



TESTE DE DHR COMO INDICADOR DE RECUPERAÇÃO FUNCIONAL DO SISTEMA NADPH OXIDASE NO D+100 PÓS-TCTH EM PACIENTES COM DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA

DHR-123 ASSAY FOR EVALUATING NADPH OXIDASE FUNCTIONAL RECOVERY AT DAY 100 POST-HSCT IN PATIENTS WITH CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE

Letícia Machado BORTOLOTTI¹

¹Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brasil

Autor correspondente:

Letícia Machado Bortolotti

leticia.bortolotti@hotmail.com

Como citar: Bortolotti LM. Teste de DHR como indicador de recuperação funcional do sistema NADPH oxidase no D+100 pós-TCTH em pacientes com doença granulomatosa crônica. *Biosciences and Health*. 2026; 04:1-10. <https://doi.org/10.62331/2965-758X.v4.2026.87>

RESUMO

A doença granulomatosa crônica (DGC) é caracterizada por variantes patogênicas em genes do sistema NADPH oxidase, comprometendo a atividade dos fagócitos e aumentando a suscetibilidade a infecções em órgãos de barreira e linfonodos. O diagnóstico funcional é realizado por meio do teste de dihidrorodamina-123 (DHR). Embora o tratamento inclua profilaxia com antimicrobianos e antifúngicos, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) constitui a única modalidade terapêutica com potencial curativo. Avaliar o teste de DHR como indicador da recuperação funcional do sistema NADPH oxidase no centésimo dia (D+100) pós-TCTH em pacientes com DGC. Estudo observacional, retrospectivo, baseado na revisão de prontuários de sete pacientes com DGC diagnosticados pelo teste de DHR e submetidos ao TCTH entre 2015 e 2022. Foram analisados os resultados do teste de DHR e da análise de quimerismo realizados no D+100 pós-TCTH em um hospital pediátrico de referência da região Sul do Brasil. A idade média no início dos sintomas foi de 1 ano e 18 dias, e a idade média no diagnóstico foi de 4 anos, 11 meses e 23 dias. Cinco pacientes apresentaram variantes patogênicas no gene *CYBB*. No pós-TCTH, o paciente com a maior relação entre a intensidade mediana de fluorescência (MFI) das células estimuladas e das células sem estímulo apresentou quimerismo completo, enquanto o paciente com a menor relação apresentou quimerismo misto insatisfatório, sem recuperação funcional dos granulócitos. Os resultados da análise de quimerismo mostraram consonância com os achados do teste de DHR, indicando que pacientes com maior relação entre as MFI obtiveram quimerismo completo ou misto satisfatório no D+100 pós-TCTH.

Palavras-chave: Doença granulomatosa crônica; Teste de dihidrorodamina; Transplante de células-tronco hematopoéticas; Quimerismo; Erros inatos da imunidade.

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is characterized by pathogenic variants in genes encoding the

NADPH oxidase system, resulting in impaired phagocyte activity and increased susceptibility to infections in barrier organs and lymph nodes. Functional diagnosis is performed using the dihydrorhodamine-123 (DHR) test. Although clinical management includes antimicrobial and antifungal prophylaxis, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) represents the only curative therapeutic modality. This retrospective observational study evaluated the DHR test as an indicator of functional recovery of the NADPH oxidase system at D+100 post-HSCT in patients with CGD. It was based on a review of medical records from seven patients with CGD, diagnosed via the DHR test, who underwent HSCT between 2015 and 2022. Results from the DHR test and chimerism analysis performed at Day +100 post-HSCT were analyzed at a pediatric referral hospital in southern Brazil. The mean age at symptom onset was 1 year and 18 days, and the mean age at diagnosis was 4 years, 11 months, and 23 days. Five patients carried pathogenic variants in the CYBB gene. Post-HSCT, the patient exhibiting the highest ratio of median fluorescence intensity (MFI) between stimulated and unstimulated cells achieved complete chimerism; conversely, the patient with the lowest ratio displayed unsatisfactory mixed chimerism, showing no functional recovery of granulocytes. Chimerism analysis results were consistent with DHR test findings, demonstrating that patients with higher MFI ratios achieved satisfactory complete or functional mixed chimerism at D+100 post-HSCT.

Keywords: Chronic granulomatous disease; Dihydrorhodamine test; Hematopoietic stem cell transplantation; Chimerism; Inborn errors of immunity.

1. Introdução

A doença granulomatosa crônica (DGC) é um erro inato da imunidade raro, com incidência estimada em aproximadamente 1:200.000 nascidos vivos por ano. A doença é caracterizada por variantes patogênicas em genes que codificam as cinco proteínas constituintes do sistema NADPH oxidase fagocítico humano, comprometendo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) pelos fagócitos. Como consequência, ocorre deficiência da atividade microbicida dessas células, resultando em elevada suscetibilidade a infecções recorrentes, principalmente em órgãos de barreira e linfonodos, além do acometimento de órgãos internos, como pulmões, fígado e baço [1,2].

Sob essa perspectiva, o teste de dihidrorodamina-123 (DHR) consolidou-se como o principal método funcional para o diagnóstico da DGC. O ensaio fundamenta-se na oxidação da DHR em rodamina-123 após a produção intracelular de ROS, permitindo a avaliação indireta da atividade do sistema NADPH oxidase por citometria de fluxo. Dessa forma, constitui ferramenta essencial tanto para o diagnóstico quanto para a caracterização funcional da doença, sendo recomendado que resultados alterados sejam posteriormente confirmados por análise genética para identificação do defeito molecular responsável [3,4].

Atualmente, o tratamento da DGC baseia-se na profilaxia contínua com antimicrobianos e antifúngicos, visando reduzir a ocorrência de infecções oportunistas. Adicionalmente, o interferon-gama humano recombinante tem demonstrado benefício na diminuição da frequência de infecções graves [5]. Entretanto, apesar dos avanços no tratamento clínico, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) permanece como estratégia terapêutica com potencial curativo, sendo indicado principalmente para pacientes com infecções recorrentes, manifestações graves ou evolução clínica desfavorável [6]. Evidências recentes demonstram que o procedimento proporciona melhora expressiva da sobrevida e da qualidade de vida desses indivíduos, com taxas estimadas de sobrevida em longo prazo variando entre 65% e 90% [5,7].

Após o TCTH, espera-se que as células hematopoéticas do receptor sejam progressivamente substituídas pelas células provenientes do doador, processo que pode ocorrer de forma gradual, permitindo a coexistência temporária de ambas as populações celulares, condição denominada quimerismo [3]. Entre os métodos empregados para sua avaliação, a análise de *Short Tandem Repeats* (STR), baseada em marcadores altamente polimórficos, destaca-se pelo elevado poder discriminatório na determinação da origem celular [5].

Os primeiros 100 dias após o transplante representam o período de maior vulnerabilidade para complicações agudas, tornando indispensável o monitoramento clínico e laboratorial do enxerto. Nesse período, a análise do quimerismo, associada à evolução clínica do paciente, fornece informações fundamentais para a identificação precoce de falha do enxerto, rejeição e recuperação da hematopoese [3]. Assim, a eficácia do TCTH é tradicionalmente acompanhada por dois parâmetros complementares: a recuperação hematológica, evidenciada pelo restabelecimento funcional das células transplantadas, e a análise molecular do quimerismo [7,8]. Mais recentemente, Kim et al. [3] demonstraram que o teste de DHR pode atuar como ferramenta complementar na avaliação funcional do enxerto em um paciente com DGC ligada ao cromossomo X, ampliando as perspectivas para sua utilização no monitoramento pós-transplante.

Diante desse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o teste de DHR como indicador da recuperação funcional do sistema NADPH oxidase no centésimo dia pós-TCTH em pacientes com doença granulomatosa crônica, utilizando a análise molecular do quimerismo como método de referência.

2. Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, baseado na revisão de prontuários de pacientes diagnosticados com DGC por meio do teste de DHR e submetidos ao TCTH entre os anos de 2015 e 2022. Foram incluídos pacientes que realizaram acompanhamento pós-transplante com análise de quimerismo e teste de DHR no centésimo dia (D+100) após o procedimento.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pequeno Príncipe, sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 28034720.1.0000.0097, parecer nº 5.302.469. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos retrospectivamente a partir dos prontuários médicos e armazenados de forma anonimizada em planilha eletrônica de acesso restrito aos pesquisadores, garantindo a confidencialidade das informações dos participantes.

Foram coletadas, quando disponíveis nos prontuários, as seguintes informações: idade ao entrar no estudo, sexo, idade de início dos sintomas da DGC, idade ao diagnóstico de DGC, resultado do teste de DHR estimulado com PMA ao diagnóstico, manifestações clínicas pré-diagnóstico, diagnóstico molecular, indicação para TCTH, condicionamento pré-TCTH, tipo de transplante, data do TCTH, número de células infundidas e resultados do teste de DHR estimulado com PMA e da análise de quimerismo por STR no D+100 pós-TCTH.

A recuperação funcional do sistema NADPH oxidase foi avaliada por meio do teste de DHR realizado no D+100 pós-TCTH. Para essa avaliação, foi considerada a relação entre a intensidade mediana de fluorescência (*Median Fluorescence Intensity*, MFI) das células estimuladas com PMA e a MFI das células não estimuladas. Os resultados obtidos foram posteriormente comparados aos dados da análise molecular de quimerismo por STR, utilizada como método de referência para avaliação da recuperação hematopoética e do status do enxerto.

Por se tratar de uma casuística composta por número reduzido de pacientes, os dados foram analisados por estatística descritiva, sendo apresentados por meio de médias, valores mínimos e máximos, além de frequências absolutas, conforme a natureza das variáveis estudadas.

3. Resultados

O processo de seleção da amostra iniciou-se pela identificação de prontuários com laudos compatíveis com DGC, totalizando 28 pacientes no período de 2015 a 2022. Desses, 16 haviam sido submetidos ao TCTH. Posteriormente, foram incluídos apenas os pacientes que possuíam resultados da análise de quimerismo e do teste de DHR no D+100 pós-transplante, resultando em uma amostra final de 7 pacientes, todos do sexo masculino. Apenas uma família (P03) apresentou relato de consanguinidade parental. Os dados referentes às características clínicas, laboratoriais e ao transplante encontram-se sumarizados na Tabela 1.

A idade média ao início dos sintomas foi de 1 ano e 18 dias, variando de 7 dias a 4 anos. Em relação ao diagnóstico, a idade dos participantes variou entre 1 ano e 8 meses e 12 anos, 11 meses e 23 dias, com média de 4 anos, 11 meses e 23 dias. O intervalo médio entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 3 anos, 11 meses e 4 dias.

As manifestações clínicas observadas antes do diagnóstico incluíram reação adversa à vacina BCG (n=4), pneumonia (n=4), otite média aguda de repetição (n=3), abscesso cervical (n=2), abscesso hepático (n=2), linfadenite cervical (n=2), infecções cutâneas recorrentes (n=2) e episódios recorrentes de diarreia (n=2). Em média, cada paciente apresentou quatro manifestações clínicas distintas no período pré-diagnóstico, variando de duas a seis ocorrências.

O diagnóstico da DGC foi estabelecido por meio do teste funcional de DHR com resposta alterada após estímulo com PMA. Cinco participantes (P01, P02, P05, P06 e P07) apresentaram variantes patogênicas no gene *CYBB*, compatíveis com DGC ligada ao cromossomo X (Tabela 1). Para dois pacientes não havia registro de sequenciamento genético. No participante P04, o padrão do teste de DHR da amostra biológica materna mostrou-se compatível com a forma ligada ao cromossomo X da doença. Em P03, por sua vez, a amostra biológica materna não evidenciou padrão de DHR compatível com portadora de DGC ligada ao X.

Quanto ao regime de condicionamento pré-TCTH, a maioria dos participantes recebeu bussulfano, fludarabina e imunoglobulina antitimócitos humanos. Para profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro, três pacientes receberam ciclosporina associada ao micofenolato de mofetila, enquanto quatro utilizaram ciclosporina associada ao metotrexato.

Seis pacientes foram submetidos ao TCTH com doadores não aparentados e todos os transplantes utilizaram medula óssea como fonte de células-tronco hematopoéticas. Quanto à compatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA), cinco pacientes exibiram compatibilidade total (10/10), enquanto dois evidenciaram compatibilidade parcial (9/10).

Para a análise funcional pelo teste de DHR, foi considerada a relação entre a mediana da MFI das células estimuladas com PMA e a MFI das células não estimuladas. Ao diagnóstico (Figura 1), a relação entre a MFI das células estimuladas e a das células sem estímulo variou de 1,19 a 19,22 vezes, com média de 4,01. Após 100 dias do TCTH, seis pacientes demonstraram resposta ao teste de DHR após estímulo com PMA. Nesse período, a relação entre a MFI das células estimuladas e a das células sem estímulo variou de 1,03 a 593,63 vezes, com média de 211,78.

Tabela 1. Dados clínicos e laboratoriais dos participantes do estudo.

Nº PT	Idade primeiro sintoma	Acompanhamento diagnóstico				Diagnóstico molecular	Pré-TCTH			Data TCTH	Acompanhamento D+100		
		Idade ao diagnóstico	História clínica	DHR			Medicações	Tipo de transplante	Nº células infundidas		DHR		Quimerismo
				Esp	PMA						Esp	PMA	
P01	8m	12a11m23d	BCGite; Pneumonia; Mononucleose; Linfadenite cervical; Linfadenite subclavicular.	522	862	CYBB: c.C271T, p.R91X	BU + FLU + ATG DECH: CsA + MTX	Doador não aparentado, medula óssea, compatível	2,8 x 10*8/kg	11/07/15	1481	222467,5	Células Totais 100% Linfócitos T 59% Linfócitos B 100% Granulócitos 100%
P02	7 DV	1a8m10d	Infecções de pele; Diarreia; Estomatite; Otite; Abscesso cervical; Abscesso hepático	449,5	769,5	CYBB: c.C676T, p.R226X	BU + FLU DECH: CsA + MTX	Doador não aparentado, medula óssea, compatível	6,8 x 10*8/kg	24/07/15	909,5	156175	Células Totais 94% Linfócitos T 87% Linfócitos B 99% Granulócitos 98%
P03	2a5m	8a6m4d	BCGite; Otite; Pneumonia; Infecção trato urinário; Diarreia; Infecções de pele.	250	4804	Análise não realizada	BU + FLU + ATG DECH: CsA + MTX	Doador não aparentado, medula óssea, compatível	6,5 x 10*8/kg	02/03/16	217	42650,5	Células Totais 76% Linfócitos T 34% Linfócitos B 82% Granulócitos 82%
P04	10 DV	3a2m4d	BCGite; Abscessos cutâneos; Pneumonia.	95,55	114,5	Análise não realizada	BU + FLU + ATG DECH: CsA + MTX	Doador não aparentado, medula óssea, incompatível (9/10)	Não informado	15/04/16	237,5	245	Células Totais 2% Linfócitos T 12% Linfócitos B Insuf. Granulócitos 0%
P05	2m	1a9m9d	BCGite; Otites; Abscesso cervical.	415,45	538,49	CYBB: c.T854A, p.L285X	BU + FLU + ATG DECH: CsA + MMF	Doador aparentado, medula óssea, compatível	3,18 x 10*8/kg	24/11/20	332,845	61.643,77	Células Totais 62% Linfócitos T 34% Linfócitos B 51% Granulócitos 74%
P06	1m	2a6m6d	Pneumonia; Linfadenite cervical	491,31	583,76	CYBB: c.G1010A, p.W337X	BU + FLU + ATG DECH: CsA + MMF	Doador não aparentado, medula óssea, compatível	9,33 x 10*8/kg	28/07/21	141,51	26.052,34	Células Totais 81% Linfócitos T 16% Linfócitos B 73% Granulócitos 94%
P07	4a	4a2m22d	Abscesso hepático; Sepse; Peritonite.	533,3	964,7	Análise não realizada	BU + CY + ATG DECH: CsA + MMF	Doador não aparentado, medula óssea, incompatível (9/10)	4,91 x 10*8/kg	07/03/22	105,67	62.729,32	Células Totais 100% Linfócitos T 100% Linfócitos B Insuf. Granulócitos 99%

PT (Paciente); DHR (Dihidrorodamina); Esp (Intensidade Mediana de Fluorescência em Células não Estimuladas); PMA (Intensidade Mediana de Fluorescência em Células Estimuladas com PMA); Pré-TCTH (antes do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas); D+100 (Centésimo dia); BU (Bussulfano); CY (Ciclofosfamida); FLU (Fludarabina); ATG (Imunoglobulina Antitimócitos); MTX (Metotrexato); CsA (Ciclosporina); MMF (Micofenolato de Mofetila); Insuf (Material Insuficiente para Análise).

Em relação ao quimerismo, dois pacientes alcançaram quimerismo completo no D+100 pós-TCTH, quatro evoluíram com quimerismo misto satisfatório e apenas um apresentou quimerismo misto insatisfatório, caracterizado pela predominância de células de origem do receptor.

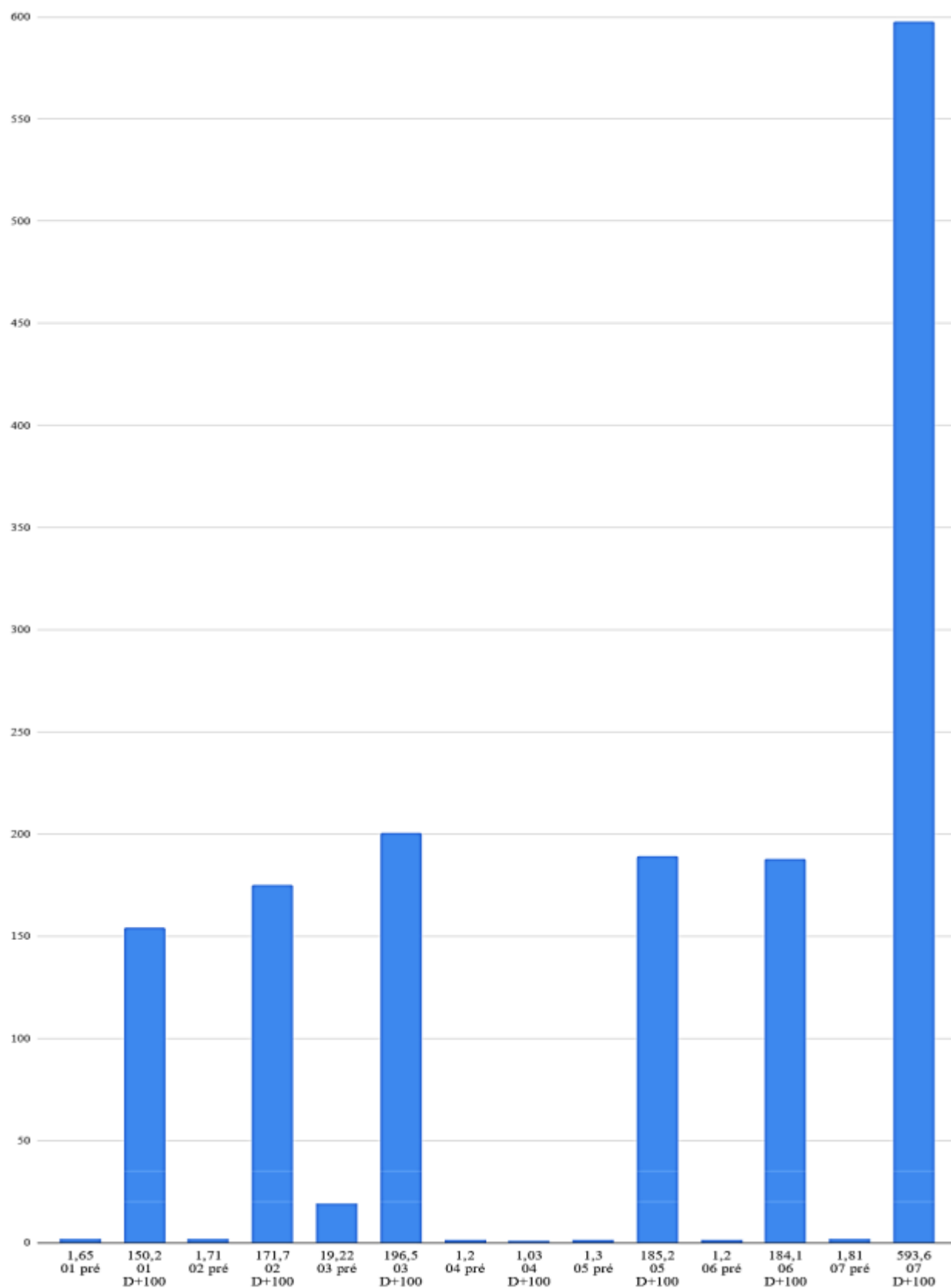


Figura 1. Comparação da relação entre a MFI das células estimuladas e a MFI das células sem estímulo ao diagnóstico e no D+100 pós-TCTH.

A comparação entre os resultados da análise de quimerismo e do teste de DHR no D+100 pós-TCTH demonstrou associação entre a recuperação funcional e o quimerismo completo ou misto satisfatório. No único participante com quimerismo misto insatisfatório, observou-se ausência de resposta ao teste de DHR após estímulo com PMA. Essa associação é representada na Figura 2.



Figura 2. Associação entre a relação da MFI das células estimuladas e das células sem estímulo e o quimerismo de células totais no D+100 pós-TCTH.

4. Discussão

Este estudo apresentou os dados clínicos e laboratoriais de sete pacientes com DGC submetidos ao TCTH como modalidade terapêutica. No D+100 pós-TCTH, os resultados da análise molecular de quimerismo por STR foram comparados com a recuperação funcional do sistema NADPH oxidase pelo teste de DHR.

Assim como demonstrado em outras casuísticas [9], a amostra analisada foi composta exclusivamente por meninos, resultado compatível com a maior frequência da DGC em indivíduos do sexo masculino descrita na literatura [10,11]. Essa predominância decorre do fato de o gene *CYBB*, responsável pela codificação da proteína gp91-phox do sistema NADPH oxidase, localizar-se no cromossomo X. Entre os participantes, cinco apresentaram variantes patogênicas no gene *CYBB*, o mais frequentemente acometido segundo a literatura [10,11]. Para o participante P04, embora não houvesse estudo genético, o padrão do teste de DHR na amostra biológica materna foi compatível com DGC ligada ao cromossomo X. Entretanto, no caso do participante P03, a amostra biológica materna não apresentou padrão de DHR compatível com portadora dessa forma da doença, não sendo possível afirmar se o caso corresponde à DGC ligada ao cromossomo X por variante *de novo* ou à forma autossômica recessiva da doença.

Considerando o padrão do teste de DHR ao diagnóstico, caracterizado por resposta parcial ao estímulo com PMA, associado ao relato de consanguinidade parental, a hipótese de forma autossômica recessiva da DGC mostra-se a mais provável.

O início dos sintomas da DGC ocorre, tipicamente, entre os dois e cinco anos de vida [6,10], enquanto o diagnóstico é estabelecido, em média, até o quarto ano de vida [10-12]. Na presente casuística, observou-se padrão semelhante quanto à idade de início dos sintomas. Entretanto, a idade média ao diagnóstico foi superior à descrita na literatura. O diagnóstico da DGC depende da realização de teste funcional específico, cuja disponibilidade permanece limitada no país, circunstância que pode ter contribuído para esse atraso diagnóstico [13].

Em países como o Brasil, onde a vacina BCG integra o calendário nacional de imunização no primeiro mês de vida, reações adversas locais ou disseminadas relacionadas a esse imunizante ocorrem com relativa frequência em pacientes com DGC. No presente estudo, 57,1% dos participantes desenvolveram reações adversas à BCG, frequência semelhante à descrita em pacientes mexicanos (58%) [12]. Comparando esses resultados com os dados do registro latino-americano da LASID [10], observou-se maior frequência de otite média aguda (42,9% versus 21%) e menor incidência de manifestações gastrointestinais (28,6% versus 60,2%) e infecções cutâneas (28,6% versus 44%). As pneumonias constituíram a manifestação clínica mais frequente e, entre os abscessos em órgãos internos, destacou-se o acometimento hepático, achado também observado em outras casuísticas latino-americanas [10,12]. Essa predominância de infecções em órgãos de barreira e tecidos profundos é compatível com a fisiopatologia da DGC, caracterizada pelo comprometimento da atividade microbicida das células fagocíticas.

Apesar da profilaxia com antimicrobianos e antifúngicos, a DGC permanece como uma doença potencialmente devastadora, com impacto significativo sobre a qualidade de vida dos pacientes, justificando a indicação do TCTH como tratamento com potencial curativo. Estudos demonstram que o transplante promove redução expressiva dos episódios infecciosos e favorece a recuperação do crescimento quando realizado durante a infância. Nas últimas décadas, diferentes séries de pacientes transplantados com doadores compatíveis relataram taxas de sobrevida variando entre 83% e 96% [8,9].

Na DGC, o regime de condicionamento deve proporcionar mieloablação suficiente para favorecer o estabelecimento do enxerto e de um quimerismo satisfatório. Entretanto, o sucesso do transplante não depende exclusivamente do regime de condicionamento, sendo influenciado também por fatores relacionados ao doador e ao receptor. No presente estudo, o participante P04 foi o único a apresentar perda do enxerto antes do D+100 pós-TCTH. Esse paciente recebeu enxerto de doador não aparentado, com compatibilidade HLA 9/10, e foi submetido ao condicionamento com bussulfano, fludarabina e imunoglobulina antitimócitos humanos. Dessa forma, a compatibilidade parcial entre doador e receptor pode ter contribuído para a perda do enxerto, conforme descrito na literatura [9].

Assim como descrito em outros estudos [7,8], a manutenção da hematopoese, mesmo na presença de quimerismo misto, constitui fator determinante para o sucesso do TCTH. Corroborando com esses achados, os pacientes com quimerismo completo ou misto satisfatório demonstraram recuperação funcional do sistema NADPH oxidase após o TCTH. Segundo a literatura [7,8], os melhores resultados de quimerismo foram observados em pacientes com doadores não aparentados e compatibilidade HLA de 10/10.

Ao comparar os achados antes e após o TCTH, assim como relatado por Kim et al. [3], observou-se

uma relação consistente entre os resultados do teste de DHR e da análise de quimerismo, especialmente em três pacientes: P01 e P07, que obtiveram os melhores resultados de quimerismo, e P04, que apresentou o menor grau de recuperação funcional. Os pacientes P01 e P07, ambos submetidos ao TCTH com doadores não aparentados, exibiram aumento superior a 150 vezes na MFI das células estimuladas com PMA. Em contrapartida, o paciente P04, embora também transplantado com doador não aparentado, apresentava compatibilidade HLA 9/10, quimerismo misto insatisfatório e ausência de granulócitos de origem do doador. Além disso, o teste de DHR realizado no D+100 pós-TCTH evidenciou déficit significativo na produção de ROS após estímulo com PMA, em níveis semelhantes aos observados no período pré-transplante.

5. Conclusão

O teste de DHR apresentou concordância com a análise molecular de quimerismo na avaliação da recuperação funcional do sistema NADPH oxidase no D+100 pós-TCTH em pacientes com doença granulomatosa crônica. Os achados indicam que esse teste pode ser utilizado como ferramenta complementar de monitoramento da recuperação funcional após o transplante, oferecendo um método simples, rápido e custo-efetivo para a avaliação do enxerto.

Contribuição dos Autores

Bortolotti LM: Concepção e delineamento do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do manuscrito. O autor leu e aprovou a versão final.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação Ética

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pequeno Príncipe, sob o CAAE nº 28034720.1.0000.0097 e parecer nº 5.302.469.

Agradecimentos

Não aplicável.

Referências

1. Gómez LA, Rugeles MT, Patiño PJ, Condino-Neto A. Doença granulomatosa crônica da infância: novos polimorfismos no gene *NCF2*. *Rev Ciênc Méd*. 2004; 13(2):137-146. Disponível em: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/1229>
2. Segundo GRS, Condino-Neto A. Treatment of patients with immunodeficiency: medication, gene therapy, and transplantation. *J Pediatr*. 2021; 97:S17-S23. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.10.005>
3. Kim HY, Kim HJ, Ki CS, Kim DW, Yoo KH, Kang ES. Rapid determination of chimerism status using dihydrorhodamine assay in a patient with X-linked chronic granulomatous disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Lab Med*. 2013; 33(4):288-292. <https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.4.288>

4. Elbim C, Lizard G. Flow cytometric investigation of neutrophil oxidative burst and apoptosis in physiological and pathological situations. *Cytometry A*. 2009; 75(6):475-481. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20726>
5. Reyes SOL, Garay AG, Bobadilla NYG, Lizárraga DAR, Paz ACM, Medina-Torres EA, et al. Efficacy and safety of interferon-gamma in chronic granulomatous disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2023; 43(3):578-584. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01391-6>
6. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 61(2):101-113. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08800-x>
7. Silva JCA, Almeida JF, Magalhães PR, Silva-Junior AL. Quimerismo: mecanismos envolvidos no pós transplante de medula óssea – revisão literária. *Brazilian Journal of Development*. 2021; 7(6):56664-56678. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-193>
8. Messner F, Etra JW, Dodd-O JM, Brandacher G. Chimerism, transplant tolerance, and beyond. *Transplantation*. 2019; 103(8):1556-1567. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002711>
9. Dedieu C, Albert MH, Mahlaoui N, Hauck F, Hedrich C, Baumann U, et al. Outcome of chronic granulomatous disease - conventional treatment vs stem cell transplantation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32(3):576-585. <https://doi.org/10.1111/pai.13402>
10. Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PVS, Schimke LF, et al. Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 latin american patients: first report from the LASID registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(12):2101-2107. <https://doi.org/10.1002/pbc.25674>
11. Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic granulomatous disease: epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7:S2-S5. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy008>
12. Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, immunological, and clinical features of the first mexican cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol*. 2020; 40(3):475-493. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00750-5>
13. Yu JE, Azar AE, Chong HJ, Jongco AM 3rd, Prince BT. Considerations in the diagnosis of chronic granulomatous disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7:S6-S11. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy007>

Recebido: 24 Abril 2026 | **Aceito:** 15 Junho 2026 | **Publicado:** 21 Julho 2026



Bortolotti. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons Attribution CC-BY 4.0, que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.