

Taxas de Positivos, Inconclusivos e Negativos em Diagnóstico Molecular de Doenças Raras

AUTORES: ALBUQUERQUE, Beatriz H. D. R.; ANDRADE, Laura M.; YAMAMOTO, Guilherme L.; GALVÃO, Henrique C. R.; NETO, Cristovam S.; GOMES, Mireille C. S. M.; CAVALCANTI, Thereza T. S. L.; VAL, Vitória P.; SILVA, Juliana S.; NETO, Felipe A. S.; DA CAS, Eduardo; ALENCAR, Dayse O.; BERMEIO, Diana C. S.

NOME DA INSTITUIÇÃO: Dasa Genômica

INTRODUÇÃO

O diagnóstico molecular por Sequenciamento de Nova Geração (NGS) é uma ferramenta fundamental para o esclarecimento de doenças raras, permitindo a identificação de variantes genéticas causais e auxiliando no manejo clínico dos pacientes.

Estudos indicam que as taxas de diagnóstico por exoma clínico variam entre 20% e 50%, dependendo da seleção dos pacientes e da indicação clínica (Wilke et al., 2024). Painéis genéticos direcionados podem alcançar rendimentos diagnósticos semelhantes aos do exoma quando indicados por profissionais experientes e com curadoria cuidadosa dos genes incluídos.

OBJETIVO

Avaliar retrospectivamente a distribuição dos desfechos de exames de painéis gênicos e exomas realizados em um laboratório de referência ao longo de 39 meses, classificando os resultados como positivos, inconclusivos ou negativos, quantificando sua proporção e comparando os resultados.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento retrospectivo dos exames realizados entre março de 2022 e maio de 2025, com dados extraídos da base de dados de um laboratório de referência, incluindo painéis gênicos e exomas. Os resultados foram classificados como:

- **Positivos:** variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas compatíveis com o fenótipo do paciente;
- **Inconclusivos:** variantes de significado incerto (VUS) ou detecção de apenas uma variante em genes associados a doenças recessivas.
- **Negativos:** ausência de variantes clinicamente relevantes dentro da cobertura do teste.

Foram calculadas as taxas de resultados positivos, inconclusivos e negativos, permitindo análise comparativa entre painéis e exomas.

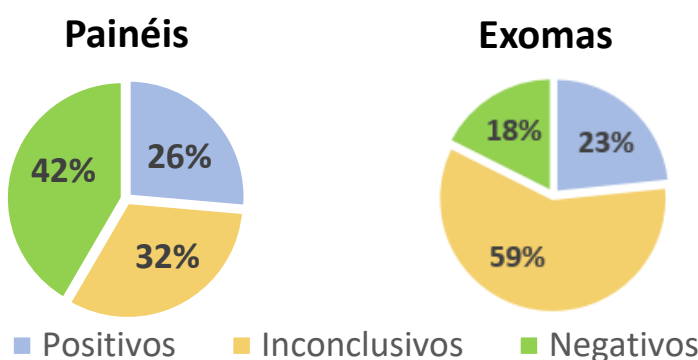
RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período foram levantados os dados de 6544 exames de exoma. Do total, 1532 exames (23,41%) apresentaram resultados positivos, 3860 (58,99%) foram inconclusivos e 1152 (17,60%) negativos. Dos painéis foram levantados os dados de 4143 exames. Do total, 26,38% apresentaram resultados positivos, 32,03% inconclusivos e 41,59% negativos.

Observou-se um aumento gradual no número de exames realizados ao longo do período, enquanto a proporção de desfechos manteve-se relativamente estável. A variação na taxa de positividade provavelmente está associada à indicação clínica e ao perfil dos pacientes. Como qualquer VUS é contabilizada como inconclusiva, a proporção de inconclusivos nos exomas é maior.

Nos painéis, que incluem um número menor de genes selecionados com base no fenótipo do paciente, há menor probabilidade de detecção de VUS, resultando em menor taxa de inconclusivos e maior proporção de negativos. A comparação entre a positividade dos painéis (26%) e exomas (23%) indica resultados relativamente próximos, possivelmente refletindo a maior especificidade clínica dos pacientes encaminhados para painéis direcionados.

Distribuição dos Desfechos dos Painéis Gênicos e Exomas (Janeiro de 2022 a Maio de 2025)



A positividade global, inferior à observada em algumas publicações, provavelmente reflete dois fatores: pacientes não selecionados e a investigação de condições em que as bases monogênicas são pouco estabelecidas. Além de condições com herança multifatorial, como o autismo.

Painéis genéticos adaptados a um fenótipo específico, quando utilizados por uma equipe multidisciplinar, podem alcançar taxas de diagnóstico semelhantes às de exomas ou genomas completos (Wilke et al., 2024). A utilização de painéis pode otimizar o diagnóstico em pacientes com doenças raras (Molina-Ramírez et al., 2022).

O exoma apresenta cobertura mais ampla, sendo particularmente útil quando os sintomas se sobrepõem a múltiplas condições ou quando a hipótese clínica é menos precisa (Dillon et al., 2018). Dessa forma, o sequenciamento de exoma é uma alternativa adequada para o diagnóstico de doenças geneticamente heterogêneas, oferecendo maior probabilidade de identificação de variantes relevantes em comparação com painéis direcionados.

CONCLUSÃO

Painéis gênicos e exomas apresentam taxas de positividade semelhantes no diagnóstico de doenças raras. A escolha da estratégia diagnóstica deve considerar a indicação clínica adequada e a curadoria dos genes nos painéis, fatores que impactam diretamente a precisão dos resultados. Compreender essas características é essencial para orientar decisões clínicas, definir expectativas realistas e otimizar o manejo dos pacientes. A interpretação integrada dos achados genéticos com informações clínicas e familiares, assim como a revisão periódica dos resultados à medida que o conhecimento genético evolui, permanece fundamental para o acompanhamento e aconselhamento adequado.

REFERÊNCIAS

Dillon OJ, Lunke S, Stark Z, Yeung A, Thorne N; Melbourne Genomics Health Alliance; Gaff C, White SM, Tan TY. Exome sequencing has higher diagnostic yield compared to simulated disease-specific panels in children with suspected monogenic disorders. Eur J Hum Genet. 2018 May;26(5):644-651. doi: 10.1038/s41431-018-0099-1. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29453417; PMCID: PMC5945679.

Molina-Ramírez LP, Kyle C, Ellingford JM, Wright R, Taylor A, Bhaskar SS, Campbell C, Jackson H, Fairclough A, Rousseau A, Burghel GJ, Dutton L, Banka S, Briggs TA, Clayton-Smith J, Douzgou S, Jones EA, Kingston HM, Kerr B, Ealing J, Somarathi S, Chandler KE, Stuart HM, Burkitt-Wright EM, Newman WG, Bruce IA, Black GC, Gokhale D. Personalised virtual gene panels reduce interpretation workload and maintain diagnostic rates of proband-only clinical exome sequencing for rare disorders. J Med Genet. 2022 Apr;59(4):393-398. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107303. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33879512; PMCID: PMC8961756.

Wilke MVMB, Klee EW, Dhamija R, Ferverza FC, Thomas B, Leung N, Hogan MC, Hager MM, Kolbert KJ, Kempainen JL, Loftus EC, Leitzen KM, Vitek CR, McAllister T, Lazaridis KN, Pinto E Vairo F. Diagnostic yield of exome and genome sequencing after non-diagnostic multi-gene panels in patients with single-system diseases. Orphanet J Rare Dis. 2024 May 24;19(1):216. doi: 10.1186/s13023-024-03213-x. PMID: 38790019; PMCID: PMC11127317.