

Entre o Incerto e o Significativo: Desafios na Interpretação de VUS em pacientes com Doenças Raras em um SRDR

Natana Rabelo¹, Maria Eduarda Gomes¹, Isabelle de Oliveira Moraes¹, Bianca Abdala¹, Daltro Castellar², Anneliese Barth², Danielle Fins¹, Luara Romar¹, Juan Llerena Jr², Sayonara Gonzalez¹

¹Laboratório de Medicina Genômica, Centro de Genética Médica Dr. José Carlos Cabral de Almeida & Centro de Referência para Doenças Raras – MS - IFF/FIOCRUZ - Rio de Janeiro/Brasil ; ²Serviço de Genética Clínica, Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida & Centro de Referência para Doenças Raras – MS - IFF/FIOCRUZ - Rio de Janeiro/Brasil

INTRODUÇÃO

A interpretação de variantes de significado incerto (VUS) é um desafio recorrente na prática clínica, sobretudo em serviços de referência para doenças raras. Essas variantes não permitem uma classificação definitiva como patogênicas ou benignas, o que limita a tomada de decisão clínica e pode prolongar a odisséia diagnóstica dos pacientes.

OBJETIVO

Este trabalho teve o objetivo de realizar uma análise retrospectiva de exames de sequenciamento (CES e WES) realizados entre 2019 e 2024 no Serviço de Referência em Doenças Raras do IFF/Fiocruz-RJ, visando caracterizar o perfil das VUS identificadas através do Laboratório de Biologia Molecular/Medicina Genômica (LBMMG/IFF).

METODOLOGIA

A análise retrospectiva realizada entre 2019 e 2024, englobou 423 exames de sequenciamento (CES e WES).

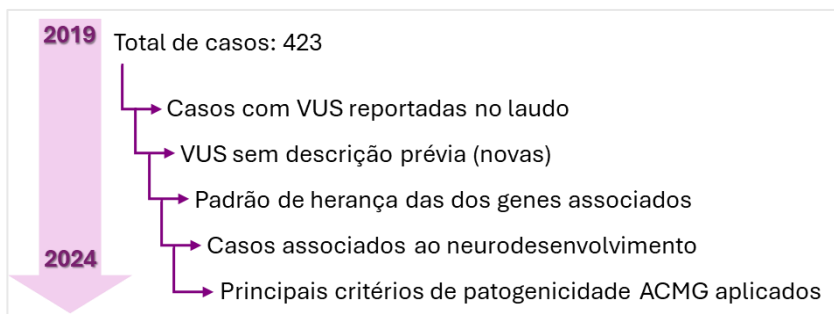


Fig. 1: Esquema representando as etapas envolvidas na análise retrospectiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os 423 casos analisados, 61 (14,9%) foram inconclusivos por apresentarem ao menos uma VUS em gene associado ao fenótipo clínico (68 VUS no total); destas, 62,3% não estavam descritas na literatura, sendo inéditas.

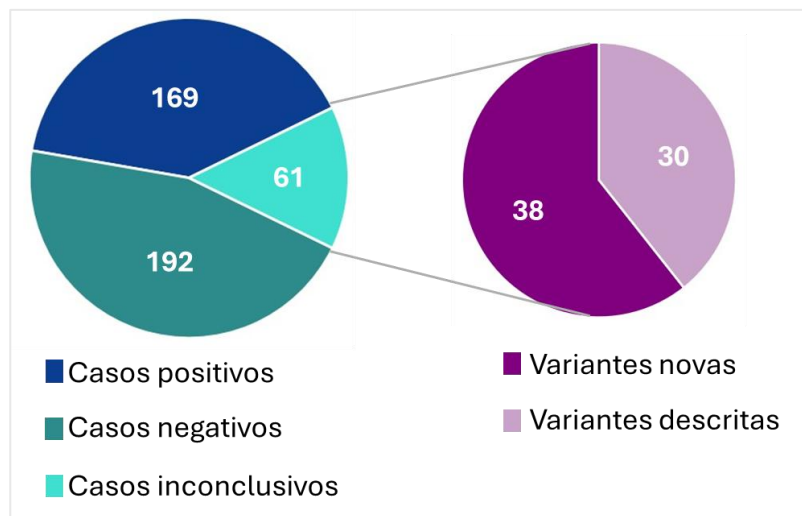


Fig. 2: Resultados obtidos ao final das análises, com foco no perfil dos casos inconclusivos.

68 VUS em 60 genes

Modos de herança associados



■ AD ■ AD/AR ■ AR ■ XL

> 50% condições do neurodesenvolvimento (atraso global do desenvolvimento, epilepsia e DI)

REVISÃO DE CRITÉRIOS: SVI ClinGen

1 ► Critério PM2:

- 9 VUS apenas com PM2 → força modulada para Suporte (SVI ClinGen)
- 25 VUS com PM2 + 1 critério de Suporte
→ Fragilidade de classificações baseadas em evidência mínima
→ Revisão institucional: não reportar VUS com único critério de Suporte

2 ► PVS1 (Strong, Moderate, Suport):

- 6 VUS com atribuição do PVS1_Strong após atualização (SVI ClinGen)
→ Aplicável mesmo sem ativação de NMD (não previsto no ACMG/2015)
→ Permanecem como VUS, porém são fortes candidatas à reclassificação

3 ► Potencial de reclassificação (PP):

- 10 VUS: reclassificação possível se for atribuído mais um critério Suporte
- 4 VUS: reclassificação possível se for atribuído mais um critério Moderado

CONCLUSÃO

A escassez de dados na literatura limita a aplicação de critérios dependentes de informações previamente publicadas. Ao longo dos cinco anos, reavaliações periódicas com base em novas evidências, permitiram reclassificações pontuais, demonstrando o impacto direto da vigilância genômica contínua.

A experiência descrita reforça a importância dos fluxos para reinterpretção sistemática das VUS identificadas, apresentando potencial contribuição para a vivência de outros centros que atuam com DR.

Destaca-se a importância de buscar estratégias em conjunto para ampliar o conhecimento acerca dessas variantes, visando reduzir casos inconclusivos e encurtar a odisseia diagnóstica nas doenças raras.

REFERÊNCIAS

- Durkie M, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare. 2023.
- Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. PMID: 25741868
- Sequence Variant Interpretation. Disponível em: <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation> Acesso em: 21 nov. 2024.