

Doação - Biblioteca

Tese

Estudo de fatores de risco clínicos e genéticos de suscetibilidade ao vitiligo, de **Caio César Silva de Castro**. Tese defendida na Universidade Católica do Paraná para obtenção do título de doutor. Curitiba – 2010.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Távora Mira

O vitiligo é uma doença sistêmica crônica adquirida, de evolução clínica imprevisível, caracterizada pelo surgimento de máculas acrômicas na pele, causadas pelo desaparecimento dos melanócitos. A doença afeta ambos os sexos igualmente, pode manifestar-se em qualquer idade e afeta cerca de 1% da população. Independentemente da etiopatogenia do vitiligo, ainda pouco conhecida, fatores genético-epidemiológicos de suscetibilidade à doença têm sido identificados através de diferentes tipos de análises observacionais e moleculares. Este estudo envolveu um total de 1173 indivíduos, entre pacientes afetados, seus pais, parentes e controles independentes, distribuídos em duas amostras populacionais de desenho distinto: 212 trios formados pelos pais e um indivíduo afetado, ideal para análise genética, e 134 casos e 134 controles não-afetados. Análise envolvendo todos os 586 indivíduos afetados por vitiligo revelou distribuição não-randômica das variáveis médias de idade de início da doença, história familiar, fenômeno

de Köebner (FK) e ocorrência de co-morbidade auto-imune entre os tipos de vitiligo vulgar, acrofacial e segmentar ($P < 0,001$). Análise de associação baseado em famílias revelou três sinais independentes de associação entre a doença e o locus do gene DDR1, sendo que o alelo “C” do tag SNP rs2267641 estava associado a um aumento do risco para vitiligo tanto na amostra de trios quanto no caso-controle ($P = 0,01$, $OR = 3,47$; 95% IC = 1,22 – 9,17 e $P = 0,04$, $OR = 6,00$; 95% IC = 1,73 – 52,33, respectivamente). A melhor evidência para associação nos trios foi obtida para um haplótipo composto pelos alelos de risco dos SNPs rs4618569 e rs2267641 ($P = 0,0006$). Além disso, foi observado um enriquecimento idade-dependente do alelo “T” do rs4618569 e alelo “C” do rs2267641 em indivíduos afetados menores do que 25 anos. Em conclusão, foi identificado um padrão uniforme de associação entre forma clínica do vitiligo e as variáveis idade de início da doença, ocorrência de FK, história familiar positiva e co-morbidades auto-imune associadas, com possível valor prognóstico para a progressão clínica da doença quando diagnosticada precocemente. Além disso, é proposto o DDR1 como um novo gene de susceptibilidade ao vitiligo, implicando possivelmente um defeito de adesão do melanócito na patogênese da doença. □