



## Mutação do PIK3DC na Síndrome do Fosfoinosítídeo 3 Quinase Delta Ativado: estudo de caso

PIK3DC mutation in Activated Phosphoinositide 3 Kinase Delta Syndrome: case study

Mutación PIK3DC en el Síndrome de Delta de Quinasa Fosfoinositida 3 Activada: estudio de caso

Letícia Lopes Cordeiro Soares<sup>1</sup>, Ricardo Torres Negraes<sup>2,4</sup>, Anitha de Cássia Ribeiro da Silva<sup>4</sup>,  
Jéssica Luna Junqueira Vasconcelos<sup>2,3</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever o processo de evolução clínica, diagnóstico e tratamento proposto ao paciente. **Detalhamento do caso:** Paciente masculino, 4 anos, apresenta histórico de início de quadro de broncoespasmos ao 1 ano de idade, cursou com quadros diarreicos e aos 2 anos de idade apresentou quadros de adenopatia. Amigdalite também foi uma das patologias apresentada, dentre outros sintomas. O diagnóstico foi estabelecido após análise de teste genético que indicou imunodeficiência humana de herança autossômica dominante e variante patogênica heterozigótica no gene PIK3CD. Essas enzimas atuam no controle da inibição do apoptose celular, regulação do ciclo celular e controle do crescimento de célula, sua alteração culmina em alteração da imunidade. O diagnóstico foi estabelecido de maneira coerente aos achados da literatura, por fim o tratamento do paciente foi conforme o preconizado. **Considerações finais:** Todo o processo de cuidado ofertado ao paciente apresentado seguiu o padrão preconizado, tal fato suscita preparo da equipe responsável, assim como, possibilidade de qualidade de vida, visto que, o estabelecimento adequado do diagnóstico e tratamento pode atenuar o sofrimento.

**Palavras-chave:** Síndrome do Fosfoinosítídeo 3 quinase, Doença autossômica, Imunidade.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the process of clinical evolution, diagnosis and treatment proposed to the patient. **Case detail:** Male patient, 4 years old, with a history of onset of bronchospasm at 1 year of age, with diarrhea and adenopathy at 2 years of age. Tonsillitis was also one of the pathologies presented, among other symptoms. The diagnosis was established after analysis of a genetic test that indicated human immunodeficiency of autosomal dominant inheritance and a heterozygous pathogenic variant in the PIK3CD gene. These enzymes act in controlling the inhibition of cell apoptosis, cell cycle regulation and cell growth control, their alteration culminates in changes in immunity. The diagnosis was established in a manner consistent with the findings in the literature, finally the patient's treatment was as recommended. **Final considerations:** The entire care process offered to the presented patient followed the recommended pattern, this fact raises the preparation of the responsible team, as well as the possibility of quality of life, since the adequate establishment of the diagnosis and treatment can alleviate the suffering.

**Keywords:** Phosphoinositide 3 kinase syndrome, Autosomal disease, Immunity.

<sup>1</sup> Hospital de Base Ary Pinheiro, Porto Velho – RO.

<sup>2</sup> Hospital Infantil Cosme e Damião, Porto Velho – RO.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho – RO.

<sup>4</sup> Centro Universitário São Lucas - Afya Educacional, Porto Velho – RO.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir el proceso de evolución clínica, diagnóstico y tratamiento propuesto al paciente. **Detalle del caso:** Paciente masculino de 4 años de edad, con antecedente de inicio de broncoespasmo al año de edad, con diarrea y adenopatías a los 2 años de edad. La amigdalitis también fue una de las patologías que presentó, entre otros síntomas. El diagnóstico se estableció tras el análisis de una prueba genética que indicó inmunodeficiencia humana de herencia autosómica dominante y variante patogénica heterocigota en el gen PIK3CD. Estas enzimas actúan en el control de la inhibición de la apoptosis celular, la regulación del ciclo celular y el control del crecimiento celular, su alteración culmina en cambios en la inmunidad. El diagnóstico se estableció de manera consistente con los hallazgos en la literatura, finalmente el tratamiento del paciente fue el recomendado. **Consideraciones finales:** Todo el proceso de atención brindado al paciente presentado siguió la pauta recomendada, este hecho plantea la preparación del equipo responsable, así como la posibilidad de calidad de vida, ya que el adecuado establecimiento del diagnóstico y tratamiento puede aliviar el padecimiento.

**Palabras clave:** Síndrome de fosfoinosítido 3 quinasa, Enfermedad autosómica, Inmunidad.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de fosfoinosítido 3-quinase  $\Delta$  ativado APDS) é um Erro Inato da Imunidade (EII) e se apresenta como uma doença autossômica dominante. O primeiro caso foi descrito em meados de 2013, nesse mesmo período houve sequenciamento genético de pacientes com patologias de etiologia desconhecida e que foi observado raras mutações heterozigóticas de ganho de função germinativa (MICHALOVICH D e NEJENTESEV S, 2018; BRODSKY NN, et al., 2021).

A síndrome de fosfoinosítido 3-quinase  $\Delta$  ativado e caracteriza pela codificação de uma subunidade catalizadora denominada p110d do fosfoinosítido 3-quinase d (PI3Kd) e mutações em PIK3CD (APDS1) ou PIK3R1 (APDS2), sendo encontrada em linfócitos B e T principalmente (DEAU MC, et al., 2014; SINGH A, et al., 2020).

Os mamíferos são espécies onde essas enzimas são encontradas e podem ser classificadas em I, II, III, no entanto, a classe I ainda pode ser subdividida em A e B (ORCY RB, et al., 2008). Com base no mesmo autor a classe A são ativadas através de receptores tirosina cinases, uma vez que possuem a subunidade p85, já a classe B são ativadas por receptores acoplados em proteínas G. A função da classe IA PI3Ks é a de conversão do fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato em fosfatidilinositol 3,4,5-tri-esfosfato (PIP3), um mensageiro secundário de fosfolípido que interage com enzimas intracelulares contendo domínios de homologia de plestrina. Quando se avalia a sinalização de PI3K observa-se um papel importante em vários estágios do desenvolvimento, diferenciação e função das células B e T, e sua ativação ocorre a jusante do receptor de antígeno e moléculas coestimulatórias (COULTER TI, et al., 2017).

As enzimas fosfatidilinositol 3- cinases são cinases de ação intracelular que tem a função de fosforilar o grupo 3' – hidroxila de fosfatidilinositol e fosfoinosítidos (ORCY RB, et al., 2008). A via da PI3K promove a codificação da p110d que é expresso principalmente em células hematopoiéticas formando um heterodímero somado a subunidade reguladora p85a, essa ligação de moléculas que incluem os linfócitos CD8 e os receptores das células T potencializam o recrutamento e ativação da p110d culminando em ativação de moléculas efetoras (EDWARDS ESJ, et al., 2019).

Essas vias são importantes para as atividades como a inibição do apoptose celular, regulação do ciclo celular e controle do crescimento de células, os movimentos complexos da PI3K no citoplasma para a membrana plasmática podem ser ativados pela ligação de vírus e estimulam fatores de crescimento ou citocinas a receptores na membrana plasmática (COHEN JI, 2018).

Além disso, a sinalização PI3K tem um papel importante no processo de maturação dos anticorpos, pois está envolvida na regulação da recombinação de troca de classe de imunoglobulinas e diferenciação de células plasmáticas. Até o momento, quatro heterozigotos de mutações GOF PIK3CDn (E1021K, N334K, E525K e C416R) foram descritas, sendo o E1021K o mais comum (LUCAS CL, et al., 2016).

Quando ocorre a mutação na PIKCD culmina no aumento da função para a subunidade p110, além da cursar com hiperatividade da via de sinalização da PI3K, assim existe a formação de uma deficiência primária de anticorpos que interferem na resposta imune do indivíduo que herdou geneticamente a alteração (DEAU MC, 2014). Até meados de 2018 tinha descrito em escala mundial cerca de 200 pacientes com diagnóstico de APDS portadores de mutações ativadoras no PIK3DC, no entanto a verdadeira prevalência ainda não é conhecida (MICHALOVICH D e NEJENTESEV S, 2018).

O quadro clínico caracteriza-se por Erro inato da imunidade que leva a ocorrência de infecções recorrentes do trato respiratório, bronquiectasias, infecções por herpes vírus, linfoproliferação não neoplásica, bem como apresentarem alta incidência de linfoma e manifestações autoimunes, como as citopenias. A literatura apresenta descrições de infecções graves persistente e até recorrente causadas pelos vírus da família herpes, sendo descrito viremia crônica pelo vírus Epstein-Barr e Citomegalovírus, ademais podemos ressaltar a linfoproliferação benigna (HORVATICH LB, et al., 2019; NADEMI Z, et al., 2016).

Segundo Horvatic LB, et al. (2019), as análises de imunofenotipagem de linfócitos obteve como achados diminuição dos números de TCD4, elevação de TCD8 e expansão de células B transitórias, essa contagem de células B sugeriu que os níveis em pacientes caem mais rapidamente ao longo do tempo do que no controle pareado pela idade e os níveis de imunoglobulinas podem estar reduzidos em até 50% dos casos, principalmente IgG e IgA.

Quanto ao início dos sintomas, a maioria das manifestações ocorre até os 15 anos de idade, no entanto, o início da sintomatologia em adultos e cursos assintomáticos já foram descritos pela literatura. A idade média do diagnóstico é aos 12 anos de idade, ocorrendo um atraso de até 7 anos para conclusão do diagnóstico e a história familiar pode ser positiva em 38% dos casos (JAMEE M, et al., 2020).

As infecções começam com menos de 1 ano de idade e as neoplasias e doenças autoimunes se manifestam por volta de 5 anos de idade. Entre as principais causas de morte nestes pacientes encontram-se neoplasias, doenças cardiológicas, doenças do trato gastrointestinal, sepse e hemorragias (LUCAS CL, et al., 2014). O diagnóstico em alguns casos pode ser feito em um momento tardio o que pode ser reflexo do pouco conhecimento técnicos dos médicos envolvidos nos atendimentos, assim, alguns pacientes podem ter infecções recorrentes evoluindo em alguns casos ao óbito por infecções secundárias e outras comorbidades (ROXO JUNIOR P, 2009).

O processo de diagnóstico deve ser iniciado por meio da suspeita clínica de imunodeficiência primária, e devido à baixa disponibilidade de exames complexos em algumas localidades é importante a solicitação de exames mais simples como hemograma e dosagem de imunoglobulinas que costumam estar alteradas nesses casos, já o diagnóstico da mutação do PI3K é necessário testes genéticos além dos já citados (ROXO JUNIOR P, 2009).

O tratamento proposto para as APDS vai desde a profilaxia com antibióticos até terapia de reposição de imunoglobulina, no entanto o transplante de células tronco hematopoiética apresentou significativas taxas de sucesso e é relevante a indicação em pacientes jovens, além disso, os imunossupressores como o rituximab e rapamicina também são terapias propostas atualmente (MICHALOVICH D e NEJENTESEV S, 2018).

Diante do exposto, observa-se que a síndrome do fosfoinositídeo 3 quinase delta ativado - mutação gene PIK3DC é uma doença rara e de descrição científica recente o que implica em significativas alterações no processo de saúde e doença dos pacientes acometidos. Dessa forma, o presente relato de caso, visa discriminar tal patologia observada em um paciente pediátrico da Amazônia ocidental. Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com número do parecer 5.702.084 e número do CAAE 60560422.4.0000.5297.

## DETALHAMENTO DO CASO

Paciente 4 anos, masculino, pardo, natural, residente e procedente de Porto Velho, RO e nascido dia 21/12/2016, de parto cesárea, 41 semanas 5 dias, apgar 4/6, peso 4.210g. Apresentou cianose ao nascer,

sendo necessário reanimação neonatal e intubação orotraqueal por 4 dias. No período neonatal, necessitou de internação por 22 dias, sendo 14 em unidade de terapia intensiva, com hipótese diagnóstica de sepse neonatal precoce presumível. Iniciou no primeiro ano de vida episódios de broncoespasmo com necessidade de internações, sendo estabelecido o diagnóstico de lactente sibilante.

Em alguns destes episódios de sintomas respiratórios, teve diagnóstico de pneumonia bacteriana. Aos dois anos de idade, devido recorrência dos quadros foi prescrito um antileucotrieno por 4 meses, agonista beta-2 adrenérgico, além de corticoide spray nasal e colírio antialérgico por 3 meses, com melhora parcial dos sintomas clínicos.

Evoluiu com quadros repetidos de diarreia com sangue (disenteria), sendo necessárias várias internações para tratamento endovenoso com antibiótico. Diante desse quadro, foi levantada a hipótese de intolerância a lactose e indicado o uso de enzima de lactase. No entanto, no ano de 2018, apresentou novo quadro de diarreia sanguinolenta, o que levou a nova hipótese de Doença Celíaca. Desse modo, foi solicitado colonoscopia com biópsia de intestino delgado, com consequente descarte da hipótese devido negatividade dos exames e não fechamento de critérios diagnósticos para tal patologia.

No seu segundo ano de vida, apresentou esplenomegalia e um exame de ultrassom de abdome evidenciou linfonodomegalia circunscrito ao baço, porém este achado foi excluído após tomografia computadorizada de abdome. Após estabilização do quadro obteve alta médica, para acompanhamento ambulatorial e seguimento de investigação.

Neste período, evoluiu com adenomegalia generalizada, associado a esplenomegalia com progressão rápida, além de citopenias, também indicada internação, sem diagnóstico conclusivo. Aos 3 anos de idade teve quadro de amigdalite compatível com mononucleose, quando houve piora do estado geral e progressão da esplenomegalia. Realizou tomografia de abdome e tórax, biópsia de linfonodo e medula, sem diagnóstico conclusivo. Foram descartadas neoplasias e histiocitose.

Em junho de 2020, aos 4 anos de idade, apresentou novo quadro de diarreia e perda de peso, além de esplenomegalia. Foi internado e solicitado exames descritos na **Tabela 1**. Após as avaliações no Hospital Infantil Cosmo e Damião foi encaminhado ao Hospital de Amor Amazônia para seguimento.

**Tabela 1** - Exames realizados entre os meses de agosto e setembro de 2020.

Data	Exame	Resultado
12/08/2020	Ultrassonografia de abdome total	Hepatoesplenomegalia e múltiplas lesões hipoecoicas no baço – indeterminadas
14/08/2020	Biópsia de medula óssea	Hiper celularidade relativa de linhagem eritroide
14/08/2020	Mielograma	Exuberante infiltrado eritroide, não sendo observado população suspeita de neoplasia
17/08/2020	Imuno-histoquímica	Hiperplasia linfóide reacional
23/09/2020	Tomografia Computadorizada de Pescoço	Linfonodomegalia nas cadeias cervicais II, III, IV e V e supraclaviculares medindo até 1,4 x 1,3 cm
23/09/2020	Tomografia Computadorizada de Abdome	Hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia retroperitoneais, lesões nodulares junto ao hilo esplênico
23/09/2020	Tomografia Computadorizada de Tórax	Linfonodomegalia nas cadeias paratraqueais superiores, subcarinal e hilar direita medindo até 1,6 x 1,3 cm

Fonte: Soares LLC, et al., 2023.

Além de tais exames, também foram solicitados hemogramas em diversos momentos que indicaram linfopenia, pancitopenia e anemia. A dosagem de imunoglobulinas com seus respectivos resultados, IgE (10,1 UI/mL), IgA (125 UI/mL), IgG (1839 UI/mL), albumina (3,1 g/dL) e gamaglobulina (1,71 g/dL).

**Tabela 2** - Valor de referência dos exames laboratoriais solicitados.

Exames laboratoriais	Valor de referência
IgA	27 a 195 mg/dL
IgE	0,4 a 351,6 UI/ml
IgG	504 a 1463 mg/dL
Albumina	2,9 a 4,7g/dL
Gamaglobulina	24 a 49 g/dL

**Fonte:** Soares LLC, et al., 2022.

Entre os anos de 2019 e 2020 o paciente foi internado diversas vezes, com quadro de emagrecimento, adenomegalia disseminada, febre, disenteria, broncoespasmo e pancitopenia, sendo descartadas doença celíaca, linfoma e outras doenças neoplásicas. Foi então levantada hipótese diagnóstica de imunodeficiência primária. Em dezembro de 2020, foi realizado o teste genético para imunodesregulação e autoimunidade sistêmica que indicou variante patogênica, em heterozigose, no gene PIK3CD, associado a imunodeficiência 14, [OMIM (Banco de Dados da relação de genes e Heranças Hereditárias) 15513], de herança autossômica dominante. Vale ressaltar que a imunofenotipagem de linfócitos evidenciou linfopenia de células B e T, além de redução de células Natural Killer (**Tabela 3**).

**Tabela 3** - Imunofenotipagem de linfócitos.

Exame	Resultado	Valor de referência
Células NK	64	135-601
Linfócitos T total	558	1515-3701
Linfócitos TCD4	418	780-2086
Linfócitos TCD8	136	453-1700
Relação CD4/CD8	3,08	0,98-3,24
Linfócitos B	65	631-1283

**Fonte:** Soares LLC, et al., 2023.

Devido à cidade não prover de recursos para iniciar o tratamento específico, o paciente realiza tratamento na cidade de São Paulo, atualmente, com uso mensal de Imunoglobulina Humana (IVIG) a cada 28 dias e aguarda o início da terapia com o inibidor seletivo de PIK3, conhecido como rapamicina.

## DISCUSSÃO

Conforme o exposto na descrição do caso, o presente paciente iniciou a sintomatologia no primeiro ano de vida, o que está de acordo com os achados na literatura, visto que, Lucas CL et al., (2014) discorre que as primeiras manifestações clínica inicia-se já no primeiro ano de vida. Somado a isso, podemos ressaltar os episódios de broncoespasmo que também está consoante com a literatura, uma vez que, no trabalho realizado por Condiliff AM e Chandra A (2018) aborda que as manifestações clínica respiratórias, bem como as infecções do trato respiratório são frequentes e em alguns casos podem ser a única manifestação presente, variando desde quadros leves até graves.

Em outro estudo realizado por Coulter TI, et al. (2017) informa que 51 dos 53 pacientes estudados, com o diagnóstico de APDS1, apresentaram infecções respiratórias recorrentes, sendo as mais frequentes a pneumonia com confirmação diagnóstica por radiografia de tórax, otite média, rinossinusite crônica e amigdalite. Já no estudo feito por Elkaim E, et al. (2016), 100% dos pacientes apresentaram infecção de via aérea, sendo a bronquite e a pneumonia as mais frequentes.

Conforme o mesmo autor, Elkaim E, et al. (2016), ao avaliar a linfoproliferação, dos 36 pacientes analisados, 32 apresentaram linfoproliferação benigna, entre elas a esplenomegalia com início na infância, quadro clínico compatível ao achado nesse relato de caso.

Outro quadro clínico apresentado pelo presente paciente em questão, foi a mononucleose, doença causada pelo Epstein-Barr vírus (EBV), vírus que pertence à família dos herpes vírus. Essa infecção em imunocomprometidos pode acometer múltiplos órgãos e culminar em doença grave (COHEN JI, 2018).

Ao avaliar o histórico familiar do paciente, observa-se o óbito de um irmão devido linfoma de Hodgkin, sabe-se que pacientes com erros inatos da imunidade apresentam suscetibilidade para diversas doenças dentre elas as malignidades, como o linfoma (LUCAS CL, et al., 2014).

A APDS é uma doença genética de caráter autossômico dominante e atualmente descreve-se um importante papel do mosaico paterno gonadal na herança dessa síndrome (SINGH A, et al., 2020), no entanto, nesse momento não há como afirmar a associação entre a patologia do irmão e a doença em questão e a herança paterna.

A análise dos exames laboratoriais, permite inferir sobre a diminuição das células de defesa, fato consoante aos achados do levantamento bibliográfico, assim, conforme Edwards ES et al. (2018), os pacientes analisados tiveram aumento na frequência de células TCD8 e diminuição de células TCD4 e razão de CD4/CD8 invertida. O presente trabalho divergiu de tal trabalho no que tange a quantidade de células TCD8 que está diminuída assim como as TCD4. Edwards ES, et al. (2018), explica que a diminuição da razão de CD4/CD8 no estudo pode ser devido a 60% dos participantes tenha 20 anos ou menos.

O processo para estabelecimento do diagnóstico levou a solicitação de teste genético para imunodesregulação e autoimunidade, sendo identificado heterozigose no gene PIK3CD. Em outro relato de caso, realizado por Craig M, et al. (2022), foi realizado por teste genético e indicou heterozigose para mutação no gene PIK3CD, no entanto, o paciente do caso apresentava como principal alteração nefromegalia, deficiência do hormônio do crescimento e bronquiectasias.

O tratamento da patologia abordada no presente relato de caso pode ser realizado com rapamicina, que mostrou benefícios quanto a diminuição da linfadenopatia, frequência e gravidade das infecções, além de diminuição da hepatoesplenomegalia. A rapamicina também apresentou melhores resultados que a Imunoglobulina Humana (WANG Y, et al., 2018; CHELLAPANDIAN D, 2020; MACCARI ME, 2018), medicação em uso até a coleta desse relato pelo paciente.

O fenótipo da APDS é altamente variável, podendo se apresentar desde formas assintomáticas à imunodeficiência grave causando morte precoce ou necessitando de transplante de células tronco ainda na infância. Por isso, é considerada uma deficiência imunológica combinada. A mesma se apresenta com infecções sinopulmonares recorrentes e infecções por herpesvírus (principalmente EBV e CMV), bronquiectasias, hiperplasia linfóide, autoimunidade e, com menos frequência, atraso do desenvolvimento neurológico e linfoma (RIVALTA B, et al., 2021).

A partir do estudo realizado em meados de 2013 foi possível observar que a alteração do APDS é uma causa significativa de erro inato da imunidade, assim, deve ser melhor considerada em pacientes com deficiência em paciente que apresentaram infecções graves pelos vírus herpes, os acometidos por linfomas, dentre outros (HORVATICH LB, et al., 2019). A abordagem terapêutica ideal para esses pacientes ainda não foi determinada, apesar disso, várias opções terapêuticas vêm sendo utilizada, como, profilaxia anti-infecção, reposição de imunoglobulina, imunossuppressores convencionais, inibidores de PI3K/mTOR e transplante de células-tronco hematopoéticas (NADEMI Z, et al., 2016). A gravidade das complicações e a taxa de mortalidade apoiam a consideração do transplante de células-tronco hematopoéticas em doentes jovens, bem como ensaios clínicos de inibidores seletivos de PI3KD para esta condição (NADEMI Z, et al., 2016).

Diante do exposto, podemos observar que o padrão clínico apresentado pelo paciente exposto foi consoante aos principais achados da literatura. Podemos ressaltar que este caso é importante devido a pouca quantidade de casos reportados mundialmente, a exemplo, dos 200 casos que a literatura trouxe como

descritos em todo o mundo. Ademais, podemos observar que a investigação e as propostas clínicas foram coerentes com os achados o que pode suscitar na interpretação de que a equipe que atendeu o paciente possui conhecimento técnico e boa aplicação clínica. Assim, a mudança de estado brasileiro para o tratamento foi apenas devido a necessidade de acesso as medicações necessárias, ja que, no Estado de origem não haveria como ofertar.

## REFERÊNCIAS

1. BRODSKY NN et al. Infections in activated PI3K delta syndrome (APDS). *Current Opinion In Immunology*, 2021; 72: 146-157.
2. CHELLAPANDIAN D et al. Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodysregulatory Diseases. *Immunology And Allergy Clinics Of North America*, 2020; 40(3): 511-526.
3. COULTER TI, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase d syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.*, 2017; 139(2): 597-606.
4. COHEN JI. Herpesviruses in the Activated Phosphatidylinositol-3-Kinase- $\delta$  Syndrome. *Frontiers In Immunology*, 2018; 9: 1-8.
5. CONDLIFFE AM e CHANDRA A. Respiratory Manifestations of the Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome. *Frontiers In Immunology*, 2018; 9: 1-8.
6. CRAIG M, et al. Activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome associated with nephromegaly, growth hormone deficiency, bronchiectasis: a case report. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2022; 18(1): 1-8.
7. DEAU MC, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *The Journal Of Clinical Investigation*, 2014; 129(9): 3923-3928.
8. ELKAIM E, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phospho-inositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.*, 2016; 138(1): 210.
9. EDWARDS ESJ, et al. Activating PIK3CD mutations impair human cytotoxic lymphocyte differentiation and function and EBV immunity. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 2019; 143(1): 276-291.
10. HORVATICH L, et al. 3-kinase-d phosphoinositide syndrome activated - PIK3CD mutation: case report. *Residência Pediátrica*, 2019; 10(2): 1-3.
11. JAMEE M, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K $\delta$  Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clinic Rev Allerg Immunol.*, 2020; 59: 323–333.
12. LUCAS CL, et al. PI3K $\delta$  and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol.*, 2016; 16(11): 702-14.
13. LUCAS CL, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 $\delta$  result in T cell senescence and human immunodeficiency *Nat Immunol.*, 2014; 15(1): 88-97.
14. LUCAS CL, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *Journal of Experimental Medicine*, 2014; 211(3): 13: 2537-2547.
15. MACCARI ME, et al. Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  syndrome: The European Society for immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  syndrome registry. *Front Immunol.*, 2018; 9(543): 1-8.
16. MICHALOVICH D e NEJENTSEV S. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: from genetics to therapy. *Frontiers In Immunology*, 2018; 9: 1-6.
17. NADEMI Z, et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017; 139(3): 1046-1049.
18. ORCY RB, et al. Signalization of Akt/PKB in the placenta, skeletal muscle and adipose tissue of preeclampsia patients. *Gynecol Obstet Invest*, 2008; 66: 231-236.
19. RIVALTA B, et al. Case Report: ebv chronic infection and lymphoproliferation in four apds patients. *Frontiers in Pediatrics*, 2021; 9: 1-12.
20. ROXO JÚNIOR P. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2009; 35(10): 1008-1017.
21. SINGH A, et al. An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). *Genes & Diseases*, 2020; 7(1): 67-74.
22. WANG Y, et al. Report of a Chinese Cohort with Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome. *Journal of Clinical Immunology*, 2018; 38(8): 854-863.