



Espectro clínico e defeitos genético-moleculares de pacientes com doença granulomatosa

Clinical spectrum and molecular genetics of chronic granulomatous disease

Carolina Cardoso Prando-Andrade¹, Antonio Condino Neto²

Resumo

Os fagócitos contêm uma nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase associada à membrana, a qual gera superóxido e outros reativos intermediários do oxigênio, os quais apresentam atividades microbicida, tumoricida e inflamatória. Defeitos nesta oxidase resultam na doença granulomatosa crônica (DGC), cujo quadro clínico caracteriza-se por infecções graves, recorrentes e de início precoce, o que demonstra a relevância clínica deste sistema enzimático, como mecanismo de defesa. Temos como objetivo, revisar as características clínicas e os defeitos genético-moleculares desses pacientes, incluindo a experiência brasileira e latino-americana.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(1):3-8 imunodeficiências primárias, defeitos de fagócitos, superóxido, neutrófilos, macrófagos.

Abstract

Phagocytes contain a membrane-associated NADPH oxidase that produces superoxide and other reactive oxygen intermediates responsible for microbicidal, tumoricidal, and inflammatory activities. Defects in oxidase activity lead to chronic granulomatous disease (CGD) which is characterized by severe, life-threatening infections that demonstrate the prime importance of the oxygen-dependent microbicidal system in host defense. The aim of this work is to review clinics and molecular genetics of patients with CGD, including the Brazilian and latin-American experience.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(1):3-8 primary immunodeficiencies, phagocyte defects, superoxide, neutrophils, macrophages.

1. Doutoranda em Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

2. Professor Associado e Livre-Docente, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Suporte: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 01/14365-3 e 02/05880-4), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 470413/03-4) e United States National Institutes of Health Fogarty International Center (R03TW00883).

Departamentos de Pediatria e Farmacologia e Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Conceito e Classificação da Doença Granulomatosa Crônica

Os reativos intermediários do oxigênio tiveram sua relevância clínica reconhecida, ao demonstrar-se que fagócitos de pacientes com a imunodeficiência primária denominada doença granulomatosa crônica (DGC) apresentam atividade microbicida defeituosa, resultado da baixa produção de superóxido, secundária a mutações que afetam componentes do sistema NADPH oxidase¹⁻³.

A DGC da infância, foi descrita como uma entidade clínica em 1957, a qual acometia crianças do sexo masculino com pneumonia, linfadenite e abscessos localizados em diferentes áreas⁴⁻⁶. Caracteriza-se clinicamente como imunodeficiência grave e rara (incidência estimada de 1:250.000 nascidos vivos por ano), de manifestação precoce, na qual os quadros infecciosos por bactérias como *Staphylococcus*

aureus e bacilos gram-negativos, e fungos como *Aspergillus*, *Candida* e *Nocardia*, ocorrem predominantemente em locais considerados barreiras naturais do organismo^{7,8}. Desta maneira, o paciente apresenta infecções graves e recidivantes na pele, vias respiratórias, trato gastrointestinal e respectivos linfonodos que drenam essas áreas. Outros órgãos são: fígado, ossos, sistema nervoso central e pâncreas⁹⁻¹⁵.

O defeito molecular da DGC reside na ausência, baixa expressão ou mal funcionamento de um dos componentes do sistema NADPH oxidase. Assim, na forma ligada ao sexo, é afetada a cadeia pesada do citocromo *b*₅₅₈, no caso, o componente gp91-*phox* (56% dos casos)¹⁶. Nas formas autossômicas recessivas é afetado um dos componentes citosólicos da NADPH oxidase, respectivamente a p47-*phox* ou p67-*phox* (respectivamente 33% e 5% dos casos)¹⁷; ou ainda a cadeia leve do citocromo *b*₅₅₈, o componente p22-*phox* (6% dos casos)^{18,19}. Até o momento não se documentou pacientes com DGC secundária a defeitos nos componentes p40-*phox*, rap1A, rac1, ou GDI. Descreveu-se recentemente um paciente com DGC secundária a defeito no componente rac2¹⁰. Com base nestes achados, a classificação atual da DGC baseia-se nos defeitos moleculares específicos^{3,11,12,20-23}. O modo de herança é definido pela abreviação "A" para autossômico ou "X" para ligado ao sexo; o componente defeituoso da oxidase é representado pelo peso molecular da proteína afetada, "91", "22", "47", ou "67"; e o nível de expressão da proteína daquele componente é indicado pelo superescrito "0" para ausente, "+" para presente, e "-" para reduzido. O fenótipo X91⁰ é o

mais freqüente, secundário a defeitos no gene *CYBB* no cromossomo X, que codifica a proteína gp91-*phox* e resulta na ausência de citocromo *b*₅₅₈ e atividade NADPH oxidase nula. O fenótipo X91⁺ é menos freqüente, e se refere à forma variante da DGC, laboratorialmente caracterizada por neutrófilos com baixa atividade NADPH oxidase, proporcional ao nível de citocromo *b*₅₅₈ expresso^{22,24-26}. No fenótipo X91⁺, o citocromo *b*₅₅₈ encontra-se em níveis normais, entretanto sua atividade está diminuída ou ausente. A maioria das formas autossômicas recessivas de DGC não guardam expressão residual do componente afetado (fenótipos A22⁰, A47⁰, e A67⁰), entretanto formas variantes autossômicas ocasionais de DGC já foram descritas²⁷.

Dentre os defeitos no código genético de pacientes com DGC, ocorrem deleções, inserções e substituições. A maior parte destes pacientes têm mutações exclusivas de suas famílias. A diversidade destas mutações e os múltiplos genes afetados constituem uma explicação para a heterogeneidade clínica e genética da DGC^{28,29}. Desta maneira, o estudo das células dos pacientes com DGC, além de ilustrar a relevância clínica dos reativos intermediários do oxigênio, possibilitou a identificação dos diversos componentes da NADPH oxidase, bem como seus mecanismos de ativação^{3,30}.

Mutações na DGC ligada ao X

O gene *CYBB*, o qual codifica a grande subunidade glicosilada do citocromo *b*₅₅₈, denominada gp91-*phox*, contém 13 exons e ocupa aproximadamente 30 kb da região Xp21.1 do cromossomo X³¹. Diversos defeitos moleculares que levam a DGC ligada ao sexo, foram identificados na região codificadora, introns e raramente nas regiões 5' reguladoras do gene *CYBB*^{12,15,22,23,26,32-55}. Uma grande coleção de mutações que levam ao fenótipo de DGC, identificadas por um grupo internacional de investigadores, foi compilada por Roos et al numa base de dados computadorizada²⁹, acessível pela internet (no endereço <http://www.helsinki.fi/science/signal/databases/x-cgdbase.html>), a qual foi revisada e compilada por Heyworth et al²³.

Os tipos de mutações que causam DGC ligada ao sexo incluem grandes deleções multigênicas, deleções e inserções menores, substituições do tipo "missense" e "nonsense", bem como defeitos de "splicing". Os estudos principais^{11,12,22,23,26} mostram que as mutações se distribuem com freqüência similar entre os exons e as bordas dos genes. Famílias não relacionadas nestes estudos serviram como base para os cálculos das freqüências relativas de diferentes tipos de mutações. A heterogeneidade das mutações e a falta de um genótipo predominante mostra que a incidência mundial de DGC é consequência de muitos eventos mutacionais.

Rae et al²² identificaram as mutações no gene *CYBB* que levaram ao fenótipo de DGC ligada ao sexo em 131 famílias consecutivas e independentes. O rastreamento por meio de SSCP ("single strand conformation polymorphism analysis") identificou mutações em 124 famílias. O seqüenciamento completo dos exons e regiões próximas às bordas dos introns revelou outras sete mutações. Neste estudo foi possível identificar 103 diferentes mutações específicas, sendo que nenhuma mutação isolada repetiu-se em mais de sete famílias independentes. Os tipos de mutações foram grandes e pequenas deleções (11%), "frameshifts" (24%), mutações "nonsense" (23%), mutações "missense" (23%), mutações na região do "splicing" (17%) e mutações nas regiões reguladoras (2%). A distribuição das mutações ao longo do gene *CYBB* mostrou-se bastante heterogênea, não se identificando qualquer locus preferencial para sua ocorrência.

Na América Latina, Patino et al⁵⁶ estudaram sete famílias não relacionadas na Colômbia e no Brasil. Neste estu-

do, do qual participamos, seis mães eram portadoras de um alelo *CYBB* mutante, sendo que um dos casos deveu-se a mutação "de novo". Identificamos uma substituição A por G no penúltimo nucleotídeo do intron doze, quatro novas mutações "nonsense" (R91X, W106X, R157X, R290X), além de outras duas mutações "missense" (E225V, C244Y). Barese et al⁵⁵ estudaram 18 pacientes com DGC ligada ao X, tendo encontrado diversos tipos de mutações.

Nosso grupo acaba de concluir uma etapa de estudo, tendo incluído 14 pacientes encaminhados segundo protocolos de cooperação científica estabelecidos respectivamente pelo Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (BRAGID, www.imunopediatria.org.br) e Grupo Latino-Americano de Imunodeficiências (LAGID, www.boletin-lagid.lsumc.edu/default.htm)¹⁵. Nesse estudo, os pacientes mostraram grande heterogeneidade. Em relação ao genótipo, sete pacientes apresentaram uma das formas autossômico-recessivas de DGC (A47-DGC); todos com a mutação mais freqüente, a deleção Δ GT no exon 2 do gene *NCF1*. Outros sete pacientes apresentaram a forma ligada ao X, afetando o gene *CYBB*. Encontramos uma inserção I419A e duas substituições "nonsense": W28-Stop e outra A73-Stop, todas resultando em mudanças no marco de leitura ("frameshift mutation"), originando codons de parada prematura. Em quatro casos, diferentes erros de "splicing" foram encontrados no gene *CYBB*: transição hemizigota G>A no sítio do "splicing" do exon 3; transição hemizigota G>A no sítio de "splicing" do intron 10, e transição hemizigota A>G no sítio do "splicing" do intron 9. Duas mutações das acima descritas no gene *CYBB* são inéditas na literatura. Um dos casos mereceu estudo detalhado, tendo sido publicado em separado, a rara associação de DGC e deficiência de G6PD, variante africana⁵⁷.

Mutações próximas aos sítios de "splicing" levam à DGC, interferindo com o processamento do RNA mensageiro, sendo documentadas em 39 de 251 casos nos estudos principais^{11,12,22,29}. A maioria ocorreu nos sítios de "splicing", e resultaram no fenótipo X91⁰ devido a deleção de um ou mais exons, como na maioria das mutações "splicing" que levam à DGC ligada ao sexo, anteriormente documentadas³⁷. Entretanto, em uma minoria de casos, tais mutações levam ao fenótipo X91⁺, devido à manutenção parcial do "splicing" normal²². Uma destas famílias, assunto de nossa pesquisa, mostrou-se especialmente responsiva ao tratamento com interferon-gama (IFN- γ), com restauração quase completa da atividade oxidase *in vitro* e *in vivo*, pelo menos em parte pelo aumento dos níveis de transcritos normais⁵⁸⁻⁶¹. Outros casos foram relatados em separado^{54,62} e servem como base para o estudo sobre as bases moleculares para a ação do IFN- γ , conforme plano de trabalho específico detalhado no final desta proposta.

Mutações na DGC autossômica

O número de mutações identificadas em pacientes com DGC autossômica é menor que na DGC ligada ao sexo, devido à menor incidência de DGC autossômica. Nove famílias com deficiência de p22-*phox*, cerca de 40 famílias com deficiência de p47-*phox* e onze famílias com deficiência de p67-*phox* tiveram suas mutações identificadas. Os resultados indicam que as bases genético-moleculares das deficiências de p22-*phox* e p67-*phox* são tão heterogêneas quanto às observadas nas deficiências de gp91-*phox*, ligadas ao X, enquanto os casos de deficiência de p47-*phox* são mais homogêneos^{22,29,63}.

Em nove famílias com mutações na p22-*phox*, dez diferentes mutações foram descobertas em 18 alelos, incluindo deleções e inserções, substituições próximas aos sítios de "splicing", e mutações missense (MIM 233690)^{26,64}. Em sete famílias os pacientes eram homocigotos para as mutações encontradas, enquanto em duas famílias os pacientes eram heterocigotos compostos. Somente em duas famílias

não relacionadas, foram encontrados pacientes com a mesma mutação. Somente quatro polimorfismos da *p22-phox* foram identificados. Portanto, pequenas alterações na composição desta proteína parecem resultar em instabilidade intrínseca ou instabilidade secundária a baixa interação com a *gp91-phox*, ao compor o citocromo *b₅₅₈*³⁰.

As mutações que levam a DGC autossômica por defeitos na *p47-phox* têm sido um enigma para os cientistas. Em 35 pacientes não relacionados com deficiência da *p47-phox* (MIM 233700), foi identificada uma deleção de dois nucleotídeos na repetição GTGT, correspondente às quatro primeiras bases do segundo exon do gene *NCF1*⁶⁵⁻⁶⁸. Em 31 destes casos a deleção GT foi homocigota e em um dos outros quatro pacientes, outra mutação de um nucleotídeo foi identificada, além da deleção GT. Surpreendentemente, no entanto, a amplificação por PCR do cDNA ou gDNA de indivíduos normais, também revelou a presença simultânea da sequência GTGT e do produto com a deleção GT. Isto sugeriu a existência de um pseudogene com a deleção GT, além do gene *NCF1*, parte do genoma de indivíduos saudáveis, e que a DGC autossômica por defeito da *p47-phox* se deve à recombinação entre o gene *NCF1* e o pseudogene relacionado⁶⁹. No grupo de pacientes estudados por nossa equipe, confirmamos a mutação mais frequente na *p47-phox* em sete casos. Os pacientes deste subgrupo apresentaram evolução clínica mais benigna, quando comparados aos portadores da forma ligada ao X^{15,70}. Recentemente, foram também descritos casos de DGC relacionados a defeitos na *p47-phox*, por mutações não relacionadas ao pseudogene⁷¹.

Dos onze pacientes descritos com DGC autossômica por deficiência de *p67-phox* (MIM 233710), onze diferentes mutações foram identificadas em 22 alelos afetados. Estas incluem mutações "missense", "nonsense", substituições nos sítios de "splicing", uma inserção de dinucleotídeo e uma variedade de deleções, cujos tamanhos variam de alguns nucleotídeos até 11-13 kb⁷²⁻⁷⁷. Em alguns casos de DGC autossômica por deficiência de *p67-phox*, o nível de mRNA para *p67-phox* foi normal, mas a proteína *p67-phox* mostrou-se indetectável. Entretanto, em um dos pacientes com uma deleção de três nucleotídeos (1718-1720), cerca de 50% da proteína estava presente. Neste paciente, a mutação prediz uma deleção na "moldura" (LYs-58) e resulta na expressão de uma *p67-phox* não funcional que não se transloca para a membrana plasmática⁷⁴. Na etapa anterior deste projeto, descrevemos dois polimorfismos no componente *p67-phox*, que resultam em splicing alternativo do gene, mas que não afetam sua expressão gênica ou ativação da NADPH oxidase^{78,79}.

Correlação genótipo-fenótipo

No geral os casos de DGC autossômica *p22-phox*⁰ e *p67-phox*⁰ são tão graves quanto os casos de DGC ligada ao X *gp91-phox*⁰. Por outro lado, diversas comparações clínicas entre DGC ligada ao X e DGC autossômica secundária a defeitos na *p47-phox* sugerem que esta última tem evolução mais benigna⁸⁰⁻⁸², o que pode ser atribuída a atividade NADPH oxidase residual^{11,83-85}. Espera-se que pacientes com o fenótipo X91⁻, com atividade NADPH oxidase residual de 3-30% tenham evolução mais benigna do que aqueles com fenótipos X91⁺ e X91⁺⁸⁶.

Nossa observação foi coincidente com a da literatura neste aspecto¹⁵. Todos os pacientes apresentaram quadro clínico de infecções recorrentes nas áreas de barreira do organismo. Dentre os agentes infecciosos, *Staphylococcus aureus* foi isolado em quatro pacientes, *Pseudomonas* em um caso, *Aspergillus fumigatus* e *Cândida* em dois outros pacientes. Todos os pacientes apresentaram teste do NBT alterado (menos de 5% dos leucócitos positivos). As mães de sete pacientes do sexo masculino tiveram o teste do NBT compatível com o estado de portadora, reforçando a

hipótese diagnóstica de DGC ligada ao X. Em relação ao quadro clínico, os casos de DGC ligada ao X, caracterizam-se pelo início precoce de infecções e o aparecimento tardio de granulomas obstrutivos. Nenhum dos pacientes apresentou reações adversas graves ao BCG. A forma autossômica BA47-DGC representou 50% dos casos reportados, uma prevalência maior que a relatada em outros estudos.

O prognóstico de pacientes com DGC melhorou significativamente desde que a doença foi descoberta na década de cinquenta, quando era denominada "granulomatose fatal da infância". Os pilares do tratamento da DGC são: 1) prevenção das infecções por meio de imunizações e remoção das fontes de patógenos, 2) uso profilático de trimetoprim-sulfametoxazol ou outro antimicrobiano com penetração intracelular, 3) uso profilático de IFN- γ , 4) uso precoce e agressivo de antibióticos parenterais, 5) drenagem cirúrgica ou ressecção de focos infecciosos persistentes. Dos cinco itens, o mais importante é a intervenção precoce nas infecções, antes que elas sobrepujem o comprometido sistema imunológico do paciente com DGC^{12,87}.

O IFN- γ humano recombinante está indicado na dose de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de superfície corporal, por via subcutânea, três vezes por semana. Ele reduz o risco relativo de infecções graves em 70%. Recentemente, demonstramos que o IFN- γ incrementa a fidelidade do "splicing" e a estabilidade dos transcritos do gene *CYBB*, corrigindo parcialmente a expressão do componente *gp91-phox*, atenuando o fenótipo de DGC ligada ao sexo em uma família especialmente responsável ao IFN- γ ^{22,61}. O IFN- γ continua sendo uma terapia segura para a prevenção de infecções graves em pacientes com DGC⁸⁸.

Dentre as perspectivas de cura, no que pese a dificuldade imposta pela heterogeneidade das mutações que levam ao fenótipo de DGC, o programa de terapia gênica evoluiu significativamente em suas bases científicas, contudo sua aplicação na clínica ainda permanece insegura^{10,12,30,87,89}. Alternativamente, o mini-transplante de medula também apresenta resultados promissores⁹⁰⁻⁹², sendo esta, uma possível estratégia de correção fenotípica parcial, a ser adotada em nosso serviço a médio prazo, em casos selecionados. Neste período recorremos a este procedimento em um caso de paciente com a forma ligada ao X, no primeiro ano de vida. Inicialmente a pega do transplante foi adequada, contudo, após dois anos, o paciente retornou à sua condição inicial.

Apesar da intensa investigação clínica, bioquímica e molecular, existem ainda muitas lacunas no conhecimento dos defeitos genético-moleculares e sua correlação com os diferentes fenótipos da DGC^{3,22,23,30}.

Identificar o componente alterado e a mutação subjacente que leva às variadas manifestações clínicas é muito importante, pois cada paciente com DGC e sua família têm potencialmente um defeito molecular específico. Isto é essencial para o aconselhamento genético adequado, terapêutica precoce e prevenção de seqüelas.

Os resultados advindos desta linha de trabalho contribuirão para o avanço do conhecimento sobre a estrutura-função e regulação do sistema NADPH oxidase fagocítico humano; o desenvolvimento e diferenciação da série mielóide humana; os mecanismos do sistema imune inato; e sobretudo para a construção de estratégias que permitam a correção definitiva dos defeitos genético-moleculares relacionados a esta e outras doenças, seja por meio de terapia gênica, ou por modificações do transplante de medula tradicional. Além disto, o estudo dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos podem contribuir para a identificação de novos mecanismos fisiopatológicos^{57,78,79,93,94} e de ação de drogas utilizadas no tratamento desta e outras doenças⁶¹.

Continuaremos esta linha de investigação em nosso laboratório, sobre desenvolvimento e regulação do sistema NADPH oxidase fagocítico humano^{15,56,57,61,70,78,79,93-99}. É importante que o quadro clínico dos pacientes com DGC e sua evolução sejam analisados detalhadamente, e correlacionados com os defeitos genético-moleculares encontrados. Tais estudos são importantes pois permitirão construir um mapa estrutura-função do sistema NADPH oxidase e contribuir mais amplamente para o conhecimento sobre o desenvolvimento e regulação do sistema NADPH oxidase fagocítico e da série mielóide humana.

Referências

- Holmes B, Quie PG, Windhorst DB, Good RA. Fatal granulomatous disease of childhood. An inborn abnormality of phagocytic function. *Lancet* 1966;i:1225-8.
- Holmes B, Page AR, Good RA. Studies of the metabolic activity of leukocytes from patients with a genetic abnormality of phagocyte function. *J Clin Invest* 1967;46:1422-32.
- Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol* 2004;16:42-7.
- Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 1957;40:309-12.
- Landing BH, Shirkey HS. A syndrome of recurrent infection and infiltration of the viscera by pigmented lipid histiocytes. *Pediatrics* 1957;20:431-42.
- Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood. The clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *Am J Dis Child* 1959;97:387-408.
- Segal AW, Cross AR, Garcia RC, Borregaard N, Valerius NH, Suthill JF, et al. Absence of cytochrome b₂₄₅ in chronic granulomatous disease. A multicenter European evaluation of its incidence and relevance. *N Engl J Med* 1983;308:245-51.
- Tauber AI, Borregaard N, Simons ER, Wright J. Chronic granulomatous disease: A syndrome of phagocyte oxidase deficiencies. *Medicine* 1983;62:286-309.
- Forrest CB, Forehand JR, Axtell RA, Roberts RL, Johnston RB, Jr. Clinical features and current management of chronic granulomatous disease. *Hematol /Oncol Clin N Am* 1988;2:253-66.
- Johnston RB, Jr. Clinical aspects of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Hematol* 2001;8:17-22.
- Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Jr., Boyle J, Curnutte JT, Gallin JJ, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-69.
- Segal HH, Leto TL, Gallin JJ, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 2000;79:170-200.
- Carnide EG, Jacob CMA, Castro AM, Pastorino AC. Clinical and laboratory aspects of chronic granulomatous disease in description of eighteen patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:5-9.
- Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Shahnavaz N, Jandagh P, Farhoudi A, et al. Chronic granulomatous disease: a clinical survey of 41 patients from the Iranian primary immunodeficiency registry. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:253-9.
- Agudelo-Florez P, Prando-Andrade CC, Lopez JA, Costa-Carvalho BT, Quezada A, Espinosa FJ, et al. Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics. *Pediatr Blood Cancer* 2005;in revision
- Dinauer MC, Orkin SH, Brown R, Jesaitis AJ, Parkos CA. The glycoprotein encoded by the X-linked chronic granulomatous disease locus is a component of the neutrophil cytochrome b complex. *Nature* 1987;327:717-20.
- Clark RA, Malech HL, Gallin JJ, Nuno H, Volpp BD, Pearson DW, et al. Genetic variants of chronic granulomatous disease: Prevalence of deficiencies of two cytosolic components of the NADPH oxidase system. *N Engl J Med* 1989;321:647-52.
- Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GAP, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox). Gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *J Clin Invest* 1990;86:1729-37.
- Parkos CA, Dinauer MC, Walker LE, Allen RA, Jesaitis AJ, Orkin SH. The primary structure and unique expression of the 22 kilodalton light chain of human neutrophil cytochrome b. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3319-23.
- Curnutte JT. The classification of chronic granulomatous disease. *Hematol /Oncol Clin N Am* 1988;2:241-52.
- Curnutte JT, Orkin SH, Dinauer MC, Stamatoyannopoulos G, Neinhuis AW, Majerus PW, et al. The Molecular Basis of Blood Diseases. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994; Genetic disorders of phagocyte function. p. 493-540.
- Rae J, Newburger PE, Dinauer MC, Noack D, Hopkins PJ, Kuruto R, et al. X-linked chronic granulomatous disease: Mutations in the CYBB gene encoding the gp91-phox component of the respiratory burst oxidase. *Am J Hum Genet* 1998; 62:1320-31.
- Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 2003;15:578-84.
- Lew PD, Southwick FS, Stossel TP, Whitin JC, Simons ER, Cohen HJ. A variant of chronic granulomatous disease: Deficient oxidative metabolism due to a low-affinity NADPH oxidase. *N Engl J Med* 1981;305:1329-33.
- Newburger PE, Luscinskas FW, Ryan T, Beard CJ, Wright J, Platt OS, et al. Variant chronic granulomatous disease: Modulation of the neutrophil defect by severe infection. *Blood* 1986; 68:914-9.
- Roos D, de Boer M, Kuribayashi F, Meischl C, Weening RS, Segal AW, et al. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease. *Blood* 1996;87:1663-81.
- Shurin SB, Cohen HJ, Whitin JC, Newburger PE. Impaired granulocyte superoxide production and prolongation of the respiratory burst due to a low-affinity NADPH-dependent oxidase. *Blood* 1983;62:564-71.
- Curnutte JT. Chronic granulomatous disease: The solving of a clinical riddle at the molecular level. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:S2-S15.
- Roos D, Curnutte JT, Hossie JP, Lau YL, Ariga T, Nuno H, et al. X-CGDbase: a database of X-CGD-causing mutations. *Immunol Today* 1996;17:517-21
- Dinauer MC, Lekstrom-Himes JA, Dale DC. Inherited neutrophil disorders: molecular basis and new therapies. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2000;303-18.
- Baehner RL, Kunkel LM, Monaco AP, Haines JL, Conneally PM, Palmer C, et al. DNA linkage analysis of X chromosome-linked chronic granulomatous disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:3398-401.
- Frey D, Mächler M, Seger RA, Schmid W, Orkin SH. Gene deletion in a patient with chronic granulomatous disease and McCleod syndrome: Fine mapping of the Xk gene locus. *Blood* 1988;71:252-5.
- De Saint-Basile G, Bohler MC, Fischer A, Cartron J, Dufier JL, Griscelli C, et al. Xp21 DNA microdeletion in a patient with chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McCleod phenotype. *Hum Genet* 1988;80:85-9.
- Dinauer MC, Curnutte JT, Rosen H, Orkin SH. A missense mutation in the neutrophil cytochrome b heavy chain leading to X-linked chronic granulomatous disease. *J Clin Invest* 1989;84:2012-6.
- Bolscher BGJM, de Boer M, De Klein A, Weening RS, Roos D. Point mutations in the Beta-subunit of cytochrome b558 leading to X-linked chronic granulomatous disease. *Blood* 1991; 77:2482-7.
- Schapiro BL, Newburger PE, Klempner MS, Dinauer MC. Chronic granulomatous disease presenting in a 69-year-old man. *N Engl J Med* 1991;325:1786-90.
- de Boer M, Bolscher BGJM, Dinauer MC, Orkin SH, Smith CIE, Ahlin A, et al. Splice site mutations are a common cause of X-linked chronic granulomatous disease. *Blood* 1992;80:1553-8.
- Rabbani H, de Boer M, Ahlin A, Sundin U, Elinder G, Hammars-tröm L, et al. A 40-base-pair duplication in the gp91-phox gene leading to X-linked chronic granulomatous disease. *Eur J Haematol* 1993;51:218-22.
- Ariga T, Sakiyama Y, Furuta H, Matsumoto S. Molecular genetic studies of two families with X-linked chronic granulomatous disease: Mutation analysis and definitive determination of carrier status in patients' sisters. *Eur J Haematol* 1994;52:99-102.
- Ariga T, Sakiyama Y, Matsumoto S. Two novel point mutations in the cytochrome b 558 heavy chain gene, detected in two Japanese patients with X-linked chronic granulomatous disease. *Hum Genet* 1994;94:441
- Leusen JHW, de Boer M, Bolscher BGJM, Hilarius PM, Weening RS, Ochs HD, et al. A point mutation in gp91-phox of cytochrome b₅₅₈ of the human NADPH oxidase leading to defective translocation of the cytosolic proteins p47-phox and p67-phox. *J Clin Invest* 1994;93:2120-6.

42. Newburger PE, Malawista SE, Dinauer MC, Gelbart T, Woodman RC, Chada S, et al. Chronic granulomatous disease and glutathione peroxidase deficiency, revisited. *Blood* 1994;84:3861-9.
43. Ariga T, Sakiyama Y, Matsumoto S. A 15-base pair (bp) palindromic insertion associated with a 3-bp deletion in exon 10 of the gp91-*phox* gene, detected in two patients with X-linked chronic granulomatous disease. *Hum Genet* 1995;96:6-8.
44. Azuma H, Oomi H, Sasaki K, Kawabata I, Sakaino T, Koyano S, et al. A new mutation in exon 12 of the gp91-*phox* gene leading to cytochrome b-positive X-linked chronic granulomatous disease. *Blood* 1995;85:3274-7.
45. Bu-Ghanim HN, Segal AW, Keep NH, Casimir CM. Molecular analysis in three cases of X91 variant chronic granulomatous disease. *Blood* 1995;86:3575-82.
46. Cross AR, Rae J, Curnutte JT. Cytochrome *b*₂₄₅ of the neutrophil superoxide-generating system contains two nonidentical hemes. Potentiometric studies of a mutant form of gp91^{phox}. *J Biol Chem* 1995;270:17075-7.
47. Ariga T, Furuta H, Cho K, Sakiyama Y. Genetic analysis of 13 families with X-linked chronic granulomatous disease reveals a low proportion of sporadic patients and a high proportion of sporadic carriers. *Pediatr Res* 1998;44:85-92.
48. Newburger PE, Skalik DG, Hopkins PJ, Eklund EA, Curnutte JT. Mutations in the promoter region of the gene for gp91-*phox* in X-linked chronic granulomatous disease with decreased expression of cytochrome *b*₅₅₈. *J Clin Invest* 1994;94:1205-11.
49. Suzuki S, Kumatori A, Haagen IA, Fujii Y, Sadat MA, Jun HL, et al. PU.1 as an essential activator for the expression of gp91-*phox* gene in human peripheral neutrophils, monocytes, and B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6085-90.
50. Heyworth PG, Curnutte JT, Rae J, Noack D, Roos D, van Koppen E, et al. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease. *Blood Cells Mol Dis* 2001;26:561-5.
51. Stasia MJ, Bordigoni P, Floret D, Brion JP, Bost-Bru C, Michel G, et al. Characterization of six novel mutations in the CYBB gene leading to different sub-types of X-linked chronic granulomatous disease. *Hum Genet* 2005;116:72-82.
52. Jurkowska M, Kurenko-Deptuch M, Bal J, Roos D. The search for a genetic defect in Polish patients with chronic granulomatous disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2004;52:441-6.
53. Oh HB, Park JS, Lee W, Yoo SJ, Yang JH, Oh SY. Molecular analysis of X-linked chronic granulomatous disease from five unrelated Korean patients. *J Korean Med Sci* 2004;19:218-22.
54. Barese C, Copelli S, Zandomeni R, Oleastro M, Zelasko M, Rivas EM. X-linked chronic granulomatous disease: first report of mutations in patients of Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:656-60.
55. Barese C, Copelli S, Matteo ED, Zandomeni R, Salgueiro F, Gionani DD, et al. Molecular characterization of a novel splice site mutation with the CYBB gene leading to X-linked chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:420-2.
56. Patino PJ, Perez JE, Lopez JA, Condino-Neto A, Grumach AS, Botero JH, et al. Molecular analysis of chronic granulomatous disease caused by defects in gp91-*phox*. *Human Mutation* 1999;13:29-37.
57. Agudelo-Florez P, Costa-Carvalho BT, Lopez JA, Rehder J, Newburger PE, Saad STO, et al. Association of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and X-linked chronic granulomatous disease in a child with anemia and recurrent infections. *Am.J.Hematol.* 2004;75:151-6.
58. Ezekowitz RAB, Orkin SH, Newburger PE. Recombinant interferon gamma augments phagocyte superoxide production and X-linked chronic granulomatous disease gene expression in X-linked variant chronic granulomatous disease. *J Clin Invest* 1987;80:1009-16.
59. Ezekowitz RAB, Dinauer MC, Jaffe HS, Orkin SH, Newburger PE. Partial correction of the phagocyte defect in patients with X-linked chronic granulomatous disease by subcutaneous interferon gamma. *N Engl J Med* 1988;319:146-51.
60. Condino-Neto A, Rae J, Padden C, et al. An intronic mutation in CYBB gene leading to RNA instability and variant X-linked chronic granulomatous disease. [Abstract] *Blood* 1997;90:(10, Suppl. 1)599
61. Condino-Neto A, Newburger PE. Interferon-gamma improves splicing efficiency of CYBB gene transcripts in an interferon-responsive variant of X-linked chronic granulomatous disease due to a splice site consensus region mutation. *Blood* 2000;95:3548-54.
62. Nuno H, Ishibashi F, Mizukami T, Hidaka F. Clinical evaluation of interferon-gamma treatment to chronic granulomatous disease patients with splice site mutations. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:S25-6.
63. Prando C, Agudelo P, Lopez JA, et al. Autosomal chronic granulomatous disease: case report and mutation analysis in two Brazilian and two Chilean non-related siblings. [Abstract] *Clinical Immunology* 2002;103:S119
64. Cross AR, Curnutte JT, Rae J, Heyworth PG. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease. *Blood Cells Mol Dis* 1996;22:90-5.
65. Chanock SJ, Barrett DM, Curnutte JT, et al. Gene structure of the cytosolic component *phox-47* and mutations in autosomal recessive chronic granulomatous disease. [Abstract] *Blood* 1991;78:165a
66. Casimir CM, Bu-Ghanim HN, Rodaway ARF, Bentley DL, Rowe P, Segal AW. Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by deletion at a dinucleotide repeat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2753-7.
67. Iwata M, Nuno H, Yamazaki H, Nakano T, Niwa H, Tsuruta S, et al. Homologous dinucleotide (GT or TG) deletion in Japanese patients with chronic granulomatous disease with p47-*phox* deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:1372-7.
68. Volpp BD, Lin Y. In vitro molecular reconstitution of the respiratory burst in B lymphoblasts from p47-*phox*-deficient chronic granulomatous disease. *J Clin Invest* 1993;91:201-7.
69. Gorlach A, Lee P, Roesler J, Hopkins PJ, Christensen B, Green ED, et al. A p47-*phox* pseudogene carries the most common mutation causing p47-*phox* deficient chronic granulomatous disease. *J Clin Invest* 1997;100:1907-18.
70. Prando-Andrade CC, Agudelo-Florez P, Lopez JA, Paiva MA, Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A. Autosomal chronic granulomatous disease: case report and mutation analysis of two Brazilian siblings. *J Pediatr (RioJ)* 2004;80:425-8.
71. Noack D, Rae J, Cross AR, Ellis BA, Newburger PE, Curnutte JT, et al. Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by defects in NCF-1, the gene encoding the phagocyte p47-*phox*: mutations not arising in the NCF-1 pseudogenes. *Blood* 2001;97:305-11.
72. Aoshima M, Nuno H, Shimazu M, Shimazu S, Tatsuzawa O, Kenney RT, et al. Two-exon skipping due to a point mutation in p67-*phox*-deficient chronic granulomatous disease. *Blood* 1996;88:1841-5.
73. Patino PJ, Rae J, Noack D, Erickson RW, Ding J, Garcia de Olarte D, et al. Molecular characterization of autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by a defect of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (Reduced form) oxidase component p67-*phox*. *Blood* 1999;94:2505-14.
74. Leusen JHW, Verhoeven AJ, Roos D. Interactions between the components of the human NADPH oxidase: Intrigues in the *phox* family. *J Lab Clin Med* 1996;128:461-76.
75. Nuno H, Iwata M, Tatsuzawa S, Onoe Y, Shimizu S, Kanegasaki S, et al. AG dinucleotide insertion in a patient with chronic granulomatous disease lacking cytosolic 67-kD protein. *Blood* 1995;86:329-33.
76. Tanugi-Cholley LC, Issartel J-P, Lunardi J, Freycon F, Morel F, Vignais PV. A mutation located at the 5' splice junction sequence of intron 3 in the p67^{phox} gene causes the lack of p67^{phox} mRNA in a patient with chronic granulomatous disease. *Blood* 1995;85:242-9.
77. de Boer M, Hilarius-Stokman PM, Hossle J-P, Verhoeven AJ, Graf N, Kenney RT, et al. Autosomal recessive chronic granulomatous disease with absence of the 67-kD cytosolic NADPH oxidase component: Identification of mutation and detection of carriers. *Blood* 1994;83:531-6.
78. Gomez-Restrepo L, Rugeles MT, Patino PJ, Condino-Neto A. A single nucleotide polymorphism in the intron 10 branch acceptor sequence of NCF2 generates alternative mRNA species but does not affect the expression of p67-*phox*. *Am.J.Hematol.* 2005;in revision
79. Gomez-Restrepo L, Rugeles MT, Patino PJ, Condino-Neto A. Chronic granulomatous disease of childhood: new polymorphisms in NCF2 gene. *Rev Cienc Med* 2004;13:137-46.
80. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509-5160.
81. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990;162:723-6.

82. Weening RS, Adriaansz LH, Weemaes CMR, Lutter R, Roos D. Clinical differences in chronic granulomatous disease in patients with cytochrome b-negative or cytochrome b-positive neutrophils. *J Pediatr* 1985;107:102-4.
83. Cross AR, Curnutte JT. The cytosolic factors p47-*phox* and p67-*phox* have distinct roles in the regulation of electron flow in NADPH oxidase. *J Biol Chem* 1995;270:6543-8.
84. Cross AR, Yarchover JL, Curnutte JT. The superoxide-generating system of human neutrophils possesses a novel diaphorase activity. Evidence for distinct regulation of electron flow within NADPH oxidase by p67-*phox* and p47-*phox*. *J Biol Chem* 1994;269:21448-54.
85. Bemiller LS, Roberts DH, Starko KM, Curnutte JT. Safety and effectiveness of long-term interferon gamma therapy in patients with chronic granulomatous disease. *Blood Cells Mol Dis* 1995;21:239-47.
86. Roos D, de Boer M, Borregaard N, Bjerrum OW, Valerius NH, Seger RA, et al. Chronic granulomatous disease with partial deficiency of cytochrome *b*₅₅₈ and incomplete respiratory burst: Variants of the X-linked, cytochrome *b*₅₅₈-negative form of the disease. *J Leukocyte Biol* 1992;51:164-71.
87. Roos D, Curnutte JT, Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. First ed. New York: Oxford University Press; 1999; 29, Chronic Granulomatous Disease. p. 353-74.
88. Marciano BE, Wesley R, DeCarlo ES, Anderson VL, Barbahart LA, Darnell D, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:692-9.
89. Barese C, Goebel WS, Dinauer MC. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1423-34.
90. Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, Carter CS, Childs R, Gallin JI, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001;344:881-8.
91. Nagler A, Ackerstein A, Kapelushnik J, Or R, Naparstek E, Slaviv S. Donor lymphocyte infusion post-non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:339-42.
92. Amrolia P, Gaspar HB, Hassan A, Webb DJ, Jones A, Sturt N, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. *Blood* 2001;96:1239-46.
93. Hatanaka E, Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A, Campa A. Hyperresponsiveness of neutrophils from gp91-*phox* deficient patients to lipopolysaccharide and serum amyloid A. *Immunol Lett* 2004;94:43-6.
94. Agudelo-Florez P, Lopez JA, Rehder J, Carneiro-Sampaio MMS, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, et al. The use of reverse transcription-PCR for the diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:625-34.
95. Condino-Neto A, Whitney C, Newburger PE. Dexamethasone but not Indomethacin Down-Regulates the Human NADPH Oxidase by Inhibiting the Expression of Genes Encoding Components of the NADPH Oxidase System. *J Immunol* 1998;161:4960-7.
96. Condino-Neto A, Newburger PE. NADPH oxidase activity and cytochrome *b*₅₅₈ content of human Epstein-Barr virus transformed B lymphocytes correlate with expression of genes encoding components of the the oxidase system. *Arch Biochem Biophys* 1998;360:158-64.
97. Condino-Neto A, Muscara MN, Grumach AS, Carneiro-Sampaio MMS, de Nucci G. Neutrophils and mononuclear cells from patients with chronic granulomatous disease release nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:485-90.
98. Condino-Neto A, Muscara MN, Grumach AS, Bellinati-Pires R, Brandao AC, Carneiro-Sampaio MMS, de Nucci G. The effect of recombinant human interferon-gamma therapy on neutrophil and mononuclear cell nitric oxide release from patients with chronic granulomatous disease. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:357-64.
99. Grumach AS, Duarte AJS, Bellinati-Pires R, Pastorino AC, Jacob CMA, Diogo CL, et al. Brazilian report on primary immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years. *J Clin Immunol* 1997;17:340-5.
100. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clinical Immunology* 1999;93:190-7.
101. Ochs HD, Igo RP. The NBT slide test: a simple screening method for detecting chronic granulomatous disease and female carriers. *J Pediatr* 1973;83:77-82.
102. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;21(Suppl.97):1-77.
103. McCord J, Fridovich I. Superoxide dismutase: An enzymatic function for erythrocyte hemocuprein. *J Biol Chem* 1969;244:6044-55.
104. Dias-da-Motta PM, Arruda VR, Muscara MN, Saad STO, de Nucci G, Costa FF, et al. The release of nitric oxide and superoxide anion by neutrophils and mononuclear cells from patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 1996; 93:333-40.
105. Volkman DJ, Buescher ES, Gallin JI, Fauci AS. B cell lines as models for inherited phagocytic diseases: superoxide generation in chronic granulomatous disease and granules in Chediak-Higashi syndrome. *J Immunol* 1984;133:3006-9.
106. Nilsson K, Klein G, Henle W, Henle G. The establishment of lymphoblastoid cell lines from adult and fetal human lymphoid tissue and its dependence on EBV. *Int J Cancer* 1971;8:443-50.
107. Subrahmanyam YVBK, Baskaran N, Newburger PE, Weissman SM. A modified method for the display of 3'-end restriction fragments of cDNAs: Molecular profiling of gene expression in neutrophils. *Meth Enzymol* 1999;303:272-97.
108. Ginsburg D, Handin RI, Bonthron DT, Donlon TA, Bruns GAP, Latt SA, et al. Human von Willebrand factor: Isolation of complementary DNA clones and chromosomal location. *Science* 1985;228:1401-6.
109. Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 2nd ed. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory; 1990.
110. Volpp BD, Nauseef WM, Clark RA. Two cytosolic neutrophil oxidase components absent in autosomal chronic granulomatous disease. *Science* 1988;242:1295-7.
111. Braunstein M, Sobel RE, Allis CD, Turner BM, Broach JR. Efficient transcriptional silencing in *Saccharomyces cerevisiae* requires a heterochromatin histone acetylation pattern. *Mol Cell Biol* 1996;16:4349-56.
112. Condino-Neto A, Newburger PE. The release of superoxide by human B cells is down-regulated at the gene expression level. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 1999;22:34-43.
113. Marcal LE, Rehder J, Condino-Neto A. Atividade NADPH oxidase em granulócitos e células mononucleares de adolescentes e crianças asmáticas segundo a gravidade da doença. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2000;23:58-65.
114. Ribeiro MAGO, Cunha ML, Etchebehere ECC, Camargo EE, Ribeiro JD, Condino-Neto A. Efeito da cisaprida e da fisioterapia respiratória sobre o refluxo gastroesofágico de lactentes chadores segundo avaliação cintilográfica. *J Pediatr (RioJ)* 2001;77:393-400.
115. Marcal LE, Rehder J, Condino-Neto A. The NADPH oxidase activity of granulocytes and mononuclear leukocytes correlates with asthma severity and pulmonary function tests in pediatric patients. [Abstract] *Eur Resp J* 2001;18:(Suppl.33)405
116. Condino-Neto A, Leitao MF, Tibirica E. Farmacologia cardiovascular. Rio de Janeiro: Revinter; 2000; Radicais livres, inflamação e vasculatura. p. 198-217.
117. Condino-Neto A, Grumach AS. In Grumach AS, (ed). *Alergia e imunologia na infância e adolescência*. Sao Paulo: Atheneu; 2001; Distúrbios de fagócitos. p. 475-96.
118. Dias-da-Motta PM, Saad STO, Costa FF, et al. Upregulation of gp91-*phox* gene expression in mononuclear leukocytes from sickle cell anemia patients. [Abstract] *Blood* 2001;98:2029
119. Agudelo P, Prando C, Lopez JA, et al. RT-PCR as an alternative method for the identification of the defective NADPH-oxidase component in patients with chronic granulomatous disease. [Abstract] *Clinical Immunology* 2002;103:S119.

Correspondência:

Prof. Dr. Antonio Condino-Neto
Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo
Avenida Lineu Prestes 1730
São Paulo, SP, CEP 05508-900, Brasil.
Tel: (19) 3289-3103. Fax (19) 3289-8638
E-mail: condino@icb.usp.br