



Secuenciación completa del exoma como herramienta para el diagnóstico molecular de la enfermedad granulomatosa crónica

Manuela Molina, Diana Marcela Arboleda, Marcela Moncada, Gabriel Vélez, Juan Fernando Alzate, Felipe Cabarcas, José Luis Franco, Andrés Augusto Arias-Sierra, Juan Álvaro López

Universidad de Antioquia, Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Medellín, Colombia

Correspondencia: Andrés Augusto Arias-Sierra. aaugusto.arias@udea.edu.co

Antecedentes: La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia primaria producida por mutaciones en los genes que codifican para alguna de las cinco proteínas que conforman el sistema NADPH oxidasa, el cual se encarga de destruir los microorganismos fagocitados mediante la producción de especies reactivas de oxígeno. El diagnóstico bioquímico se realiza mediante la prueba de dihidrorodamina 123 y el diagnóstico definitivo mediante técnicas moleculares como la secuenciación completa del exoma.

Objetivo: Describir las características clínicas y realizar el diagnóstico molecular mediante la secuenciación completa del exoma de cuatro pacientes colombianos con enfermedad granulomatosa crónica.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes; se analizó la explosión respiratoria a través de la prueba de dihidrorodamina 123; se realizó secuenciación completa del exoma y las variantes encontradas se confirmaron por secuenciación de Sanger.

Resultados: Los cuatro pacientes son de sexo masculino, con padres no consanguíneos, que presentaron manifestaciones clínicas desde temprana edad. El paciente 1 tuvo abscesos, lesiones osteolíticas e infecciones recurrentes. El paciente 2 presentó infección del tracto urinario (ITU) complicada, neumonía necrotizante multilobar e infecciones gastrointestinales a repetición. Los pacientes 3 y 4 son gemelos; el paciente 3 presentó neumonías e ITU recurrentes, absceso cervical y linfadenitis, mientras que el paciente 4 presentó síndrome febril sin foco, colitis granulomatosa, adenomegalias mesentéricas y retroperitoneales. Todos los pacientes obtuvieron resultados anormales en la dihidrorodamina 123 y mediante secuenciación completa del exoma y Sanger se hallaron las siguientes mutaciones en el gen CYBB ubicado en el cromosoma X que codifica para la proteína gp91^{phox}: el paciente 1 presentó una mutación sin sentido en el exón 8 (c.G809A:p.W270X), el paciente 2 una mutación no sinónima en el exón 9 (c.T935A:p.M312K),

los pacientes 3 y 4, cuatro una mutación sin sentido en el exón 6 (c.T563G:p.L188X).

Conclusiones: La técnica de secuenciación completa del exoma es de gran utilidad en el diagnóstico de la enfermedad granulomatosa crónica pues permite determinar mutaciones en los genes del sistema NADPH oxidasa y brindar la adecuada consejería genética al paciente y su familia. Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica presentaron una mutación ligada al cromosoma X en el gen CYBB, dos de ellas corresponden a mutaciones sin sentido y una es no sinónima.

Palabras clave: Enfermedad granulomatosa crónica; Técnica de secuenciación completa del exoma; Inmunodeficiencia primaria