

DEFICIÊNCIA DE CD81: REVISÃO DE ESCOPO DOS RELATOS PUBLICADOS E DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, IMUNOLÓGICAS E GENÉTICAS

CD81 deficiency: a scoping review of published reports and clinical, immunological, and genetic characteristics

 [10.5281/ZENODO.19671873](https://doi.org/10.5281/ZENODO.19671873) - PUBLICADO ORIGINALMENTE EM [JCSI.UFRDJ.COM](https://jcsi.ufrdj.com)

Amanda Beatriz Pinheiro Macedo¹

Correspondente: macedoamandabeatriz10@gmail.com

¹ Curso de Medicina, Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém, Pará, Brasil.

RESUMO

A deficiência de CD81 é um erro inato da imunidade de apresentação excepcionalmente rara, associado a defeito predominante de produção de anticorpos e disrupção do complexo correceptor de células B. Esta revisão de escopo sintetiza os relatos humanos publicados e a literatura mecanística relacionada, com foco nas manifestações clínicas, no imunofenótipo e na base molecular da doença. Realizou-se busca estruturada em literatura biomédica indexada e rastreamento de referências até 02 de março de 2026. Foram elegíveis dois relatos clínicos humanos, complementados por estudos funcionais e revisões do complexo CD19. Os achados convergem para um fenótipo de hipogamaglobulinemia, perda de CD19 de superfície, redução de células B de memória e comprometimento da sinalização do BCR, com heterogeneidade clínica relevante, sobretudo no eixo renal.

Palavras-chave: CD81; imunodeficiência primária; CD19; hipogamaglobulinemia; nefropatia por IgA.

ABSTRACT

CD81 deficiency is an exceptionally rare inborn error of immunity associated with predominant antibody deficiency and disruption of the B-cell co-receptor complex. This scoping review synthesizes the published human reports and directly related mechanistic literature, focusing on clinical manifestations, immunophenotype, and molecular basis. A structured search of indexed biomedical literature and reference tracking was performed up to March 02, 2026. Two human clinical reports met eligibility criteria, supplemented by functional studies and reviews on the CD19 complex. The evidence converges on a phenotype marked by hypogammaglobulinemia, absence of surface CD19, reduced memory B cells, and impaired BCR signaling, with relevant clinical heterogeneity, particularly regarding renal involvement.

Keywords: CD81; primary immunodeficiency; CD19; hypogammaglobulinemia; IgA nephropathy.



JOURNAL OF
CONVERGENT
SCIENTIFIC INQUIRY

© **Acesso Aberto.** Este artigo está licenciado sob a **Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**, que permite uso, compartilhamento, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, exclusivamente para fins não comerciais, desde que: (1) os autores originais e a fonte sejam devidamente creditados; (2) seja fornecido o link para a licença Creative Commons; e (3) seja indicado se alterações foram realizadas no material licenciado. Não é permitido compartilhar material adaptado derivado deste artigo ou de partes dele. As imagens e demais materiais de terceiros incluídos neste artigo estão cobertos pela mesma licença CC BY-NC-ND 4.0, salvo indicação contrária na linha de crédito do respectivo material. Caso o material não esteja coberto por esta licença ou o uso pretendido não seja permitido por disposição legal ou exceda o uso autorizado, a permissão deverá ser obtida diretamente junto ao titular dos direitos autorais. Para visualizar uma cópia desta licença, acesse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.pt>

INTRODUÇÃO

O CD81 é uma tetraspanina amplamente expressa que participa da organização de microdomínios de membrana e exerce função crítica na biologia linfocitária. Em células B, integra o complexo correceptor CD19/CD21/CD81/CD225, cuja função é reduzir o limiar de ativação do receptor de célula B (BCR) e amplificar a resposta ao antígeno; em células T, seu papel parece mais modulador do que indispensável. Em humanos, porém, o dado decisivo é outro: a perda de CD81 não produz apenas um defeito acessório, mas inviabiliza a expressão normal de CD19 na superfície celular, convertendo um defeito de tetraspanina em uma imunodeficiência humoral funcionalmente análoga às deficiências do complexo CD19. (Levy, 2014; Wentink et al., 2018; Poli et al., 2025).

Esse ponto reorganiza toda a interpretação clínica da doença. Se CD19 depende de CD81 para maturação e tráfego, então mutações bialélicas em CD81 tendem a se manifestar menos como uma anomalia difusa de múltiplas linhagens e mais como um defeito predominantemente de célula B, marcado por hipogamaglobulinemia, perda de memória imunológica e resposta vacinal deficiente. A literatura humana disponível sustenta precisamente esse encadeamento causal: ausência de CD81 de superfície, desaparecimento de CD19 de membrana, prejuízo de sinalização do BCR e deficiência de anticorpos. (Van Zelm et al., 2010; Vences-Catalán et al., 2015; Yang et al., 2022).

A revisão de escopo é o desenho mais adequado quando o objeto é ultrarraro, a literatura é esparsa e a pergunta central não é de efeito comparativo, mas de mapeamento de evidências. Em lugar de estimar magnitude terapêutica, interessa aqui delimitar o que foi efetivamente observado em humanos, quais mecanismos foram demonstrados e onde permanecem as zonas de incerteza. (Tricco et al., 2018; Peters et al., 2020).

Diante disso, o objetivo desta revisão de escopo foi sintetizar os relatos publicados de deficiência de CD81 em humanos e descrever, de forma integrada, suas características clínicas, imunológicas e genéticas, bem como discutir o nexos mecanístico entre perda de CD81 e fenótipo de deficiência predominante de anticorpos.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão de escopo conduzida segundo os princípios metodológicos do JBI e reportada em conformidade com a extensão PRISMA-ScR. A pergunta orientadora, estruturada de forma adaptada ao modelo PCC, foi: *em humanos com deficiência bialélica de CD81, quais manifestações clínicas, alterações imunológicas e mecanismos genético-moleculares foram descritos na literatura publicada?*

A busca foi realizada em interfaces bibliográficas e páginas editoriais indexadas acessíveis na web, com ênfase em PubMed/MEDLINE, Journal of Clinical Investigation, Springer Nature e rastreamento manual das referências dos estudos elegíveis, até 12 de março de 2026. Utilizaram-se combinações dos termos “CD81 deficiency”, “CD81 mutation”, “CD19 complex”, “antibody deficiency”, “primary immunodeficiency” e correspondentes variantes. Foram incluídos relatos clínicos humanos com deficiência de CD81 confirmada por análise genética, estudos funcionais diretamente vinculados aos casos humanos e revisões ou estudos mecanísticos utilizados exclusivamente para contextualização biológica do fenótipo. Foram excluídos trabalhos em que CD81 aparecia apenas como marcador imunofenotípico, sem relação causal com imunodeficiência humana.

A seleção foi intencionalmente ampla na etapa inicial e restritiva na síntese final. Como esperado para doença ultrarrara, a evidência clínica primária elegível permaneceu restrita a dois relatos humanos, aos quais se somaram um estudo funcional de seguimento do primeiro caso, revisões do complexo CD19 e estudos estruturais recentes do eixo CD19-CD81. A síntese foi qualitativa, descritiva e comparativa, sem metanálise, porque a heterogeneidade clínica e o número de pacientes impossibilitam qualquer inferência quantitativa robusta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca realizada, os relatos humanos primários elegíveis permaneceram limitados a dois casos: o primeiro publicado em 2010 e o segundo em 2022. Essa escassez não reduz a relevância do fenótipo; ao contrário, torna cada caso estruturalmente importante para definir a doença. A classificação internacional mais recente dos erros inatos da imunidade continua a posicionar a deficiência de CD81 entre as deficiências predominantemente de anticorpos com fenótipo tipo imunodeficiência comum variável, o que confirma seu reconhecimento nosológico, mas também evidencia como o conhecimento clínico continua dependente de observações pontuais. (Van Zelm et al., 2010; Yang et al., 2022; Poli et al., 2025).

O primeiro caso, descrito por Van Zelm et al. em 2010, envolveu paciente do sexo feminino com nefropatia grave e hipogamaglobulinemia profunda. O dado laboratorial central foi a ausência de expressão de CD19 nas células B apesar de alelos CD19 normais, o que deslocou a investigação para os demais componentes do complexo correceptor. A citometria mostrou ausência de CD81 nos leucócitos, e o sequenciamento identificou mutação homozigótica no sítio doador de splicing, c.561+1G>A, gerando frameshift e parada prematura. O fenótipo funcional resultante foi de resposta de anticorpos deficiente, redução de células B de memória e defeito de ativação via BCR, sem defeitos intrínsecos evidentes de células T, NK ou compartimento mieloide. (Van Zelm et al., 2010).

O segundo caso, descrito por Yang et al. em 2022, confirmou o núcleo imunológico do primeiro, mas deslocou o centro clínico da apresentação. Em vez de infecções recorrentes graves como manifestação dominante, a paciente apresentou principalmente nefropatia por IgA associada a IgA1 deficiente em galactose. O sequenciamento do exoma revelou novas mutações bialélicas em CD81 com abolição da expressão de superfície da proteína. Novamente, observou-se ausência de CD19 de membrana, redução de células B de memória com troca de classe e de células B transicionais, além de diminuição de pY e pBTK após estímulo do BCR. O RNA sequencing acrescentou um elemento importante: não se tratava apenas de defeito de tráfego proteico, mas também de reprogramação transcricional com downregulation de genes ligados à sinalização do BCR e às imunoglobulinas. (Yang et al., 2022).

A comparação entre os dois casos mostra uma regularidade forte no eixo imunológico e uma variabilidade considerável no eixo clínico. A regularidade é inequívoca: ambos apresentam deficiência humoral, perda de CD81 de superfície, perda de CD19 de membrana e redução de compartimentos B pós-germinativos. A variabilidade reside na expressão fenotípica, sobretudo quanto à intensidade das infecções e ao peso da doença renal. Essa assimetria sugere que o defeito molecular é necessário para o fenótipo de base, mas não suficiente para explicar sozinho toda a apresentação clínica. Em termos causais, a mutação em CD81 explica a

deficiência de anticorpos; já a gravidade e a forma da nefropatia provavelmente dependem de moduladores adicionais, ainda não definidos. (Van Zelm et al., 2010; Yang et al., 2022).

O mecanismo molecular ficou substancialmente mais claro após o estudo de Vences-Catalán et al. Em vez de ausência completa de síntese proteica, o alelo mutante do primeiro caso gerava uma proteína truncada, produzida mas retida intracelularmente. Essa proteína mutante permanecia em proximidade com CD19 também sequestrado no compartimento intracelular, sem permitir sua maturação e seu tráfego para a superfície. O experimento de complementação mostrou que apenas o CD81 selvagem restaurava CD19 de membrana; a simples reintrodução de CD19 não corrigia o defeito. Portanto, a dependência de CD19 em relação ao CD81, em humanos, não é periférica; é estrutural e obrigatória. (Vences-Catalán et al., 2015; Van Zelm et al., 2010).

Esse achado explica por que a deficiência de CD81 mimetiza clinicamente as deficiências do complexo CD19 e por que a literatura de revisão passou a tratá-la como fenocópia funcional da deficiência de CD19. Se o correceptor não alcança a superfície, o BCR perde uma de suas principais vias de amplificação de sinal. O resultado esperado é aumento do limiar de ativação, falha na diferenciação eficiente para plasmócitos, redução da memória B e comprometimento da resposta a vacinas. Não por acaso, revisões do complexo CD19 posicionam a deficiência de CD81 no mesmo eixo fisiopatológico das deficiências de CD19, CD21 e CD225, ainda que com gravidade particular em humanos. (Wentink et al., 2018; Poli et al., 2025).

Os estudos estruturais e de tráfego publicados em 2020 e 2021 reforçaram esse modelo ao demonstrar que CD19 e CD81 mantêm interação dinâmica necessária para o transporte do correceptor e para sua organização funcional na membrana. Em termos de interpretação translacional, isso importa porque o fenótipo humano deixa de ser lido como mera associação clínica rara e passa a ser compreendido como consequência previsível de um colapso no eixo CD19-CD81. Em outras palavras, a doença parece rara não por ambiguidade mecanística, mas pela raridade das variantes patogênicas bialélicas. (Susa et al., 2020; Susa et al., 2021).

No compartimento de células T, a evidência é mais sutil. O primeiro caso não mostrou defeitos intrínsecos evidentes de proliferação nem de resposta global a antígenos, embora houvesse redução de IFN- γ quando a apresentação antigênica dependia mais intensamente de células B. O segundo caso mostrou aumento de Tfh com viés para subconjuntos tipo Th1. A leitura mais parcimoniosa desses dados é que o impacto primário da deficiência de CD81 recai sobre células B, enquanto as alterações de células T seriam secundárias à falha da interação cognata B-T ou a rearranjos compensatórios do ambiente imune. A literatura de revisão converge nessa direção. (Van Zelm et al., 2010; Yang et al., 2022; Levy, 2014).

A comparação com modelos murinos ajuda, mas impõe um limite interpretativo importante. Em camundongos, a deficiência de CD81 reduz a expressão de CD19 e atrasa a resposta humoral; em humanos, os casos descritos mostram ausência completa de CD19 de superfície e fenótipo humoral mais grave. Logo, o modelo animal é útil para sustentar a direção causal, mas insuficiente para estimar a magnitude clínica do defeito humano. Essa discrepância é relevante porque impede extrapolações simplistas e reforça a necessidade de priorizar a evidência humana, ainda que mínima. (Vences-Catalán et al., 2015; Levy, 2014).

Do ponto de vista diagnóstico, a principal consequência prática da literatura revisada é que a deficiência de CD81 deve ser suspeitada quando houver hipogamaglobulinemia ou fenótipo tipo imunodeficiência comum variável associado a ausência de CD19 de superfície em células B sem mutação em CD19. Nessa situação, a citometria de fluxo para CD81 e a confirmação molecular de variantes bialélicas em CD81 tornam-se o caminho lógico do diagnóstico. Em uma doença com apenas dois relatos primários elegíveis, o raciocínio diagnóstico não pode depender de frequência; depende de coerência mecanística. (Van Zelm et al., 2010; Yang et al., 2022; Wentink et al., 2018).

A principal limitação desta revisão é inerente ao objeto: a literatura clínica é mínima, de modo que não existem bases para correlação genótipo-fenótipo robusta, história natural confiável, estimativa de penetrância, padronização terapêutica ou prognóstico de longo prazo. Além disso, a presente síntese privilegia a literatura primária diretamente relacionada aos casos humanos e estudos mecanísticos centrais, o que aumenta a consistência causal, mas reduz a abrangência narrativa. Ainda assim, em doenças ultrarraras, esse é precisamente o trade-off desejável: menos amplitude especulativa e maior densidade explicativa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de CD81 configura um erro inato da imunidade raro, porém biologicamente muito bem definido. A literatura humana disponível demonstra um núcleo fenotípico estável: hipogamaglobulinemia, deficiência de resposta de anticorpos, ausência de CD81 de superfície, perda de CD19 de membrana, redução de células B de memória e sinalização deficiente do BCR. O que varia não é o mecanismo central, mas a expressão clínica periférica, especialmente no que se refere à presença e ao peso da nefropatia.

Em termos conceituais, a doença demonstra que CD81 não atua como componente redundante do microambiente de membrana, mas como requisito estrutural para a maturação e a expressão funcional de CD19 em humanos. Em termos clínicos, demonstra que defeitos aparentemente "acessórios" do complexo correceptor de células B podem produzir imunodeficiência humoral profunda e fenótipo tipo imunodeficiência comum variável. Em termos de pesquisa, a prioridade deixou de ser provar que a doença existe; passou a ser ampliar o número de casos, refinar a correlação fenotípica e compreender por que o eixo renal é tão proeminente em parte dos pacientes.

FINANCIAMENTO

O presente estudo não recebeu auxílio financeiro específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Não foram gerados ou analisados conjuntos de dados originais neste estudo, por se tratar de uma revisão da literatura.

APROVAÇÃO ÉTICA E CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO

Não se aplica.

CONSENTIMENTO PARA PUBLICAÇÃO

Não se aplica.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

DECLARAÇÃO SOBRE O USO DE FERRAMENTAS DE IA

Os autores utilizaram modelos de linguagem baseados em inteligência artificial apenas para refinar a linguagem e melhorar a clareza do texto. Todo o conteúdo foi revisado e aprovado pelos autores, que assumem total responsabilidade pela versão final do manuscrito.

RECEBIDO: 09 de março de 2026

ACEITO: 03 de abril de 2026

PUBLICADO ONLINE: 18 de abril de 2026

REFERÊNCIAS

- LEVY, S. Function of the tetraspanin molecule CD81 in B and T cells. *Immunologic Research*, New York, v. 58, n. 2-3, p. 179-185, 2014. DOI: [https://doi.org/10.1007/s12026-014-8490-7]. Acesso em: 02 mar. 2026.
- PETERS, M. D. J. et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JB1 Evidence Synthesis*, Alphen aan den Rijn, v. 18, n. 10, p. 2119-2126, 2020. DOI: [https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167]. Acesso em: 02 mar. 2026.
- 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*, New York, v. 1, n. 1, e20250003, 2025. DOI: [https://doi.org/10.1084/jhi.20250003]. Acesso em: 02 mar. 2026.
- SUSA, K. J. et al. A dynamic interaction between CD19 and the tetraspanin CD81 controls B cell co-receptor trafficking. *eLife*, Cambridge, v. 9, e52337, 2020. DOI: [https://doi.org/10.7554/eLife.52337]. Acesso em: 02 mar. 2026.
- SUSA, K. J. et al. Cryo-EM structure of the B cell co-receptor CD19 bound to the tetraspanin CD81. *Science*, Washington, DC, v. 371, n. 6526, p. 300-305, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1126/science.abd9836]. Acesso em: 02 mar. 2026.
- TRICCO, A. C. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018. DOI: [https://doi.org/10.7326/M18-0850]. Acesso em: 02 mar. 2026.
- VAN ZELM, M. C. et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 120, n. 4, p. 1265-1274, 2010. DOI: [https://doi.org/10.1172/JCI39748]. Acesso em: 02 mar. 2026.
- VENCES-CATALÁN, F. et al. A mutation in the human tetraspanin CD81 gene is expressed as a truncated protein but does not enable CD19 maturation and cell surface expression. *Journal of Clinical Immunology*, New York, v. 35, n. 3, p. 254-263, 2015. DOI: [https://doi.org/10.1007/s10875-015-0148-2]. Acesso em: 02 mar. 2026.
- WENTINK, M. W. J. et al. Deficiencies in the CD19 complex. *Clinical Immunology*, Orlando, v. 195, p. 82-87, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.07.017]. Acesso em: 02 mar. 2026.
- YANG, L. et al. Novel CD81 mutations in a Chinese patient led to IgA nephropathy and impaired BCR signaling. *Journal of Clinical Immunology*, New York, v. 42, n. 8, p. 1672-1684, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1007/s10875-022-01333-2]. Acesso em: 02 mar. 2026.