

Atualizando e expandindo o universo de: “Uma nova classe de doenças – doenças autoinflamatórias”

Updating and expanding the universe of: “A new class of diseases – autoinflammatory disorders”

Leonardo Oliveira Mendonça^{1,2}, Alex Isidório Prado^{1,2}, Jorge Kalil¹, Luiz Augusto Marcondes Fonseca¹, Fábio Fernandes Morato Castro¹, Myrthes Anna Maragna Toledo Barros¹

RESUMO

As síndromes autoinflamatórias são doenças raras, genéticas de envolvimento prioritário da imunidade inata. Avanços nas técnicas de sequenciamento genético permitiram dissecar os genes envolvidos nestas doenças, continuamente organizando o quebra-cabeça genético e fisiopatológico de tais desordens. Este artigo revisa os últimos achados genéticos com seus respectivos fenótipos, código OMIM e ORPHA. Além disso, sugere cautela na triagem clínica e na indicação de métodos restritivos de sequenciamentos genéticos.

Descritores: Síndromes de imunodeficiência, doenças genéticas inatas, dados de sequência molecular, doenças hereditárias autoinflamatórias.

ABSTRACT

Autoinflammatory diseases comprise a group of rare, genetic disorders with priority involvement of innate immunity. Advances in genetic sequencing techniques allowed genetic dissection of genes involved in these diseases, with continuous organization of the genetic and pathophysiologic puzzle of these disorders. This article reviews the most recent genetic findings linked to respective phenotypes and OMIM and ORPHA codes. Moreover, it suggests caution in clinical screening and genetic sequencing indication with restrictive genetic panels.

Keywords: Immunologic deficiency syndromes, inborn genetic diseases, molecular sequence data, hereditary autoinflammatory diseases.

Introdução

Em julho de 2017, o artigo com título “Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias” foi publicado relatando um novo grupo de desordens imunológicas, enquadradas nos Erros Inatos da Imunidade, as doenças autoinflamatórias. Este grupo de doenças redefine as doenças inflamatórias sistêmicas, divididas, semanticamente, em dois grupos: autoimunes (relacionadas à imunidade adaptativa), e autoinflamatórias (relacionadas à imunidade inata).

A ferramenta que permitiu tal diferenciação, o sequenciamento genético, ganhou, nos últimos anos,

grande disseminação e modernização, o que trouxe rapidez em realização e garante mais facilidade e confiabilidade nos resultados. Tal evolução facilitou não só o diagnóstico clínico e genético destas doenças, mas também, possibilitou e continua a garantir organização do quebra-cabeça genético e fisiopatológicos das doenças autoinflamatórias e diversas síndromes imunodesregulatórias.

Até então, as doenças autoinflamatórias eram classificadas em três grandes grupos, conforme a base genética e as consequentes ativações de vias

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

2. Centro de Doenças Raras e da Imunidade, Hospital 9 de Julho - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 28/05/2020, aceito em: 27/06/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):51-5.

intracelulares: as inflamossomopatias (doenças associadas ao inflamossoma); as proteossomopatias (doenças associadas ao proteossoma) e as relopatias (doenças associadas ao sistema NFκB).

No ano de 2020, o grupo italiano resumiu os 100 primeiros genes associados às doenças autoinflamatórias. Com base nesta revisão e dos recentes avanços do conhecimento dos processos imunológicos celulares decorrentes de mutações genéticas, uma nova classificação foi proposta.

Este artigo tem como função, além de atualizar tais achados, relatar a nova classificação das síndromes autoinflamatórias e as principais doenças dentro de cada grupo, com seus respectivos códigos OMIM e ORPHA.

Materiais e métodos

Foi utilizada a lista de genes envolvidas em síndromes autoinflamatórias conforme publicada por Pappa e cols., em 2020, como base para coleta de dados genéticos¹. Foi realizada busca por todos os códigos OMIM e ORPHA conforme disponível *on-line* em <https://www.omim.org/entry> e <https://www.orpha.net/consor>, respectivamente. A lista de todos os genes foi agrupada em fenótipos semelhantes, quanto cabível. Os respectivos códigos, quando presentes, foram descritos de forma tabular.

Resultados

O total de 100 genes foi reportado, contudo, quando agrupados em síndromes clínicas (fenótipos) semelhantes, 75 síndromes puderam ser classificadas. Do total, 10 genes não tinham fenótipo clínico associado na base de dados OMIM. Não respectivamente, outros 12 genes também não tinham fenótipos registrados na base de dados ORPHA. Somente 7 genes não tinham nem código OMIM e nem código ORPHA para correlação genotípica e fenotípica. Todos os genes, fenótipos e seus respectivos códigos estão resumidos na Tabela 1.

Discussão

Com base nos resultados, um grande número de outras síndromes com fenótipos e genes anteriormente associadas a imunodeficiência primária ou a doenças autoimunes clássicas, apresentam, também, fenótipos autoinflamatórios, como por exemplo o gene

WASP1 (síndrome de Wiskott-Aldrich) e C1qA (lupus eritematoso sistêmico). Estes achados ressaltam a necessidade de alerta para sinais precoces de manifestações inflamatórias como sinais iniciais de síndromes autoinflamatórias.

Outro fato é que o uso comercial de painéis genéticos restritos a poucos genes podem não englobar boa parte das síndromes já descritas, levando ao subdiagnóstico ou diagnósticos inconclusivos. Este fato ressalta a necessidade de extratificação clínica, laboratorial e imunológica cautelosa para guiar corretamente a solicitação e a interpretação de resultados genéticos.

As inflamossomopatias ocorrem da desregulação de complexos multiproteicos, chamados de inflamossomas, que culminam com secreção exagerada de interleucinas, IL1β e IL18. O acúmulo de proteínas mal formadas, que levam ao *stress* do retículo endoplasmático, como ocorre com o gene TNFRS1A, leva ao grupo das imuno-proteinopatias. Quando defeitos genéticos desregam a polimerização da actina, e consequentemente defeitos no citoesqueleto celular, reconhece-se as imunoactinopatias. Defeitos de sinalização celular, via sistema NFκB, como ocorre nas desordens clínicas associadas ao gene NOD2, ou através de defeitos na ubiquinização do proteossomo, são reconhecidas como relopatias. Por fim, um grupo de doenças cursa com defeitos na regulação do proteossoma, as interferonopatias.

Portanto, os últimos achados genéticos, além de permitir reorganizar tal grupo de síndromes, aprofundou os achados imunofisiopatológicos de diversas outras doenças, reagrupando, agora, em cinco grandes grupos, a saber: (1) Inflamossomopatias, (2) Proteossomopatias, (3) Imuno-proteinopatias, (4) Imuno-actinopatias, e (5) Relopatias (Figura 1).

Por último, vale ressaltar que aproximadamente 50% dos pacientes com síndromes clínicas compatíveis com doenças autoinflamatórias não possuem base genética identificada, o que não descarta uma doença autoinflamatória. Aproximadamente metade dos pacientes caracteriza-se ou por síndromes multifatoriais, ou por síndromes sem base genética.

Conclusão

As doenças autoinflamatórias, ou fenômenos autoinflamatórios, compõem número crescente de síndromes genéticas cujo diagnóstico clínico e genético ainda constitui grande desafio na prática

Tabela 1

Resumo de genes agrupados com fenótipos clínicos semelhantes, tipo de herança genética e seus respectivos códigos OMIM e ORPHA

Gene	Tipo de herança	Fenótipos clínicos	OMIM	ORPHA
NLRP3	AD	Síndrome autoinflamatória associada ao frio	120100	4745
	AD	Síndrome de Muckle-Wells	191900	575
	AD	Síndrome CINCA	607115	1451
LPIN2	AR	Síndrome de Majeed	609628	77297
MEFV	AR/AD	Febre familiar do Mediterrâneo	249100	342
	AD	Dermatose neutrofílica associada a pirina	249100	342
PSTPIP1	AD	PAPA (Artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne)	60446	69126
	AD	PAMI (Proteinemia associada a células mieloides)	–	251523
MVK	AR	Hiper IgD	260920	343
	AR	Deficiência de mevalonato-quinase	610377	29
NLRC4	AD	AIFEC (Enterocolite infantil com autoinflamação)	616115	436166
	AD	Síndrome autoinflamatória associada ao frio	616050	576349
NLRP1	AD/AR	Autoinflamação com artrite e disqueratose (NAIAD)	617388	352662
CEBPE	AD	Doença autoinflamatória – imunodeficiência associada ao gene CEBPE	245480	566067
TNFRSF1A	AD	TRAPS (Síndrome periódica associada ao receptor TNF)	142680	32960
TRNT1	AR	Síndrome de anemia sideroblástica congênita, Deficiência de células B, Febre periódica e atraso mental (SFID)	616084	369861
COL1A1	AD	Hiperostosis Infatti Cortical (ICH) ou Doença de Caffey	114000	1310
WDR1	AR	Síndrome febril autoinflamatória periódica com imunodeficiência e plaquetopenia (PFIT)	–	–
ARPC1B	AR	Síndrome com anormalidades nas plaquetas com eosinofilia e imunomediada autoinflamatória (PLTEID)	617718	–
CDC42	AD	Síndrome com dismorfismo facial, linfedema, macrotrombocitopenia e camptodactilia (NOCARCH)	616737	487796
CARD14	AD	Psoríase mediada pelo gene CARD14 (CAMPS)	173200	2897
IL36RN	AR	Deficiência do receptor antagonista da interleucina 36 (DITRA)	614204	404546
IL1RN	AR	Deficiência do antagonista natural do receptor de IL1 (DIRA)	612852	210115
NOD2	AD	Síndrome de Blau	186580	90340
PLCG2	AD	Síndrome com autoinflamação, deficiência de anticorpos e desregulação imune (PLAID/APLAID)	614878	324530
LACC1	AR	Deficiência de LACC1	604302	85414
RBCK1/ RNF31/				
SHARPIN	AR	Deficiência de LUBAC	615895	329173
OTULIN	AR	Síndrome febril periódica com dermatose do tipo paniculate de início na infância (ORAS)	617099	500062
TNFAIP3	AD	Haploinsuficiência de A20	616744	476102
PSMG2/ A3B4/8/ 9/10	AD/AR	Síndrome CANDLE	256040	324977
POMP	AD	Síndrome POMP	601952	281201
USP43	AR	Doença autoinflamatória associada USP-43	–	–
TMEM173	AD	Vasculite de início na infância associada ao gene STING (SAVI)	615934	425120
COPA	AD	Síndrome COPA	616414	444092
CERC1	AR	Deficiência de ADA2 (DADA2)	615688	–
PSEN1/ PSENEN/ NCSTN	AD	Hidradenite supurativa	–	–
NLRP7	AD	Doença inflamatória intestinal de início precoce	–	–
NLRP12	AD	FCAS	611762	247868

AD = autossômica dominante, AR = autossômico recessivo.

Tabela 1 – continuação

Resumo de genes agrupados com fenótipos clínicos semelhantes, tipo de herança genética e seus respectivos códigos OMIM e ORPHA

Gene	Tipo de herança	Fenótipos clínicos	OMIM	ORPHA
Fator XII	AD	FCAS	–	–
ADGRE2	AD	Urticária vibratória	125630	493342
WAS1	Recessiva ligada ao X	Síndrome de Wiskott-Aldrich	311000	906
FHL1/ PFRF1/ UNC13D/ STX11/ STXBP2	AR	Síndrome hemofagocítica familiar	267700	540
HAVCR2	AR	SPTCL	–	–
RAG1/2	AD	Imunodeficiência primária grave com granulomas	233650	157949
STAT1	AD	Imunodeficiência comum variável (ICV)	614162	391487
STAT3	AD	ICV/ADMIO1	615952	438159
CTLA4	AD	ICV/CHAI	616100	436159
LRBA	AR	ICV	614700	445018
TNFRS11A	AD	TRAPS-like	–	–
FBLMI1	AR	Osteomielite multifocal recorrente monogênica	–	–
SH3BP2	AD	Querubismo	118400	184
GALNT3	AR	HFTC1	211900	306661
TGFB1	AD	Doença de Camurati-Engelman	131300	1328
ALPL	AD/AR	Hipofosfatasia	146300 e 241500	436
SLC29A3	AR	PHID	602782	168569
FATP1	AD	MRS	155900	2483
AP1S3	AD	Deficiência de AP1	614204 e 616106	247353
IL10/RA e RB	AR	Doença inflamatória intestinal de início precoce	612567 e 613148	238569
TRIM22	AR	Doença inflamatória intestinal de início precoce	606559	–
XIAP	Ligada ao X	Doença inflamatória intestinal de início precoce	300635	538934
NFIL3	AR	Deficiência de NFIL3	605327	–
LYN	AD	LAID	165120	–
SKIV2L	AR	THES	222470 e 614602	84064
PDGFRB	AD	Síndrome de Penttinen	601812	363665
JAK1	AD	Síndrome hipereosinofílica	–	168940
TREX1/ RNASEH2A, B,C/SAMHD1/ ADAR1/IFIH1	AR/AD	Síndrome de Acairdi-Goutierres	114100 ; 225750 610181 ; 610329 610333 ; 612952 615010 ; 615846	51
C1qA,B,C/ C1r,s/C2, 3,4a	AR	Lupus monogênico	216950 ; 217000 613652 ; 613783 614379 ; 614380	169147
DNASE1, 2,1L3	AD/AR	Lupus monogênico	614420	300345
ACP5	AR	SPENCDI	271550	1855
ISG15	AR	MSMD	616126	319563
USP18	AR	PTORCH2	617397	481665
POLA1	Recessiva ligada ao X	XLPDR	301030	163976
PNPT1	AR	Doença mitocondrial	614932	319514
NGLY1	AR	Doença mitocondrial	615273	404454

AD = autossômica dominante, AR = autossômico recessivo.

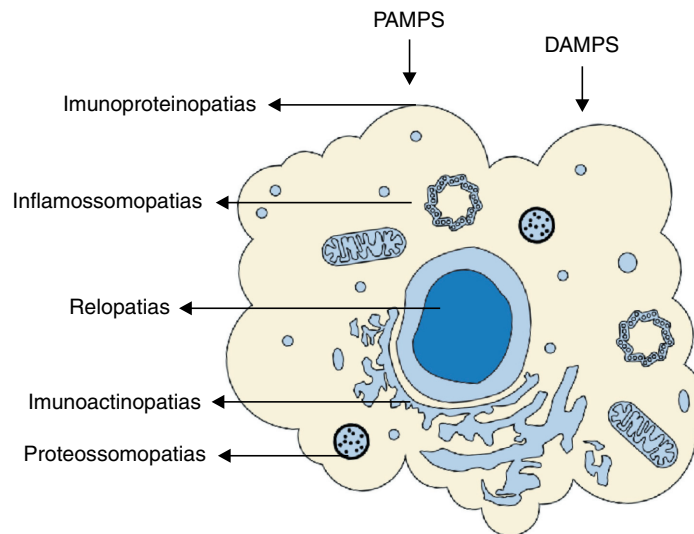


Figura 1

Figura ilustrativa do neutrófilo e componentes intracelulares. Os estímulos da imunidade inata através de DAMPs (Padrões Moleculares Associados a Perigo) e PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos) com as respectivas síndromes autoinflamatórias a depender do caminho imunológico hiperativado

clínica. Sugere-se ampla triagem clínica, laboratorial, imunológica e cautela na correlação genotípica e fenotípica, especialmente quando resultados duvidosos em painéis genéticos. O baixo número de relatos de casos na população brasileira reflete a necessidade de ampla divulgação e sinais de alerta para tais síndromes. Ressalta-se que parte considerável das síndromes inflamatórias sistêmicas não possui base genética.

Agradecimentos

A Douglas Amorim, pelo desenho da Figura 1.

Referências

1. Papa R, Picco P, Gattorno M. The expanding pathways of autoinflammation: a lesson from the first 100 genes related to autoinflammatory manifestations. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;120:1-44. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.11.001.
2. <https://www.omim.org/entry> [site na Internet]. Acessado em 26/04/2021.
3. <https://www.orpha.net/consor> [site na Internet]. Acessado em 26/04/2021.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:

Leonardo Oliveira Mendonça

Email: leonardo.oliveira.mendonca@gmail.com