

DIAGNÓSTICO GENÔMICO DE PACIENTE COM IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE LIGADA AO X POR ANÁLISE DE SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA: UM RELATO DE CASO

Leonardo Martinello da Rosa ^{1,2}; João Pedro Paz Takeuchi ³; Marcela Rodrigues Nunes ³; Bibiana Mello de Oliveira ³; Ida Vanessa Doederlein Schwartz ^{1,2}; Fernanda Sperb-Ludwig ^{1,2}

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Experimental, Laboratório BRAIN – *Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences*;
² Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular;
³ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
Contato: fsperb@gmail.com

INTRODUÇÃO

A imunodeficiência combinada grave ligada ao X (SCID-X) é um erro inato da imunidade raro, ocasionado por defeitos no gene *IL2RG* (OMIM 308380), que codifica a cadeia gama comum de receptores das interleucinas 2, 4, 7, 9, 15, e 21, vitais para sinalização em processos da imunidade inata e adaptativa, como diferenciação, desenvolvimento, proliferação e sobrevivência de células imunológicas (Fig. 1). Pacientes com SCID-X apresentam redução no número de linfócitos T e NK, e função reduzida de linfócitos B. O presente relato se justifica pela importância de se identificar precocemente a SCID-X em pacientes afetados, que acabam falecendo até o primeiro ano de vida em decorrência de infecções severas e oportunistas, em que o diagnóstico genético se torna uma ferramenta de extrema importância para definição etiológica da doença e para permitir manejo da doença e tratamento.

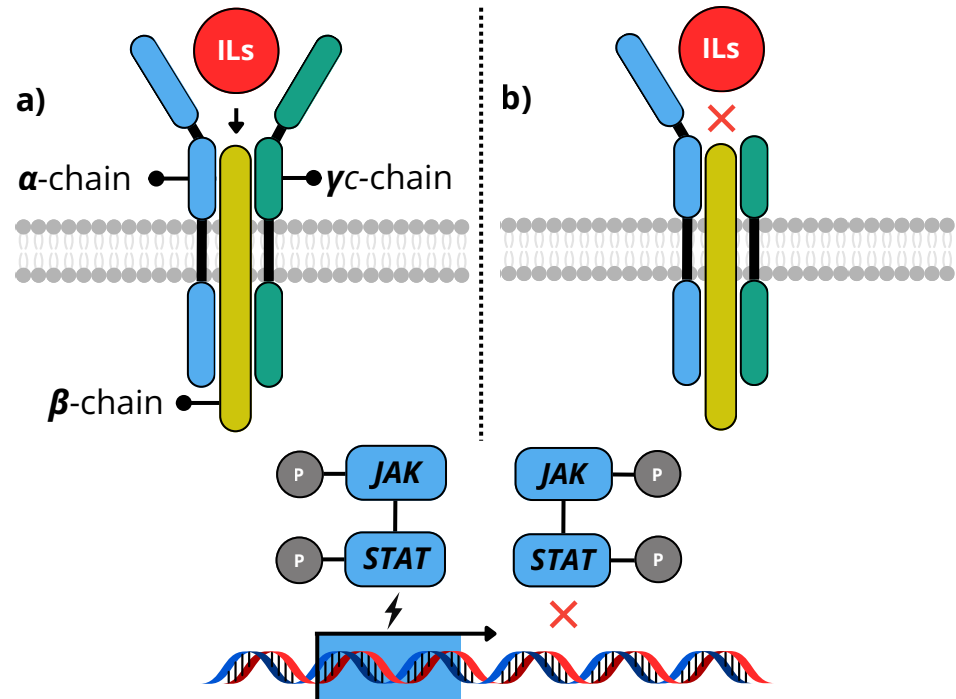


Figura 1. a) Sinalização por interleucinas (ILs) no receptor de citocinas da família γc , e fosforilação dos genes do eixo *JAK-STAT* para ativação transcricional e regulação do desenvolvimento, sobrevivência, diferenciação e função linfocitária; b) Variantes patogênicas em *IL2RG* que codifica a cadeia gama comum (γc -chain) desses receptores, comprometem essa via de sinalização.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino com cinco meses de idade, internado em hospital terciário para manejo de infecções de vias aéreas e quadros respiratórios recorrentes, duas internações prévias decorrentes e baixo ganho de peso; uso de múltiplos antimicrobianos; engasgos com cianose durante amamentação; sem histórico de alergias; nódulo no local de aplicação da vacina BCG medindo cerca de 0,5cm, mas sem cicatriz. Dados imunológicos estão na Tabela 1.

Tabela 1: Números de linfócitos e imunoglobulinas séricas para grupo etário.

Linfócitos		Valor de referência
381 uL		5.400 – 10.400 uL
Imunoglobulinas séricas		Valor de referência
IgM	< 21 mg/dL	25 – 100 mg/dL
IgG	< 140 mg/dL	200 – 700 mg/dL
IgA	< 15 mg/dL	4 – 80 mg/dL
IgE	< 2 UI/mL	Até 52 UI/mL

uL – microlitros; mg – miligramas; dL – decilitros; UI – unidades internacionais; mL – mililitros.

Tem em sua história familiar um irmão falecido aos quatro meses de idade, em decorrência de infecção respiratória; tem pais hígidos e não consanguíneos (Fig. 2).

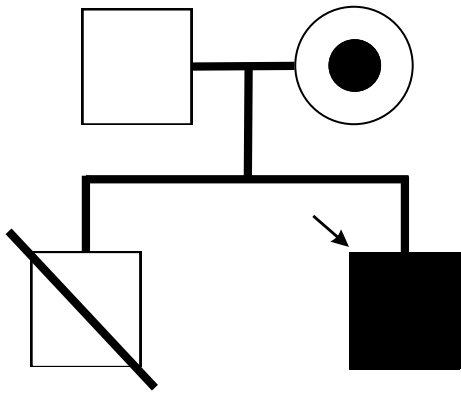


Figura 2. Provável heredograma familiar do paciente analisado, indicado pela flecha como sendo o caso índice na história familiar. Devido ao modo de herança ligado ao X da doença em questão, a mãe provavelmente é portadora da variante no gene *IL2RG*.

DISCUSSÃO

Para análise do genoma amostra de sangue total foi extraído e quantificado. O sequenciamento foi realizado em plataforma *MGI PCR-free*, pipeline Sentieon Germinativo v1.0, cobertura média de 30x, e genoma de referência GRCh38. A análise de variantes foi realizada pelo programa *Integrative Genomics Viewer* e *Franklin* (QIAGEN), com classificação conforme critérios da ACMG (Fig. 3).

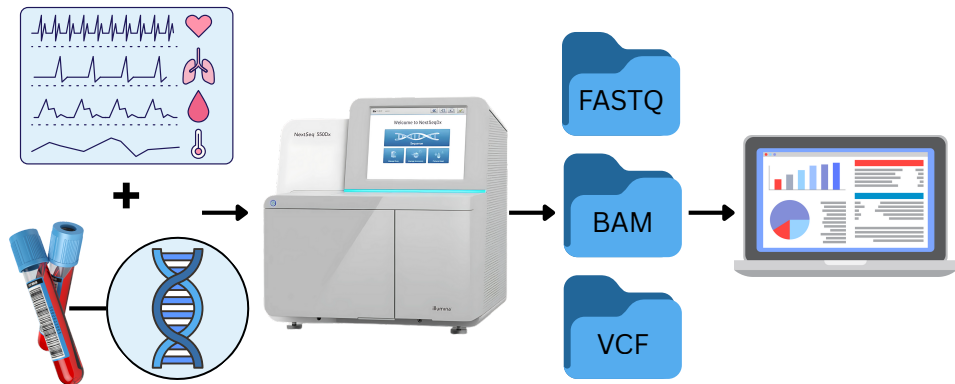


Figura 3. Fluxograma da análise genômica de variantes.

A variante sem sentido c.865C>T (p.Arg289Ter) foi identificada em homozigose no gene *IL2RG*, ligado ao X, confirmando o diagnóstico de SCID-X (Fig. 4). A variante gera um códon de parada prematuro e ocorre em um *hotspot* mutacional, sendo predita por acarretar decaimento de mRNA por se localizar a pelo menos 54 nucleotídeos a montante da junção final éxon-éxon. No entanto, ensaios funcionais detectam a presença hipomórfica da proteína, que acarreta na perda de sua função, impactando a correta sinalização de citocinas. A variante já foi relatada em países da América do Norte, Europa, Ásia e África, sendo este o primeiro relato do Brasil na literatura até então.

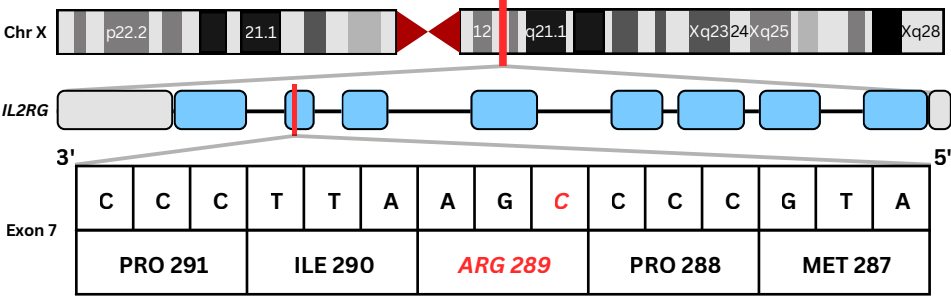


Figura 4. Localização citogenética da variante p.Arg289Ter no gene *IL2RG* no sentido 3' para 5' (fita reversa).

O presente estudo ressalta a importância do diagnóstico genético preciso e precoce, que permite manejo clínico e encaminhamento para transplante de medula óssea, assegurando a sobrevivência do paciente e aconselhamento genético

AGRADECIMENTOS