

Ataxia-telangiectasia *versus* at-like: diferenças além do genótipo?

Luma Cardoso Gurgel de Souza¹, Luisa Ferreira Silva Lopes¹, Leticia Valquer Trevisol¹,
Vanessa Morato¹, Stephanie Tiosso Fontes Monteiro¹, Daniella Vello Abdelmalack¹,
Fernanda Aimee Nobre¹, Maria Candida Varanda Rizzo¹, Carolina Sanchez Aranda¹, Dirceu Solé¹

Introdução: A Ataxia-Telangiectasia (AT) é uma doença genética ocasionada por mutação no gene ATM e manifestações multissistêmicas, incluindo alterações imunológicas. Outras mutações apresentam fenótipos semelhantes, clinicamente indistinguíveis (AT-like). O objetivo do trabalho foi avaliar o perfil clínico, laboratorial e molecular dos pacientes de centro de referência. **Métodos:** Estudo retrospectivo, transversal, realizado através da coleta de dados de 26 pacientes acompanhados em centro de referência. Foram avaliados dados pessoais, clínicos e laboratoriais, comparando com os AT-like. **Resultados:** Há predominância do sexo masculino (57,7%), com mediana de idade dos pacientes de 13 anos (5-36 anos). Os sintomas iniciais incluem alteração da marcha (57,7%) e do equilíbrio (42,3%). 15 pacientes (57,7%) apresentam mutação no gene ATM e 5 (19,2%) em outros genes (MRE11, PCNA, ATR, VHL). Demais (n = 6) ainda sem avaliação genética. Pacientes AT-like apresentaram tardiamente os primeiros sintomas (média de 1,78 anos) e diagnóstico (média de 8,2 anos), além de maior atraso para o diagnóstico (6,41 *versus* 4,86 anos). Elevação de alfa-fetoproteína foi observada nos dois grupos, mais expressiva nos pacientes AT (média 313,9 *versus* 99,62 ng/mL) (p = 0,064). Infecções sinopulmonares foram as mais relatadas. 46,2% dos pacientes fazem uso de antibiótico profilático e 73% recebem imunoglobulina humana endovenosa, com maior idade de início da reposição nos pacientes AT-like (8,75 *versus* 7,5 anos) (p = 0,51). Linfopenia foi observada nos dois grupos (média CD3 799 células). Valores de IgA < p3 para a idade presentes em 57,7% dos pacientes, especialmente nos AT-like (80%). **Conclusões:** Pacientes com mutações no gene ATM e em outros genes relacionados podem ter fenótipos semelhantes, porém com pequenas diferenças clínicas. Porém devido a raridade das mutações e as mutações em diferentes genes poderem ter graus variados de gravidade, é difícil analisar e comparar a gravidade de cada uma delas.

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

* Trabalho finalista do Prêmio Incentivo à Pesquisa - Imunologia.

Hepatopatia em pacientes com Imunodeficiência Comum Variável: correlação com agentes terapêuticos e evolução da doença

Stephanie Kim Azevedo de Almeida¹, Myrthes Toledo Barros¹,
Cristina Maria Kokron¹, Ana Karolina Barreto Berselli Marinho¹,
Octavio Grecco¹, Jorge Kalil¹, Fabiana Mascarenhas Souza Lima¹

Introdução: A hepatopatia em pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (ICV) aumenta a morbidade e mortalidade da doença. Não há relatos da relação entre uso de medicações e hepatopatia na ICV e nem protocolos definidos para o seguimento clínico. Este estudo buscou correlacionar o uso de imunoglobulina intravenosa (IgIV), agentes terapêuticos e variáveis clínicas com o desenvolvimento de hepatopatia em pacientes com ICV. **Métodos:** Estudo retrospectivo de análise de prontuários de pacientes de um hospital terciário com diagnóstico de ICV, acima de 18 anos, ambos os sexos. Foram analisados os últimos 10 anos de acompanhamento e os participantes foram divididos em 3 grupos: hepatopatia e/ou hipertensão portal (HP), esplenomegalia isolada e sem anormalidades do eixo esplenoportal. **Resultados:** Incluídos 116 pacientes, 35,3% com hepatopatia/HP, 25% com esplenomegalia isolada e 39,7% sem anormalidades. Não houve diferença significativa na mediana de tempo para o desenvolvimento de esplenomegalia entre o grupo hepatopatia/HP e esplenomegalia isolada. A mediana de tempo entre o diagnóstico da esplenomegalia e HP foi de 4 anos. Não houve diferença significativa no tempo de uso IgIV, dose de IgIV e valor das imunoglobulinas séricas no diagnóstico entre os 3 grupos. Quanto aos antibióticos profiláticos, apenas a azitromicina mostrou uso significativamente maior no grupo sem anormalidades ($p = 0,028$). No tratamento de infecções agudas, o uso de metronidazol/antiparasitários foi significativamente maior no grupo hepatopatia/HP (4,8 dias/anos), $p = 0,025$. Houve diferença significativa na ocorrência de diarreia entre os 3 grupos ($p < 0,001$), sendo 78,1% do grupo hepatopatia/HP. **Conclusão:** Exames de imagem periódicos são recomendados para triagem dessas alterações. Os dados sugerem que não há relação entre o uso de IgIV e antibióticos com o desenvolvimento de hepatopatia na ICV. A diarreia recorrente, mais comum em pacientes com HP, pode justificar o maior uso de antiparasitários.

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil.

* Trabalho finalista do Prêmio Incentivo à Pesquisa - Imunologia.

Triagem neonatal para SCID e agamaglobulinemia em Minas Gerais

Isabel Lages Ribeiro¹, Mayara Bruna Reis Hortelan¹,
Ariadna Andradade Saldanha da Silva¹, Pedro Celeste Valadares¹,
Cíntia Silva de Assis¹, Fernanda Gontijo Minafra¹, Cristian Eduardo Condack¹,
Gabriela Assunção Goebel¹, Luciana Araújo Oliveira Cunha¹

Introdução: Em janeiro de 2024, a Triagem Neonatal (TN) para Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) e Agamaglobulinemia foi implementada universalmente no estado de Minas Gerais. Este trabalho tem como objetivo apresentar os dados obtidos em seis meses de TN no estado. **Métodos:** Foram incluídos todos os pacientes triados de 30/01/2024 a 31/07/2024. As dosagens do TREC e KREC foram realizadas a partir de amostras de sangue seco em papel filtro e sua quantificação relativa foi realizada por reação em cadeia de polimerase em tempo real. O ponto de corte foi de 100 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Os pacientes com TREC e KREC alterados foram encaminhados ao ambulatório para extensão propedêutica com imunofenotipagem de linfócitos padrão e estendida e dosagem de imunoglobulinas e painel genético, quando indicado. **Resultado:** No período analisado, 110 mil pacientes foram triados, sendo 58 (0,05%) com triagem alterada. Desses, 18 pacientes (31,03%) apresentaram apenas TREC alterado (8 com TREC zero). Dos TRECs alterados, 2 pacientes apresentam linfócito TCD3+ menor que $150/\text{mm}^3$. Outros 5, encontram-se com linfócitos TCD3+ menor que $1.000/\text{mm}^3$. Foram encontradas mutações em IL7R e RAG1, relacionadas a SCID, e mutações associadas a outras imunodeficiências: TERT, ISG15, IL12RB1, 22q11 (2x), FOXP1. Trinta e nove pacientes apresentaram KREC alterado. Destes, 1 foi Agamaglobulinemia ligada ao X e 2 com Síndrome de Down. Os demais não demonstraram alterações significativas e seguem em acompanhamento. Um paciente apresentou TREC e KREC alterados, mas segue em acompanhamento com exames em normalização. **Conclusão:** O objetivo da triagem é detectar precocemente casos de EII graves. A vivência desse propósito é observada na detecção de diversas patologias que podem se manifestar gravemente nos primeiros meses de vida. A maior parte dos pacientes triados, são alterações de KREC que normalizaram exames durante seguimento, sendo necessária avaliação criteriosa na avaliação dos recém-nascidos triados.

1. Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG - Belo Horizonte - MG - Brasil.

* Trabalho finalista do Prêmio Incentivo à Pesquisa - Imunologia.

Aplicação do Escore de Gravidade de Ameratunga em pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) em um centro de referência

Paula Pozzolo Ogeda¹, Rafaela Rola Leite Guimarães¹, Luiza Schmid¹,
Camila Mendonça Lopes¹, Leonardo Mendes da Silva¹, Silvia Naomi Eto¹,
Ivanilton Souza Reis¹, Stephanie Tiosso Fontes Monteiro¹, Carolina Sanchez Aranda Lago¹, Dirceu Solé¹

Introdução: A IDCV é um Erro Inato da Imunidade (EII) heterogêneo caracterizado por hipogamaglobulinemia e defeito proeminente nas células T. Alguns pacientes podem evoluir com fenótipo mais grave associado a infecções oportunistas - Imunodeficiência Combinada de Início Tardio (LOCID). A identificação deste grupo de maior gravidade é essencial para o melhor acompanhamento e determinação do prognóstico. O objetivo do estudo foi aplicar um Escore de Gravidade de Ameratunga para IDCV (EGAI) baseado nos danos cumulativos em órgãos e sistemas causados por infecções, autoimunidade e inflamação associados a este EII. **Métodos:** Foi feita análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos de pacientes com IDCV de um serviço de referência em imunologia e aplicado o EGAI. Nesta avaliação é realizada a somatória da pontuação de acordo com a gravidade das complicações de cada órgão e sistema, classificadas em leve = 1 ponto (sem morbidade a longo prazo), moderada = 5 pontos (morbidade a curto e longo prazo) e grave = 10 pontos (fatais ou com potencial para causar deficiência grave). **Resultados:** Foram avaliados 57 pacientes (51% feminino), com mediana de idade de 41,5 anos. O pulmão foi o órgão mais comprometido (70,2%), seguido pelo trato gastrointestinal (22,8%) e sistema musculoesquelético (19,3%). As manifestações mais frequentes foram as bronquiec-tasias (47,3%), asma (36,8%), artralgia, mialgia e osteopenias (15,8%), rinossinusite crônica (10,5%), citopenias leve (10,5%) e tireoidite autoimune (10,5%). A pontuação total na população analisada variou de 0 a 47, com mediana de 10 pontos. 73,7% apresentavam pelo menos 1 complicação leve, 22,8% moderada e 33,3% grave. Dentre os 13 pacientes (22,8%) que ficaram no 4º quartil (pontuação entre 20-47), 7(53,8%) apresentaram linfopenia de CD4 durante a evolução. **Conclusões:** O EGAI pode ser um instrumento útil para acompanhar a evolução de cada paciente com IDCV, assim como prognóstico e risco de mortalidade.

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

* Trabalho finalista do Prêmio Incentivo à Pesquisa - Imunologia.

Resposta imunológica humoral (Wuhan, Delta e Ômicron) e de células T (*spike* e nucleocapsídeo) após 5 doses de vacinas COVID-19 em 55 pacientes com Erros Inatos da Imunidade

Vitor Gabriel Lopes da Silva¹, Kathleen E. Sullivan², Maria Izabel de Haro Azinar¹,
Júlia Barbate Pintão¹, Carolina Sanchez Aranda¹, Maria Isabel de Moraes-Pinto¹

Introdução: A infecção por SARS-CoV-2 pode ser mais grave em pacientes com Erros Inatos de Imunidade (EII). Avaliamos a resposta imunológica humoral e celular às vacinas COVID-19 em pacientes com EII comparado com controles saudáveis. **Métodos:** 55 EII (13-61 anos) e 60 controles (13-71 anos) foram imunizados primariamente com as vacinas COVID-19 CoronaVac[®] ou AstraZeneca[®] ou Pfizer[®] e acompanhados por 2 anos até um mês após a 5^a dose (2^o reforço). Os EII incluíram: 25 ICVD; 9 DAE; 5 AT; 4 XLA; 4 PIK3CD; 4 Sd. Hiper-IgM; 3 ID Combinada e 1 STAT1-GOF. A imunidade humoral foi avaliada pela detecção de anticorpos neutralizantes contra as variantes Wuhan, Delta, BA1, BA2 e BA5. A imunidade de células T foi avaliada por ELISpot. A análise estatística foi feita por modelos de regressão linear ou logística. **Resultados:** A média geométrica de anticorpos contra Nucleocapsídeo, Wuhan, Delta, BA2 e BA5 diferiram ao longo do tempo após o 1^o reforço para EII e 2^o reforço para controles ($p < 0,05$). Os controles apresentaram mais anticorpos (11977 vs. 8814 UI/mL para BA1 e 296 vs. 213 UI/mL para Wuhan) um mês após o 2^o reforço ($p < 0,05$). A resposta de células T foi semelhante entre EII e controles, mas os EII tiveram uma resposta para *Spike* mais forte (405 vs. 149 células formadoras de *spots*/milhão de PBMCs após 2 reforços; $p = 0,002$). Ambos os grupos mostraram imunidade celular para Nucleocapsídeo mais forte ao longo do tempo ($p = 0,017$), refletindo as infecções por SARS-CoV-2 que ocorreram no período do estudo. A hospitalização por COVID-19 entre os EII reduziu de 8,60% (3/35) para nenhuma hospitalização após o 1^o reforço. **Conclusões:** Os EII responderam à imunização de três doses e dois reforços para SARS-CoV-2 com imunidade celular semelhante a dos controles. No entanto, os EII tiveram uma resposta humoral menor. Os reforços aumentaram a imunidade humoral e celular. A imunidade celular provavelmente está envolvida na proteção de pacientes com EII contra COVID-19 grave e morte.

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

2. The Children's Hospital of Philadelphia, Universidade da Pensilvânia - EUA.

* Trabalho finalista do Prêmio Incentivo à Pesquisa - Imunologia.

Interconsultas em Imunologia: casuística de hospital terciário

Bruno William Lopes de Almeida¹, Carolina Sanchez Lago Aranda¹,
Luma Cardoso Gurgel de Souza¹, Celso José Medanha da Silva¹, Paula Pozzolo Ogeda¹,
Daniella Vello Abdelmalack¹, Silvia Naomi Eto¹, Leonardo Mendes da Silva¹,
Mariana de Gouveia Pereira Pimentel¹, Dirceu Solé¹

Introdução: A Imunologia abrange áreas da Medicina que estão em franco desenvolvimento científico, com expansão contínua do espectro de doenças, novos exames e tratamento. Ela trata de um conjunto amplo e heterogêneo de doenças infecciosas, autoimunes e autoinflamatórias em crianças e adultos. Este estudo tem como objetivo avaliar o perfil clínico-epidemiológico de pacientes atendidos via interconsultas durante período de internação em um hospital terciário. **Métodos:** Estudo transversal e observacional que analisou retrospectivamente os prontuários dos pacientes atendidos na forma de interconsultas durante internação em um hospital terciário entre janeiro e julho de 2023. Dados epidemiológicos, de história clínica e exames laboratoriais foram coletados. **Resultados:** Foram incluídos 37 pacientes, 33 (89%) pediátricos e 04 (11%) adultos, em relação ao sexo foram 18 (49%) feminino, com idade mediana de 3,5 anos (0,1 a 36 anos). Os pacientes foram encaminhados por 8 especialidades diferentes, tendo predomínio da Pediatria (32%), Nefrologia infantil (16,2%) e UTI pediátrica (16,2%). Os principais motivos para o encaminhamento à imunologia foram: hipogamaglobulinemia (20,4%), investigação de imunodeficiência (20%) e infecções de repetição. O período compreendido entre o início dos sintomas e a consulta variou entre com mediana de 8 meses. O tempo médio de internação variou mediana de 12 dias. Dos diagnósticos prévios a avaliação da interconsulta destacam-se: tuberculose (16,2%), síndrome nefrótica (16,2%), hipogamaglobulinemia (10,8%). Dos pacientes, 18 (48,6%) tiveram indicação de reposição de imunoglobulina. **Conclusões:** Os resultados evidenciam a importância da avaliação da imunologia em pacientes internados. A interdisciplinaridade é uma ferramenta importante para melhor prognóstico desses pacientes. Desse modo, faz-se necessário educação em saúde para o reconhecimento precoce das imunodeficiências e seguimento especializado adequado disponível para todos.

1. UNIFESP - São Paulo - SP - Brasil.

* Trabalho finalista do Prêmio Incentivo à Pesquisa - Imunologia.

Resposta humoral e celular às vacinas COVID-19 em quatro grupos de pacientes com Erros Inatos da Imunidade (EII): IDCV/DAE, AT, XLA e outros

Vitor Gabriel Lopes da Silva¹, Kathleen E. Sullivan²,
Maria Isabel de Moraes-Pinto¹, Carolina Sanchez Aranda¹

Introdução: Alguns pacientes com EII podem ser gravemente impactados pela infecção por SARS-CoV-2. Neste estudo, avaliamos as respostas humoral e celular às vacinas contra a COVID-19 de acordo com o grupo de EII. **Métodos:** Os pacientes com EII foram acompanhados por 2 anos após completarem o esquema primário de vacinação (3 doses) até 1 mês após a 5ª dose. Os 55 EII foram divididos em 4 grupos: Grupo 1 (25 IDCV e 9 defeitos do anticorpo específico - DAE), 2 (5 ataxia-telangiectasia - AT), 3 (4 agamaglobulinemia ligada ao X - XLA) e 4 (4 PIK3CD; 4 Sd. Hiper-IgM; 3 ID Combinada e 1 STAT1-GOF). Para cada grupo foi avaliada a média da % de neutralização de *Spike* (humoral) *versus* a produção de interferon-gama representado pelo número de *spots* (SFC/milhão PBMCs) (celular). **Resultados:** Os resultados revelaram que o grupo 1 apresentou mais de 70% de neutralização nas 5 visitas com produção crescente de interferons (V1=77% / 178 *spots*; V2=78/193; V3=77/472; V4=74/271 e V5=81/427). O grupo 2 apresentou níveis máximos de neutralização enquanto a resposta celular foi positiva, mas menos robusta que os demais grupos (V1=100% / 142 *spots*; V2=100/68; V3=100/56; V4=98/179 e V5=100/149). O grupo 3 marcado por pacientes sem produção de anticorpos revelou níveis de neutralização menores que 50% e excelente resposta celular (V1=29% / 2505 *spots*; V2=46/1376; V3=49/797; V4=77/1664 e V5=42/880). Já o grupo 4, com doenças mais heterogêneas, apresentou valores suficientes de neutralização e na produção de interferons (V1=72% / 65 *spots*; V2=59/83; V3=76/224; V4=75/163 e V5=100/330). **Conclusões:** O manejo de pacientes com EII durante a pandemia de COVID-19, questões como risco da doença pelo SARS-CoV-2 e segurança e eficácia das vacinas, foi e continua sendo desafiador. Mesmo com a heterogeneidade de apresentações clínicas, as vacinas mostraram-se eficazes em diferentes grupos de pacientes com EII.

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

2. The Children's Hospital of Philadelphia, Universidade da Pensilvânia - EUA.

* Trabalho finalista do Prêmio Incentivo à Pesquisa - Imunologia.



Avaliação genética dos pacientes com Imunodeficiência Comum Variável acompanhados em hospital terciário de São Paulo: importância da medicina de precisão

Beatriz Costa Todt¹, Guacira Rovigatti Franco¹, Fabiana Lima¹, Ana Karolina BB. Marinho¹, Octavio Grecco¹, Myrthes Toledo-Barros¹, Jorge Kalil¹, Cristina Kokron¹

Introdução: Nos últimos anos, diversas mutações genéticas foram descritas em pacientes com fenótipo de Imunodeficiência Comum Variável (IDCV). Na literatura, apenas em torno de 30% dos pacientes apresentam alguma mutação. **Material e Métodos:** Este estudo observacional prospectivo analisou prontuários eletrônicos de 93 pacientes com diagnóstico clínico de IDCV, levando em consideração a avaliação genética através de sequenciamento de nova geração, parte do Projeto Genomas Raros do Hospital Israelita Albert Einstein. **Resultados:** Dos 93 pacientes estudados, 13% tinham histórico familiar de IDCV e 10% apresentavam familiares com deficiência de IgA, com uma taxa de consanguinidade entre os pais de 11%. Dentre os pacientes, 45 não apresentaram variantes genéticas, enquanto 11 (11,8%) tiveram o diagnóstico confirmado. Um total de 18 pacientes (19%) apresentaram mutações genéticas compatíveis com o fenótipo, mas estas foram classificadas como variantes de significado incerto (VUS). Entre as mutações, três pacientes apresentaram alterações nos genes *LIG1*, *ADA* e *FOXN1*, os quais estão associados à Imunodeficiência Combinada (CID). Destaca-se uma paciente com mutação patogênica homozigota no gene *ADA2*, diagnosticada com Deficiência de ADA2 (DADA2), cuja abordagem de tratamento foi ajustada em decorrência do achado. Além disso, três pacientes apresentaram mutações no gene *CFTR*, onde a heterozigosidade pode predispor a bronquiectasia e infecções pulmonares. Notavelmente, as variantes mais frequentes entre os pacientes com fenótipo de IDCV estavam no gene *TAC1*, identificado em sete pacientes. **Conclusão:** Esse estudo demonstra a complexidade da IDCV e a importância da análise genética para um diagnóstico apropriado, além de chamar a atenção para a necessidade de acompanhamento e tratamento específicos, especialmente em casos com mutações patogênicas confirmadas.

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP - São Paulo - SP - Brasil.

* Trabalho finalista do Prêmio Incentivo à Pesquisa - Imunologia.



Variantes genéticas em Erros Inatos da Imunidade: distribuição e impacto das classificações patogênicas e de significado incerto em um centro de referência de São Paulo

Luisa Ferreira Silva Lopes¹, Leticia Valquer Trevisol¹, Stephanie Tiosso Fontes Monteiro¹,
Ivanilton Souza Reis¹, Vanessa Morato¹, Luma Cardoso Gurgel de Souza¹, Daniella Vello Abdelmalack¹,
Bruno William Lopes Almeida¹, Luiza Salvador Schmid¹, Carolina Sanchez Aranda¹

Introdução: No universo dos Erros Inatos da Imunidade (EII), além da inerente limitação ao acesso aos exames genéticos, a escassez de dados clínicos ainda reduz a força associada às variantes genéticas encontradas nos exames realizados. Muitos pacientes com fenótipos clínicos bem definidos não possuem mutação associada nos bancos de dados atuais e suas mutações são laudadas como de significado incerto (VUS). Esse estudo visa descrever a proporção dos tipos de estudos genéticos e de seus achados (como patogênico, VUS e benignos) em um centro de referência para imunodeficiências na cidade de São Paulo. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e transversal realizado através da análise de prontuários dos pacientes atendidos em centro de referência para EII com identificação dos pacientes com exames genéticos descritos. Posteriormente, os exames genéticos foram classificados por tipo e por classificação de variantes e então foi feita uma análise proporcional dos dados selecionados. **Resultados:** Foram analisados exames genéticos coletados entre 2016 e 2024 de 70 pacientes (58,6% masculino). Dentre eles, quatro fizeram mais de um exame, em um total de 77 testes analisados: trinta e oito painéis de genes, dezenove sequenciamentos completos do exoma, catorze CGH-Array, dois MLPA, dois sequenciamentos por técnica de Sanger, 1 cariótipo e 1 genoma. Apenas 15 pacientes apresentaram exames sem alterações. Em 31 pacientes (40,3%) foi identificada alteração patogênica compatível com EII e nos demais 31 pacientes foram identificadas variantes de significado incerto. **Conclusões:** Uma grande porção dos EII possuem variantes genéticas classificadas como VUS, muitas das quais com equivalência entre os genes acometidos e os fenótipos. Sendo assim, conhecer as VUS e realizar uma análise criteriosa dos pacientes com achados genéticos classificados como de significado incerto pode ser a primeira etapa na compreensão de uma nova doença ou associação de doença conhecida a um genótipo.

1. UNIFESP - São Paulo - SP - Brasil.

* Trabalho finalista do Prêmio Incentivo à Pesquisa - Imunologia.