

APRESENTAÇÃO ORAL - CONCENTRAÇÃO: ASSISTÊNCIA EM SAÚDE

SÍNDROME PI3K-DELTA ATIVADA (APDS): UMA CAUSA MONOGÊNICA DE VEO-IBD QUE INTERFERE NO TRATAMENTO

Livia Maria Lindoso Lima (livialindosolima@gmail.com)

Mariana Debon (marianadeboni2@gmail.com)

Mayra Barros Dorna (mayra.dorna@usp.br)

Ana Paula Moschione Castro (ana.castro@hc.fm.usp.br)

Antonio Carlos Pastorino (antonio.pastorino@hc.fm.usp.br)

Ricardo Katsuya Toma (r.toma@hc.fm.usp.br)

Não se aplica - No ICR FMUSP relato de caso não apresenta número da CONEP. Foi aprovado pela instituição ICR FMUSP.

INTRODUÇÃO: Um espectro crescente de distúrbios monogênicos tem sido associado à doença inflamatória de início muito precoce (VEO-IBD). O diagnóstico genético pode ter implicações diretas no tratamento. Relatamos três pacientes com mutações no gene PI3KCD com fenótipo clínico clássico de APDS: linfoproliferação, infecções sinopulmonares recorrentes, citopenias autoimunes e VEO-IBD.

MÉTODOS: Avaliação retrospectiva de prontuários e descrição das características clínicas, análise genética, achados imunológicos e radiológicos. Estudos genéticos foram realizados usando o sequenciamento completo do exoma para dois pacientes e um painel genético que incluiu a análise do gene PI3KCD para um paciente.

RESULTADOS: Em nosso centro temos 140 pacientes com DII e 36 deles têm VEO-IBD. A avaliação genética para causas monogênicas é realizada para casos refratários. Mutação no gene PI3KCD foi identificada em três pacientes. Todos eles apresentaram a mesma mutação patogênica c.3061G>A:p.Glu1021Lys que causa APDS. O paciente era do sexo masculino e um do sexo feminino e suas idades variavam de 8 meses a 11 anos. A idade de início da DII varia de 2 meses a 8 anos. Seus pais são não consanguíneos e saudáveis. O paciente 3 tinha uma irmã mais velha que morreu de pneumonia com 1 ano de idade. Os pacientes eram de grupos étnicos distintos: um era descendente de asiáticos e os outros eram caucasianos. Os pacientes 1 e 2 apresentaram hepatoesplenomegalia progressiva e episódios recorrentes de pneumonia por bactérias encapsuladas, resultando em bronquiectasias e sinusites. Esses pacientes evoluíram com trombocitopenia, anemia hemolítica, diarreia crônica e déficit de crescimento. Um deles desenvolveu lesões líticas em nódulos isquiáticos e esplênicos. O paciente 3 apresentou diarreia sanguinolenta, anemia, abscesso cervical e déficit de crescimento. Este paciente desenvolveu sibilos recorrentes, anemia, eczema e teve uma internação por pneumonia. Para a função imunológica, os pacientes 1 e 2 apresentaram taxas de CD4 reduzidas e imunoglobulinas A e G abaixo do percentil 3. Por outro lado, o paciente 3 apresentava imunoglobulina M aumentada, imunoglobulina A e G normal e relação CD 4 . A endoscopia e a histologia identificaram pancolite com processo inflamatório crônico, com criptite e microabscesso de criptas, agregados de histiocitos e eosinofilia nos pacientes 1 e 2. O paciente 3 foi tratado com antibioticoprofilaxia, obtendo resolução completa da diarreia e eczema. Os pacientes 1 e 2 foram tratados com terapia de reposição de imunoglobulinas e Sirolimus. O paciente 2 desenvolveu uma reação alérgica à reposição de imunoglobulina. O Sirolimus ajudou a melhorar os marcadores imunológicos e a reduzir a hepatoesplenomegalia em ambos os pacientes. Os pacientes 1 e 3 estão em remissão total dos sintomas e o paciente 2 apresenta um surto com diarreia devido a uma infecção intestinal por criptococo.

CONCLUSÃO: Crianças com DII, especialmente aquelas com VEO, doença refratária, história familiar ou infecções recorrentes podem se beneficiar da avaliação imunológica e genética. A identificação da mutação do gene PI3KCD orientou a escolha de um tratamento mais direcionado para DII, uma vez que o Sirolimus é um inibidor da via mTOR excessivamente ativada nesses pacientes. As terapias direcionadas são de grande importância, pois podem

modular os defeitos que causam os sintomas da doença, minimizando a imunossupressão desnecessária e outros efeitos adversos do tratamento em um paciente já imunodeficiente.

Palavras-chave: doença inflamatória de início muito precoce; síndrome pi3k-delta ativada; hepatoesplenomegalia.