

DA VUS AO DIAGNÓSTICO: O PAPEL DA GENOTIPAGEM PARENTAL NA ELUCIDAÇÃO DE DISTÚRBIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

Monique Sartori Broch^{1,2}, Laura Delai^{1,2}, Bruna Kliemann^{1,2}, Caroline Borges Cervi^{1,2}, Danielle Roberta Tomasi^{1,2}, Débora Misturini Bassotto^{1,2}, Gabriella Zanin Fighera^{1,2}, Gabrielly Caponi Hansen, Isadora Ferrari^{1,2}, Jayana Teixeira Maciel^{1,2}, Marina Frosi Amaral^{1,2}, Murilo Klein Rauber^{1,2}, Thomas Salgado Zimmermann^{1,2}, Yasmin Ymay Girardi^{1,2}, Bibiana Mello de Oliveira^{2,3}.

¹Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

²Liga Acadêmica de Genética Médica da ULBRA

³Santa Casa da Misericórdia de Porto Alegre e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

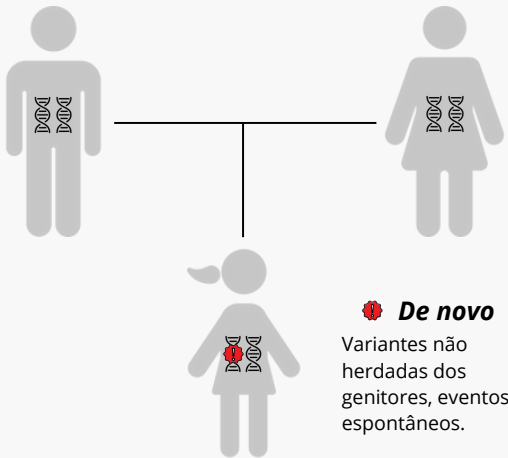
INTRODUÇÃO

A genotipagem parental tem papel fundamental na avaliação etiológica de quadros com comprometimento do neurodesenvolvimento.

O sequenciamento em trio pode ser eficaz para estabelecer o diagnóstico e permitir a reclassificação de variantes (figura 1).

O uso dessa abordagem permite identificar com maior precisão a causa dos sintomas, facilitando a conduta clínica e o acompanhamento genético.

Figura 1. Representação de variante *de novo*.



Fonte: Elaborado pelos autores.

OBJETIVO

Apresentar e discutir casos atendidos em um ambulatório de genética médica em Porto Alegre, nos quais a genotipagem parental e confirmação de variantes de novo permitiu elucidação diagnóstica.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo retrospectivo transversal baseado em uma série de oito casos de pacientes com diagnóstico confirmado após genotipagem parental e reclassificação de variantes.

RESULTADO

Foram analisados oito casos, sendo quatro pacientes do sexo masculino e quatro do sexo feminino, com idades variando de dois a nove anos. As manifestações mais prevalentes foram atraso na fala (62,5%) epilepsia (37,5%), hipotonia central (37,5%), distúrbios do sono (25%), Transtorno do Espectro Autista (25%), disfagia (12,5%), tremores e ataxia leve (12,5%) além de restrição de crescimento pré e pós natal (12,5%). Dismorfias foram observadas em todos os casos.

Cariótipo realizado em três pacientes não demonstrou alterações. Três pacientes apresentaram Array normal. Foi realizada investigação molecular por meio de painel (25%) ou sequenciamento do exoma (75%), permitindo a identificação de variantes de significado incerto (VUS) em genes relacionados a distúrbios do neurodesenvolvimento, até então ausentes em bases populacionais.

A genotipagem parental foi realizada para determinar a origem das variantes identificadas, confirmando ocorrência *de novo* de variantes nos genes autossômicos *CSNK2A1*, *SYNGAP1*, *CHD4*, *FBXO11*, *DHDDS*, *COL4A1*, *NSD1* e *CACNA1A*, levando a sua reclassificação a patogênicas ou provavelmente patogênicas conforme critérios estabelecidos pelo ACMG (tabela 1).

Tabela 1. Variantes identificadas e reclassificadas.

Gene	Variante	Classificação ACMG
<i>CSNK2A1</i>	c.85_86del (p.His29Cysfs*9)	Provavelmente patogênica
<i>SYNGAP1</i>	c.1898T>C (p.Leu633Pro)	Provavelmente patogênica
<i>CHD4</i>	c.3661T>A (p.Phe1221Ile)	Provavelmente patogênica
<i>FBXO11</i>	c.2670+2671del (p.Cys890Trpfs*7)	Patogênica
<i>DHDDS</i>	c.632G>A (p.Arg211Gln)	Patogênica
<i>COL4A1</i>	c.2699G>T (p.Gly900Val)	Provavelmente patogênica
<i>NSD1</i>	c.5281T>A (p.Trp1761Arg)	Provavelmente patogênica
<i>CACNA1A</i>	c.4717A>G (p.Met1573Val)	Provavelmente patogênica

DISCUSSÃO

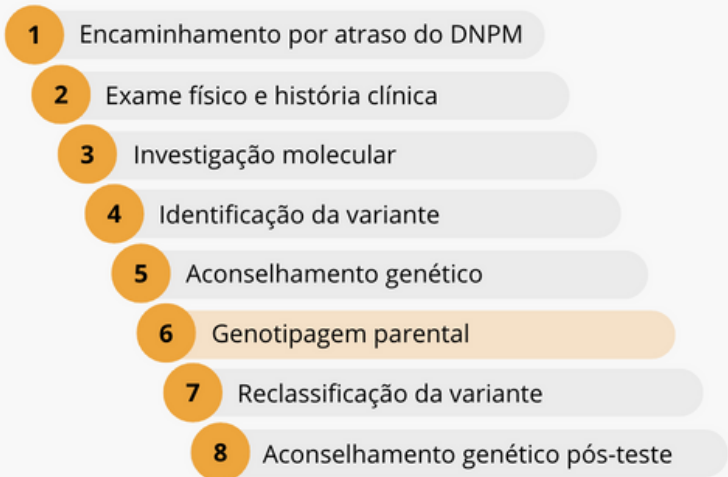
A genotipagem parental foi crucial para reclassificar variantes de significado incerto como patogênicas, viabilizando o diagnóstico etiológico e a identificação de variantes inéditas. Além disso, possibilitou o encerramento da odisseia diagnóstica, assim como um manejo clínico e aconselhamento genético mais precisos.

CONCLUSÃO

Esta série de casos evidência a importância da genotipagem parental no diagnóstico de condições neurogenéticas. Nesse contexto, a testagem parental torna-se essencial nos protocolos diagnósticos de pacientes com alterações do DNPM de origem genética (figura 2).

Embora sejam exames complementares de acesso ainda limitado, constituem instrumentos fundamentais para a confirmação diagnóstica e a individualização do cuidado em casos selecionados.

Figura 2. Esquematização do processo diagnóstico nestes casos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

REFERÊNCIAS

BRUNET, T. *et al.* *De novo* variants in neurodevelopmental disorders-experiences from a tertiary care center. **Clinical genetics**, v. 100, n. 1, p. 14-28, 2021.