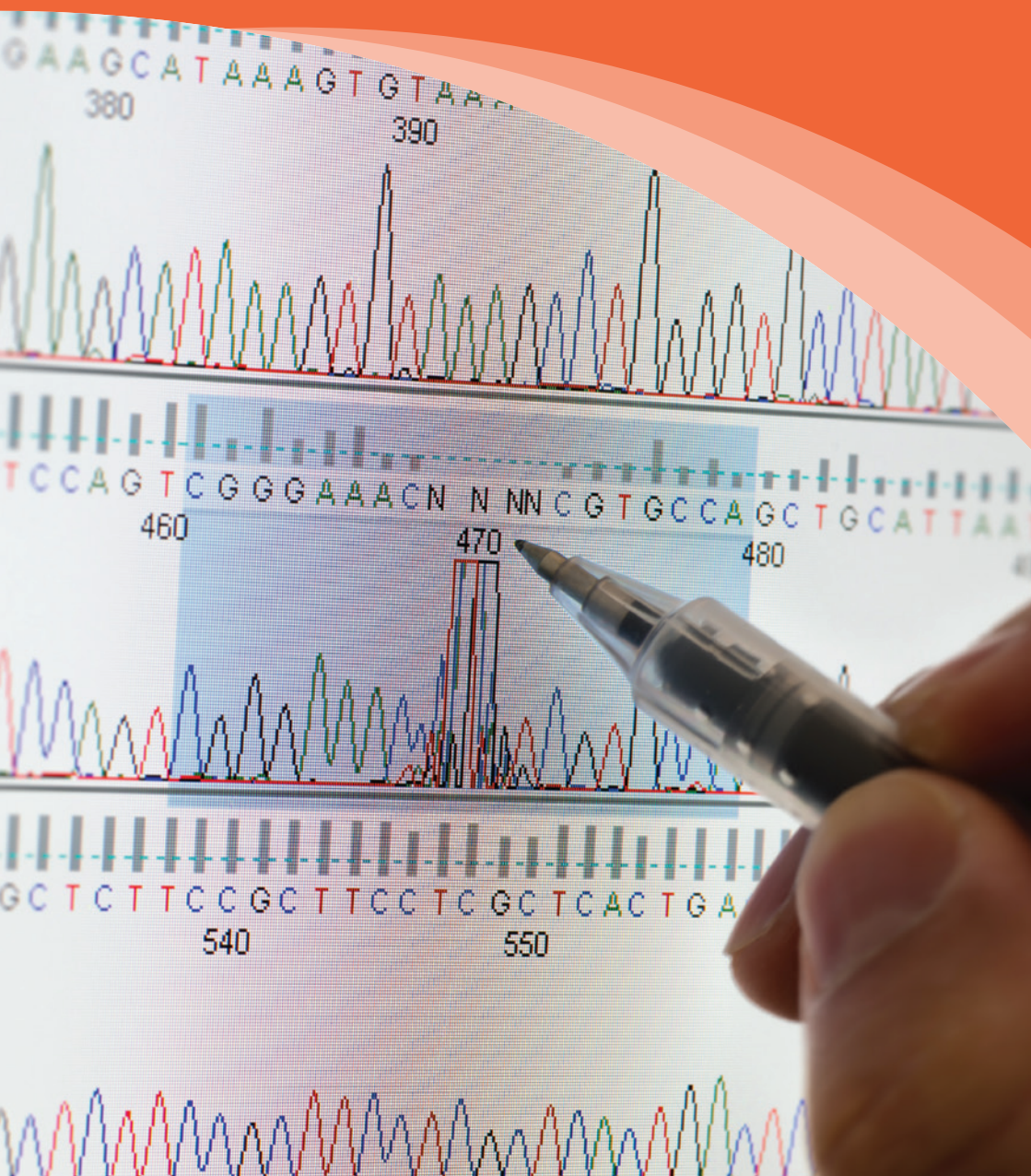


DIAGNÓSTICO GENÉTICO DAS IDPs



ABREVIações

APDS	Síndrome da quinase delta 3 de fosfoinositídeo ativada
CGD	Doença granulomatosa crônica
IPOPI	Organização Internacional de Pacientes com Imunodeficiências Primárias
IDP	Imunodeficiência primária
SCID	Imunodeficiência combinada grave

Diagnóstico genético das imunodeficiências primárias (1ª. edição).

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), 2020

Publicado por IPOPI: www.ipopi.org

INTRODUÇÃO

Este livreto explica como a análise genética pode ser utilizada para diagnosticar imunodeficiências primárias.

As imunodeficiências primárias (IDPs) são doenças raras que ocorrem quando componentes do sistema imunológico estão ausentes ou não funcionam corretamente, tornando o paciente suscetível a infecções potencialmente fatais.

As IDPs surgem devido a alterações (mutações) em genes específicos que codificam proteínas envolvidas no funcionamento do sistema imunológico. Atualmente, já se conhecem diversos genes e mutações associadas a um número crescente de IDPs, o que torna possível realizar uma análise genética para confirmar o diagnóstico e garantir que os pacientes recebam o tratamento mais adequado.

A análise genética também pode ajudar a rastrear mutações em membros próximos da família, permitindo que eles realizem testes de triagem, por exemplo, durante a gravidez, se assim desejarem.

As seções a seguir fornecem uma visão geral de como a análise genética contribui para o diagnóstico e tratamento das IDPs.



COMO SURGEM AS ALTERAÇÕES GENÉTICAS NAS IDPS E COMO SÃO HERDADAS?

As imunodeficiências primárias (IDPs) surgem devido a alterações (mutações) em genes específicos que codificam proteínas envolvidas no funcionamento do sistema imunológico. Algumas IDPs surgem de forma esporádica (ou seja, uma mutação de novo ocorre aleatoriamente durante a formação do óvulo ou do espermatozoide), enquanto outras já estão presentes nos cromossomos de um ou ambos os pais e são herdadas.

Os cromossomos e genes existem em pares. Herdar uma doença, condição ou característica específica depende do tipo de cromossomo afetado. Existem dois tipos de cromossomos: os autossômicos (22 pares) e os sexuais (um par: X e Y). Também depende se a característica genética é dominante ou recessiva.

A maioria das IDPs é herdada de duas formas principais: Herança autossômica recessiva ou Herança recessiva ligada ao X; mais raramente, pode ocorrer por Herança autossômica dominante.

- **Autossômica recessiva:** uma IDP só pode ocorrer se dois genes alterados (um de cada progenitor) estiverem presentes. Se um indivíduo herda apenas um gene alterado relacionado à IDP, ele será portador do gene, mas não apresentará a doença. Nesse tipo de herança, homens e mulheres são afetados com a mesma frequência. Ambos os pais carregam o gene da doença, embora sejam saudáveis.
- **Autossômica dominante:** uma IDP pode se manifestar quando apenas uma cópia mutada do gene está presente. Em situações raras, um gene normal, mesmo estando presente junto com o gene mutado, não consegue compensar a ação do gene defeituoso; nesse caso, diz-se que o gene alterado exerce um “efeito dominante negativo”.
- **Ligada ao X (recessiva ligada ao X):** nesse caso, a mutação ocorre em um gene localizado no cromossomo X. As doenças ligadas ao X afetam quase exclusivamente os homens. Isso porque as mulheres possuem dois cromossomos X, enquanto os homens têm um cromossomo X e um Y.

Como as mulheres têm dois X, geralmente não apresentam sintomas, pois o gene normal do segundo X compensa o gene defeituoso. Já os homens, como possuem apenas um X, não têm um segundo gene funcional para compensar, e por isso, manifestam a doença quando esse gene está alterado.

Nesse tipo de herança, a doença é transmitida de mães (portadoras) para filhos homens.

Enquanto os meninos são afetados pela doença, as meninas geralmente são portadoras assintomáticas, mesmo carregando o gene alterado, já que possuem um gene normal no outro X.

No entanto, em cerca de 1% das portadoras, pode ocorrer um fenômeno chamado desbalanceamento da inativação do X, fazendo com que elas apresentem sintomas parciais ou até completos da IDP.



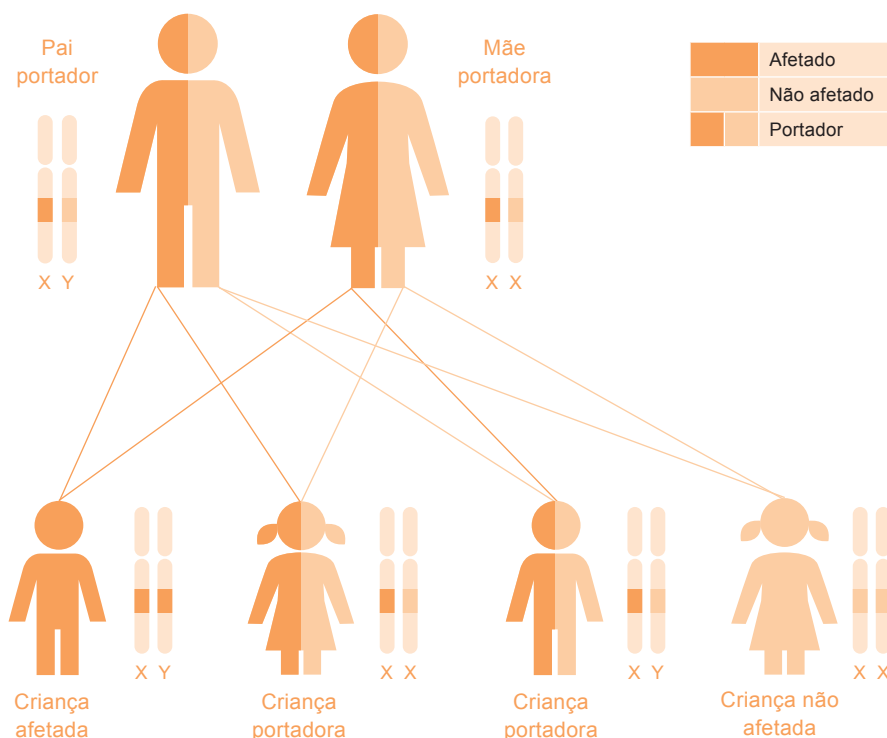
Atualmente, já se conhecem os genes e mutações específicos associados a um número crescente de IDPs, o que permite a realização de uma análise genética para confirmar o diagnóstico e garantir que o paciente receba o tratamento adequado¹.

IDPs AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS

A maioria das doenças autossômicas recessivas são muito raras, pois a frequência de mutações na população geral geralmente é muito baixa.

Se ambos os pais possuem uma cópia de um gene anormal, existe uma chance de 1 em 4 (25%) de que qualquer bebê seja afetado pela doença, e uma chance de 50% de que o bebê seja portador saudável do gene mutado.

AUTOSSÔMICO RECESSIVO



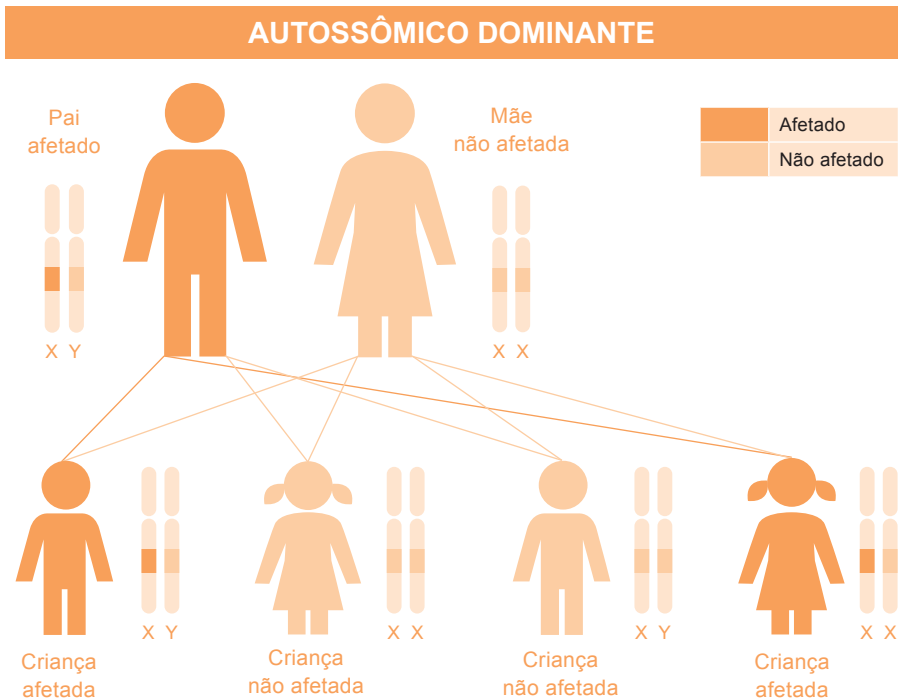
¹ Mahlaoui N, et al. Advanced in the care of primary immunodeficiencies (PIDs): from birth to adulthood. J Clin Immunol 2017;37:452-460.

Alguns dos tipos mais frequentemente reconhecidos de IDPs autossômicas recessivas incluem:

- Diversas formas de imunodeficiência combinada grave (SCID) (é importante observar que metade dos pacientes com SCID apresenta a forma ligada ao X), como: Deficiência de adenosina deaminase (ADA), Deficiência de purina nucleosídeo fosforilase, Deficiência de genes ativadores da recombinação (RAG), Deficiência de Janus quinase 3 (JAK3)
- Ataxia telangiectasia
- Deficiência de MHC classe II (complexo principal de histocompatibilidade)
- Doença granulomatosa crônica (DGC) (novamente, pelo menos metade dos pacientes apresenta a forma ligada ao X)
- Deficiência de adesão de leucócitos
- Síndrome de Chediak-Higashi
- Formas familiares de linfocitose hemofagocítica

IDPs AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

Bebês nascidos de um dos pais com uma doença autossômica dominante terão uma chance de 1 em 2 (50%) de herdar a doença. Esse risco é o mesmo em todas as gestações.



Um exemplo de **IDP autossômica dominante** é a **síndrome da quinase delta 3 de fosfoinosítideo ativada (APDS)**, que causa um quadro semelhante à **imunodeficiência comum variável (ICV-like)**. É provável que mais casos sejam identificados com o avanço das pesquisas genéticas.

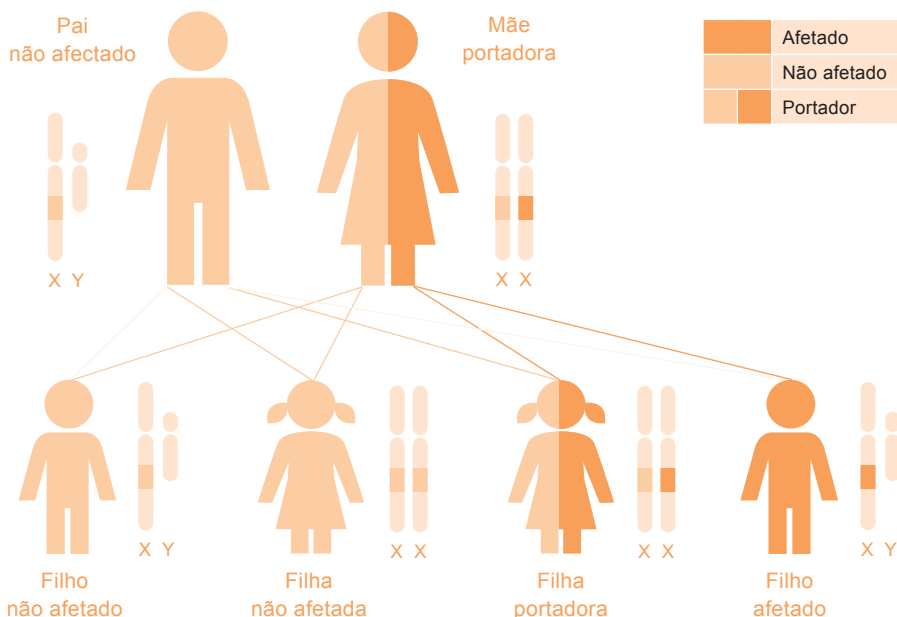
IDPs LIGADAS AO X

Como mencionado anteriormente, as doenças ligadas ao cromossomo X **afetam quase exclusivamente os homens**. Uma mulher com um gene anormal em um de seus dois cromossomos X também possui um X normal, que normalmente **compensa o defeito**; por isso, na maioria das vezes, a mulher é **saudável**, mas é considerada **portadora** da mutação. Um homem que herda um cromossomo X com uma mutação **não possui um segundo X para compensar**, o que pode levá-lo a desenvolver uma **doença recessiva ligada ao X**.

Existe uma chance de **1 em 2 (50%)** de que o **cromossomo X com a mutação seja herdado da mãe**. Isso significa que: **1 em 2 (50%) das filhas (XX)** serão **portadoras**, e **1 em 2 (50%) dos filhos (XY)** serão **afetados pela doença**. Esse risco se **repete em todas as gestações**.

Em casos extremamente raros, uma menina pode herdar dois cromossomos X anormais, e nesse caso **também será afetada pela doença**.

DOENÇAS LIGADAS AO X RECESSIVO, MÃE PORTADORA





Filhos(as) de homens afetados por doenças ligadas ao X:

- Se for uma menina: ela será portadora da mutação
- Se for um menino: será saudável, a menos que a mãe seja portadora, caso em que poderá

IDPs ligadas ao X incluem:

- Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA ou doença de Bruton)
- Imunodeficiência combinada grave ligada ao X (X-SCID)
- Síndrome hiper-IgM ligada ao X (deficiência de CD40L)
- Doença linfoproliferativa ligada ao X tipo 1 ou 2 (XLP1 ou XLP2)
- Doença granulomatosa crônica ligada ao X (DGC-X)
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Deficiência de properdina



DIAGNÓSTICO GENÉTICO DAS IDPs

Os defeitos genéticos que causam um número crescente de IDPs tem sido reconhecidos, o que permitiria confirmar um diagnóstico suspeito por meio de análise genética padrão e garantir o tratamento ideal para o paciente. Normalmente, tudo o que é necessário é uma amostra de sangue.

Em casos mais complexos, nos quais o defeito genético ainda não é conhecido ou não segue um padrão típico, podem ser utilizadas técnicas mais avançadas, como: sequenciamento completo do genoma (WGS), sequenciamento completo do exoma (WES) ou painéis genéticos por microarranjo (painéis de genes).

Além disso, o diagnóstico pré-natal pode ser possível em famílias nas quais uma IDP com causa genética já foi identificada, caso os pais desejem realizar o exame.

A triagem neonatal (teste do pezinho ampliado) também pode identificar bebês com IDPs antes do surgimento dos sintomas, permitindo intervenção terapêutica precoce.



MAIS INFORMAÇÕES E APOIO

Este livreto foi produzido pela Organização Internacional de Pacientes com Imunológicas Primárias (IPOPI). Outros livretos estão disponíveis nesta série. Para mais informações e detalhes sobre organizações de pacientes com DIP ao redor do mundo, por favor, visite www.ipopi.org.

Desenvolvido em conjunto com o Depto Científico de Erros Inatos da Imunidade da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia em 2023 e o acadêmico Lorenzo J.M. Giusti

Esta tradução foi criada por uma entidade que não seja a IPOPI. Como tal, embora se faça todo o esforço para garantir a precisão da tradução, a IPOPI não garante a precisão, confiabilidade ou pontualidade de qualquer informação traduzida e não será responsável por perdas decorrentes da confiança na precisão, confiabilidade ou pontualidade de tal informação



CSL Behring

Este folheto foi traduzido com o apoio da CSL Behring.

GRIFOLS



Apoiado por uma doação educacional de Grifols e Takeda.