

Análise do perfil clínico e etiologia de pacientes diagnosticados com hipogamaglobulinemia secundária em um centro médico universitário brasileiro

André Luiz Oliveira Feodrippe, Octávio Grecco, Ana Karolina B. B. Marinho, Fabiana M. Lima, Myrthes Toledo-Barros, Jorge Kalil, Cristina Maria Kokron

Justificativa: As deficiências secundárias de anticorpos são mais comuns do que as deficiências primárias. Ela pode surgir a partir de uma variedade de fatores, como: malignidades hematológicas; enteropatias perdedoras de proteínas; perda proteica renal; ou resultado do uso de medicações, como, por exemplo, drogas imunomoduladoras, cada vez mais usadas em diversas patologias. Este estudo objetiva estabelecer o perfil dos pacientes com hipogamaglobulinemia em um centro médico universitário, durante os últimos 20 anos. **Métodos:** Foi realizada uma busca em nossa base eletrônica de prontuários médicos, utilizando a palavra-chave “hipogamaglobulinemia”. Todos os achados foram revisados, sendo os pacientes com imunodeficiências primárias excluídos. Os pacientes que contemplavam os critérios foram analisados quanto à idade, sexo, idade em que foi feito o diagnóstico, etiologia e necessidade de reposição de imunoglobulina intravenosa. **Resultados:** No total, 131 pacientes preencheram os critérios para hipogamaglobulinemia secundária, sendo 82 mulheres e 49 homens, com média de idade de diagnóstico de 45,5 anos. A maior causa de hipogamaglobulinemia secundária foi o uso de medicamentos (81%). Entre esses pacientes, as medicações mais envolvidas foram os imunossupressores e anticonvulsivantes. Perdas renais devido a nefropatias, assim como enteropatias perdedoras de proteínas, também possuem um papel relevante para a conclusão do diagnóstico. As malignidades hematológicas e intoxicações completam as etiologias no nosso grupo. Aproximadamente metade dos pacientes (52%) apresentava infecções de repetição e 46% precisaram de reposição de imunoglobulina. **Conclusão:** A maioria dos pacientes referidos a nosso serviço por hipogamaglobulinemia secundária tinha níveis baixos de imunoglobulinas decorrentes do uso de imunossupressores para condições autoimunes ou neoplásicas. Infecções recorrentes são comuns nesses pacientes e que muitas vezes determinam a necessidade reposição de IG.

Aspectos clínicos e genéticos da deficiência de mevalonato quinase no Brasil

Maria Andreina Cabrera Dominguez, Alex Isidoro Prado,
Jaqueline Cubo Brandão, Eliana Toledo, Iramirton Moreira, Adriana Ribas,
Jorge Kalil, Myrthes Anna Maragna Toledo Barros,
Fabio Fernandes Morato Castro, Leonardo Oliveira Mendonça

Introdução: A deficiência de mevalonato quinase (MKD) é uma doença autoinflamatória rara, causada por uma mutação no gene MVK. É caracterizada por episódios de febre recorrente, acompanhados por linfonodomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, dor abdominal, artralgia e manifestações mucocutâneas. A doença tem dois polos de apresentação clínica, um mais leve e outro grave, dependendo da porcentagem de atividade enzimática do paciente. **Objetivos:** Nesse estudo iremos descrever a características clínicas, genéticas e o tratamento de um grupo de pacientes com deficiência de mevalonato quinase no Brasil. **Resultados:** Foram avaliados um total de 6 pacientes com diagnóstico de deficiência de mevalonato quinase entre 2016 e 2021. O início dos sintomas foi antes dos 16 anos em 83% dos pacientes (n = 5) e 33% (n = 2) apresentaram início dos sintomas no período neonatal. O desencadeante mais comum para as crises foi a vacinação em 4 pacientes (83%) e infecções em 3 (50%) pacientes. Os sintomas gastrointestinais foram as apresentações clínicas mais frequentes, sendo encontradas em 100% dos pacientes (n = 6), com dor abdominal 100% (n = 6) e diarreia 66% (n = 4). Dois pacientes (33%) apresentaram um fenótipo mais grave com atraso do desenvolvimento e outras manifestações neurológicas como convulsões (n = 1). Foi realizado o diagnóstico de amiloidose em um paciente (16%), com manifestação cardíaca, durante o segundo ano de vida. **Conclusões:** A deficiência de mevalonato quinase é uma doença autoinflamatória rara com uma variedade de sintomas e um polo grave da doença com acometimento neurológico. O diagnóstico genético precoce tem uma grande importância devido à evolução da doença e às sequelas. O estudo confirma as características clínicas descritas em estudos anteriores e evidencia uma resposta similar aos corticoides nas crises. A respeito do tratamento, houve algumas limitações devido a dificuldade de alguns pacientes em adquirir medicações como anti-IL1 (canaquinumabe).

Avaliação da resposta imune à infecção pelo SARS-CoV-2 e/ou vacina para COVID-19 em pacientes portadores de imunodeficiência comum variável

Loisi de Carvalho Rodrigues Pereira, Jhosiene Yukari Magawa,
Andréia Cristina Kazue Kuramoto Takara, Greyce Luri Sasahara,
Giuliana Xavier Medeiros, Myrthes Anna Maragna Toledo Barros, Jorge Kalil,
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho, Keity Souza Santos, Cristina Maria Kokron

Portadores de imunodeficiência comum variável (ICV) não possuem resposta imune humoral e celular efetivas, portanto, pode-se esperar que não sejam capazes de produzir anticorpos e citocinas contra o SARS-CoV-2. Foram coletados sangue total e soro de 15 indivíduos portadores de ICV. Destes, 9 não haviam tomado nenhuma dose da vacina dos quais 3 já tinham sido infectados pelo vírus. Os outros 6 já estavam vacinados, 3 com apenas 1 dose (Oxford/AZ) e os outros 3 com as 2 doses (Coronavac). Através de ELISA semi-quantitativo foram determinados os níveis de IgG e IgA para as proteínas NP, RBD e *Spike* do SARS-CoV-2 e por um ensaio de estímulo de peptídeos CD4 do SARS-CoV-2 e peptídeos de outros coronavírus endêmicos, foram determinados os níveis de IL2 e IFN- γ produzidos. Um indivíduo do grupo que já havia sido infectado e ainda não vacinado, produziu IgG para as 3 proteínas avaliadas. Do grupo que havia tomado apenas 1 dose da vacina, nenhum apresentou resposta humoral ou celular. Um indivíduo do grupo imunizado com as 2 doses produziu IgG para proteína RBD e IgA e IgG para proteína *Spike*, e resposta celular de IL2 e IFN- γ para estímulo CD4. Três indivíduos do grupo não vacinado e sem COVID-19 apresentaram resposta celular de IFN para os estímulos avaliados, indicando que podem ter tido infecção assintomática. Por serem portadores de ICV, os indivíduos apresentam respostas humoral e celular heterogêneas. A presença de anticorpos no paciente que teve COVID mostra que alguns são capazes de produzir anticorpos específicos ao SARS-CoV-2, assim como são capazes de responder à vacinação, visto que um paciente apresentou resposta celular e humoral após as 2 doses. Observamos que a respondedora pós vacina é bem mais jovem que os outros dois testados. Por outro lado, tivemos duas pacientes jovens com infecção sintomática sem resposta celular. No entanto, é necessário avaliar a resposta imune celular e humoral em um número maior de pacientes para maior compreensão destes achados.



COVID-19 e o desabastecimento de imunoglobulina no Brasil

Amanda Silva de Oliveira Sobrinho, Amanda Matos Machado,
Lara Novaes Teixeira, Rafaela Rola Leite Guimarães, Barbara Cristina Ferreira Ramos,
Veridiana Verzignassi Fiorotte, Amanda Oliveira de Araújo Lima, Luiza Salvador Schmid,
Bruna Ribeiro de Oliveira, Carolina Sanchez Aranda

Justificativa: A imunoglobulina humana revolucionou o tratamento de várias doenças, sobretudo dos erros inatos da imunidade (EII). É distribuída pelo Sistema Único de Saúde (SUS), apesar de não ser produzida no Brasil. Com a pandemia de COVID-19, houve dificuldade para a importação desta medicação, acarretando o desabastecimento da mesma no país. Desta forma, indivíduos com EII foram afetados no fornecimento, aumentando a susceptibilidade dos mesmos a quadros infecciosos. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, baseado em análise de prontuários dos pacientes em um centro de referência, durante o período de janeiro a dezembro de 2020. **Resultados:** No período descrito 124 pacientes receberam reposição de imunoglobulina humana no serviço, sendo 62 (50%) do sexo feminino e a outra metade, do sexo masculino, com idade variando entre 0 a 84 anos (média 26 anos); sendo os principais diagnósticos imunodeficiência comum variável (28,2%), hipogamaglobulinemia (19,3%), deficiência de anticorpo específico (11,2%) e ataxia-telangectasia (8,8%). Destes pacientes, 70 (56,4%) foram afetados pela ausência de distribuição de imunoglobulina, permanecendo sem este insumo pelo período de um a 12 meses, com a média de três meses; 48 pacientes (68,5%) tiveram infecção, todos com necessidade de usar antibiótico, tanto para tratamento das infecções como para profilaxia. **Conclusão:** O desabastecimento de imunoglobulina humana durante o ano de 2020 pode ter relação com exacerbações em pacientes com EII, aumentando o uso de medicações antibióticas e a morbidade destes indivíduos. A falta da medicação também evidencia a ausência de políticas de reuso de plasma no país e a dependência de medicação importada. Desta forma, o fornecimento de forma regular é relevante para o controle dos quadros infecciosos e para contribuir para a qualidade de vida destes pacientes.

COVID-19 em pacientes com deficiência de IgA: experiência de um serviço terciário

Aline Hamati Rosa Batista, Nayara Maria Furquim Nasser,
Renata Moreno Lima de Oliveira, Mateus Melo de Oliveira Costa, Renata Resstom Dias,
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros, Cristina Maria Kokron, Mayra de Barros Dorna,
Ana Paula Moschione Castro, Antonio Carlos Pastorino

Justificativa: A deficiência de IgA (Def IgA) é um dos Erros Inatos da Imunidade (EII) mais comuns e, diante da pandemia por COVID-19, torna-se importante avaliar o impacto da infecção por SARS-CoV-2 nesta população. **Objetivo:** O objetivo foi avaliar a frequência do contato com SARS-CoV-2 em pacientes com Def IgA e sua repercussão. **Métodos:** Estudo transversal, incluindo pacientes com Def IgA confirmada, em seguimento em centro de referência para imunodeficiências. Foram contatados por telefone ou durante consulta todos os pacientes com Def IgA entre junho e julho de 2021. Através de questionário, contemplaram-se aspectos relacionados à Def IgA, contato confirmado com SARS-CoV-2 e desfecho do paciente. Foram considerados infectados pacientes com teste confirmatório ou história sugestiva associada a contato confirmado e temporalidade compatível. Entre os 49 pacientes entrevistados, com média de idade 26 anos e mediana de 20 anos (24M), 24 pacientes (9M) apresentaram contato com SARS-CoV-2. Treze (5M) desenvolveram a doença (11 confirmados por exames e 2 com quadro clínico sugestivo e contactante confirmado). Não houve diferença estatística entre quem desenvolveu a doença comparando-se sexo e idade. Os sintomas mais relatados de doença foram febre (9/13), mialgia (8/13), cefaleia (8/13); nenhum paciente necessitou de internação. 10/11 receberam medicamentos para febre e dor, 6/11 receberam azitromicina e 4/11 corticoterapia. Três pacientes permaneceram com sintomas por mais de 14 dias, uma paciente com anosmia e mialgia (F, 60a), um paciente com anosmia e disgeusia (F, 21a) e um paciente com mialgia e fraqueza muscular (F, 54a). **Conclusão:** Nesse estudo, pacientes com Def IgA que tiveram contato com SARS-CoV-2 apresentaram um elevado índice de desenvolvimento de doença, mas sem gravidade. Apesar da amostra reduzida, o trabalho contribui para melhor entendimento da evolução do COVID-19 em pacientes com esse EII.

Deficiência seletiva de IgM: uma alteração imunológica a ser definida

Caroline Hamati Rosa Batista, Maria Carolina Martins Smanio,
Cristina Maria Kokron, Rosana Camara Agondi, Natasha Rebouças Ferraroni,
Pérsio Roxo Júnior, Mariana Ferriani, Herberto Chong, Nelson Rosário, Tsukiyo Obu Kamoi

Justificativa: A deficiência seletiva de IgM (DSIgM) foi incluída na classificação dos Erros Inatos da Imunidade, porém, há poucos dados que caracterizam as manifestações clínico-imunológicas nos pacientes. Há, também, dois critérios de diagnóstico utilizados. O presente relato tem como objetivo avaliar as características clínico laboratoriais dos pacientes em um trabalho colaborativo. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e colaborativo. Os pacientes foram incluídos de acordo com as seguintes definições: (1) níveis de IgM < 0,20 g/L em crianças e < 0,30 g/L em adultos e (2) níveis séricos de IgM abaixo de 2DP; com ambos os critérios respeitando valores séricos normais das subclasses de IgG e de IgA; ausência de defeitos imunológicos associados e causas externas. **Resultados:** Foram incluídos 75 pacientes (29M: 46F), 68 adultos e 7 crianças, com idade média de 53 anos, mediana de 57 anos e 97,3% sintomáticos com média do início de sintomas aos 8 anos nas crianças e 44 anos nos adultos. Pacientes pediátricos apresentaram infecção pulmonar em 5/7; IVAS, asma, infecções de pele e diarreia em 3/7. Em adultos, os sintomas mais relatados foram rinite (30/68; 44,1%), asma (22/68; 32,3%), infecção pulmonar (15/68; 22%). Outros achados incluíram: doença cromossômica em 14,3% e 7,35% dos pacientes pediátricos e adultos, respectivamente. Em adultos, neoplasia e autoimunidade foram diagnosticadas em 10,3% e 4,4%, respectivamente. **Conclusão:** Não houve diferença no sexo e na idade média de início dos sintomas entre os dois critérios de diagnóstico. A diferença isolada mais significativa em relação aos critérios foi sobre doença cromossômica, que apareceu apenas no grupo 1 do estudo (6/75; 8%). Com relação ao quadro clínico, 90,7% eram benignos (68/75). Aconselha-se o acompanhamento de pacientes com DSIgM considerando a possibilidade de desenvolvimento de autoimunidade e neoplasia.

É possível distinguir clinicamente as síndromes imunodesregulatórias das síndromes inflamatórias sistêmicas indefinidas? Uma casuística brasileira

Adriana Pitchon dos Reis Chuster, Paula Lazaretti Morato Castro, Andressa Mariane da Silva, Alex Isidoro Prado, Jaqueline Brandão, Samar Freschi Barros, Jorge Kalil, Myrthes Anna Maragna Toledo-Barros, Fabio Fernandes Morato Castro, Leonardo Oliveira Mendonca

Justificativa: As febres recorrentes podem não apresentar um componente genético associado às condições autoinflamatórias clássicas. Mendonça et al. (2021) demonstraram que alguns desses pacientes apresentam um fenótipo/genótipo de imunodesregulação (ID) voltado para a síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS). Características comuns são descritas entre esse grupo e o grupo de Síndromes Inflamatórias Sistêmicas Indefinidas (SISI). O objetivo dessa casuística é demonstrar as diferenças clínico-laboratoriais entre pacientes com ID e SISI.

Métodos: Comparamos dados clínicos de 39 pacientes, sendo 64,1% (n = 25) com diagnóstico de SISI e 35,9% (n = 14) com doenças ID. **Resultados:** O gênero feminino foi mais prevalente no grupo de ID (64,2%) em comparação às SISI (36%). O início precoce dos sintomas foi mais frequente no grupo de ID (42%), enquanto o início na idade adulta observado apenas no grupo de SISI. Manifestações mucocutâneas foram mais prevalentes nas SISI. Por outro lado, não houve diferença entre as alterações gastrointestinais (SISI - 72%, ID - 50%) e de órgãos linfoides entre os grupos. O acometimento neurológico (convulsões e meningite) foi mais prevalente no grupo de ID (57%). A síndrome de ativação macrofágica foi o único fenótipo observado exclusivamente no grupo de ID (21,42%). Em relação a biomarcadores específicos, níveis elevados de ferritina (> 1000 mg/dL) e a frequência de células T duplo negativas foram mais observados no grupo de ID, enquanto os autoanticorpos não específicos foram mais frequentes no grupo de SISI. **Conclusão:** Este estudo demonstra a dificuldade de distinção clínico-laboratorial entre os pacientes com SISI e com ID, embora alguns achados possam sugerir determinada síndrome. Novos estudos e o desenvolvimento de biomarcadores poderão contribuir na caracterização dos pacientes, possibilitando melhor manejo no espectro das doenças autoinflamatórias e imunodesregulatórias.

O impacto dos testes genéticos no diagnóstico dos erros inatos da imunidade

Thais Costa Lima de Moura, José Roberto Mendes Pegler,
Andreia Cristiane Rangel Santos, Mayra de Barros Dorna, Beni Morgenstern,
Ana Paula Moschione Castro, Antonio Carlos Pastorino, Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio

Justificativa: Erros inatos da imunidade (EII) constituem um grupo heterogêneo de doenças e mais de 450 genes já foram relacionados a eles. O objetivo do estudo é avaliar como os testes genéticos auxiliaram na investigação diagnóstica de pacientes com suspeita de EII. **Métodos:** Estudo retrospectivo dos resultados de testes genéticos realizados em pacientes acompanhados em ambulatório de imunologia de um hospital terciário entre 2014 e 2021. Foram incluídos os pacientes que realizaram pelo menos uma avaliação genética e excluídos os que apresentavam dados incompletos ou apenas análises por citogenética molecular (cariótipo, MLPA, array). Foram descritos os dados demográficos, tipos de análise genética, resultados dos testes e diagnóstico definitivo. **Resultados:** Análise genética por sequenciamentos de nova geração foi realizada em 104 pacientes (62M:42F), com idade média ao teste de 7,5 anos. Trinta pacientes realizaram mais de um exame. Foram analisados um total de 150, sendo: 14 sequenciamentos por técnica de Sanger, 104 painéis de genes (abrangendo número variável de genes, de acordo com a classificação fenotípica), 28 sequenciamentos completos do exoma e 4 sequenciamentos completos do genoma. Em 31,7% dos pacientes (33/104) foi identificada variante genética associada a EII. Nestes, a suspeita diagnóstica foi confirmada em 17 (51,5%) e, em 16 (48,5%), chegou-se em novo diagnóstico. **Conclusão:** O sequenciamento genético possibilitou avanços na investigação dos EII, permitindo o diagnóstico definitivo em cerca de 1/3 dos pacientes, aconselhamento genético e abordagem terapêutica direcionada. Além disso, permitiu identificar alterações moleculares que não foram inicialmente suspeitadas pelos achados clínicos. Resultados negativos também exercem impacto, em casos de suspeita de SCID e HLH, que requerem rápida intervenção. Contudo, nem sempre os resultados são conclusivos e não devem ser um pré-requisito para iniciar terapia de suporte, caso haja suspeita clínica de EII.

Diferentes fenótipos na via de sinalização do NF- κ B

Ana Paula Main Lucas, Flavia Amendola Anisio de Carvalho,
Zilton Farias Meira de Vasconcelos, Liziane Nunes de Castilho Santos,
Daniela Prado Cunha, Marina Pirassol Tepedino, Barbara Carvalho Santos dos Reis,
Luis Augusto Schirr, Carolina de Almeida Luna

Objetivo: Descrever relação genótipo-fenótipo em pacientes diagnosticados com erros inatos da imunidade acometendo a via de sinalização do NF- κ B. **Resultados:** O estudo selecionou 3 casos que apresentam mutações na sinalização do NF- κ B. No caso 1 a mutação ocorre no gene NF-KB1. Acredita-se que alterações na sinalização ocorram por insuficiência da subunidade p50 com consequentemente manifestações de imunodeficiência humoral. Neste caso foram observados infecções recorrentes do trato respiratório, esplenomegalia, citopenia autoimune e hipogamaglobulinemia. No caso 2 o gene acometido é o NF- κ BIA (I κ B α). Alterações envolvendo esta subunidade relacionam-se com defeitos no desenvolvimento de anexos cutâneos, homeostase da epiderme, ativação do sistema imune e inflamação, compatível com quadro de displasia ectodérmica anidrótica associada à imunodeficiência (EDA-ID). A paciente apresentava febre intermitente e diarreia desde o terceiro dia de vida associada à desnutrição grave, hipogamaglobulinemia e leucocitose persistente. Exibia sinais de displasia ectodérmica como hipodontia, dentes cônicos, cabelos ralos e pele escamosa. No caso 3 a mutação é em heterozigose de-novo no gene RelA. Acredita-se que a desregulação imune está associada à ativação inadequada do NF- κ B, resultado de uma haploinsuficiência. As manifestações clínicas observadas neste caso foram infecções cutâneas de repetição, capilarite pulmonar granulomatosa, nefropatia por IgA e artrite migratória com provas inflamatórias aumentadas. **Discussão:** Este estudo coloca em evidência a diversidade fenotípica de pacientes portadores de mutações na via do NF- κ B, sugerindo que diferentes elementos dessa via interagem com diferentes circuitos moleculares, que alteram processos celulares e resultam em manifestações clínicas distintas.

Doenças monogênicas associadas a erros inatos da imunidade em pacientes com doença inflamatória intestinal de início muito precoce

Amanda Matos Machado, Veridiana Verzignassi Fiorotte, Amanda Oliveira de Araújo Lima, Maria Gabriela Viana de Sá, Luana César Melquíades de Medeiros, Rafaela Rola Leite Guimarães, Lara Novaes Teixeira, Vera Lucia Sdepanian, Carolina Sanchez Aranda, Dirceu Solé

Justificativa: A doença inflamatória intestinal de início muito precoce (DII-IMP) é uma apresentação rara definida como início de DII com idade menor que seis anos. Algumas dessas crianças desenvolvem DII devido a defeitos na função das células imunes ou epiteliais resultantes de mutações deletérias em genes envolvidos em homeostase da mucosa intestinal. Avanços testes genéticos têm permitido o diagnóstico de DII monogênicas, com aproximadamente 65 genes causadores relatados até o momento. O objetivo deste estudo é avaliar as características clínicas de crianças com DII-IMP. **Métodos:** Realizada a análise retrospectiva de prontuários eletrônicos de crianças atendidas no ambulatório de imunologia de um serviço de referência. **Resultados:** Foram avaliados os prontuários de 37 pacientes com DII-IMP (59% sexo masculino) encaminhados à imunologia para investigação de doença monogênica. A mediana de idade do início dos sintomas foi de seis meses e a de diagnóstico de DII 21 meses. Os sintomas mais frequentes foram diarreia com sangue (95%), perda de peso (73%), dor abdominal (59%) e doença perianal fistulizante (24%). Entre as manifestações extra intestinais 57% apresentavam infecções de repetição, 27% aftas recorrentes, 35% doenças autoimunes e 14% osteopenia. Foram diagnosticadas doenças monogênicas em 17 pacientes (46%): 2 SCID, 3 com deficiência na sinalização de IL-10, 2 XLP2, 1 ICV, 1 APDS, 2 WAS, 1 síndrome tricohepatoentérica, 1 deficiência de glicosilação, 2 deficiências de MHC II, e 2 DGC. Os pacientes com doença monogênica identificada apresentaram maior prevalência de história familiar de erros inatos da imunidade (EII) (29,4%), internações em UTI (88,2%) e desnutrição (52,9%). **Conclusões:** Desta forma, observou-se que os pacientes com DII-IMP que apresentam início dos sintomas antes de 1 ano de vida, história familiar de EII, internações em UTI e quadro de desnutrição podem apresentar doença monogênica. O diagnóstico genético nestes casos leva a um grande impacto no cuidado do paciente, permitindo, em alguns casos, fornecer terapias personalizadas.