

Diversidade molecular em neonatos com hipotonia e atraso do desenvolvimento: o exoma como chave diagnóstica

Diego Michel Fernandes da Silva¹; Livia do Carmo Silva¹; Juliana Santana de Curcio¹; Flávia Barreto de Sousa¹; Luiz Henrique Alves Costa¹; Bruno Eduardo Feitosa do Nascimento¹; Igor Marques Cesário Calassa¹; Wendyson Duarte de Oliveira¹; Silvia Maria Salem Izacc Furlaneto¹; Elisângela De Paula Silveira-Lacerda^{1*}

Centro de Genética Humana, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás.

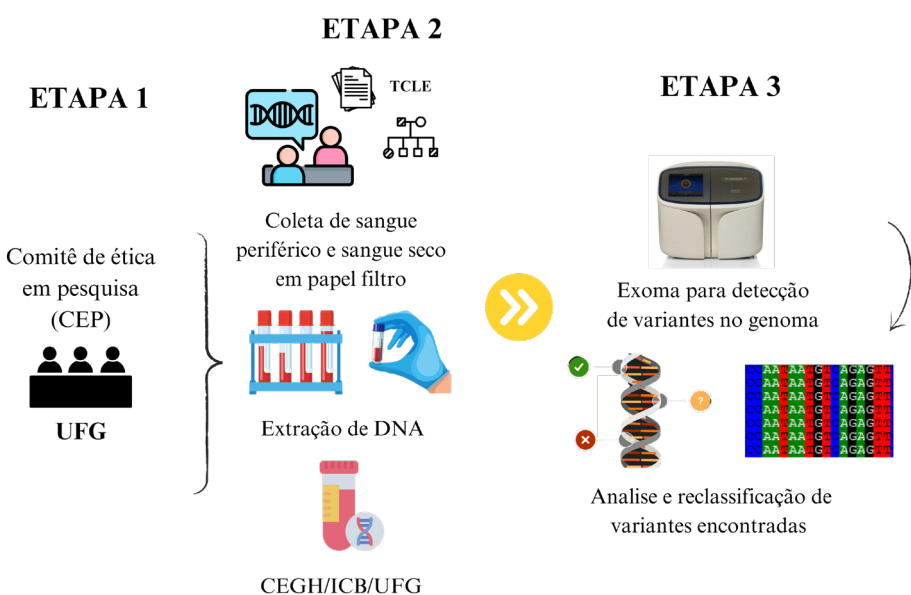
INTRODUÇÃO

Recém-nascidos que apresentam sinais clínicos como hipotonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios oculomotores e crises convulsivas representam um desafio diagnóstico relevante na genética médica. Esses sintomas iniciais podem estar associados a uma ampla variedade de condições neurogenéticas, muitas das quais apresentam fenótipo semelhante, dificultando a definição de uma hipótese clínica isolada

OBJETIVO

Investigar a contribuição do sequenciamento completo do exoma (WES) e da análise do DNA mitocondrial na elucidação etiológica de recém-nascidos com sinais neurológicos precoces, visando identificar variantes genéticas relevantes para o diagnóstico, manejo clínico e aconselhamento genético

METODOLOGIA



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, realizamos a análise genômica de sete recém-nascidos com sintomas neurológicos sugestivos, incluindo hipotonia (100%), atraso no desenvolvimento (71%) e, em alguns casos, crises convulsivas, nistagmo, mioclonias e sinais extrapiramidais. Um diagnóstico genético conclusivo foi identificado em um paciente, com variantes no gene *TOR1A*, compatíveis com Artrogripose Múltipla Congênita tipo 5. Outros cinco pacientes apresentaram variantes em genes de herança autossômica recessiva, como *HEXA*, *POLR3A*, *SRD5A3* e *COL6A2*, ou variantes de significado incerto em *WDR35*, *UBTF*, *BCAS3* e *RYR1*. No total, predominou a presença de variantes provavelmente patogênicas (57%) e de significado incerto (43%), sem achados incidentais patogênicos em genes recomendados pelo ACMG.

CONCLUSÃO

Embora em muitos casos não tenha sido possível estabelecer um diagnóstico definitivo, os achados fornecem informações relevantes para a condução clínica e o aconselhamento genético, além de reforçarem a utilidade do WES como ferramenta inicial em pacientes com sinais neurológicos complexos. Este estudo destaca a diversidade genotípica em quadros clínicos semelhantes e reforça a importância da análise molecular precoce na prática clínica para a detecção de condições potencialmente tratáveis ou com implicações familiares importantes.

REFERÊNCIAS

HARRISON, Steven M.; BIESECKER, Leslie G.; REHM, Heidi L. Overview of specifications to the ACMG/AMP variant interpretation guidelines. *Current protocols in human genetics*, v. 103, n. 1, p. e93, 2019.
CAMPUZANO, Oscar et al. Reanalysis and reclassification of rare genetic variants associated with inherited arrhythmogenic syndromes. *EBioMedicine*, v. 54, 2020.

AGRADECIMENTOS

CHAMADA CNPQ/MS-SCTIE-DECIT Nº 50/2022, SELEÇÃO PÚBLICA MCTI/FINEP/FNDCT PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO NO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E REABILITAÇÃO DE PESSOAS COM DOENÇAS RARAS (DR)