoras hematopoéticas. O estudo também identificou eventos fora do alvo (*off-target*) e translocações cromossômicas em algumas configurações, com impacto sobre a capacidade de enxertia das células editadas. A utilização de variantes de Cas9 com maior fidelidade reduziu esses eventos, mas a abordagem permanece em estágio experimental e sua avaliação deve considerar simultaneamente eficiência de correção, genotoxicidade e manutenção da função hematopoética.

A engenharia celular *in vivo* representa uma estratégia distinta da modificação *ex vivo* de células hematopoéticas. Nyberg *et al.* (2026) demonstraram integração sítio-específica de transgenes diretamente em linfócitos T e geração experimental de células reprogramadas, incluindo células portadoras de receptores quiméricos. A abordagem reduz etapas associadas à manipulação celular *ex vivo* e demonstra a possibilidade de programação genética diretamente no organismo. Entretanto, trata-se de uma prova de conceito, e aspectos como especificidade celular, segurança da entrega, controle da integração, imunogenicidade e durabilidade ainda precisam ser estabelecidos antes de sua aplicação clínica ampla.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As imunodeficiências humanas compreendem condições heterogêneas nas quais alterações genéticas ou fatores adquiridos comprometem o sistema imunológico, podendo causar infecções, imunodesregulação, autoimunidade e predisposição a neoplasias. A caracterização dos mecanismos moleculares e celulares, integrada à imunofenotipagem, aos testes funcionais e à investigação genética, favorece diagnóstico e intervenções individualizadas. Nos erros inatos da imunidade, as estratégias incluem suporte clínico, reposição de imunoglobulinas, transplante hematopoético e, em situações específicas, terapia gênica; nas imunodeficiências secundárias, a identificação e o controle da causa subjacente são fundamentais. Edição genômica e engenharia celular ampliam as perspectivas terapêuticas, mas ainda exigem validação de segurança e eficácia antes de sua aplicação ampla.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K. *et al*. Cellular and molecular immunology. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, 2022.

COLLYER, J. & RAJAN, D.S. Ataxia telangiectasia. Seminars in Pediatric Neurology, v. 52, 2024. doi: 10.1016/j.spen.2024.101169.

DE MAMBRO, L. & STILHANO, R.S. Advancements in gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: from early trials to emerging approaches. International Journal of Hematology, v. 123, p. 9, 2026. doi: 10.1007/s12185-025-04099-6.

GANDHI, R.T. *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV in adults: 2024 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA, v. 333, p. 609, 2025. doi: 10.1001/jama.2024.24543.

HERMAN, K.E. & TUTTLE, K.L. Overview of secondary immunodeficiency. Allergy and Asthma Proceedings, v. 45, p. 347, 2024. doi: 10.2500/aap.2024.45.240063.

HOLT, R.I.G. *et al.* Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. Diabetologia, v. 67, p. 1168, 2024. doi: 10.1007/s00125-024-06102-x.

KANEGANE, H. *et al.* Revisiting X-linked agammaglobulinemia. Journal of Human Immunity, v. 1, e20250020, 2025. doi: 10.70962/jhi.20250020.

LEE, T.H. *et al.* Immunosenescence, gut dysbiosis, and chronic kidney disease: Interplay and implications for clinical management. Biomedical Journal, v. 47, 2024. doi: 10.1016/j.bj.2023.100638.

MCMURRAY, J.C. *et al.* Immunodeficiency: complement disorders. Allergy and Asthma Proceedings, v. 45, p. 305, 2024. doi: 10.2500/aap.2024.45.240050.

MIGLIAVACCA, M. *et al.* Long-term and real-world safety and efficacy of retroviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency. Nature Medicine, v. 30, p. 488, 2024. doi: 10.1038/s41591-023-02789-4.

MODY, A. *et al.* HIV epidemiology, prevention, treatment, and implementation strategies for public health. The Lancet, v. 403, p. 471, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01381-8.

MORALES, F. *et al.* Effects of malnutrition on the immune system and infection and the role of nutritional strategies regarding improvements in children's health status: a literature review. Nutrients, v. 16, 2024. doi: 10.3390/nu16010001.

NYBERG, W.A. *et al. In vivo* site-specific engineering to reprogram T cells. Nature, v. 652, p. 712, 2026. doi: 10.1038/s41586-026-10235-x.

ORANGE, J.S. *et al.* 2025 Inborn errors of immunity practice parameter: Guidance from the Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) and the Clinical Immunology Society (CIS). Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 136, p. 426, 2026. doi: 10.1016/j.anai.2025.10.026.

PALMER, A.C. *et al.* Interactions of nutrition and infection: the role of micronutrient deficiencies in the immune response to pathogens and implications for child health. Annual Review of Nutrition, v. 44, p. 99, 2024. doi: 10.1146/annurev-nutr-062122-014910.

POLI, M.C. *et al.* Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Human Immunity, v. 1, e20250003, 2025. doi: 10.70962/jhi.20250003.

REMIKER, A. *et al.* Common variable immunodeficiency. Medical Clinics of North America, v. 108, p. 107, 2024. doi: 10.1016/j.mcna.2023.06.012.

SCHEMELEV, A.N. *et al.* Involvement of human cellular proteins and structures in realization of the HIV life cycle: a comprehensive review, 2024. Viruses, v. 16, 2024. doi: 10.3390/v16111682.

SIL, A. *et al.* Immunoglobulin replacement therapies in inborn errors of immunity: a review. Frontiers in Pediatrics, v. 12, 2024. doi: 10.3389/fped.2024.1368755.

STAUDACHER, O. & VON BERNUTH, H. Clinical presentation, diagnosis, and treatment of chronic granulomatous disease. Frontiers in Pediatrics, v. 12, 2024. doi: 10.3389/fped.2024.1384550.

WOLFF, J.H. *et al.* Targeted gene editing and near-universal cDNA insertion of *CYBA* and *CYBB* as a treatment for chronic granulomatous disease. Nature Communications, v. 16, p. 7475, 2025. doi: 10.1038/s41467-025-62738-2.

YANG, X.T. *et al.* NGS data analysis for molecular diagnosis of inborn errors of immunity. Seminars in Immunology, v. 74, 2024. doi: 10.1016/j.smim.2024.101901.

YU, J. *et al.* Immunocytes in the tumor microenvironment: recent updates and interconnections. Frontiers in Immunology, v. 16, 2025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1517959.