



Documento Científico

Departamento Científico de
Imunologia Clínica (2019-2021)

Manifestações Hematológicas dos Erros Inatos da Imunidade

Departamento Científico de Imunologia Clínica

Presidente: Antonio Condino Neto

Secretária: Ekaterini Simões Goudouris

Conselho Científico: Almerinda do Rego Silva, Fabíola Scancetti Tavares, Helena Maria Correa de Sousa Vieira, Irma Cecília Douglas Paes Barreto, Marcos Reis Gonçalves, Maria Marluce dos Santos Vilela (relatora)

Os Erros Inatos da Imunidade (EII) são causados principalmente por uma mutação na linha germinativa (Ligado ao X, autossômico dominante - AD, autossômico recessivo - AR). Cerca de 354 doenças causadas por 344 defeitos genéticos¹ são reconhecidos hoje, mas a sua rápida expansão determina uma estimativa de que existam 3000 EII, associados a risco elevado de infecção, inflamação e malignidade. Os fenótipos caracterizam-se não apenas pela maior suscetibilidade à infecção, mas também pela combinação frequente de doenças autoimunes, linfoproliferação benigna e malignidades¹.

As manifestações hematológicas estão associadas aos defeitos congênitos do número e funções dos fagócitos^{2,3}, alguns pacientes desenvolvem citopenias (anemia, neutropenia, trombocitopenia) induzidas por hemofagocitose⁴, e autoimunidades induzidas principalmente por desregulação do sistema imune adaptativo T e B⁵. Além disso, um subconjunto de pacientes com EII apresenta displasia mieloide. Por outro lado,

doenças hematológicas e malignas estão frequentemente associadas a mutações somáticas^{6,7}. No entanto, avanços recentes na análise genética revelaram que defeitos do mesmo gene podem causar EII e doenças hematológicas⁸. Portanto, EII e doenças hematológicas não são exclusivas, mas complementares, e os médicos devem permanecer atentos para investigar essas doenças.

O diagnóstico diferencial de Eosinofilia^{9,10} é amplo e inclui distúrbios de deficiência imunológica ou disfunção, especialmente aqueles com atopia proeminente como manifestação clínica. Há muita sobreposição em muitos desses distúrbios, portanto, é necessária uma avaliação clínica e laboratorial completa.

Abordagem diagnóstica de manifestações hematológicas nos EII

Na história clínica investigar a natureza, a gravidade e a frequência das infecções, e o de-

envolvimento e crescimento. A história familiar revela se há outros membros afetados da família, óbitos por infecção, perda de gestações e consanguinidade. Ao exame físico se houver linfadenopatia mais esplenomegalia, deve-se fazer diagnóstico diferencial com neoplasias e infecções. Durante a avaliação laboratorial, na fase estável da criança, o hemograma é uma grande chance para diagnóstico de defeitos quantitativos dos leucócitos e também durante os processos infecciosos, quando há ausência de resposta da medula óssea e o número de leucócitos se mantém inalterado apesar da infecção. Monocitopenia, frequentemente associada a suscetibilidade às infecções oportunistas por microbactérias não tuberculose e fungos; Eosinofilia associada a mais de 43 doenças de EII, incluindo Imunodeficiências combinadas (CID). A CID com aspectos sindrômicos associados, síndromes da Hiper-IgE e Wiskott Aldrich, deficiências predominantes de anticorpos, defeitos congênitos do número ou função dos fagócitos ou ambos, defeitos da imunidade inata e doenças autoinflamatórias.

Exame citológico e imunohistoquímico da medula óssea (MO) está indicado em todos os pacientes com manifestação hematológica de EII. Para avaliar a função fagocítica dos neutrófilos e monócitos utilizar o teste de redução da dihidro-rodamina (DHR) ou *nitroblue tetrazolium* (NBT). Avaliação da imunidade humoral com dosagem de IgM, IgG, IgA e IgE, e da IgG para as vacinas do tétano, da difteria, da hepatite B e da rubéola. A imunofenotipagem: TCD3+, TCD4+, TCD8+, CD19+, CD16+CD56, CD3+CD56+. O imunologista decidirá a necessidade de realizar o diagnóstico genético molecular utilizando o exame de sequenciamento de nova geração, tais como exoma ou painel genético.

Apenas para vislumbrar a grande interação entre os EII e as alterações hematológicas, mencionaremos quatro grupos de manifestações: I - Defeitos Congênitos do número dos fagócitos; II - Defeitos Congênitos da função dos fagócitos; III - Citopenias e IV - Malignidade como manifestação de EII

I - Defeitos Congênitos do número dos fagócitos²

Referem-se às Neutropenias congênitas classificadas de acordo com a gravidade em: leve $<1500 \text{ cel/mm}^3$, moderada $<1000 \text{ cel/mm}^3$ e grave $<500 \text{ cel/mm}^3$.

a) Neutropenia Congênita Grave:

Avaliação Clínica

As Infecções mais comuns são: úlceras orais, gengivites, periodontites perda de dentes, faringites, otites média, sinusites, pneumonia, celulites, colitis, infecções perirretais, infecções de tecidos profundos e sepse. Apresentam sintomas constitucionais sugerindo imunodeficiência ou defeitos metabólicos, do crescimento e do desenvolvimento. A história familiar revela, mortes por infecção, malignidade hematológica, óbito inexplicado na infância, e consanguinidade. A Neutropenia se apresenta associada a baixa resposta inflamatória e portanto, com menos dor e eritema. É crucial um cuidadoso exame físico. A dor abdominal aguda e febre são alarmes para Doença Inflamatória Intestinal ou sepse de origem abdominal.

1. Neutropenia congênita grave sem manifestações extra – hematopoiéticas:

Deficiência de ELANE (Elastase do neutrófilo): Neutropenia Cíclica (CyN) e Neutropenia Congênita Grave tipo 1 (SCN1). Corresponde a 50% dos casos de Neutropenia Congênita Grave e as Infecções são ainda mais graves.

- Neutropenia Cíclica, Neutrófilos flutuam (0-nl) a cada 21 dias, associada com ciclo inverso de monócito. Há variações nos reticulócitos, eosinófilos, linfócitos e plaquetas.
- Pacientes com SCN1 (do inglês *Severe congenital neutropenia*) têm neutropenia crônica, a medula óssea interrompe a maturação dos neutrófilos no estágio de promielócitos.

As síndromes de neutropenia congênita grave envolve alguns defeitos nos genes ELA-

NE, GFI1, HAX1, G6PC3, VPS45 e Genes CSFR3, (Quadro 1 e notas de rodapé), estão além do escopo desta revisão.

Quadro I. Erros Inatos da Imunidade com Citopenias: Manifestações clínicas além dos sintomas de citopenia e parâmetros laboratoriais.

TIPO	DOENÇAS, SINTOMAS, LABORATÓRIO do S. Imunológico
1. Autoimunidade mediada por Anticorpo	Doenças: CVID, ALPS, Síndrome de Evans, CID, Síndrome de Good, deficiência de LRBA
	Sintomas: Pode ser assintomática, Infecção bacteriana, timoma, Autoimunidade de multiórgãos, Doença inflamatória intestinal
	Laboratório: Hipogamaglobulinemia, Redução dos linfócitos B de memória, aumento de DNT, Vit B12, sFasL, IL-10, IL-18
2. Autoimunidade mediada por Célula	Doenças: CID, PCID, WAS, WIP, microdeleção de 22q11, SAA, RCC/MDS RC
	Sintomas: Pode ser assintomática, infecção oportunista, eczema, atopia, aspectos sindrômicos, pancitopenia, autoimunidade
	Laboratório: medula óssea vazia, falta de células T <i>naives</i> , microplaquetas, MLPA, Deficiência de B e NK, T não funcional
3. Desregulação Imune	Doenças: IPEX (-like), XLP, deficiência de CD27, ITK, XMEN, ALPS, HLH, FHL, S. Griscelli, CHS, HPS
	Sintomas: Paciente gravemente enfermo, febre, organomegalia, linfoma, História familiar positiva, Albinismo parcial
	Laboratório: Stat5b-P, Viremia EBV, hiperferritinemia, sIL2R, teste genético, aumento de DNT, redução de iNKT, vitamina B12, sFasL, citotoxicidade de NK/CTL
4. Falha da Medula Óssea, Mielodisplasia	Doenças: DKC, CHH, S. Schimke, RD, SDS, Síndrome MonoMac, PNH, outras
	Sintomas: Pode ser assintomático, aspectos sindrômicos, pele, ossos, surdez, maldigestão, hemólise, distonia
	Laboratório: Comprimento dos telômeros, testes genéticos, Linfopenia, insuficiência pancreática, alterada Relação pDC/mDC
5. Mielosupressão	Doença: Síndrome WHIM
	Sintomas: Infecção viral, tóxico, deficiência nutricional, malignidade
	Laboratório: Mielocatese, Pancitopenia

CVID imunodeficiência comum variável; ALPS Síndrome linfoproliferativa autoimune; CID Imunodeficiência combinada; CHH, Hipoplasia da cartilagem e do cabelo; CHS, síndrome de Chediak-Higashi; CTL, linfócito T citotóxico; DKC, disqueratose congênita; DNT células TCD3+ duplo negativas CD4-CD8-; FHL, Linfocitose hemofagocítica familiar; HLH, Linfocitose hemofagocítica; HPS, Síndrome de Hermansky-Pudlak; iNKT cells, receptor de células T NK invariante; ITK, IL-2-deficiência de quinase induzível em célula T; LRBA, deficiência de âncora responsiva a lipopolissacarídeos; MLPA, amplificação de sonda dependente de ligação multiplex; Síndrome MonoMac (deficiência GATA2; PCID, Imunodeficiência combinada profunda; pDC/mDC razão de dendriticas plasmocitoides para dendriticas monocitoides no sangue periférico; PNH, Hemoglobinúria paroxística noturna; RD, disgenesia reticular (AK2 deficiência; Síndrome de Schimke (Deficiência SMARCA1); SDS, Síndrome de Shwachman-Diamond (SBDS deficiência, sFasL, Fas ligante solúvel; sIL-2R, Receptor IL-2 solúvel; TPOR, receptor da trombopoietina; WAS, Síndrome de Wiskott-Aldrich syndrome; WHIM, warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, myelokathexis (CXCR4 ganho de função. WIP, WAS proteína- de interação com outra proteína; XLP, X-Doença linfoproliferativa ligada ao X; XMEN, X-Imunodeficiência ligada X com deficiência de magnésio (MAGT1), EBV, infecção por EBV.

Neutropenia Congênita Grave: Avaliação da Medula óssea²

- Realizar exame de citologia e citogenética da MO
- Neutropenia recorrente e persistente, realizar citologia e citogenética da MO para excluir malignidade. Hemograma, antes de usar o fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF).
- Mutações nos genes ELANE ou HAX1, promielócitos elevados, poucos mielócitos maduros.
- Mielokatese de neutrófilos hipermaduros e abundantes, neutropenia no sangue periférico porque eles não saem da MO.
- Neutropenia Cíclica depende do tempo da amostra: Acumulam-se neutrófilos maduros precedendo a recuperação no sangue periférico.
- Grande grânulos citoplasmáticos na S. de Chediak Higashi.
- Hemofagocitose e Vacuolização de precursores mieloide/ eritroide na S. de Pearson.
- Mutações RUNX1 reconhece transição para síndrome mielo displásica e leucemia mielóide precoce (SMD/LMA).

2. **Neutropenia congênita com outros defeitos imunológicos e Neutropenia Congênita com manifestações extra – hematopoiéticas** serão mencionadas no item III das citopenias causadas por desregulação do sistema imunológico.

II - Defeitos Congênitos da função dos Neutrófilos³

Os defeitos herdados na função dos neutrófilos reconhecidos como EII são: Defeitos da motilidade e adesão dos leucócitos; Defeitos da oxidase da explosão respiratória; Outros Defeitos não linfóides, Deficiência de GATA-2, Síndrome MonoMac. Esses defeitos compartilham uma suscetibilidade aumentada às infecções bacterianas, fúngicas e por micobactérias, com manifestações clínicas distintas.

a) **Doença granulomatosa crônica (DGC)**⁴ resulta de defeitos genéticos ligados ao X ou AR dos genes da nicotinamida dinucleotídeo

fosfato (NADPH) oxidase de leucócitos (oxidase de explosão respiratória) e assim, não geram espécies reativas do oxigênio (radicais oxidantes) superóxido, peróxido de hidrogênio, mieloperoxidase e formação catalisada de ácido hipocloroso, de atividades microbicidas. O fenótipo típico é infecções nos pulmões, ou nos linfonodos, na pele e tecidos moles, abscessos hepáticos e osteomielites, causadas por: *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia species*, *Serratia marcescens*, *Salmonella species*, *Micobactérias species* e podem desenvolver doença local ou sistêmica após aplicação da vacina BCG (*Micobactéria bovis* atenuada), ou ainda infecção invasiva por *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus nidulans*.

b) **Deficiência de adesão leucocitária (LAD)**³, é um grupo de imunodeficiências AR com defeitos da adesão do neutrófilo ao endotélio, à matriz tecidual e ao microorganismo, levando a infecções bacterianas graves. Típicamente, há elevada leucocitose no hemograma desses pacientes, >20.000/mm³.

b.1. **LAD-1** é o subtipo mais comum, causado por defeitos genéticos em CD18, que levam a alterações da adesão e motilidade dos neutrófilos. Os pacientes apresentam infecções graves recorrentes, abscessos nos tecidos profundos por *Staphylococcus aureus* ou organismos entéricos gram-negativos, e também apresentam neutrofilia, mas não fazem pus. Está associada a uma periodontite agressiva. O transplante de HSC é geralmente recomendado³.

b.2. A **LAD-2** descrita em um pequeno número de pacientes, resulta de mutações no transportador da membrana de Golgi GDP-fucose, levando a uma perda generalizada de expressão de glicanos fucosilados na superfície celular. Assim, os neutrófilos da LAD são incapazes de se ligar aos receptores E e P-selectina do endotélio. A maioria dos pacientes é do Oriente Médio, também têm o fenótipo de eritrócito de Bombaim (hh) devido à falta de fu-

cosilação, bem como atraso no desenvolvimento. As infecções são menos graves que LAD-1 e LAD-3. A condução terapêutica é o tratamento de suporte³.

b.3. A LAD-3 ocorre por defeitos funcionais na ativação “de dentro para fora” de múltiplas classes de integrinas b nas células sanguíneas, causados por mutações no FERMT3, que codifica a proteína kindlin-3 que liga as caudas de integrinas b. Pacientes com LAD-3 apresentam infecções recorrentes graves e leucocitose, semelhantes à LAD-1, e uma tendência de sangramento semelhante à trombocitopenia de Glanzmann. O transplante de HSC é geralmente recomendado³.

c) **Deficiência de CARD9** é associada a **defeitos no domínio de recrutamento da caspase 9**, uma proteína adaptadora que regula a sinalização em neutrófilos e outras células mieloides. Doenças fúngicas idiopáticas, em crianças, adolescentes e até adultos, podem ser causadas por erros de imunidade inata de um único gene. Está prejudicada a produção de quimioatraentes para neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias por leucócitos desses pacientes com deficiência de CARD9³.

Deficiência de GATA2 e síndrome MonoMac são outros defeitos não linfoides.

III - Citopenias como manifestações dos EII referenciadas por hematologistas para o imunologista (Quadro I).

Citopenia se traduz pela redução de um ou mais tipos de células maduras do sangue periférico (anemia, neutropenia, trombocitopenia), podendo ser o primeiro sintoma típico do EII. Em alguns pacientes, a citopenia pode ser detectada como achado incidental, enquanto outros pacientes podem estar gravemente enfermos.

A citopenia nos EII pode ter uma variedade de causas, em alguns casos, é uma característica pri-

mária da imunodeficiência e, em outras, é um fenômeno secundário. Podem ser agrupadas como:

1. Citopenias auto-imunes clássicas ou doenças hematológicas autoimunes

São definidas como Anemia hemolítica autoimune (AHA), Plaquetopenia autoimune (PAI) e neutropenia autoimune e resultam de autoimunidade celular e autoimunidade mediada por autoanticorpo. (Quadro I)

1.1. Citopenia mediada por autoimunidade⁵

As citopenias autoimunes podem ser agrupadas em autoimunidade celular e mediada por anticorpos, causadas por defeitos intrínsecos de células B ou distúrbios da interação e regulação de células T e B. As anemias hemolíticas autoimunes são causadas por anticorpos principalmente da classe IgM contra proteínas de membrana dos eritrócitos do próprio organismo, desencadeando a destruição das hemácias. Esses anticorpos fixam complemento e causam hemólise extra e intravascular. Exemplos de EII com deficiência da maturação dos linfócitos B são a Imunodeficiência comum variável (ICV), juntamente com a síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS).

Nos pacientes com ICV, complicações hematológicas e linfoproliferativas são observadas em torno de 20% dos pacientes e autoimunidade como primeira manifestação é expressa em 20 a 30% dos pacientes.

Síndrome Linfoproliferativa Autoimune - ALPS, Síndrome Canale-Smith, representa um grupo de EII com um defeito no desenvolvimento e apoptose de linfócitos T que afeta secundariamente linfócito B e causa autoimunidade mediada por anticorpos.

Há também síndromes sobrepostas entre ICV e ALPS com células TCD3+ $\alpha\beta$ +CD4-D8- duplo negativas (DNT) elevadas, denominadas de ALPS-like, ICV-like e IPEX-like. Deficiência de interação CD40/CD40L, causa alterações humorais e autoimunidade, e o fenótipo é de imunodeficiência combinada (CID). Um novo quadro descrito de EII é a deficiência de LRBA.

2. Citopenia por defeitos regulatórios dos linfócitos T. (Quadro I)⁵

Defeitos intrínsecos nas células T efetoras podem determinar autoimunidade celular com produção de auto-anticorpos reativos contra auto-antígenos. Defeitos na sinalização ou na recombinação ou edição do receptor de células T podem resultar em defeitos de tolerância periférica e central.

Autoimunidade pode causar: Neutropenia, anemia hemolítica, vasculites, doença Inflamatória intestinal, IgM baixa, IgA e IgE elevadas, ou púrpura de Henoch–Schonlein-like

Mutações com perda de função em WASP causam Síndrome de Wiskott–Aldrich WAS, com plaquetopenia; Mutações com ganho de função em WASP causam Neutropenia ligada ao X Assim, nas imunodeficiências combinadas (CIDs) e nas CIDs graves (SCID) os defeitos em RAG1, RAG2, adenosina desaminase, artemis e nucleosídeo de purina fosforilase e síndromes como WAS, síndrome de microdeleção 22q11, podem mostrar autoimunidade como resultado de células T autorreativas e células T reduzidas.

3. Citopenias no contexto de desregulação imune, linfoproliferação e inflamação nos EII; desregulação imunológica na forma de hemofagocitose ou linfoproliferação com ou sem sequestro esplênico. (Quadro I)

A visão atual dos EII inclui mais síndromes associadas a doenças imunológicas com desregulação e autoimunidade predominantes do que com risco patológico para infecções.

3.1. Linfohistiocitose Hemofagocítica Familiar (Síndromes FHL)

A Síndrome da linfohistiocitose hemofagocítica ou da hiperinflamação (HLH) caracteriza-se clinicamente por: Febre persistente, hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, citopenia, algumas vezes hemofagocitose, CD25 solúvel elevado, baixa ou ausente atividade NK. Sua incidência é de 1,2 casos/milhão/ano. A fisiopatologia da HLH

baseia-se na ativação excessiva de macrófagos (MΦ) e linfócitos TCD8+ com defeito na sua função de citotoxicidade. Há secreção de grandes quantidades de IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-12, IL-18 e IL-10, liberadas por MΦ e TCD8+. A mortalidade em crianças é elevada.

3.2. Síndromes FHL com hipopigmentação apresentam Neutropenia Congênita com manifestações extra – hematopoiéticas^{1,5}

Síndrome de Chédiak–Higashi, defeito no tráfego lisossomal com aumento das vesículas nos neutrófilos e linfócitos T citotóxicos que podem ser diagnosticados no esfregaço do sangue corado com HE. Os melanócitos alterados podem ser observados no exame microscópico do fio de cabelo. Pele clara com cabelos prateados, fotosensibilização, anormalidades neurológicas progressivas.

Sangramento, infecções piogênicas recorrentes devido à neutropenia e defeito da Citotoxicidade. Neutropenia causada por destruição intramedular de neutrófilos.

Tratamento requer transplante de células tronco hematopoiéticas (HSCT) alogênico.

4. Citopenias no EII por insuficiência da medula óssea (Quadro I)

5. Citopenia por efeito tóxico ou por mielossupressão infecciosa secundária ou concomitante ao EII.

Medula óssea com falência e mielodisplasia ou mielossupressão secundária. (Quadro I)⁵

IV - Malignidade como manifestação de EII (Quadro II)

À medida que mais EII são identificados, a suscetibilidade a neoplasias hematológicas é melhor apreciada e os mecanismos de predisposição são desvendados. Em alguns casos, as neoplasias malignas podem ser o primeiro sintoma

de uma IDP subjacente, enfatizando a necessidade de maior vigilância de todos aqueles que cuidam desses pacientes com a presença potencial de uma anormalidade imune subjacente, o que influencia o gerenciamento e o prognóstico^{7,8}.

A presença de malignidade é critério diagnóstico para alguns EII por existir um excesso de risco para todos os tipos de câncer. Esse risco aumentado é relacionado com ativação e proliferação mantidas durante infecções crônicas que causam instabilidade genética nos linfócitos;

defeitos genéticos por si só alteram o risco de transformação maligna através de um efeito oncogênico direto como nos distúrbios do reparo do DNA; alterações nas funções das células T, B e NK entre outros. Os pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (ICV) tem maior incidência de linfomas não-Hodgkin de células B, câncer de estômago e pele. Essa intersecção entre EII e câncer demonstra a necessidade da identificação precoce de biomarcadores nos pacientes com EII^{7,8}.

Quadro II. Erros Inatos da Imunidade associados a doenças hematológicas malignas

Categoria	Imunodeficiência Primária Deficiência de:	Doença hematológica maligna associada	Defeito genético
Imunodeficiências afetando a imunidade celular e humoral	Imunidade γ c	Doença linfoproliferativa Linfoma	IL2RG
	Deficiência de Coronin-1A	Doença linfoproliferativa Linfoma	CORO1A
	Deficiência RAG1	Linfoma	RAG1
	Deficiência DCLRE1C (Artemis)	Doença linfoproliferativa Linfoma, Leucemia	DCLRE1C
	XLF	Linfoma	NHEJ1
	DNA Ligase IV	Doença linfoproliferativa, Linfoma, leucemia	LIG4
	Adenosine deaminase	Linfoma	ADA
	Purina nucleosideo fosforilase	Linfoma	PNP
	ZAP70	Linfoma	ZAP70
	ITK	Linfoma	ITK
	DOCK8	Linfoma, leucemia	DOCK8
	Rhoh	Linfoma	RHOH
	MST1	Doença linfoproliferativa, Linfoma	STK4
	CD27	Doença linfoproliferativa, Linfoma	CD27

continua...

...continuação

Categoria	Imunodeficiência Primária Deficiência de:	Doença hematológica maligna associada	Defeito genético
Imunodeficiências combinadas associadas com aspectos de Síndromes	Wiskott Aldrich	Linfoma, leucemia	WAS
	Ataxia telangiectasia	Linfoma, leucemia, malignidade mielóide	ATM
	Síndrome de quebra Nijmegen	Linfoma, leucemia	NBS1
	Síndrome de Bloom	Linfoma, leucemia	BLM
	Imunodef. com instabilidade centromérica e anomalias facial	Linfoma	ZBTB24
	Deficiência PMS2	Linfoma, leucemia	PMS2
	Deficiência MCM4	Linfoma	MCM4
	Ligase I deficienc	Linfoma	Lig 1
	Síndrome DiGeorge	Linfoma	Grande deleção no 22
	Hipoplasia de cabelo cartilagem	Doença linfoproliferativa, Linfoma, leucemia	RMRP
	Displasia imune óssea de Schinke	Leucemia, linfoma	SMARCAL1
	Síndrome de Hiper IgE STAT3	Linfoma, leucemia	STAT3
	Disqueratose congênita	Síndrome mielodisplásica	Múltiplos genes
	Deficiência SAMD9	Síndrome mielodisplásica	SAMD OSAMD9L
Deficiência SAMD9L	Síndrome mielodisplásica	SAMD9L	
Deficiências predominantemente de Anticorpos	Deficiência BTK	Linfoma, leucemia	BTK
	Imunodeficiência Comum Variável	Linfoma, leucemia	
	PIK3CD GOF	Doença linfoproliferativa, Linfoma	PIK3CD GOF
	PRKCD DELTA LOF	Doença linfoproliferativa	PIK3R1
	MSH6	Linfoma, leucemia	MSH6
	Deficiência seletiva de IgM	Linfoma	Desconhecido

continua...

... continuação

Categoria	Imunodeficiência Primária Deficiência de:	Doença hematológica maligna associada	Defeito genético
Doenças da Imunodesregulação	Deficiência de perforina (FHL2)	Linfoma	PRF1
	Deficiência de sintaxina 11 (FHL4)	Leucemia	STX11
	Deficiência de STXBP2?Munc18-2 (FHL5)	linfoma	STXBP2
	Deficiência de FAAP24	Linfoma	FAAP24
	Síndrome de Chediak-Higashi	Doença Linfoproliferativa, linfoma	LYST
	Griselli syndrome, type 2	Síndrome mielodisplásica	RAB27A
	Síndrome de Hermansky_ Pudlak tipo 2	Linfoma	AP3B1
	IPEX	Linfoma	FOXP3
	LRBA	Doença Linfoproliferativa, Linfoma	LRBA
	STAT3 GOF	Doença Linfoproliferativa, Linfoma	STAT3
	Poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica, Síndrome linfoproliferativa autoíme	Leucemia	AIRE
	Síndrome linfoproliferativa autoíme	Linfoma	TNFRSF6
	Deficiências de IL-10Ra	Linfoma	IL10RA
	Deficiência de IL-10Rb	Linfoma	IL10RB
	Deficiência de SH2D1A (XLP1)	Doença Linfoproliferativa, Linfoma, Leucemia	SH2D1A
	Deficiência de CTPS1	Linfoma	CTPS1
	Deficiência de RASGRP1	Linfoma	RASGRP1
	Deficiência de CD70	Linfoma	CD70
Deficiência de MAGT1 (XMEN)	Doença Linfoproliferativa, Linfoma,	MAGT1	

continua...

... continuação

Categoria	Imunodeficiência Primária Deficiência de:	Doença hematológica maligna associada	Defeito genético
Defeitos congênitos do número ou funções dos fagócitos	Neutropenia congênita grave	Síndrome mielodisplásica, Leucemia	HAX1
	Neutropenia ligada ao X	Síndrome mielodisplásica, Leucemia	WAS
	Doença de depósito do glicogênio 1b	Leucemia	G6PT1
	Síndrome de Clericuzio	Síndrome mielodisplásica, Leucemia	USB1
	Deficiência de SMARCD2	Mielodisplasia	SMARCD2
	Defeito de adesão dos leucócitos	Linfoma, leucemia	ITGB2
	Síndrome de Shwachman- Diamond	Síndrome mielodisplásica, Leucemia Linfoma	SBDS
	Doença granulomatosa crônica	Leucemia	CYBB
	GATA2	Síndrome mielodisplásica, Leucemia	GATA2
Defeitos intrínsecos da imunidade inata	Síndrome WHIM verruga, hipogama, infecções, mielocatese	Linfoma	CXCR4
Doenças autoinflamatórias	Febre do Mediterrâneo familiar	Mieloma múltiplo, linfoma, leucemia	MEFV

REFERÊNCIAS

01. Picard HC, Gaspar B, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1): 96–128.
02. Lanini LL, Prader S, Siler U, Reichenbach J. Modern management of phagocyte defects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(2):124-134.
03. Dinauer MC. Primary immune deficiencies with defects in neutrophil function. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2;(1):43-50.
04. Bode SFN, Ammann S, Al-Herz W, Bataneant M, Dvorak CC, Gehring S, et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: Implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica*. 2015; 100(7): 978–988.
05. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 2014; 9;124(15):2337-44.
06. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med*. 2018; 10; 9:171-184.
07. Duan L, Grunebaum E. Hematological malignancies associated with primary immunodeficiency disorders. *Clin Immunol*. 2018; 194:46-
08. Derpoorter C, Bordon V, Laureys G, Haerynck F, Lammens T. Genes at the Crossroad of Primary Immunodeficiencies and Cancer. *Front. Immunol*. 2018; 9:2544.doi: 10.3389/fimmu.2018.02544
09. Navabi B, Upton JEM. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;24; 12: 27.
10. Williams KW, Milner JD, Freeman AF. Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation.: *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35(3): 523–544.



Diretoria

Triênio 2019/2021

PRESIDENTE:

Luciana Rodrigues Silva (BA)

1º VICE-PRESIDENTE:

Clóvis Francisco Constantino (SP)

2º VICE-PRESIDENTE:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

SECRETÁRIO GERAL:

Sidnei Ferreira (RJ)

1º SECRETÁRIO:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

2º SECRETÁRIO:

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

3º SECRETÁRIO:

Virginia Resende Silva Weffort (MG)

DIRETORIA FINANCEIRA:

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

2ª DIRETORIA FINANCEIRA:

Cláudio Hoineff (RJ)

3ª DIRETORIA FINANCEIRA:

Hans Walter Ferreira Greve (BA)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL

Fernando Antônio Castro Barreiro (BA)

COORDENADORES REGIONAIS

NORTE:

Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

NORDESTE:

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

SUDESTE:

Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)

Isabel Rey Madeira (RJ)

SUL:

Darci Vieira Silva Bonetto (PR)

Helena Maria Correa de Souza Vieira (SC)

CENTRO-OESTE:

Regina Maria Santos Marques (GO)

Natasha Silhessarenko Fraife Barreto (MT)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

TITULARES:

Gilberto Pascolat (PR)

Anibal Augusto Gaudêncio de Melo (PE)

Maria Sidneuma de Melo Ventura (CE)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Valmir Ramos da Silva (ES)

SUPLENTE:

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

Tânia Denise Resener (RS)

João Coriolano Rego Barros (SP)

Marisa Lopes Miranda (SP)

Joaquim João Caetano Menezes (SP)

CONSELHO FISCAL

TITULARES:

Núbia Mendonça (SE)

Nelson Grisard (SC)

Antônio Márcio Junqueira Lisboa (DF)

SUPLENTE:

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

João de Melo Régis Filho (PE)

Darci Vieira da Silva Bonetto (PR)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS

PÚBLICAS:

COORDENAÇÃO:

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

MEMBROS:

Clóvis Francisco Constantino (SP)

Maria Albertina Santiago Rego (MG)

Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)

Sérgio Tadeu Martins Marba (SP)

Alda Elizabeth Boehler Iglesias Azevedo (MT)

Evelyn Eisenstein (RJ)

Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)

João Coriolano Rego Barros (SP)

Alexandre Lopes Miralha (AM)

Virginia Weffort (MG)

Themis Reverbel da Silveira (RS)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES

DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO

PROFISSIONAL

Maria Marluce dos Santos Vilela (SP)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

COORDENAÇÃO DE CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL

José Hugo de Lins Pessoa (SP)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO

Mauro Batista de Moraes (SP)

Kerstin Taniguchi Abagge (PR)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP

(COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE

ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)

COORDENAÇÃO:

Hélio Villça Simões (RJ)

MEMBROS:

Ricardo do Rego Barros (RJ)

Clóvis Francisco Constantino (SP)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)

Flavia Nardes dos Santos (RJ)

Cristina Ortiz Sobrinho Valetre (RJ)

Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)

Sidnei Ferreira (RJ)

Silvio Rocha Carvalho (RJ)

COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA

OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM

PEDIATRIA AVALIAÇÃO SERIADA

COORDENAÇÃO:

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)

MEMBROS:

Henrique Mochida Takase (SP)

João Carlos Batista Santana (RS)

Luciana Cordeiro Souza (PE)

Luciano Amedée Péret Filho (MG)

Mara Morelo Rocha Felix (RJ)

Marilucia Rocha de Almeida Picanço (DF)

Vera Hermina Kalika Koch (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Sergio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA

Ricardo do Rego Barros (RJ)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL

COORDENAÇÃO:

Fábio Augusto de Castro Guerra (MG)

MEMBROS:

Gilberto Pascolat (PR)

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

Cláudio Orestes Brito Filho (PB)

João Cândido de Souza Borges (CE)

Anesnia Coelho de Andrade (PI)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)

Jocleide Sales Campos (CE)

Maria Nazareth Ramos Silva (RJ)

Gloria Tereza Lima Barreto Lopes (SE)

Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

DIRETORIA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS E

COORDENAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS

Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA-ADJUNTA DOS DEPARTAMENTOS

CIENTÍFICOS

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

COORDENAÇÃO:

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

MEMBROS:

Ricardo Queiroz Gurgel (SE)

Paulo César Guimarães (RJ)

Cláudia Rodrigues Leone (SP)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO

NEONATAL

Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)

Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO PALS – REANIMAÇÃO PEDIÁTRICA

Alexandre Rodrigues Ferreira (MG)

Kátia Laureano dos Santos (PB)

COORDENAÇÃO BLS – SUPORTE BÁSICO DE VIDA

Valéria Maria Bezerra Silva (PE)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO

EM NEUROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)

Virginia Weffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS

Nilza Maria Medeiros Perin (SC)

Normeide Pedreira dos Santos (BA)

Marcia de Freitas (SP)

PORTAL SBP

Luciana Rodrigues Silva (BA)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA

À DISTÂNCIA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Natasha Silhessarenko Fraife Barreto (MT)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Dirceu Solé (SP)

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

Joel Alves Lamounier (MG)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES

Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DA REVISTA SBP CIÊNCIA

Joel Alves Lamounier (MG)

Altacilio Aparecido Nunes (SP)

Paulo Cesar Pinho Ribeiro (MG)

Flávio Diniz Capanema (MG)

EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)

COORDENAÇÃO:

Renato Prociány (RS)

MEMBROS:

Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)

Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)

João Guilherme Bezerra Alves (PE)

Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)

Magda Lahorgue Nunes (RS)

Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)

Dirceu Solé (SP)

Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

EDITORES REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

EDITORES CIENTÍFICOS:

Clémax Couto Sant'Anna (RJ)

Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

EDITORA ADJUNTA:

Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:

Sidnei Ferreira (RJ)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Sandra Mara Moreira Amaral (RJ)

Maria de Fátima Bazhuni Pombo March (RJ)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Rafaela Baroni Aurilio (RJ)

Leonardo Rodrigues Campos (RJ)

Álvaro Jorge Madeira Leite (CE)

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Marcia C. Bellotti de Oliveira (RJ)

CONSULTORIA EDITORIAL:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Fábio Ancona Lopez (SP)

Dirceu Solé (SP)

Joel Alves Lamounier (MG)

EDITORES ASSOCIADOS:

Daniilo Blank (RS)

Paulo Roberto Antonacci Carvalho (RJ)

Renata Dejkar Waksman (SP)

COORDENAÇÃO DO PRONAP

Fernanda Luísa Ceragioli Oliveira (SP)

Tullio Konstantyner (SP)

Cláudia Bezerra de Almeida (SP)

COORDENAÇÃO DO TRATADO DE PEDIATRIA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Fábio Ancona Lopez (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA

Joel Alves Lamounier (MG)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA

Cláudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

COORDENAÇÃO:

Rosana Fiorini Puccini (SP)

MEMBROS:

Rosana Alves (ES)

Suzy Santana Cavalcante (BA)

Angélica Maria Bicudo-Zeferino (SP)

Silvia Wanick Sarinho (PE)

COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS

EM PEDIATRIA

COORDENAÇÃO:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

MEMBROS:

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Fátima Maria Lindoso da Silva Lima (GO)

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

Victor Horácio da Costa Junior (PR)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Tânia Denise Resener (RJ)

Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)

Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)

Jefferson Pedro Piva (RS)

Sérgio Luis Amantéa (RS)

Susana Maciel Guillaume (RJ)

Aurimery Gomes Chermont (PA)

Luciano Amedée Péret Filho (MG)

COORDENAÇÃO DE DOCTRINA PEDIÁTRICA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Hélio Maranhão (RN)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES

Adelma Figueiredo (RR)

André Luis Santos Carmo (PR)

Maryneia Silva do Vale (MA)

Fernanda Wagner Freddo dos Santos (PR)

GRUPOS DE TRABALHO

DROGAS E VIOLÊNCIA NA ADOLESCÊNCIA

COORDENAÇÃO:

João Paulo Becker Lotufo (SP)

MEMBROS:

Evelyn Eisenstein (RJ)

Alberto Araújo (RJ)

Sidnei Ferreira (RJ)

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

Nivaldo Sereno de Noronha Júnior (RN)

Suzana Maria Ramos Costa (PE)

Iolanda Novadski (PR)

Beatriz Bagatin Bermudez (PR)

Darci Vieira Silva Bonetto (PR)

Carlos Eduardo Reis da Silva (MG)

Paulo César Pinho Ribeiro (MG)

Milane Cristina De Araújo Miranda (MA)

Ana Maria Guimarães Alves (GO)

Camila dos Santos Salomão (AP)

DOENÇAS RARAS

COORDENAÇÃO:

Salmó Raskin (PR)

MEMBROS:

Magda Maria Sales Carneiro Sampaio (SP)