



Impacto do sequenciamento completo do genoma na jornada diagnóstica de pacientes com doenças genéticas raras em um centro de referência brasileiro

Maria Isabel Rieseberg^{1*}; Débora Gusmão Melo¹; Eduardo Perrone^{1,2}; Consórcio Projeto Genomas Raros²

¹ Disciplina de Genética, Departamento de Morfologia e Genética, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Brasil. ² Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, Brasil.

* maria.rieseberg@unifesp.br

Introdução e Objetivo

O sequenciamento completo do genoma (*Whole Genome Sequencing*, WGS) tem se consolidado como ferramenta diagnóstica de doenças genéticas raras, por detectar diferentes tipos de variações genômicas. No Brasil, o Projeto Genomas Raros (GRAR) é uma iniciativa público-privada que aplica o WGS em indivíduos atendidos em centros de referência, como o Centro de Genética Médica Prof. Decio Brunoni (CGM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Objetivo desse estudo foi caracterizar clínica e molecularmente indivíduos com suspeita de doenças genéticas raras atendidos no CGM/UNIFESP e submetidos ao WGS pelo GRAR.

Materiais e Métodos

Estudo descritivo, baseado na análise de dados clínicos e laudos de WGS de 37 pacientes, utilizando estatística descritiva.

Resultados

Participaram 37 pacientes, com idades entre 5 e 39 anos (mediana 11), sendo 18 (48,64%) do sexo feminino.

As indicações clínicas foram: transtornos do neurodesenvolvimento (TND) (n=21; 56,76%), síndromes microssômicas (n=3; 8,11%), rasopatias (n=3; 8,11%), síndromes macrossômicas (n=2; 5,41%), defeitos de membros (n=2; 5,41%), cranioestenose (n=1; 2,70%), ciliopatia (n=1; 2,70%), doença mitocondrial (n=1; 2,70%), displasia esquelética (n=1; 2,70%), associação VACTER-L (n=1; 2,70%) e cardiomiopatia (n=1; 2,70%).

Achados primários foram identificados em 13 pacientes (35,14%), sendo 8 (61,54%) variantes de nucleotídeo único, com predomínio de *missense* (n=5; 62,5%), seguida por *stop-gain* (n=2; 25%) e *frameshift* (n=1; 12,5%). Variantes estruturais representaram 38,46% (n=5) dos casos resolvidos, incluindo 2 deleções menores que três éxons, possivelmente não detectadas por outros métodos. Herança autossômica dominante foi predominante (n=11; 84,62%).

Entre os 13 pacientes com resultado positivo no WGS, 7 tinham hipótese clínica prévia, confirmada em 6 casos (85,71%) e redirecionada em 1 (14,29%). Os outros 6 pacientes apresentavam TND sem hipótese diagnóstica específica e tiveram elucidação etiológica pelo WGS. Houve, portanto, mudança no status diagnóstico em 7 dos 13 (53,85%) pacientes com resultado positivo (Tabela).

Resultados inconclusivos corresponderam a 16 casos (43,24%) e 8 (21,62%) foram negativos. Nenhum achado secundário foi identificado.

Resultados

Suspeita clínica	Diagnóstico
TND	Deleção 2q31.1-2q31.2
TND	Síndrome cardiofaciocutânea 3
Rasopatia	Síndrome de Noonan 5
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Síndrome de Rubinstein-Taybi Tipo 1
Síndrome de Joubert	Síndrome de Joubert Tipo 7
TND	Deleção 10q26.3
TND	Síndrome de White-Sutton
TND	Síndrome de Myhre/ Polipose intestinal juvenil/Polipose juvenil/Telangiectasia hemorrágica hereditária
Rasopatia	Síndrome de Noonan 4
Síndrome de Silver-Russell	Síndrome de Silver-Russell 5
Síndrome de Noonan	Síndrome de Noonan 1
Síndrome de Crouzon	Síndrome de Sathre-Chotzen com ou sem anormalidades palpebrais
TND	Miopatia congênita com oftalmoplegia 6

Discussão

A taxa de resolatividade (35,14%) foi consistente com a literatura, evidenciando a aplicabilidade do WGS na prática clínica. Destaca-se sua capacidade de identificar variantes estruturais pequenas, que seriam potenciais falsos negativos em técnicas como exoma ou microarranjo. O WGS demonstrou alta efetividade diagnóstica, inclusive em TND, grupo tradicionalmente desafiador. A redefinição diagnóstica em 53,85% dos casos resolvidos reforça sua relevância para confirmar suspeitas e reorientar condutas clínicas.

Conclusão

O WGS mostrou-se eficaz na investigação de doenças genéticas raras, com impacto na definição diagnóstica. A capacidade de detectar múltiplos tipos de variantes reforça seu potencial na prática clínica para reduzir a jornada diagnóstica no sistema de saúde.

Agradecimentos

Essa pesquisa foi possível por meio do acesso aos dados do Consórcio Projeto Genomas Raros.