

Desafios da interpretação do exoma completo na Discinesia Ciliar Primária com *Situs Inversus*: relato de caso com variantes em *CCDC39* e *CFC1*

Maria Eduarda Gomes¹, Letícia Azevedo Barreto², Isabelle Moraes¹, Natana Chaves Rabelo¹, Bianca Barbosa Abdala¹, Naiara Gomes¹, Danielle Fins¹, Andressa Alvarez Arantes², Patrícia Fernandes Barreto Machado Costa², Tania Wrobel Folescu², Dafne Horovitz³, Juan Llerena Jr.³, Sayonara Gonzalez¹

1- Laboratório de Biologia Molecular/Medicina Genômica, Centro de Genética Médica Dr. José Carlos Cabral de Almeida & Serviço de Referência para Doenças Raras – MS - IFF/FIOCRUZ - Rio de Janeiro/Brazil
2- Setor de Pneumologia - Departamento de Pediatria - MS – IFF/FIOCRUZ – Rio de Janeiro/RJ, Brazil
3- Unidade de Genética Clínica, Centro de Genética Médica Dr. José Carlos Cabral de Almeida & Serviço de Referência para Doenças Raras – MS – IFF/FIOCRUZ – Rio de Janeiro/RJ, Brazil

INTRODUÇÃO

Discinesia Ciliar Primária (DCP)

Doença autossômica recessiva rara caracterizada por alterações estruturais e funcionais dos cílios durante o desenvolvimento embrionário.



Figura 1: Manifestações clínicas de DCP: rinossinusite e tosse seca crônicas, infecções recorrentes no trato respiratório inferior, doença obstrutiva pulmonar, bronquiectasias, otite média recorrente, pneumonia de repetição, defeitos de lateralidade, heterotaxia e subfertilidade (figura adaptada de Despotes *et al.*, 2024)¹.

A condição apresenta ampla heterogeneidade clínica e genética, com mais de 50 genes associados.

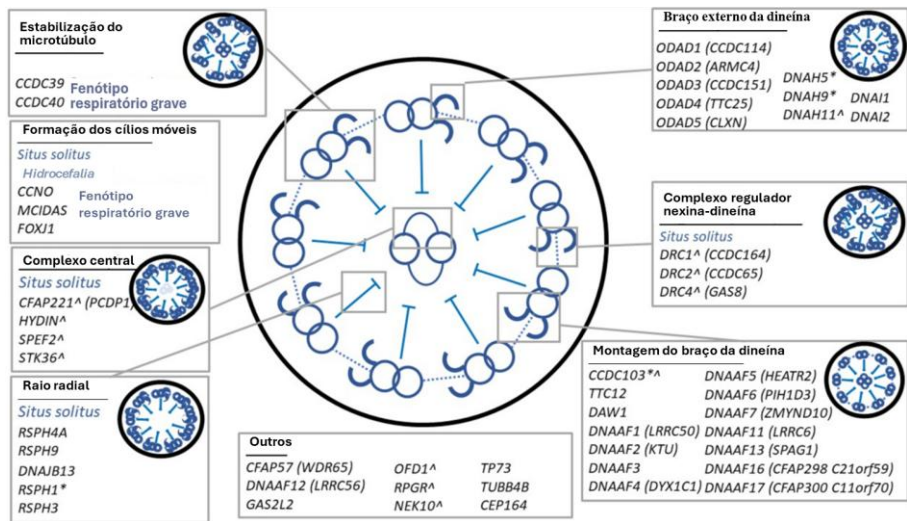


Figura 2: Genes da DCP, consequências estruturais/funcionais e fenótipos clínicos (figura adaptada de Cant *et al.*, 2024)².

Neste relato, descrevemos um caso de DCP em que o sequenciamento do exoma completo (WES) permitiu a identificação de duas variantes já descritas no gene *CCDC39* e uma variante inédita no gene *CFC1*, associado à heterotaxia.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente, sexo feminino, com quadro clínico compatível com DCP, escore PICADAR 12, rinite e sinusite crônicas desde a infância, otite média de repetição, tosse produtiva persistente, pneumonia recorrente e bronquiectasias. Exames de imagem revelaram *situs inversus* total e dextrocardia, sem repercussões clínicas aparentes.

Após consentimento informado (6.193.786), foi realizado o WES, com análise guiada por fenótipo e classificação segundo critérios do ACMG. Foram identificadas duas variantes provavelmente patogênicas em heterozigose no gene *CCDC39*: c.1167+1261A>G (PS3, PM3, PP5) e c.210+2T>C (PM4, PM2, PP3, PP5), previamente associadas à DCP. Adicionalmente, foi detectada uma variante no gene *CFC1* (c.195dup; p.Glu66ArgfsTer52), classificada como provavelmente patogênica (PVS1, PM2), ausente no Clinvar.

DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS

As variantes detectadas em *CCDC39* justificam o fenótipo de DCP observado na paciente, incluindo o *situs inversus*. Esse gene codifica uma proteína essencial para a montagem dos braços internos de dineína. A alteração encontrada em *CFC1*, gene associado à formação do eixo embrionário e determinação da lateralidade, embora classificada como provavelmente patogênica, não apresenta evidências de efeito aditivo ou sinérgico, e sua contribuição isolada ao *situs inversus* permanece incerta. Este caso exemplifica um dos principais desafios associados à aplicação do WES: a identificação de múltiplas variantes potencialmente relevantes em um mesmo indivíduo, o que pode gerar incertezas quanto à contribuição de cada uma delas para o fenótipo, mesmo quando um achado é suficiente para explicar o fenótipo. Tal cenário ressalta a importância de que a interpretação dos achados genéticos seja cuidadosamente contextualizada com os dados clínicos do paciente, bem como da adoção de diretrizes bem estabelecidas para o reporte dessas variantes, de modo a minimizar o risco de condutas clínicas inadequadas. Este caso reforça a utilidade do WES na investigação de condições geneticamente heterogêneas, como a DCP, e a relevância do uso criterioso das informações genômicas na prática clínica e na ampliação do conhecimento sobre a variabilidade genética.

REFERÊNCIAS

1- Despotes, K.A.; Zariwala, M.A.; Davis, S.D.; Ferkol, T.W. Primary Ciliary Dyskinesia: A Clinical Review. *Cells* **2024**, *13*, 974.
2- Cant, E., Shoemark, A. & Chalmers, J.D. Primary Ciliary Dyskinesia: Integrating Genetics into Clinical Practice. *Curr Pulmonol Rep* **13**, 57–66 (2024).
3- Selamet Tierney ES, Marans Z, Rutkin MB, Chung WK. Variants of the CFC1 gene in patients with laterality defects associated with congenital cardiac disease. *Cardiology in the Young*. 2007;17(3):268-274

AGRADECIMENTOS:

IFF/Fiocruz, FAPERJ, Instituto Nacional de Cardiologia/INC, Instituto Nacional de Doenças Raras/INRaras