

Diagnóstico da Síndrome de Prader-Willi (SPW) e Síndrome de Angelman (SA) por MS-MLPA: experiência em laboratório de genética

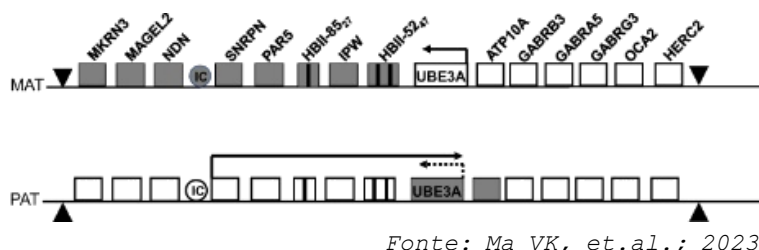
Fornari, A.R.S.; Moda B.S.; Fatima L.A.; Nakano V.; Fraga, A.M.; Tomaz P.R.X.; Araujo S.A.; Costa G.K.S.; Jorge M.L.; Arismendi M.I.; Moreira C.M.; Ferreira, E.N.; Bueno L.S.M.; Baratela, W.A.R.

Genesis Genomics, São Paulo, Brasil

alexandre.fornari@genesisgenomics.com.br

INTRODUÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) e a síndrome de Angelman (SA) são distúrbios neurogenéticos distintos, geralmente causados por alterações no cromossomo 15q11-q13. As alterações podem envolver deleções cromossômicas ou dissomia uniparental (UPD), na qual ambos os cromossomos 15 são herdados de um único genitor, resultando em um perfil de expressão aberrante de loci gênicos que estão sujeitos a *imprinting*. A ausência do alelo paterno devido a deleção cromossômica ou a presença de duas cópias impressas devido à UPD materna resulta em SPW. A ausência da cópia materna da mesma região ou UPD paterna causa SA.



Fonte: Ma VK, et.al.; 2023

Figura 1: Diagrama das regiões materna (MAT; superior) e paterna (PAT; inferior) do cromossomo humano 15q11-q13. Caixas claras indicam genes com expressão ativa; caixas em cinza indicam genes cuja expressão foi silenciada por *imprinting* genômico (alelo materno) ou pela expressão do transcrito antissenso (*UBE3A* paterno).

OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo analisar retrospectivamente o número de casos de SPW e SA identificados em exame de metilação específica e amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MS-MLPA) realizados em laboratório de genética.

METODOLOGIA

O exame utiliza o ensaio MS-MLPA Probe mix ME028 (MRC-Holland) que avalia alteração no número de cópias na região 15q11 e presença de metilação nos genes *SNRPN*, *MAGEL2* e *UBE3A*. As análises foram feitas em plataforma automatizada de eletroforese capilar e os dados interpretados por software específico (Coffalyzer). O levantamento feito compreendeu o período de Agosto/2024 a Maio/2025. Com essa metodologia é possível diagnosticar 98% dos casos de SPW e 75% dos de SA; os demais casos podem apresentar alterações de ponto e pequenas deleções, não avaliadas nesse trabalho.

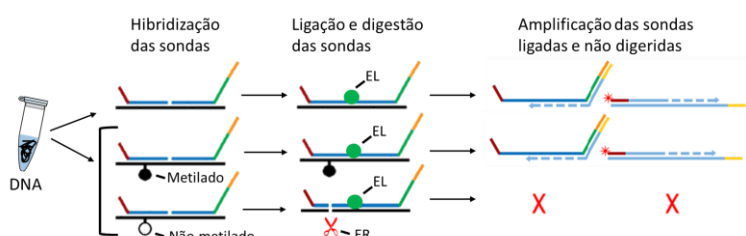


Figura 2: Esquema do fluxo do ensaio MS-MLPA (figura adaptada de MRC-Holland). EL - enzima de ligação; ER - enzima de restrição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 9 meses foram realizados 166 exames, a média de idade dos pacientes foi de 7 anos (com variação de 2 dias a 45 anos, e mediana de 6 anos). O teste confirmou SPW em 14 pacientes (8,43%), sendo 12 do sexo feminino e 2 do sexo masculino. No caso de SA, 9 pacientes tiveram resultado positivo (5,42%), sendo 6 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Os pacientes diagnosticados com SPW e SA apresentaram idade média de 4 anos (variação de 4 dias a 14 anos, e mediana de 1 ano). Além disso, 3 pacientes (3,01%) apresentaram pequenas deleções ou duplicações que não se enquadram no diagnóstico das síndromes aqui avaliadas.

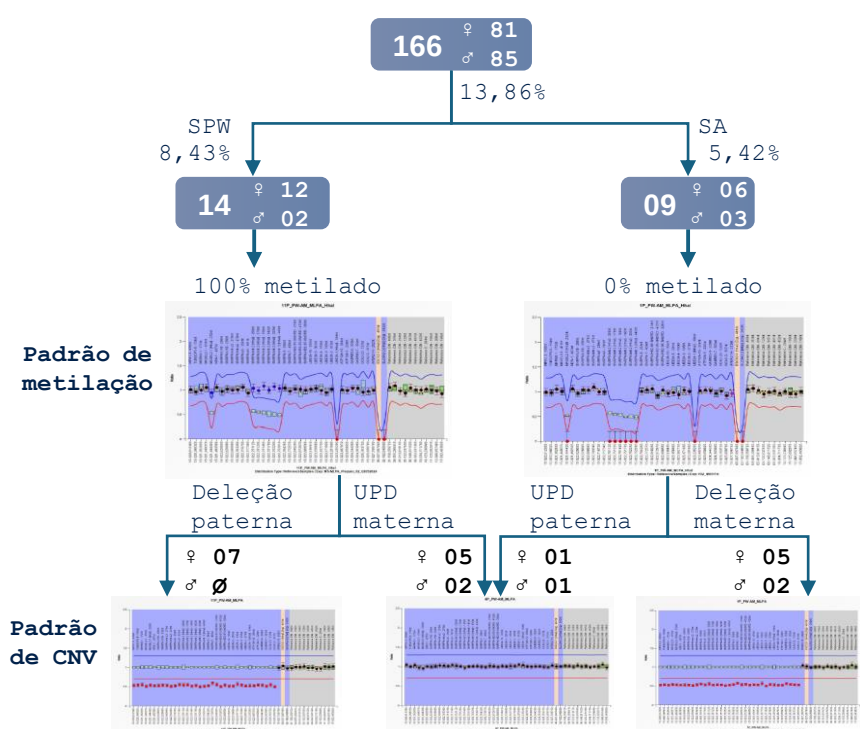


Tabela 1: Interpretação número de cópias e porcentagem metilação.

	SPW		Referência	SA	
	Deleção	UPD		Deleção	UPD
Genoma 15q11	M	MM	PM	P	PP
Número cópias	1	2	2	1	2
Metilação	100%	100%	50%	0%	0%

SPW: Síndrome Prader-Willi; SA: Síndrome Angelman; UPD: Dissomia uniparental.

CONCLUSÃO

Apesar de não haver cura, o diagnóstico molecular precoce para SPW e SA é importante para o manejo mais adequado do paciente. A abordagem multidisciplinar é indicada, envolvendo equipe de endocrinologistas, nutricionistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e psicólogos. O teste também possibilita identificar a causa genética das síndromes, o que é essencial para definir riscos familiares e recorrência, fornecendo informações para melhor aconselhamento genético.

REFERÊNCIAS

Beygo J, et.al. Eur J Hum Genet 2019; 27:1326-1340.
Ma VK, et.al. Appl Clin Genet. 2023; 16:41-52.
MRC-Holland SALSA MLPA Probemix ME028 V.D1-03, 21 Dec. 2022.

Este projeto foi possível graças ao apoio dos laboratórios Genesis Genomics e Grupo Fleury. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 90346625.2.0000.5474)