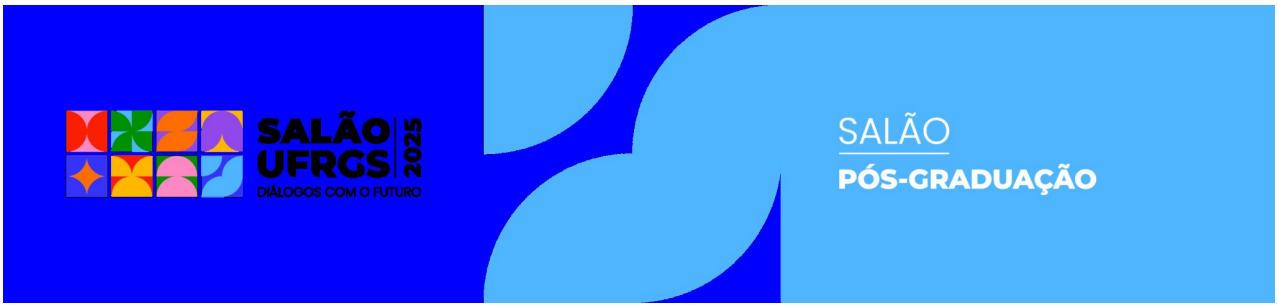


Evento	Salão UFRGS 2025: I SALÃO DA PÓS-GRADUAÇÃO
Ano	2025
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Diagnóstico genômico de pacientes com doença granulomatosa crônica de um hospital terciário no Rio Grande do Sul, Brasil
Autor	LEONARDO MARTINELLO DA ROSA
Orientador	FERNANDA SPERB LUDWIG

RESUMO: A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) é um erro inato da imunidade causado por defeitos genéticos no complexo NADPH oxidase em fagócitos, essencial na eliminação de patógenos. Pacientes com DGC sofrem de infecções recorrentes, autoimunidade, hiperinflamação e malignidades. O objetivo deste estudo foi o diagnóstico genético de pacientes com suspeita de DGC, através de informações clínicas e sequenciamento massivo paralelo. Seis pacientes (P1–P6) do sexo masculino do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), tiveram coletados seus dados clínicos, e sangue para extração de DNA. O sequenciamento massivo paralelo foi realizado com painel para os genes *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* e *NCF4*, e sequenciamento completo do genoma. A técnica de *gene-scan* foi usada para identificação da variante p.Tyr26HisfsTer (ΔGT) e distinção de pseudogenes (Ψ*NCF1*), que possuem a variante. As variantes foram analisadas e classificadas, seguindo critérios da ACMG e ClinGen. O impacto estrutural de variantes de troca sentido foi avaliado por modelagem do complexo NADPH nos softwares PyMOL e I-TASSER. Um alinhamento múltiplo da proteína gp91phox (*CYBB*) entre 10 diferentes espécies foi realizado no software MUSCLE. Entre as manifestações clínicas observadas, os órgãos mais afetados foram os pulmões, a pele e linfonodos, envolvendo infeções de repetição e pneumonias recorrentes, observadas em todos os pacientes. P1 e P3 tiveram infecção pela vacina BCG. A idade média ao diagnóstico clínico foi de 7,5 anos (3 meses-25 anos) e a média de idade ao diagnóstico genético foi de 15,8 anos (1-39 anos). Através da análise genética, foram identificadas quatro variantes no gene *CYBB* em quatro pacientes: (P1) p.Cys257Ser, inédita na literatura, e (P2) p.Cys257Arg, identificada em coortes da China e Japão, ambas classificadas como provavelmente patogênicas, afetando um resíduo altamente conservado, e com impacto predito na estrutura do complexo NADPH com valores de energia livre de Gibbs de 6,66 e 6,23 kcal/mol, respectivamente (ref: >1,6kcal/mol); (P3) p.Arg157Ter, que ocorre num *hotspot* mutacional, um sítio CpG de regulação transcricional, e é relatada em mais de 60 pacientes da América Latina, Ásia e Europa, e (P4) p.Trp483Ter, identificada em coortes da Índia e Dinamarca, ambas classificadas como patogênicas e com predição para decaimento de mRNA mediado por códon de parada prematuro. O gene *CYBB* representa cerca de 2/3 dos casos de DGC, e afeta majoritariamente homens. Dados da América Latina e Ásia apontam 11-58% de pacientes com DGC com reações vacinais à BCG, ressaltando importância da contraindicação da vacina para pacientes com DGC no Brasil. A técnica de *gene-scan* identificou a ΔGT em dois irmãos: P5 (homozigoto) e P6 (heterozigoto), sendo esta variante responsável por mais de 90% dos casos da forma autossômica recessiva da DGC. Como nenhuma outra variante fora encontrada em P6, se considerou possível que o paciente tenha um Ψ*NCF1* sem a ΔGT, que surgiu devido à recombinação desigual com *NCF1*, resultando na ausência de alelos funcionais no paciente. Este é o primeiro estudo a diagnosticar pacientes com DGC no sul do Brasil, condição rara e subdiagnosticada. O presente estudo reforça a importância de diagnósticos precoces para fim de odisseias diagnósticas, realização de tratamento adequado e do encaminhamento para transplante de medula óssea, prevenindo desfechos fatais, e para contraindicar a vacina BCG para pacientes com DGC.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Granulomatosa Crônica; diagnóstico genético; erros inatos da imunidade.