

Resultados preliminares do rendimento diagnóstico de sequenciamento do genoma nas Paraparesias Espásticas Hereditárias

DONIS, Karina Carvalho¹, MIGLORINI, Elaine Cristina¹, OLIVEIRA, Karina Soares de¹, ALVES, Tamires¹, SILVA, Elis Vanessa de Lima^{2,3}, OLIVEIRA, João Bosco⁴, JARDIM, Laura Bannach^{1,3}, SAUTE, Jonas Alex Morales^{1,3}.

1- Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

2- Médica Geneticista do Hospital Infantil Dr. Juvêncio Mattos, São Luís, Maranhão, Brasil

3- Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil

4- Laboratório de Genômica, Hospital Israelita Albert Einstein, Brasil

E-MAIL: kcdonis@hcpa.edu.br

Introdução: As paraparesias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo heterogêneo de doenças genéticas caracterizado por espasticidade e fraqueza em membros inferiores. **Objetivo:** avaliar o rendimento diagnóstico do sequenciamento do genoma (WGS) em pacientes com quadro de PEH sem diagnóstico genético confirmado. **Métodos:** Foram analisados 10 pacientes (4 homens e 6 mulheres) com diagnóstico clínico de PEH, acompanhados nos ambulatórios de neurogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A investigação genética prévia incluiu painel de 12 genes associados as PEH e principais formas de ataxias espinocerebelares por expansões de sequências repetitivas. Após investigação inconclusiva, os pacientes foram incluídos no projeto Genomas Raros para realização do WGS. **Resultados:** O diagnóstico final foi estabelecido em 5/10 casos (50%), 3 com SPG76, 1 com SPOAN (variante intrônica profunda) e 1 com doença relacionada ao *GNB1* (MRDR42). Ao incluirmos casos com variantes candidatas, o rendimento aumentou para 70%. Foi encontrada variante de significado incerto (VUS) em homozigose no *CDK5RAP2*, associado à microcefalia primária autossômica recessiva (MCPH3), em paciente com microcefalia; e VUS em homozigose no *SBF1*, associado a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 4B3. Não foram identificados achados incidentais nos casos avaliados. **Conclusão:** O WGS apresentou elevado rendimento diagnóstico em pacientes com PEH amplamente investigados. Destacamos que em apenas um dos casos as variantes não seriam passíveis de detecção por painéis de genes ou sequenciamento do exoma (localização em região intrônica profunda). O WGS é uma importante ferramenta diagnóstica que pode reduzir a odisseia diagnóstica e possibilitar melhor aconselhamento genético para as famílias com PEH.

Palavras Chaves: Paraparesias Espásticas Hereditárias, sequenciamento do genoma, aconselhamento genético.