

Análise do sequenciamento total do exoma em pacientes com imunodeficiência comum variável (ICV) com fenótipo de autoimunidade e linfoproliferação.

Janine O. Souza*, Lia F. Marega, Janine S. Sabino, Marcus V.C. Pedroni, Marcelo A. Teocchi, Maria M.S. Vilela

Resumo

A ICV é uma das principais imunodeficiências primárias de anticorpos caracterizada por redução de duas classes de imunoglobulinas e cinco fenótipos clínicos com morbidade e prognóstico heterogêneos: autoimunidade, linfoproliferação, malignidade, infecções de repetição e doença inflamatória do trato gastro intestinal. O sequenciamento total do exoma humano é método eficaz para identificar a variação genotípica e, conseqüentemente, o prognóstico dessa doença.

Palavras-chave:

Imunodeficiência primária, pediatria, exoma.

Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP) estão associadas a mutações em 344 genes e constitui um grupo de 354 doenças¹. Em 90% dos casos de ICV ainda não identificamos a causa genética². O registro de IDP de 30 países revela 11,8% de ICV, nos Estados Unidos 28.2%³ e na América Latina 12,84%⁴.

Genótipos distintos para fenótipos clínicos semelhantes de linfoproliferação e autoimunidade foram recentemente identificados⁵. O exoma auxilia na decisão do manejo dessa doença inclusive na decisão terapêutica curativa com transplante de medula óssea. A função do gene afetado, o tipo de mutação e a regulação da sua expressão contribuem para a heterogeneidade da apresentação clínica e do prognóstico na ICV³.

O domínio emergente do sequenciamento de nova geração, como o exoma (WES) e genoma (WGS), tem impulsionado o aumento no número de novas IDP¹. Os estudos multicêntricos mostram taxas de sucesso do WES para fornecer um diagnóstico molecular que variam de 22% a 46%.⁸

Resultados e Discussão

Tabela 1. Relação manifestações e gene mutado.

Paciente	Fenótipo	Mutação
1. B.C.B	plaquetopenia, neutropenia e hipogamaglobulinemia	Indefinida
2. B.V.	linfadenopatia, plaquetopenia e neutropenia autoimunes	Indefinida
3. F.L.C.S.	hipogamaglobulinemia, plaquetopenia e linfadenopatia	TNFRSF1 3B
4. M.H.M.	Linfadenopatia, esplenomegalia, hipogamaglobulinemia, leucopenia e plaquetopenia	TNFRSF1 3B
5. R.G.L.	anemia, hipergamaglobulinemia, plaquetopenia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia	XIAP
6. L.S.C.O.	Pneumopatia crônica, deficiência de IgA	PIK3CD
7. J.F.F.	plaquetopenia, vitiligo, adenopatia, hipotireoidismo, hipogamaglobulinemia	STAT3
8. H.C.S.S.	Diabetes tipo I, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia	PNP
9. G.S.O.M	Pancitopenia, esplenomegalia, hipertrigliceridemia	Indefinida

10. R.R.	leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, neutropenia e hepatoesplenomegalia	Indefinida
11. I.F.G.	Hipogamaglobulinemia, plaquetopenia e esplenomegalia	Indefinida
12. D.R.V.	Plaquetopenia, neutropenia, anemia e esplenomegalia	STAT3

Conclusões

O sequenciamento de exoma possibilita o diagnóstico acurado de indivíduos que apresentam manifestações atípicas ou complexas. Casos que eram intratáveis ou tratados incorretamente dada a sua raridade e heterogeneidade clínica com o WES podem receber tratamento específico e eficaz. Com o WES a descoberta de genes causadores de ICV aumentou consideravelmente nos últimos anos e esse avanço é refletido na clínica⁸.

Agradecimentos

À Deus sempre em primeiro lugar.

Ao PRP/UNICAMP.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Marluce Vilela, pela oportunidade de aprender sobre um tema tão atual e por todas as suas horas de instrução sem as quais esse trabalho não seria feito.

À Lia por toda sua paciência.

¹ Picard, C., et al. "International union of immunological societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity." *Journal of clinical immunology*, 2018, 38.1, 96-128.

² Keller, M. D., Soma J. "Chipping away at a mountain: genomic studies in common variable immunodeficiency." *Autoimmunity reviews*, 2013, 12.6, 687-689.

³ Xiao, Xiao, et al. "Common variable immunodeficiency and autoimmunity—an inconvenient truth." *Autoimmunity reviews*, 2014, 13.8, 858-864.

⁴ Estatísticas - Registro de IDPs. Sociedad Latinoamericana de Imunodeficiencias, 2018 https://registrolasid.org/docs/Estatisticas_LASID-2018_Junho.pdf (acessado em 08 de julho de 2018)

⁵ Stray-Pedersen, A., et al. "Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017, 139, 232-245.

⁶ Sawyer, S. L., et al. "Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care." *Clinical genetics* 2016, 89.3, 275-284.