

Sequenciamento de exoma na investigação de síndromes de fragilidade óssea

Annanda Pink Holtz¹, Liliâne Todeschini de Souza², Camila Bandinelli Vaz², Danielle Roberta Tomasi², Isadora Viegas¹, Barbara Zanesco Moehlecke¹, Angelina Xavier Acosta³, Genoir Simoni⁴, Têmis Maria Félix^{1,2}

Itsouza@hcpa.edu.br

1- Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2- Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, 3- Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Salvador, BA, 4- Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis-SC

INTRODUÇÃO

A fragilidade óssea é um importante sintoma em diversas patologias ósseas levando a fraturas recorrentes e deformidades ósseas.

OBJETIVO

Investigar alterações genéticas relacionadas à fragilidade óssea em indivíduos com fraturas de repetição.

METODOLOGIA

Pacientes com fragilidade óssea foram selecionados. Sequenciamento do exoma foi realizado pela plataforma Illumina NOVASeq, cobertura média de 80X. O VCF foi analisado através do software Franklin (Genoxx) e a patogenicidade das variantes determinada através dos critérios da ACMG.

RESULTADOS

Dos 33 indivíduos avaliados, 94% dos casos (31) foram identificadas com variantes em genes associados à osteogênese imperfeita (OI). Dentre esses genes, foram identificadas 31 variantes diferentes, sendo que, 64,5% (20/31) dos casos em *COL1A1*, 19,4% (6/31) em *COL1A2*, 3,2% (1/31) em *IFITM5*, 6,5% (2/31) em *SERPINF1* (heterozigoto composto), 3,2% (1/31) em *FKBP10* (heterozigoto composto) e 3,2% (1/31) em *KDEL2* (Figura 1). Dentre estes indivíduos 74,2% possuíam histórico familiar de OI. Quanto a *COL1A1* e *COL1A2* variantes de haploinsuficiência foram identificadas em 15 indivíduos, todos em *COL1A1* e com fenótipo leve (OI tipo 1). As variantes qualitativas foram identificadas em 10 casos, 5 em *COL1A1* e 5 em *COL1A2*, com fenótipo moderado a grave (OI tipo 4 e 3). A variante em *IFITM5* é associada à OI tipo V com características radiológicas distintas e fenótipo moderado. A variante, em homozigose, no *KDEL2* (OI tipo 21) foi identificada, em um indivíduo com consanguinidade parental e fenótipo moderado. Em um indivíduo do sexo masculino, uma variante no gene *PLS3*, associado à uma forma leve de osteoporose ligada ao X foi identificada. Em outro indivíduo, uma variante no gene *PRDM5*, associada à síndrome da córnea frágil (SCF), foi detectada em homozigose com histórico de consanguinidade parental, fraturas, ceratocone e surdez progressiva (Tabela 1).

Tabela 1. Relação dos genes por fenótipos observados nos casos de síndromes de fragilidade óssea identificadas no estudo.

	Fenótipo	Gene	Herança	n(%)
Osteogênese Imperfeita	Leve	<i>COL1A1</i>	AD	15 (45)
		<i>COL1A2</i>	AD	4 (12)
		<i>SERPINF1</i>	AR	1 (3)
	Moderado	<i>COL1A1</i>	AD	2 (6)
		<i>COL1A2</i>	AD	2 (6)
		<i>IFITM5</i>	AD	1 (3)
		<i>SERPINF1</i>	AR	1 (3)
	Grave/Letal	<i>COL1A1</i>	AD	4 (12)
	Sem informação	<i>FKBP10</i>	AR	1 (3)
Osteoporose Ligada ao X	Leve	<i>PLS3</i>	LX	1 (3)
Síndrome de Córnea Frágil		<i>PRDM5</i>	AR	1 (3)
TOTAL				33 (100)

Legenda: AD: autossômico dominante; AR: autossômico recessivo; LX: Ligado ao X.

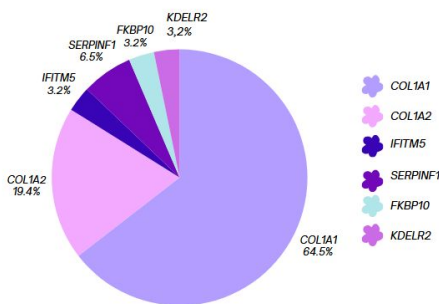


Figura 1. Frequência de casos de OI e genes associados.

DISCUSSÃO

O sequenciamento de exoma permite a realização de diagnóstico diferencial em indivíduos com características clínicas semelhantes como a fragilidade óssea. Os casos de OI foram mais frequentes, sendo que a maioria foram associados a variantes causais nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, conforme já relatado na literatura. Dois casos foram identificados com osteoporose ligada ao X e a SCF.

CONCLUSÕES

Nossos achados demonstram que o diagnóstico diferencial com OI permite o direcionamento adequado para o tratamento, prognóstico assim como o aconselhamento genético adequado às famílias.

Palavras-chave: Osteogênese imperfeita, fragilidade óssea, exoma, diagnóstico diferencial