

Triagem neonatal e linfopenias inesperadas: novos horizontes na identificação de imunodeficiências

Deborah Franco Lourenço¹; Sara Fiorillo Rocha de Resende¹; Isabel Lages Ribeiro¹;
Mayara Bruna Reis Hortelan¹; Cíntia Silva de Assis¹; Gabriela Assunção Goebel¹;
Luciana Araújo Oliveira Cunha¹; Cristian Eduardo Condack¹; Fernanda Gontijo Minafra¹

Introdução: Desde janeiro de 2024, a triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave (SCID) e agamaglobulinemia está em vigor em Minas Gerais. Este estudo descreve as linfopenias inesperadas identificadas nesse período e avalia seu impacto clínico. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo, com revisão dos dados da triagem neonatal coletados entre janeiro de 2024 e junho de 2025. Foram incluídos recém-nascidos com TREC e/ou KREC reduzidos, sem diagnóstico confirmado de SCID ou agamaglobulinemia. Avaliaram-se dados clínicos, laboratoriais e genéticos dos pacientes encaminhados ao serviço de referência em imunodeficiências. **Resultados:** Foram identificados 99 recém-nascidos com alterações nos níveis de TREC e/ou KREC. Destes, 4 foram diagnosticados com SCID, 11 com Leaky-SCID e 5 com agamaglobulinemia. Entre os demais, 37 apresentaram linfopenias fora do escopo dessas doenças, com 12 casos de síndromes genéticas associadas: síndrome de DiGeorge (n = 6), trissomia do 21 (n = 5) e ataxia telangiectasia (n = 1). Ao final, 44 pacientes receberam alta após avaliação imunológica completa, com exclusão de imunodeficiência. Todos os pacientes com triagem alterada passaram por avaliação clínica e imunológica, com investigação genética quando indicada. A identificação de condições fora do escopo inicial possibilitou o diagnóstico precoce e os encaminhamentos adequados, promovendo intervenções oportunas e cuidado integral desde o período neonatal. **Conclusão:** A triagem neonatal para SCID e agamaglobulinemia tem revelado outras linfopenias clinicamente relevantes, ampliando o impacto do programa e permitindo diagnóstico precoce e manejo especializado, mesmo para condições fora do escopo inicial da triagem.

1. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Belo Horizonte - MG - Brasil.

Análise fenotípica e genotípica de uma série de casos com variantes no gene FOXP3

Beatriz Borro Ardenghi¹; Juliana Antunes Tucci¹; Juliana Lemos Bellote¹;
Alexandre Theodoro Beu²; Larissa Lima Henriques¹; Samara Vilela da Mata Nunes¹;
Marina Mayumi Vendrame Takao¹; Adriana Gut Lopez Riccetto¹;
Elizete Aparecida Lomazi¹; Marcos Tadeus Nolasco da Silva¹

Introdução: O gene FOXP3 codifica fator de transcrição para função de células T reguladoras. Variantes nesse gene resultam na síndrome IPEX, doença monogênica ligada ao X, caracterizada por autoimunidade multissistêmica precoce e heterogeneidade clínica, tornando a correlação genótipo-fenótipo complexa. Este estudo busca analisar essa relação em pacientes com variantes FOXP3. **Métodos:** Série de casos; coorte retrospectiva observacional de pacientes com variantes em FOXP3, acompanhados no ambulatório de imunologia de um serviço de referência. **Resultados:** Identificados cinco meninos (três da mesma família), com variantes distintas em FOXP3 (todas missense em hemizigose): quatro no domínio forkhead e uma no leucine zipper; duas patogênicas, uma provavelmente patogênica e duas variantes de significado incerto. Idade de início das manifestações: dois meses a nove anos. Todos apresentaram envolvimento multissistêmico, sendo a manifestação universal diarreia crônica de início precoce/enteropatia autoimune/doença inflamatória intestinal. Outras manifestações identificadas foram: psoríase (n = 1), diabetes mellitus tipo 1 (n = 1), osteoporose (n = 1), rinite alérgica (n = 2), asma (n = 1), anemia (n = 1), pneumonias (n = 2), distúrbios hidroeletrólíticos (n = 4), candidíase perineal extensa (n = 1), CMV crônico (n = 1). Análise laboratorial: hipogamaglobulinemia de IgA (n = 3), IgG (n = 2) e IgM (n = 2), aumento de IgE (n = 3); imunofenotipagem de linfócitos com CD3 e CD19 aumentados (n = 2), CD56 aumentado (n = 1), duplo negativo aumentado (n = 3), CD3 e CD19 reduzidos (n = 2). Todos pacientes estão em uso de imunossupressão: Sirulimus (n = 4), corticoide (n = 1) e dois pacientes realizam reposição de Imunoglobulina. **Conclusões:** A série de casos destaca a variabilidade fenotípica do IPEX (manifestações precoces, simultâneas e incomuns de autoimunidades, com diarreia crônica como manifestação inicial e a relevância

1. Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP - Brasil.

Complexidade e gravidade da deficiência de LRBA: uma série de casos pediátricos

Stella Costa Todt¹; Clara Quitete Rabahi¹; Thais Costa Lima Moura¹;
Juliana Hasen Cirilo¹; Beni Morgenstern¹; Ana Paula Moschione Castro¹;
Antonio Carlos Pastorino¹; Mayra Barros Dorna¹

Introdução: A deficiência de LRBA é um raro erro inato da imunidade, cuja apresentação clínica se sobrepõe a outras síndromes de desregulação imune. O diagnóstico precoce é fundamental para instituir tratamento adequado e melhorar o prognóstico. Este trabalho teve como objetivo descrever a evolução clínica de pacientes com deficiência de LRBA confirmada. **Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo de quatro pacientes pediátricos com deficiência de LRBA confirmada geneticamente. Dados clínicos, terapêuticos e desfechos foram obtidos de prontuários. **Resultados:** Foram incluídos 4 pacientes (3F:1M), com idades entre 1 e 16 anos e mediana de idade ao diagnóstico de 5,5a (1-12). A mediana de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi 4,4a (0,92-11,7) e de tempo de seguimento 4,5a (1-12). Todos apresentaram infecções sinopulmonares recorrentes precoces, bacterianas e fúngicas; 2/4 evoluíram com GLILD. Todos apresentaram enteropatia (1 autoimune, 3 inflamatória), associada a desnutrição grave e distúrbios hidroeletrólíticos, com mediana de início 2,7a (0,5-4). Outras autoimunidades presentes em 2 pacientes: anemia hemolítica autoimune (1), vitiligo e aplasia medular (1). Dois pacientes apresentaram hipogamaglobulinemia, necessitando de IGIV e antibiótico profilático por linfopenia T. O tratamento das autoimunidades, enteropatia e GLILD incluiu corticoides (4/4), imunoglobulina (1/4), sirolimus (3/4), abatacept (2/4) e metotrexato (1/4). Uma paciente foi submetida a TCTH de urgência por aplasia medular e faleceu por complicações pulmonares. **Conclusão:** A diversidade e gravidade das manifestações evidenciam a complexidade deste EII. Na maioria dos pacientes, a enteropatia foi precoce, grave e refratária a tratamentos convencionais, respondendo melhor a terapias direcionadas como sirolimus e abatacept. Aplasia medular, incomum, foi marcador de gravidade. O diagnóstico genético preciso e precoce direciona terapias específicas e a indicação individualizada do TCTH.

1. Instituto da Criança e Adolescente - Departamento de Pediatria - HCFMUSP - São Paulo - SP - Brasil.

Implementação de teste *in house* para avaliação funcional de células NK via expressão de perforina e CD107A: uma abordagem diagnóstica pioneira no Brasil

Sarah Cristina Gozzi e Silva¹; Alessandra Dellavance¹;
Luis Eduardo Coelho Andrade¹; Sandro Felix Perazzio¹

As células NK são linfócitos do sistema imune inato essenciais na resposta citotóxica. A análise funcional dessas células por meio da expressão de perforina e CD107a tem se mostrado relevante no diagnóstico de hemofagocitose linfohistiocítica (HLH). Este estudo teve como objetivo desenvolver e validar um ensaio *in house* baseado em citometria de fluxo para avaliação da expressão constitutiva de perforina e da expressão de CD107a em células CD56+, visando auxiliar no diagnóstico da HLH. A expressão de perforina foi avaliada em sangue total, enquanto a produção de CD107a foi analisada em células mononucleares do sangue periférico (CMSP) estimuladas com a linhagem celular K562 por 5 horas, na presença de brefeldina A e monensina, utilizando PMA (*phorbol myristate acetate*) e ionomicina como controle positivo. Após padronização do protocolo, foram analisadas amostras de 52 doadores saudáveis para definição dos valores de referência quanto à variação da ativação (delta entre basal e estimulado). Os valores de normalidade foram definidos como >66% para perforina (mediana = 90,75%; IIQ = 12,75) e >5% para CD107a, sob estímulo com K562 (mediana = 8,9%; IIQ = 5,45), resultando em uma distribuição assimétrica (Shapiro-Wilk: $p < 0,05$). Foi avaliada a porcentagem e fator de aumento do CD107a tanto estimulado com K562 quanto PMA/IONO em relação aos valores basais e foi confirmada a evidente estimulação em todas as amostras. A especificidade foi confirmada pela baixa ou ausente expressão desses marcadores em populações celulares não NK (CD3+ e CD14+). Testes de estabilidade demonstraram que a expressão da perforina é estável por até 48 horas e a produção do CD107a por até 24 horas pós coleta da amostra. O ensaio demonstrou robustez técnica, sendo aprovado para uso diagnóstico de rotina. Trata-se de uma metodologia pioneira no Brasil, com potencial para ampliar o acesso a testes funcionais de células NK e contribuir significativamente para o diagnóstico precoce de doenças graves e raras.

1. Grupo Fleury - São Paulo - SP - Brasil.

Imunodeficiência combinada por mutação em ORAI1: um desafio diagnóstico

Renan Schaefer Dornellas Ladeira¹; Isadora Arantes Monteiro Félix¹;
Yasmin Peres Silva Aguiar¹; Lígia de Lima e Silva¹; Thalia Almeida da Silva Sobral¹;
Camila Koeler Lira¹; Maria Fernanda de Andrade Melo e Araújo Motta¹;
Fernanda Pinto Mariz¹; Ekaterini Simões Goudouris¹

Introdução: Imunodeficiência combinada por mutação em ORAI1 é rara e caracterizada por infecções graves, enteropatia, displasia ectodérmica e miopatia. Quando o cálcio do retículo endoplasmático se esgota, a proteína STIM1 detecta essa queda e ativa o ORAI1, permitindo a entrada sustentada de cálcio no citoplasma, crucial para ativar vias de sinalização que induzem proliferação e diferenciação de linfócitos T. Apresentamos as etapas de investigação de um caso com mutações em ORAI1. **Relato do caso:** Menino, 2 anos, apresentou reação locorregional à BCG aos 7 meses, sem linfopenia, com subpopulações de linfócitos normais (Linfócitos totais 4.940/ μ L; Linfócitos T CD3+ 3.075/ μ L, CD4+ 2.634/ μ L, CD8+ 372/ μ L, Linfócitos CD19+ 26,6% (1.314/ μ L), Linfócitos NK (CD56+/CD3-): 11,1% (550/ μ L)), com hipergamaglobulinemia policlonal (IgG 1659 mg/dL; IgA 1684 mg/dL; IgM 151 mg/dL) e DHR normal. Evoluiu com hepatotoxicidade com esquema rifampicina, etambutol e isoniazida, mantida apenas isoniazida, houve boa resposta. A seguir, apresentou duas pneumonias graves e diarreia crônica com desnutrição. Colonoscopia evidenciou inflamação difusa de padrão indeterminado. Teste do suor foi inconclusivo 2 vezes por anidrose. Cabelos ralos e hipotonia, antes atribuídos à desnutrição, nos sugeriram displasia ectodérmica. Painel genético identificou duas variantes diferentes de significado incerto no gene ORAI1, com confirmação de heterozigose composta por Sanger dos pais. Proliferação de linfócitos *in vitro* foi normal com os estímulos habituais. Antes que pudéssemos realizar o ensaio com candidina, um estímulo fisiológico, com análise por tempo prolongado (para avaliar esgotamento de cálcio intracelular), o paciente faleceu após episódio agudo de anemia hemolítica autoimune. **Discussão:** Pacientes com defeitos combinados graves podem não apresentar linfopenia ou serem identificados pela triagem neonatal com TREC. A suspeita clínica desempenha papel fundamental na identificação desses pacientes.

1. Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Neutropenia congênita grave com mutação do gene ELANE: relato de caso com indicação de TCTH

Thalia Almeida da Silva Sobral¹; Lígia de Lima e Silva¹;
Renan Schaefer Dornellas Ladeira¹; Isadora Arantes Monteiro Félix¹; Yasmin Peres Silva Aguiar¹;
Camila Koeler Lira¹; Maria Fernanda de Andrade Melo e Araújo Motta¹;
Fernanda Pinto Mariz¹; Ekaterini Simões Goudouris¹

Introdução: Neutropenia congênita grave (NCG) é caracterizada por neutropenia persistente precoce e infecções bacterianas recorrentes. O tratamento inicial é o Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF), em geral com resultado satisfatório. As indicações de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) são motivo de debate. **Relato de caso:** Menino, 9 anos, foi encaminhado por infecções bacterianas graves recorrentes, uso frequente de antibioticoterapia de amplo espectro, e neutropenia grave. No período neonatal, internado com sepse de foco cutâneo (onfalite). Relato de mais de 48 internações, sendo 5 delas em UTI. Avaliado por hematologista, feito diagnóstico genético de NCG: variante patogênica do gene da elastase neutrofílica (ELANE). Iniciou terapia reativa com G-CSF nos episódios de neutropenia febril. Manteve infecções repetidas, algumas com internação hospitalar. Atendido no serviço de imunologia, iniciou esquema proativo do G-CSF. Com controle quinzenal laboratorial, paciente vem mantendo necessidade de uso 6 x por semana, na dose de 10 µg/kg/dia. Houve controle parcial das infecções e necessidade de doses diárias do medicamento em muitos momentos. Pela refratariedade do quadro, mantendo neutropenia intermitente grave, foi encaminhado para TCTH. **Discussão:** Mutações em ELANE ocorrem em mais de 50% casos de NCG. Nos pacientes em uso de G-CSF, ainda é controverso o momento adequado de indicar TCTH, único tratamento curativo disponível, e que doses de G-CSF caracterizam refratariedade terapêutica. As indicações absolutas de TCTH são a síndrome mielodisplásica e a leucemia mieloide aguda secundárias ao uso crônico de G-CSF. Nos pacientes que apresentam baixa resposta à essa medicação, com necessidade de altas doses cronicamente, o risco desses efeitos adversos é significativo e o TCTH deve ser considerado.

1. Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Qualidade de vida em pacientes com Imunodeficiência Comum Variável

Beatriz B. Moia¹; Carolina Sanchez Aranda²; Maine L. Bardou¹;
Shirley Vila¹; Anete Sevciovic Grumach¹

Introdução: As deficiências de anticorpos são os defeitos primários da imunidade mais frequentes. Nos adultos, a imunodeficiência comum variável (ICV) é a mais comum. Apesar dos avanços no tratamento e o aumento da expectativa de vida, os pacientes ainda enfrentam muitas limitações. A qualidade de vida permite avaliar o impacto da doença e é o objetivo deste estudo. **Método:** Uma população com diagnóstico confirmado de ICV respondeu a dois questionários de qualidade de vida (CVID_QoL e SF-36 (versão 2)). As informações foram obtidas via Forms, após a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** As respostas foram obtidas em 16 pacientes (6M:10F; 43,94 anos (19-70 anos)). Na dimensão emocional observou-se: outros fatores emocionais (30%), tristeza (25%), preocupação com o futuro (20%), medo de morrer (15%) e raiva ou vergonha (10%). Na dimensão social, destacou-se o isolamento social (25%), dificuldades nos relacionamentos (20%), alterações na vida sexual (20%), outros aspectos sociais (20%) e medo de infectar ou ser infectado (15%). Na dimensão funcional, os participantes apontaram como mais frequentes o cansaço ou fadiga (25%), dificuldade para trabalhar ou estudar (20%), dificuldade em lazer (20%), outros fatores funcionais (20%) e necessidade de ajuda pessoal (15%). Com relação ao tratamento, os aspectos mais citados foram aceitação do tratamento (35%), desconforto com imunoglobulina (20%), medo de reações adversas (20%), medo de ficar sem medicação (15%) e adesão comprometida (10%). **Conclusões:** A ICV afeta diversas áreas da vida dos pacientes, aspectos emocionais, sociais e funcionais, assim como o bem-estar geral dos pacientes. O tratamento ainda traz insegurança quanto aos efeitos adversos e sua descontinuidade.

1. Centro Universitário FMABC - Santo André - SP - Brasil.

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

Agamaglobulinemia ligada ao X em adultos: manifestações clínicas, apresentações incomuns e mortalidade em 40 anos de seguimento

Malek Mounir Imad¹; Fabiana Mascarenhas Souza Lima¹; Myrthes Toledo Barros¹; Ana Karolina Barreto Marinho¹; Octavio Grecco¹; Jorge Kalil Filho¹; Cristina Maria Kalil¹

Introdução: A agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) é imunodeficiência primária rara que pode evoluir com complicações crônicas e mortalidade, mesmo com tratamento. O objetivo foi descrever início de sintomas, diagnóstico, evolução clínica, complicações e óbitos em adultos com XLA acompanhados a longo prazo. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo e prospectivo com 21 pacientes adultos acompanhados por até 44 anos. Avaliaram-se início dos sintomas, idade ao diagnóstico, tempo de seguimento, manifestações iniciais, evolução e desfechos. **Resultados:** Idade média atual de 32,6 anos; início dos sintomas aos 10,9 meses e diagnóstico aos 5,2 anos. Pneumonia recorrente foi a apresentação inicial mais comum (76,2%), seguida de otite (57,1%) e sinusite (52,4%). Um paciente apresentou início aos 33 anos (fenótipo tardio). Durante o seguimento, 71,4% desenvolveram bronquiectasias, muitas diagnosticadas antes dos 20 anos, e 38,1% tiveram complicações gastrointestinais, incluindo gastrite atrófica, colite e metaplasia gástrica. Doenças atópicas ocorreram em 28,6% e infecções oportunistas em 9,5%. Neoplasias (9,5%) incluíram carcinoma hepatocelular e leucemia de grandes linfócitos granulares. Manifestações raras abrangeram poliomielite vacinal, uveíte posterior e dengue hemorrágica grave. Histórico familiar positivo foi identificado em 33,3% dos casos. Mortalidade foi de 23,8%. **Conclusões:** Adultos com XLA apresentam elevada carga de morbidade, com complicações respiratórias, gastrointestinais, neoplásicas e infecções incomuns, mesmo sob tratamento contínuo. O reconhecimento precoce dos sinais e sintomas, associado ao rastreamento familiar, pode permitir diagnóstico antecipado e intervenção antes do surgimento de sequelas irreversíveis. A presença de manifestações raras e fenótipo tardio reforça a heterogeneidade clínica da XLA e a necessidade de protocolos de seguimento prolongado, individualizado e multidisciplinar para reduzir morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida.

1. Hospital das Clínicas - FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.