

Erros inatos da imunidade: Ligação entre genética e manifestações clínicas

Rev Port Imunoalergologia 2025; 33 (1): 7-8

José Torres da Costa¹ 

¹ Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde São João; Professor auxiliar convidado Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e na Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto; Imunoalergologia e Medicina do Trabalho

Os erros inatos da imunidade (EII), previamente designados por imunodeficiências primárias (IDP), compreendem um grupo heterogêneo de mais de 400 doenças genéticas que afetam, entre outros, o sistema imunológico, hematopoiético, endócrino entre outros (1). Os EII podem apresentar-se com uma ampla gama de manifestações clínicas que vão desde infeções recorrentes, doenças autoimunes, inflamação crónica e predisposição para doenças neoplásicas (2). Além destas manifestações, diversos estudos demonstram que os EII têm interações complexas com o sistema endócrino, podendo manifestar-se como doenças endocrinológicas com repercussões no metabolismo, crescimento e homeostasia do organismo(1).

O sistema imunológico e o endócrino têm vários pontos comuns que resultam secundários a múltiplas interdependências mediadas por citocinas, hormonas, e recetores celulares que em conjunto regulam a resposta imune e o controlo de produção de hormonas (1).

Em doentes com EII, as disfunções endócrinas podem ocorrer por via de dois mecanismos. Por um lado, podem surgir em resultado de fenómenos de autoimunidade, em que uma resposta imune desregulada leva à destruição do

órgão e subsequente doença por insuficiência na produção hormonal, ex: diabetes mellitus, doença de Addison ou hipotireoidismo, entre outras. O segundo mecanismo resulta e é inerente de alterações genéticas específicas, como a mutação no gene FOXP3 na síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX), uma mutação cujas repercussões de fazem sentir simultaneamente na função imune e endócrina (1, 3). Independentemente das alterações e dos mecanismos pelos quais operam, as principais disfunções endócrinas daí resultantes traduzem-se habitualmente por atraso de crescimento, inflamação crónica, baixo peso e resistência à hormona do crescimento. Dois bons exemplos destas são o síndrome IPEX e a síndrome de distrofia ectodérmica-candidíase-poliendocrinopatia autoimune (APECED) (1). Um outro exemplo de uma alteração genética com, neste caso, bem mais graves manifestações, é a alteração que pode ocorrer no fator de transcrição IKAROS, codificado pelo gene IKZF1, e que tem um papel charneira no desenvolvimento das células B, T e mieloides. Mutações nesse gene podem levar a imunodeficiências primárias com manifestações autoimunes severas, predispondo estes doentes para doenças linfoproliferativas (2). Os me-

<http://doi.org/10.32932/rpia.2025.03.152>

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

canismos patogênicos desta mutação incluem haploinsuficiência (onde apenas uma cópia funcional do gene não é suficiente para manter sua atividade normal) e efeito dominante negativo (onde a proteína mutada interfere no funcionamento da proteína normal) (2). Essas alterações podem resultar em imunodeficiência combinada grave, hipogamaglobulinemia e um alto risco de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e doença inflamatória intestinal (2).

Tendo os EII uma etiologia genética, eles são historicamente um conjunto de doenças consideradas dos primeiros anos de vida. Porém, este entendimento está longe da realidade e com o avanço das técnicas de sequenciamento genético sabemos hoje que muitos casos de EII com alterações genéticas conhecidas podem manifestar apenas já na idade adulta (3,4). Estes EII, cuja doença e manifestações clínicas apenas surge na idade adulta, podem incluir deficiências combinadas da imunidade celular e humoral, doenças de desregulação imunológica, deficiências do sistema complemento (AEH) e doenças autoinflamatórias, situações em que os portadores das alterações genéticas podem manter-se assintomáticos até momentos mais avançados da sua vida, altura em que as primeiras manifestações podem surgir (4).

Os mecanismos que explicam o início tardio incluem mutações hipomórficas que se manifestam por uma re-

dução parcial da função imunológica, o que permite uma resposta imune funcional até que os eventos acumulados desencadeiem os sintomas (4); mosaicismos somáticos, onde a mutação ocorre após a concepção e afeta apenas uma parte das células do organismo, levando a manifestações tardias (5); fatores epigenéticos e ambientais, como infeções virais crônicas e exposição a toxinas, são eventos que podem desregular a resposta imune ao longo da vida (4).

ORCID

José Torres da Costa  0000-0003-3947-8688

REFERÊNCIAS

1. Endocrinopatias em erros inatos da imunidade. *Frontiers in Immunology*, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.786241.
2. IKAROS-Associated Diseases in 2020: Genotypes, phenotypes, and outcomes in primary immune deficiency. *Journal of Clinical Immunology* 2021. DOI: 10.1007/s10875-020-00936-x.
3. Erros inatos da imunidade e diagnóstico clínico. *Jornal de Pediatria* 2021, vol. 97 (sup 1) 1, S75-S83.
4. Monogenic adult-onset inborn errors of immunity. *Frontiers in Immunology* 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.753978.