SÍNDROME IPEX COMO MODELO DE DIABETES AUTOIMUNE MONOGÊNICO

IPEX SYNDROME AS A MODEL OF MONOGENIC AUTOIMMUNE DIABETES

Mateus Pinho da Costa[1,2,3,4], Ana Carolina Proença da Fonseca[2,3,4,6], Tamara Silva[2,4], Gabriella de Medeiros Abreu[2,3,4,5]

1. Curso de Medicina, Afya Unigranrio **2.** Laboratório de Genética (LabGen), Afya Unigranrio; **3.** Laboratório de Genética Humana, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz; **4.** Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS); **5.** Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro; **6.** Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

E-mail correspondente: mateuspinhocosta1804@gmail.com

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

O diabetes *mellitus* de início precoce é etiologicamente heterogêneo, e a oposição entre formas monogênicas e autoimunes é apenas parcialmente verdadeira: há variantes patogênicas que poupam a célula beta e comprometem a tolerância imunológica, configurando o diabetes autoimune monogênico, cujo protótipo é a síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, ligada ao X (IPEX). O objetivo foi sintetizar as bases genéticas e imunopatogênicas, as manifestações clínicas, a abordagem diagnóstica e as estratégias terapêuticas dessa síndrome. Realizou-se revisão narrativa, com buscas em agosto de 2026 na PubMed/MEDLINE, na Biblioteca Virtual em Saúde e na SciELO; dos 293 registros únicos recuperados, 37 foram lidos integralmente e 15 compuseram a revisão. Variantes hemizigóticas no gene *FOXP3*, que codifica o fator de transcrição mestre das células T reguladoras, abolem a tolerância periférica e deflagram autoagressão multissistêmica. O fenótipo é heterogêneo: a enteropatia grave acomete cerca de 97% dos afetados e as manifestações cutâneas, 62% a 85%, sendo a elevação da imunoglobulina E, presente em 92% dos casos, o achado laboratorial mais característico. O diabetes autoimune é a endocrinopatia mais frequente, presente em 49% dos casos geneticamente confirmados, de início mais precoce do que nos fenótipos IPEX-like e, com frequência, manifestação inicial da doença. A confirmação molecular é indispensável, pois a correlação entre genótipo e fenótipo é inconsistente e a expressão proteica preservada não exclui o diagnóstico. O manejo apoia-se na imunossupressão com sirolimo e no transplante de células-tronco hematopoéticas, única alternativa potencialmente curativa. Conclui-se que o diabetes permanente de início muito precoce em indivíduos do sexo masculino, sobretudo com outras manifestações autoimunes, deve motivar a investigação do gene *FOXP3*.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* Tipo 1. Síndrome IPEX syndrome. Linfócitos T Reguladores. Poliendocrinopatias Autoimunes. Tolerância Imunológica.

ABSTRACT

Early-onset diabetes mellitus is etiologically heterogeneous, and the contrast between monogenic and autoimmune forms holds only partially true: some pathogenic variants spare the beta cell and instead compromise immune tolerance, giving rise to monogenic autoimmune diabetes, whose prototype is immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. The objective was to synthesize the genetic and immunopathogenic basis, clinical manifestations, diagnostic approach, and therapeutic strategies of this syndrome. A narrative review was conducted, with searches performed in August 2026 in PubMed/MEDLINE, the Virtual Health Library, and SciELO; of the 293 unique records retrieved, 37 were read in full and 15 were included in the review. Hemizygous variants in the *FOXP3* gene, which encodes the master transcription factor of regulatory T cells, abolish peripheral tolerance and trigger multisystem autoaggression. The phenotype is heterogeneous: severe enteropathy affects about 97% of patients and cutaneous manifestations 62% to 85%, with elevated immunoglobulin E, present in 92% of cases, as the most characteristic laboratory finding. Autoimmune diabetes is the most frequent endocrinopathy, present in 49% of genetically confirmed cases, with earlier onset than in IPEX-like phenotypes and often as the initial manifestation of the disease. Molecular confirmation is indispensable, since genotype-phenotype correlation is inconsistent and preserved protein expression does not rule out the diagnosis. Management relies on immunosuppression with sirolimus and on hematopoietic stem cell transplantation, the only potentially curative option. It is concluded that permanent,

very early-onset diabetes in male individuals, particularly with other autoimmune manifestations, should prompt investigation of the *FOXP3* gene.

Keywords: Diabetes *Mellitus* Type 1. IPEX syndrome. T-Lymphocytes, Regulatory. Polyendocrinopathies, Autoimmune. Immune Tolerance.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) na infância é etiologicamente heterogêneo. Formas monogênicas correspondem a aproximadamente 2,5% a 6,5% dos casos pediátricos. As diretrizes internacionais recomendam investigação molecular imediata para todo lactente diagnosticado nos primeiros 6 meses de vida, recomendação orientada pela busca de defeitos da célula β, cuja identificação pode modificar a conduta terapêutica.[1]

Essa lógica sustenta uma dicotomia apenas parcialmente verdadeira, segundo a qual o diabetes monogênico e o diabetes autoimune seriam categorias excludentes. Há um subgrupo em que a variante patogênica não compromete a célula β pancreática, mas os mecanismos de tolerância imunológica resultam em autoimunidade dirigida à ilhota pancreática: o diabetes autoimune monogênico. Nele, o defeito atua sobre o desenvolvimento ou a função supressora das células T reguladoras (Treg) ou sobre a ativação de linfócitos T efetores autorreativos, e a idade de apresentação é inferior à das formas de diabetes do tipo 1 poligênicas.[2]

Esse subtipo autoimune e monogênico acarreta a síndrome IPEX (do inglês, *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*). Em 2001, dois estudos simultâneos demonstraram que variantes hemizigóticas em *FOXP3* causam a doença.[3,4] O primeiro deles designava a condição como síndrome de diabetes neonatal, enteropatia e endocrinopatia ligada ao X, evidenciando a centralidade do diabetes já na descrição original da base genética da síndrome.[3] O gene *FOXP3* codifica o fator de transcrição indispensável à manutenção das células T reguladoras (Tregs), e a disfunção dessa população constitui o evento patogênico central da síndrome.[5]

No plano clínico, o Sendo o diabetes a manifestação endócrina mais frequente da síndrome. Em um estudo conduzido em 173 indivíduos com síndrome IPEX, o diabetes esteve presente em 49% dos casos geneticamente confirmados.[5] Em 2001, dois estudos simultâneos demonstraram que variantes hemizigóticas no gene *forkhead box P3* (*FOXP3)* causam a doença.[3,4] Na direção inversa, o rastreamento de *FOXP3* em indivíduos do sexo masculino com diabetes permanente diagnosticado antes dos seis meses identificou variantes patogênicas em cerca de 4% dos casos, concentradas nos que apresentavam autoimunidade adicional (6 de 10) e ausentes naqueles com diabetes isolado (0 de 16) (p = 0,002).[6]

O reconhecimento dessa condição permanece desafiador, visto que o fenótipo

sobrepõe-se ao de outras causas monogênicas de desregulação imune e ao do diabetes neonatal por defeito primário da célula β, e um mesmo genótipo pode originar apresentações distintas.[7] As condutas divergem entre insulinoterapia com imunossupressão e transplante e não sulfonilureias,[1] e o diabetes tende a persistir após o manejo.[5] Esta revisão narrativa objetiva sintetizar as bases genéticas e imunopatogênicas, as manifestações clínicas, a abordagem diagnóstica e as estratégias terapêuticas da síndrome IPEX, tomando-a como modelo de diabetes autoimune monogênico.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura. As buscas foram realizadas em agosto de 2026 no PubMed/MEDLINE, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no SciELO, sem restrição de data, idioma ou tipo de publicação, combinando-se termos livres e descritores DeCS/MeSH pelos operadores AND e OR. Foram recuperados 178 registros no PubMed/MEDLINE, 281 na BVS e 2 no SciELO, totalizando 461 estudos; após a remoção de 168 duplicatas, restaram 293 registros únicos, submetidos à leitura de títulos e resumos.

Foram elegíveis artigos que abordassem bases genéticas, patogenia, manifestações clínicas, diagnóstico ou tratamento da síndrome, excluindo-se estudos sem correlação clínica, relatos de manifestações atípicas isoladas, editoriais e cartas; 256 registros foram excluídos nessa etapa. Procederam à leitura integral de 37 registros, dos quais 15 compuseram a revisão.

RESULTADOS

A síndrome IPEX é uma imunodeficiência monogênica rara, de herança recessiva ligada ao X, causada por mutações no gene *FOXP3* que levam ao defeito das células T reguladoras.[3,45] O gene codifica uma proteína de 431 pares de bases, cujas variantes se concentram nos domínios funcionais, sobretudo no domínio repressor N-terminal, no zíper de leucina e no domínio *forkhead* carboxiterminal.[5] Variantes em regiões reguladoras não codificantes também têm relevância patogênica: a transição de base única no sinal de poliadenilação compromete a estabilidade do transcrito e culmina em fenótipo grave.[5]

Fisiologicamente, o FOXP3 rege a identidade, a estabilidade e a função supressora das Tregs, promovendo os genes de assinatura dessa população e reprimindo programas de diferenciação de linfócitos T efetores convencionais. A perda dessa função colapsa a atividade supressora das Tregs e resulta na ativação anárquica e na expansão sistêmica de linfócitos T auxiliares efetores, deflagrando autoagressão tecidual multissistêmica.[5]

O quadro clínico é fenotipicamente heterogêneo. Embora classicamente descrita como

a tríade de enteropatia refratária, dermatite grave e endocrinopatia autoimune, apresentações atípicas e incompletas são comuns. Em um estudo conduzido em 2018 a tríade completa ocorreu em 58% dos pacientes com mutação em *FOXP3* e em 44% dos casos IPEX-like.[5] A enteropatia com diarreia aquosa grave acomete cerca de 97% dos afetados,[5,8] enquanto as manifestações cutâneas, principalmente eczematosas, ocorrem em 62% a 85% dos pacientes.[8,9] Níveis elevados de imunoglobulina E, observados em 92% dos pacientes com variantes deletérias em *FOXP3* contra 49% dos casos IPEX-like ($p < 0,0001$), constituem o principal achado laboratorial associado.[5]

Na maior coorte molecular publicada (n = 173), [5] o diabetes tipo 1 acometeu 49% dos indivíduos com mutação em *FOXP3*, contra 28% no grupo IPEX-like ($p = 0,008$), com apresentação significativamente mais precoce (média de 27 *versus* 36 meses; $p = 0,009$). A manifestação pode ocorrer já no período neonatal.[3] Em coorte francesa, 25% dos pacientes o tiveram como manifestação inicial da doença.[9] Variantes específicas do *FOXP3* podem ainda causar forma insulinodependente de início precoce sem a síndrome IPEX clássica, notadamente na ausência de enteropatia.[10] A suspeita clínica deve, portanto, ser considerada em indivíduos do sexo masculino com diabetes permanente de início muito precoce (inferior a 6 meses de vida), sobretudo quando associada a outras manifestações de imunodesregulação.[6]

Na investigação inicial, a contagem absoluta de linfócitos e as subpopulações de células T CD4+ e CD8+ periféricas costumam ser normais, enquanto a elevação marcada da IgE é característica e discrimina os casos com mutação dos fenótipos IPEX-like.[5] Os autoanticorpos séricos anti-harmonina e anti-vilina são marcadores sensíveis e específicos, presentes, isolada ou conjuntamente, em todos os casos confirmados, que também exibiram anticorpos anti-enterócitos,[11] já os autoanticorpos anti-célula beta podem estar ausentes no início do diabetes.[6] A confirmação molecular é indispensável, pois um mesmo genótipo pode originar fenótipos muito variáveis[7] e a expressão proteica preservada à citometria não exclui o diagnóstico.[5] O diagnóstico diferencial inclui outras causas monogênicas de diabetes neonatal, o DM1 clássico e os fenótipos IPEX-like.[6,12] Painéis comerciais e exomas frequentemente falham em detectar CNVs e mutações situadas fora da região codificante,[12] entre estas, as do sinal de poliadenilação que respondem por até 12% dos casos.[5]

O manejo inicial baseia-se no controle sintomático e na imunossupressão, e o medicamento sirolimo (rapamicina) consolidou-se como a opção com melhor resposta clínica e uso cada vez mais frequente.[7,13] A rapamicina inibe a via mTOR, restringindo a proliferação e a diferenciação de linfócitos T efetores, e restaura parcialmente a capacidade supressora das Tregs mutadas por via independente de FOXP3, com aumento da expressão de GITR

(TNFRSF18) e de Ebi3, subunidade da IL-35.[13] O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) de doador alogênico é a única alternativa potencialmente curativa,[7,14] e a sobrevida global é superior quando realizado em pacientes com baixo escore de comprometimento orgânico pré-transplante, único preditor estatisticamente significativo de sobrevida global após o TCTH.[7] Embora o diabetes tenda a persistir após o transplante,[5] há relato de recuperação da secreção insulínica com retirada da insulina em paciente cujo TCTH foi realizado logo após o início do diabetes, sugerindo que o intervalo entre o diagnóstico do diabetes e o transplante condiciona a possibilidade de preservação da célula β.[15] As perspectivas concentram-se na terapia gênica autóloga com vetores lentivirais de expressão regulada e na edição por CRISPR/Cas9 dirigida ao locus endógeno de *FOXP3*.[14]

CONCLUSÃO

A síndrome IPEX é um modelo humano nítido de diabetes autoimune de etiologia monogênica, no qual a variante patogênica não incide sobre a célula β, e sim sobre o fator de transcrição que sustenta a atividade supressora das Tregs, desfazendo a dicotomia entre diabetes monogênico e autoimune. Diabetes diagnosticado antes dos seis meses no sexo masculino, sobretudo com enteropatia, eczema, IgE elevada ou outra autoimunidade, deve motivar investigação molecular de *FOXP3*, sem que a ausência de autoanticorpos anti-célula β ou a expressão proteica preservada sejam critérios de exclusão. O diagnóstico correto redireciona a conduta para a imunossupressão com sirolimo e para o TCTH precoce, enquanto o escore de comprometimento orgânico ainda é baixo. A rara possibilidade de preservação da secreção insulínica depende da proximidade entre o início do diabetes e o transplante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022;23(8):1188-211.
2. Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(10):862-72.
3. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. Nat Genet. 2001;27(1):18-20.
4. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet.

2001;27(1):20-1.
5. Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D, et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. Front Immunol. 2018;9:2411.
6. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):111-6.
7. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(3):1036-49.e5.
8. Park JH, Lee KH, Jeon B, et al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: a systematic review. Autoimmun Rev. 2020;19(6):102526.
9. Duclaux-Loras R, Charbit-Henrion F, Neven B, et al. Clinical heterogeneity of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: a French multicenter retrospective study. Clin Transl Gastroenterol. 2018;9(10):201.
10. Hwang JL, Park SY, Ye H, et al. FOXP3 mutations causing early-onset insulin-requiring diabetes but without other features of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. Pediatr Diabetes. 2018;19(3):388-92.
11. Lampasona V, Passerini L, Barzaghi F, et al. Autoantibodies to harmonin and villin are diagnostic markers in children with IPEX syndrome. PLoS One. 2013;8(11):e78664.
12. Baxter SK, Walsh T, Casadei S, et al. Molecular diagnosis of childhood immune dysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, and implications for clinical management. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(1):327-39.
13. Passerini L, Barzaghi F, Curto R, et al. Treatment with rapamycin can restore regulatory T-cell function in IPEX patients. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(4):1262-71.e13.
14. Borna S, Lee E, Sato Y, et al. Towards gene therapy for IPEX syndrome. Eur J Immunol. 2022;52(5):705-16.
15. Yamauchi T, Takasawa K, Kamiya T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation recovers insulin deficiency in type 1 diabetes mellitus associated with IPEX syndrome. Pediatr Diabetes. 2019;20(7):1035-40.