



Uso do sequenciamento completo do genoma como ferramenta de primeira escolha para avaliação de pacientes com transtornos do neurodesenvolvimento

Jéssica Grasiela de Araujo Espolaor^{1,2}; Luiza do Amaral Virmond²; Joana Rosa Marques Prota²; Cláudia Berlim de Melo²; Maria Fernanda de Campos Nepomucena¹; André Luiz de Souza¹; Eduardo Perrone¹; Vânia D'Almeida¹.

1 – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), Brasil; 2 – Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) – Projeto Genomas Raros (GRAR), São Paulo, Brasil. Contato para correspondência: jgrasiela@escola.p.usp.br (e-mail Dra. Jéssica Espolaor)

Palavras-chave: transtornos do neurodesenvolvimento; deficiência intelectual, genoma.

Introdução

A investigação genética de pacientes com transtornos do neurodesenvolvimento (TND) constitui-se em um desafio na prática clínica devido à grande heterogeneidade etiológica envolvida nesse grupo de condições. Torna-se, portanto, cada vez mais relevante estudar o potencial do sequenciamento completo do genoma (WGS) como abordagem de primeira linha para o estabelecimento do diagnóstico etiológico dessas condições.

Objetivo

O presente estudo tem como objetivo principal caracterizar uma amostra consecutiva de pacientes com TND, investigados com WGS como abordagem de primeira linha, sob as perspectivas clínica e molecular. Adicionalmente, busca-se aprofundar o entendimento sobre a utilidade clínica do WGS na investigação molecular desta coorte.

Metodologia

Trata-se de um estudo prospectivo com pacientes do Centro de Genética Médica da UNIFESP/EPM, submetidos à avaliação morfológica estruturada e encaminhados para realização do WGS em parceria com o Projeto Genomas Raros (GRAR).

O critério de inclusão consiste em atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e/ou deficiência intelectual (DI). Os critérios de exclusão são: existência de qualquer exame genético prévio, síndromes cromossômicas clássicas identificadas pelo cariótipo, etiologia ambiental clara e suspeita de síndrome cujo mecanismo principal não é detectado por WGS.

Prevê-se uma amostra de 100 indivíduos. A utilidade clínica será avaliada por meio de questionário semiestruturado respondido pelo médico assistente de cada caso.

Resultados

Até o momento, 50 pacientes (20 meninas e 30 meninos) foram avaliados e sequenciados, com média de idade de 7,4 anos. Os resultados obtidos foram: 16 positivos (32%), 18 negativos (36%) e 16 inconclusivos (32%). Entre os positivos, 6 (37,5%) corroboraram a hipótese diagnóstica inicial, enquanto 10 (62,5%) revelaram diagnósticos sem suspeita prévia. Tal coorte incluiu 30 indivíduos dismórficos (60%) e 20 não dismórficos (40%), sendo que a resolatividade do WGS foi superior no grupo de dismórficos em comparação ao grupo de não dismórficos (43,3% vs 15%). Quanto aos tipos de variantes causais identificadas, 12 (75%) são variantes de nucleotídeo único (SNV) e 4 (25%) são variações no número de cópias, sendo 3 microdeleções e 1 microduplicação. Dentre os 26 indivíduos que completaram a avaliação neuropsicológica, 4 apresentam DI leve, 8 apresentam DI moderada, 7 apresentam transtorno do espectro autista (TEA) nível 2 de suporte, 3 apresentam TEA nível 3 de suporte e 4 apresentam transtorno misto do desenvolvimento. Os dados referentes à utilidade clínica ainda estão em análise.

Discussão e Conclusão

Embora a amostra seja preliminar, a resolatividade diagnóstica do WGS como primeira linha para investigação de pacientes com TND é comparável à literatura, sendo superior em indivíduos dismórficos. A obtenção de diagnóstico em 62,5% dos casos sem hipótese prévia, mesmo após avaliação por médicos geneticistas, reforça a importância do WGS na elucidação diagnóstica dos TND.

O WGS, como abordagem de primeira linha, é uma ferramenta robusta na elucidação etiológica dos TND, dada sua capacidade de detectar simultaneamente diversos tipos de variantes genômicas. A avaliação de sua custo-efetividade frente a outras abordagens é crucial para determinar sua viabilidade no contexto clínico.

Referências

- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization; 1992. 362 p.
- Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. Vol. 117 C. American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics. 2003. p. 3-14.
- Rauch A, Hoyer J, Gult S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. Am J Med Genet A. 2006 Oct 1;140(19):2063-74.
- Ellison JW, Rosenfield JA, Shaffer LG. Genetic basis of intellectual disability. Vol. 64. Annual Review of Medicine. 2013. p. 441-50.
- Ilyas M, Mir A, Elthymios S, Houlden H. The genetics of intellectual disability: Advancing technology and gene editing. Vol. 8. F1000Research. F1000 Research Ltd; 2019.
- Lee S, Rudd S, Gratton J, Visscher PM, Prins JB, Dawson PA. Gene networks associated with non-syndromic intellectual disability. J Neurogenet. 2016 Jan 2;32(1):6-14.