

Erros Inatos da Imunidade: os genes *IFNAR1* e *IFNAR2* e sua ação na resposta imunológica viral – dois relatos de caso

Priscila Barbosa Betty¹, Marcella Cardoso Allegro¹, Caroline Brandão Piai¹,
Fernanda de Souza Valente¹, Isabela Dorneles Pasa¹, Thais Costa Lima de Moura¹,
Mayra de Barros Dorna¹, Rachel Sayuri Honjo¹, Antonio Carlos Pastorino¹, Chong Ae Kim¹

Os avanços na Genética Médica vêm ajudando a modificar abordagens diagnósticas no campo de Erros Inatos da Imunidade (EII). Apresentamos dois casos de pacientes com variantes nos genes *IFNAR1* e *IFNAR2*, relacionados à maior suscetibilidade a infecções virais graves, diagnosticados após anos de investigação, através do trabalho conjunto das equipes de Imunologia e Genética. **P1**: 7 anos, feminino, pais primos de primeiro grau. Surdez neurossensorial bilateral após varicela grave com 1 ano; hepatite aguda e hipertensão intracraniana após vacina de febre amarela aos 5 anos. Dois irmãos falecidos, um com diarreia de etiologia desconhecida, a outra por complicações após vacina de febre amarela. Hemograma, imunoglobulinas, imunofenotipagem de linfócitos e respostas vacinais normais. Sequenciamento do genoma com deleção em homozigose de 8 Kb nos éxons 3-5 do gene *IFNAR1*. **P2**: 14 anos, feminino, pais primos de primeiro grau. Suspeita de HLH após vacina SCR com 1 ano; meningite viral com 1 ano e 8 meses; varicela com 3 anos; herpes disseminado aos 4 anos, com perda visual bilateral. Avaliação imunológica normal. Atividade citotóxica de NK normal, com redução da expressão do IFN-gama. Sequenciamento do genoma com variante missense em homozigose em região de *splicing* que sucede o éxon 8 do gene *IFNAR2*. Os relatos exemplificam imunodeficiências manifestadas com infecções virais graves e eventos adversos a vacinas de vírus vivo atenuado. O impacto de variantes nestes genes e os seus possíveis efeitos na via de sinalização dos IFNs do tipo I, vem sendo mais amplamente estudados nos últimos anos. Os casos ressaltam a importância do diagnóstico preciso e precoce para o melhor prognóstico desses indivíduos e o importante papel da investigação genética em pacientes com clínica típica e exames laboratoriais pouco expressivos, principalmente com história familiar positiva.

1. Universidade de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil.

Síndrome de Vici com fenótipo Omenn-like: relato de caso inédito

Samara Vilela da Mata Nunes¹, Fernanda Gonzalez Pedrosa¹,
Daiane Andrion Venturin¹, Maria Carolina Guimarães Albertini¹, Larissa Lima Henriques¹,
Beatriz Queiroz dos Santos¹, Julianna Gondim Araújo¹, Denise Pontes Cavalcanti¹,
Adriana Gut Lopes Riccetto¹, Marcos Tadeu Nolasco da Silva¹

Introdução: A Síndrome de Vici é uma condição rara e grave, resultante de mutação autossômica recessiva no gene *EPG5*. Envolve comprometimento multissistêmico severo, incluindo agenesia do corpo caloso, catarata, hipopigmentação, cardiomiopatia, microcefalia e imunodeficiência combinada severa. **Descrição do caso:** Masculino, filho de pais consanguíneos, nascido a termo com peso de 3.060 g. Após o nascimento, apresentou dificuldades de sucção, engasgos e suporte de oxigênio. Evoluiu com baixo ganho ponderal, internado aos três meses por bronquiolite. Com um mês, desenvolveu eritema difuso descamativo e pruriginosas, tratadas com antibiótico endovenoso. Apresentou diarreia, dermatite e celulite escrotal, levando a uma internação prolongada e necessidade de intubação. Imunologicamente, mostrou anemia normocítica, linfocitose, eosinofilia, agamaglobulinemia, imunofenotipagem B-T+NK+ e DHR alterado. No exame físico apresentava microcefalia, catarata, microftalmia, hipertelorismo, orelhas de baixa implantação, palato ogival, micrognatia, eczema difuso e hipopigmentação da pele e cabelos. Diagnóstico inicial de Síndrome de Omenn. Recebeu imunoglobulina e corticoterapia, infecções recorrentes pelos agentes; *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterococcus*. Desenvolveu crises convulsivas, hipotonia cervico-escapular e síndrome piramidal crural. Exames demonstraram afilamento do corpo caloso e desorganização leve no eletroencefalograma. Ecocardiograma normal e ultrassonografia abdominal com dilatação pielocalicial. O sequenciamento genético revelou variante inédita no gene *EPG5* (NM_020964.3), confirmando Síndrome de Vici. Durante internação, teve pneumonia hospitalar e choque séptico, resultando em óbito. **Discussão:** O diagnóstico inicial foi Síndrome de Omenn, porém análise genética, revelou variante inédita. Este caso evidencia a diversidade clínica dos distúrbios do gene *EPG5*, com a necessidade de mais estudos para compreender a relação mutação e fenótipo.

1. UNICAMP - Campinas - SP - Brasil.



Imunodeficiência combinada rara associada ao defeito no RelB, uma subunidade NF-κB: relato de caso inédito

Paula Pozzolo Ogeda¹, Luma Cardoso Gurgel de Souza¹, Leonardo Mendes da Silva¹,
Sílvia Naomi Eto¹, Daniella Vello Abdelmalack¹, Camila Mendonça Lopes¹,
Lara Novaes Teixeira¹, Bruno William Lopes de Almeida¹, Carolina Sanchez Aranda Lago¹, Dirceu Solé¹

Introdução: As imunodeficiências combinadas são condições graves que exigem reconhecimento e tratamento rápidos. O complexo proteico NF-κB regula respostas imunitárias, inflamação, proliferação e sobrevivência celular. Defeitos na via não-canônica, ligada à imunidade adaptativa, envolvem o fator de transcrição RelB. Nosso objetivo é apresentar o caso de uma criança com uma variante no gene *RELB*, através de análise de prontuário eletrônico. **Relato de caso:** Menino de 2 anos, filho de pais consanguíneos, com uma irmã falecida aos 6 anos com características clínicas semelhantes. História de pneumonia, diagnóstico de tuberculose aos 18 meses, atraso no desenvolvimento neurológico e eritrodermia. Imunofenotipagem com linfopenia e inversão de células TCD4 e TCD8 naïve, além de resposta reduzida a mitógenos PHA. O sequenciamento do exoma completo identificou uma mutação homozigótica no gene *RELB* (c.584C>T) missense, nunca relatada na literatura. Durante a hospitalização, o paciente apresentou infecção por citomegalovírus (CMV) com tratamento refratário, além de piora exponencial da pele mesmo com uso de corticoterapia e ciclosporina. Paciente foi submetido ao transplante de células troco hematopoiéticas com pega efetiva. Ainda em tratamento robusto contra o CMV. **Discussão:** Um estudo anterior relatou 3 crianças com variantes no gene *RELB*, exibindo imunodeficiência combinada caracterizada por infecções sinopulmonares, doenças graves de pele e artrite. A identificação de uma nova variante destaca a importância de descrever e estudar esses casos para reconhecê-los e tratá-los com mais rapidez e eficácia.

1. Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil.

Assinatura de interferon em pacientes brasileiros com suspeita de interferonopatias: um estudo multicêntrico da Rede Brasileira para Doenças Autoinflamatórias e Imunodesregulatórias (Re.Br.A.ID)

Erika Leide da Silva¹, Leonardo Oliveira Mendonça¹, Samar Freschi Barros², Amanda Melato², Wendell Duarte Xavier¹, Nadyessa Diehl Brandão³, Nilton Salles⁴, Regina Sumiko Watanabe di Gesu⁵, Carmen Silvia Valente Barbas¹, André Cavalcanti⁶, Luana Ribeiro Carlos⁷, Helena Velasco⁸, Janaira Fernandes⁹, Anne Rose Leopoldina Wiederkehr¹⁰, Vera Dantas¹¹, Luciana Araujo¹², Fernanda Minafra¹², Tania Sih¹, Marie-Louise Frémond¹², Jorge Kalil¹

Introdução: Em 2011, Yanick Crow introduziu o conceito de “interferonopatia”, um grupo distinto de erros inatos de imunidade com ativação crônica da sinalização do IFN-1. O diagnóstico depende da suspeita clínica, níveis elevados de IFN-1 no sangue periférico e confirmação genética. **Métodos:** Realizamos um estudo multicêntrico no Brasil de 2018 a 2024 com pacientes de qualquer idade e gênero com suspeita de doença mediada por interferon tipo I. Os pacientes foram sequenciados pelo ‘Genomas Raros - SUS’. Avaliamos a assinatura de IFN dos seis genes mais comuns estimulados por IFN (*IFI27*, *IFI44L*, *IFIT1*, *ISG15*, *RSAD2* e *SIGLEC*), considerando positivo um escore de IFN superior a +2DP em relação à média dos controles saudáveis. **Resultados:** Incluímos 40 pacientes de janeiro de 2018 a julho de 2024, com 62,5% (n = 25) do sexo feminino. A idade média de início da doença foi 4 anos (mínimo 0; máximo 30) e a idade média ao diagnóstico foi 11 anos (mínimo 0; máximo 47). A maioria dos pacientes era da região Sudeste do Brasil, especialmente São Paulo, mas pacientes das cinco macrorregiões foram incluídos. Os fenótipos encontrados foram: Síndrome de Aicardi-Goutières (n = 7), Dermatoses Neutrofílicas Crônicas Atípicas com Lipodistrofia e Temperatura Elevada (n = 3), Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (n = 5), Candidíase Mucocutânea Crônica (n = 4), Lupus Eritematoso Sistêmico (n = 2), Vasculopatia associada ao STING (n = 2) e Síndrome da Subunidade Alfa do Coatômero (n = 3). Doenças não reconhecíveis incluíram febre recorrente com hipogamaglobulinemia (n = 3), paniculite (n = 4), síndrome de ativação de macrófagos (n = 3) e transaminitis (n = 4). A mortalidade foi de 7,5% (n = 3). Metade dos pacientes teve assinatura de IFN positiva, com 50% desses com confirmação genética. **Conclusão:** Este é o primeiro estudo multicêntrico sobre interferonopatias no Brasil. Discutimos as forças e fraquezas da assinatura de IFN-I na prática clínica e propomos a categorização de u-IFNI (interferonopatia não específica).

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP - Brasil.
2. Laboratório de Investigação Médica, LIM-19; Instituto do Coração, Universidade de São Paulo - SP - Brasil.
3. Hospital Infantil Joana de Gusmão - Florianópolis - SC - Brasil.
4. Fac. de Medicina da Univ. de Santo Amaro - São Paulo - SP - Brasil.
5. Hospital da Criança Conceição (HCC) - Porto Alegre - RS - Brasil.
6. Hospital de Clínicas da UFPE - Recife - PE - Brasil.

7. HCC - Divisão de Reumatologia Pediátrica - Porto Alegre - RS - Brasil.
8. Hospital Moinho de Ventos - Divisão de Imunologia Clínica e Alergia - Porto Alegre - RS - Brasil.
9. Hospital Infantil Albert Sabin - Divisão de Imunologia e Alergia Pediátrica - Fortaleza - CE - Brasil.
10. Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Natal - RN - Brasil.
11. Fac. Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG - Brasil.

TREC e KREC em pacientes prematuros

Lucas Marques de Oliveira¹, Carolina Sanchez Aranda¹,
Fabricio Akira Hsu¹, Mariana Gouveia-Pimentel¹, Rafaela Rola Leite Guimaraes¹,
Antonio Condino-Neto¹, Dirceu Solé¹, Carlos Henrique Pereira de Araujo¹,
Viviane Mashima¹, Rafaela Gomes Takatsu Paulista¹

Introdução: A Triagem Neonatal Ampliada (TNA), que utiliza TREC e KREC, foi implementada para detectar precocemente Erros Inatos da Imunidade (EII). Nesse sentido, discutir fatores como a prematuridade, capaz de gerar falsos positivos, é fundamental para esta prática recém implementada. O objetivo deste estudo foi estimar as taxas de alterações na TNA sugestivas de EII em prematuros. **Metodologia:** Estudo observacional retrospectivo avaliou prontuários de pacientes com TNA alterada que compareceram ao ambulatório para investigação de EII entre março de 2021 a março de 2024. Consideraram-se prematuros pacientes com idade gestacional menor que 37 semanas, conforme a OMS. **Resultados:** No período referido, foram triados 469.761 nascidos vivos (NV) no município, com 453 apresentando TNA alterada, resultando em uma frequência de 1:1037 NV. Entre eles, 405 apresentaram alteração apenas em KREC, 41 apenas em TREC e 7 em ambos. Em 48.493 prematuros NV, 85 tiveram TNA alterada, com uma frequência de 1,7:1000 NV prematuros. Comparando os grupos, a proporção é de 1 prematuro para cada 5,3 termos, e prematuros representando 18,8% (85/453) do total. Desses, 67 apresentaram KREC alterado e 18 TREC abaixo da referência. Nenhum paciente teve linfopenia, com linfócitos totais maiores que 2000 cél/mm³, TCD4 acima de 1000 cél/mm³ e BCD19 acima de 200 cél/mm³. Além disso, nenhuma criança foi internada após a alta hospitalar. **Conclusões:** A prematuridade causou falsos positivos na TNA para EII, com muitos casos alterados em KREC e/ou TREC sem alterações na imunofenotipagem ou repercussões clínicas. A TNA alterada foi impactada pelo número de prematuros na amostra. Portanto, é crucial coletar a TNA com a idade corrigida de 40 semanas e promover essa prática.

1. UNIFESP - São Paulo - SP - Brasil.