

Perda bialélica em DOCK8 sugere efeito fundador em indígenas Kaingang



Laura Boueri Ticle Lima¹, Martina Schroeder Wissmann¹, Helena Ashton Prola^{2,3}, Mayara Jorgens Prado³, Leonardo Navarrina³, Nathan Araujo Cadore³, Renan Cesar Sbruzzi³, Cláudia Fernandes Lorea^{4,5}, Lavinia Schuler-Faccini^{1,5}, Fernanda Sales Luiz Vianna^{3,5,6*}, Osvaldo Artigalás^{1,6*}

1. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil
3. Laboratório de Medicina Genômica, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil

4. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.
5. Laboratório de Genética Médica Populacional, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil
6. Programa de Medicina Genômica e de Precisão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

INTRODUÇÃO

A deficiência de DOCK8 é uma imunodeficiência combinada autossômica recessiva caracterizada por hiper-IgE, eczema grave, infecções cutâneas e respiratórias recorrentes e eosinofilia acentuada. Embora rara na população geral, identificamos dois pacientes Kaingang, supostamente não aparentados, residentes em aldeias vizinhas no interior do Rio Grande do Sul, portadores de microdeleção em homozigose em 9p24.3. Este relato levanta a hipótese de uma mutação fundadora nesse grupo populacional, com implicações para rastreamento de portadores, aconselhamento genético e intervenções precoces.

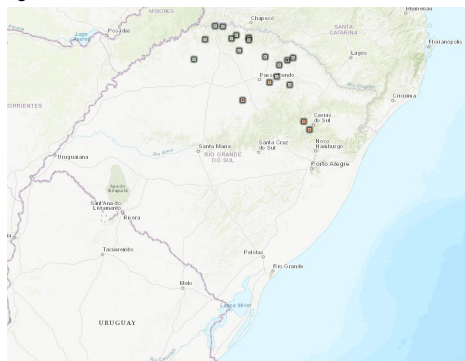
RELATO DE CASO

Caso 1 – Menino de 5 anos e 4 meses, filho único de pais Kaingang não-consanguíneos, apresentava desde os primeiros meses dermatite atópica extensa, pitíriase versicolor, pneumonias bacteriana e fúngica (*Pneumocystis* spp), nódulo hepático, baixa estatura e anemia microcítica persistente. Investigação laboratorial revelou IgE total de 19.391 UI/mL, eosinofilia acentuada, leucocitose inflamatória, linfopenia e redução de linfócitos T CD4+ na imunofenotipagem. Pannel genético para erros inatos da imunidade identificou deleção homozigótica g.334155_334454 (del9p24.3), de 299pb, afetando ao menos o éxon 11 de DOCK8, classificada como provavelmente patogênica.

Caso 2 – Menina de 5 anos, filha de casal Kaingang não-consanguíneo, sem antecedentes familiares relevantes. Apresentou desde 2 meses eczema grave, infecções respiratórias frequentes e alergias alimentares (proteína do leite de vaca, ovo, feijão, peixe). IgE elevada e eosinofilia persistente motivaram sequenciamento genômico completo, que revelou deleção homozigótica g.333421_334903 (del9p24.3), de ~1.5kb, envolvendo todo o éxon 11 de DOCK8, classificada como provavelmente patogênica (PVS1+PM3+PM2_sup). Aos 3 anos e 10 meses, realizou transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) de irmão heterozigoto, com quimerismo completo e melhora clínica, embora IgE e eosinofilia permaneçam elevadas.

DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS

As deleções intragênicas em ambos os pacientes se sobrepõem em mais de 90%, com fenótipo clássico de deficiência de DOCK8, em crianças de aldeias vizinhas e sem consanguinidade aparente, mas pertencentes a comunidade altamente endogâmica, sugerindo possível mutação fundadora. Esse padrão repete-se em outras doenças autossômicas recessivas já descritas em populações Kaingang, refletindo o impacto do isolamento e endocruzamento na prevalência de condições raras. O diagnóstico molecular é crucial para manejo clínico e aconselhamento genético, incluindo indicação de TCTH. Estudos adicionais são necessários para confirmar o efeito fundador e embasar políticas de triagem e aconselhamento culturalmente apropriadas. A identificação de variantes recorrentes em populações indígenas isoladas permite estratégias de vigilância e testes direcionados, com potencial para reduzir significativamente a morbimortalidade.



População Kaingang no Rio Grande do Sul. Fonte: <https://terraindigenas.org.br/mapa>

REFERÊNCIAS

1. WEG-REIMERS, S.; BRENDEN, M.; SCHWARZ, E.; et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II genetics in two Amerindian tribes from southern Brazil: the Kaingang and the Guarani. *Human Genetics*, v. 105, n. 8-9, p. 648-656, 1997. DOI: 10.1007/s004380050550.
2. TÖTH, B.; PISTÁR, Z.; CSORBA, G.; et al. Novel Deducator of Cytokinesis 8 mutations identified by multiplex ligation-dependent probe amplification. *European Journal of Haematology*, v. 91, n. 4, p. 369-375, 2013. DOI: 10.1111/leh.12173.
3. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. DOCK8. MedlinePlus Genetics, s.d. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/dock8/>. Acesso em: 21 set. 2025.
4. ZHANG, Q.; DAVIS, J. C.; LAMBORN, I. T.; et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *The New England Journal of Medicine*, v. 361, n. 21, p. 2046-2055, 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0905066.
5. SAETFIN, F.; FAZIO, G.; MORATTO, D.; et al. Case report: Hypomorphic function and somatic reversion in DOCK8 deficiency in one patient with two novel variants and sclerosing cholangitis. *Frontiers in Immunology*, v. 12, art. 67487, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.67487.
6. KUMAR JINDAL, A.; SIL, A.; AGGARWAL, R.; et al. Clinical, immunological and molecular profiles of DOCK8 deficiency in six patients from a tertiary care centre in North India. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 49, n. 3, p. 228-234, 2024. DOI: 10.1093/ced/ckad345.
7. KRGOVIC, D.; KOKALJ VOKAC, N.; ZAGORAC, A.; GREGORIC KUMPERSCAK, H. Rare structural variants in the DOCK8 gene identified in a cohort of 439 patients with neurodevelopmental disorders. *Scientific Reports*, v. 8, art. 9448, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-27624-4.
8. CRIGGS, B. L.; LADD, S.; SAUL, R. A.; DUPONT, B. R.; SRINATHAN, A. K. Deficator of Cytokinesis 8 is disrupted in two patients with mental retardation and developmental disabilities. *Genomics*, v. 91, n. 2, p. 195-202, 2008. DOI: 10.1016/j.gen.2007.10.011.