

Dasa Genômica aplicada à Neurologia

Comitê de Neurologia Dasa



Autores:



Dr. Sergio Roberto Pereira
Médico Neurologista Dasa
Especialista em Neurogenética HCFMUSP



Dra. Thereza Loureiro
Médica Geneticista Dasa Genômica
Especialista em oncogenética
Coordenadora de Educação Dasa Genômica



Prof. Dr. Roberto Giugliani
Médico Geneticista HCPA
Diretor técnico Casa dos Raros
Head Doenças Raras e Neurologia Dasa Genômica



Dr. Henrique Galvão
Médico Geneticista
Gerente Médico Dasa Genômica



Menu interativo

1. Transtornos do neurodesenvolvimento



1.1. Transtornos do desenvolvimento intelectual



1.2. Transtornos do espectro autista



2. Epilepsias



2.1. Encefalopatias epiléticas



2.2. Epilepsias mioclônicas



3. Doenças neurodegenerativas



3.1. Demências hereditárias



3.2. Distúrbios do movimento



4. Doenças neuromusculares



4.1. Esclerose lateral amiotrófica



4.2. Neuropatias periféricas hereditárias



4.3. Distrofia fascioescapuloumeral



4.4. Distrofia muscular, miopatia e miastenia



5. Doenças neurometabólicas



6. Doenças neurológicas associadas à expansão de repetições de nucleotídeos



6.1. Distúrbios associados ao gene *FRM1*



6.2. Ataxias espinocerebelares





Menu interativo

6.3. Ataxia de *Friedreich*



6.4. Doença de *Huntington* e suas fenocópias



6.5. Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana



6.6. Distrofia miotônica



6.7. Expansão no gene *C9orf72*



6.8. Atrofia muscular espinhal e bulbar



7. Neuroinfecções (meningite e encefalite)



8. Neuro-Oftalmologia



8.1. Retinose pigmentar



8.2. Neuropatia óptica



9. Otoneurologia



10. Neuro-oncologia



10.1. Cânceres hereditários do sistema nervoso



10.2 Feocromocitoma/paraganglioma



11. Testes baseados em epissinaturas na Neurologia



11.1. MethylBrain™



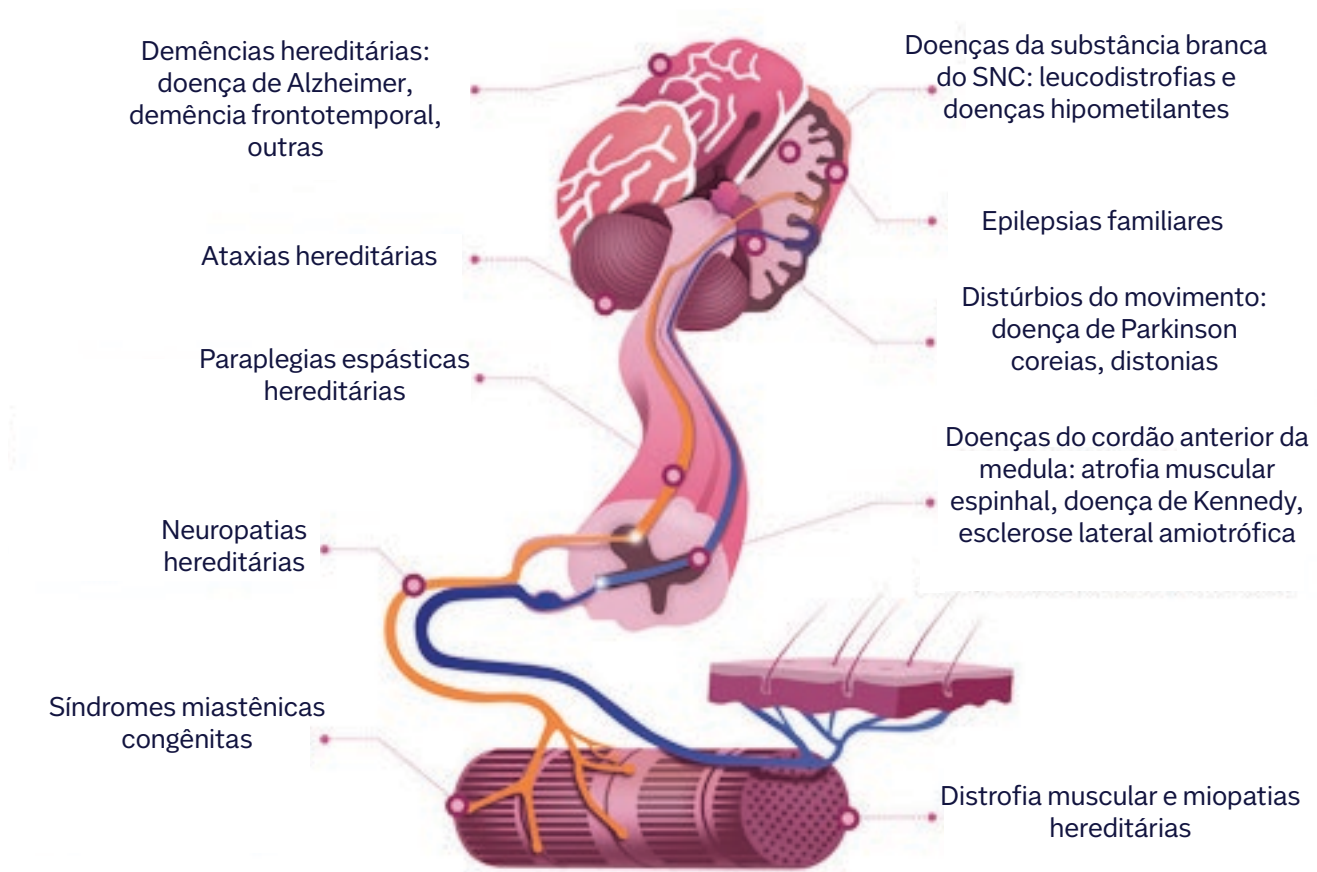
11.2. Episign™



Introdução

A investigação genética em neurologia apresenta desafios únicos devido à complexidade do sistema nervoso e à diversidade de condições que podem afetá-lo. Muitas doenças neurológicas compartilham sintomas semelhantes e essa sobreposição clínica pode dificultar o diagnóstico preciso, especialmente em condições raras ou atípicas (figura 1). Nesse cenário, o papel da investigação genética será ajudar na diferenciação de condições que clinicamente podem parecer similares, mas têm mecanismos genéticos distintos.

Figura 1 – Principais grupos de condições neurogenéticas de acordo com o diagnóstico topográfico.



Fonte: Fussiger et al, 2022.

O objetivo deste e-book é servir como um guia prático e informativo sobre os principais testes genéticos disponíveis na área de neurogenética. Aqui, você encontrará uma relação detalhada de testes para auxiliar na sua prática clínica.



1. Transtornos do neurodesenvolvimento

1.1 Transtorno do desenvolvimento intelectual

A deficiência intelectual (DI) é um distúrbio do neurodesenvolvimento que se caracteriza por limitações intelectuais e nas habilidades adaptativas, com início antes dos 18 anos, e que afeta mais de 1% da população. As causas de DI são amplamente heterogêneas e incluem tanto fatores ambientais quanto genéticos, além de apresentar múltiplas etiologias. Pode ser classificada como *sindrômica*, quando está associada a outros sintomas físicos ou comorbidades reconhecíveis como parte de uma síndrome, ou *não sindrômica*, quando ocorre de forma isolada.

As condições genéticas têm emergido como uma das principais causas da DI, entre as mais relevantes, destacam-se anomalias cromossômicas como a síndrome de Down, síndromes de microdeleção e microduplicação, variantes em genes especí-

ficos, como os relacionados às síndromes de Rett e Síndrome do X-frágil, e desordens mitocondriais. Segundo a *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*, recomenda-se fortemente que o sequenciamento do exoma e do genoma sejam testes de primeira e segunda linha, respectivamente, para investigação de deficiência intelectual.

Entre as etiologias ambientais, destacam-se exposições durante a gestação a toxinas, como álcool, infecções congênitas (como rubéola e citomegalovírus) e complicações perinatais.

A interpretação dos resultados deve ser conduzida por especialistas em genética médica para assegurar a precisão do diagnóstico e o direcionamento de intervenções clínicas personalizadas.

Menu de exames genéticos para os transtornos do desenvolvimento intelectual:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Análise cromossômica por microarray	https://www.dasagenomica.com/exames/snp-arraycgh-array
Sequenciamento do exoma	https://www.dasagenomica.com/exames/sequenciamento-do-exoma
Sequenciamento do genoma completo	https://www.dasagenomica.com/exames/sequenciamento-do-genoma-completo

Referências

1. AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS. Clinical utility of genetic testing in neurodevelopmental disorders: Recommendations for exome and genome sequencing as a first- and second-tier test. *Genetics in Medicine*, 2019.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
3. FUSSIGER, et al. Helena; PEDROSO, José; SAUTE, Jonas. Diagnostic reasoning in neurogenetics: a general approach. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 80, p. 944-952, 2022. DOI: 10.1055/s-0042-1755275. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Major-groups-of-neurogenetic-conditions-according-to-the-topographical-diagnosis_fig1_365244955. Acesso em: 22 jan. 2025.
4. KANDAMURUGU, M. et al. ACMG practice guideline: Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, v. 23, p. 2029-2037, 2021.

1.2 Transtorno do espectro autista

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por comprometimento nas habilidades sociais e de comunicação, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento. Dados recentes do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) indicam que a prevalência do autismo pode ser de aproximadamente 1 em 36 crianças e 1 em 45 adultos nos Estados Unidos, refletindo o impacto significativo dessa condição na saúde pública.

Do ponto de vista genético, o TEA pode ser classificado em TEA síndrômico (ou complexo) e TEA essencial. O TEA síndrômico geralmente está associado a comorbidades clínicas, como malformações congênitas, deficiência intelectual e epilepsia.

Entre as principais associações genéticas, estão a Síndrome do X Frágil, uma das causas monogênicas mais comuns de TEA, causada por expansão no gene *FMR1*, síndrome de Rett, associada a variantes no gene *MECP2*, síndrome de Angelman, frequentemente causada por variantes no gene *UBE3A* ou mecanismo de *imprinting* materno na região 15p11-13, além de alterações no número de cópias (CNVs).

O TEA essencial refere-se aos casos de autismo isolado, sendo provavelmente influenciado por variantes genéticas de pequeno efeito (influência poligênica) somadas a fatores ambientais, configurando uma herança complexa.

O avanço nas tecnologias de sequenciamento genético, como o sequenciamento do exoma completo (WES) e o sequenciamento do genoma completo (WGS), tem permitido a identificação de variantes raras e comuns relacionadas ao autismo. Estudos recentes indicam que genes envolvidos na regulação da sinapse, no desenvolvimento neuronal e na modulação da plasticidade sináptica, como *CHD8*, *SCN2A* e *SHANK3*, estão significativamente associados ao TEA.

A *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) reforça que uma avaliação genética abrangente para o TEA pode incluir testes como o cariótipo, análise de variantes de número de cópias (CNV), sequenciamento de exoma ou genoma, contribuindo para um diagnóstico mais preciso e intervenções clínicas personalizadas (ACMG, 2013).

Exame genético para os transtornos do espectro autista:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para autismo síndrômico	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-autismo-sindromico

Referências

1. AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS (ACMG). Autism spectrum disorders: Genetic testing and evaluation. Disponível em: <https://www.acmg.net/PDFLibrary/Autism-Spectrum-Genetics-Evaluation.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2025.
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Autism Spectrum Disorder (ASD) data and statistics. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>. Acesso em: 22 jan. 2025.

2. Epilepsia

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns e afeta cerca de 10% da população mundial. Atualmente, mais de 900 genes foram associados à epilepsia de causa monogênica (tabela 1), desses, quase 90% foram associados ao fenótipo encefalopatia epiléptica do desenvolvimento (EED) e 5% à epilepsia generalizada genética (EGG) e/ou focal.

Tabela 1 – Epilepsias de causa monogênica.

Epilepsia comum	Outros grupos clínicos	Genes envolvidos com as epilepsias monogênicas
EEG	EEG	<i>HCN2</i>
	EEG, EED	<i>HCN1, GABRD, CHD4, RORB, GABRG2, GABRB2, GABRA5, KCNC2, CUX2, GABRA1</i>
	EEG, EED, EMP	<i>CHD2, CACNA1A</i>
EEG, Focal	EEG, Focal, EED	<i>SLC6A1, SCN2A, SCN1B, SLC32A1, SCN1A, STX1B, SLC2A1</i>
	EEG, Focal, EED, EMP	<i>KCNA2</i>
Focal	Focal	<i>LGI1, CHRNA4, CHRN2, CHRNB2, VPS13A, PRIMA1</i>
	Focal, MDC	<i>TSC1, TSC2, NPRL3, NPRL2, RELN, PIK3C2B</i>
	Focal, EED	<i>KCNT1, ARHGEF9, PCDH19, KCNQ2, KCNQ3, SYN1, PRRT2, CNKSR2</i>
	Focal, EED, MDC	<i>DEPDC5, GRIN2A</i>
	Focal, EED, EMP	<i>TBC1D24, SCN8A</i>

Fonte: Oliver et al. 2023.

Abreviaturas: EEG: epilepsia generalizada genética; EED: encefalopatia epiléptica do desenvolvimento; EMP: epilepsia mioclônica progressiva; MDC: malformação do desenvolvimento cortical.

2.1 Encefalopatias epilépticas

As encefalopatias epilépticas são distúrbios neurológicos que, em muitos casos, apresentam resistência aos tratamentos convencionais e comprometem o neurodesenvolvimento dos pacientes. Genes como *SCN1A*, *KCNQ2*, *CDKL5* e *PCDH19* são altamente relevantes, pois variantes patogênicas neles podem desencadear síndromes com características específicas, como a Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox-Gastaut.

A análise genética é importante para diferenciar as EED, pois cada síndrome apresenta um conjunto distinto de manifestações clínicas, idade de início e padrões eletroencefalográficos. Esse detalhamento permite um diagnóstico mais preciso e a possibilidade de tratamento personalizado, adaptado às necessidades de cada paciente. Em casos com suspeita de variantes genéticas específicas, o painel genético personalizado ou o exoma completo, com análise de DNA mitocondrial, são recomendados.

Além disso, quando há suspeita de deleção ou duplicação, a análise por SNP-Array pode auxiliar na identificação de alteração no número de cópias (CNVs).

O aconselhamento genético é fundamental para familiares antes e após os testes

genéticos, proporcionando uma compreensão dos riscos hereditários e dos cuidados necessários. A aplicação desses avanços possibilita uma abordagem mais eficaz e individualizada para pacientes com EED, corroborando para o manejo dessas condições complexas.

Exame genético para encefalopatias epiléticas:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS expandido para epilepsia	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ampliado-para-epilepsia-ngs

Referências

1. HELBIG, I.; TAYOUN, A. A. Understanding genotypes and phenotypes in epileptic encephalopathies. *Molecular Syndromology*, v. 7, n. 4, p. 172-181, set. 2016. DOI: 10.1159/000448530. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000448530>. Acesso em: 22 jan. 2025.
2. JETTE, N.; et al. Author response: Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, v. 89, n. 6, p. 641-642, 2017. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004206. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004206>. Acesso em: 22 jan. 2025.
3. LADO, F. A.; et al. Guidelines for specialized epilepsy centers: Executive summary of the report of the National Association of Epilepsy Centers Guideline Panel. *Neurology*, v. 102, n. 4, p. e208087, 2024. DOI: 10.1212/WNL.0000000000208087. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000208087>. Acesso em: 22 jan. 2025.
4. OLIVER, K. L.; et al. Genes for Epilepsy: An epilepsy gene resource. *Epilepsia*, v. 64, n. 5, p. 1368-1375, maio 2023. DOI: 10.1111/epi.17547. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.17547>. Acesso em: 22 jan. 2025.

2.2 Epilepsia mioclônica

A epilepsia mioclônica progressiva (EMP) é uma síndrome rara de epilepsia generalizada, caracterizada por mioclonia progressiva, ataxia e convulsões tônico-clônicas, com declínio cognitivo e distúrbios neuropsiquiátricos variáveis. O início geralmente ocorre na infância ou adolescência.

Existem muitas formas de EMP, com quase 50 causas genéticas estabelecidas, sen-

do a mais comum a doença de Unverricht-Lundborg (ULD), com maior prevalência na Finlândia. Outras causas importantes incluem doença de Lafora (LD), as lipofuscinoses neuronais (NCL) e a epilepsia mioclônica com fibras vermelhas irregulares (MERRF) (tabela 2). A distribuição geográfica das formas recessivas de EMP pode variar dependendo da consanguinidade e dos efeitos fundadores locais.

Tabela 2 – Características sugestivas de síndromes específicas de epilepsia mioclônica progressiva (ILAE, 2023).

Síndrome	Fenótipo
Doença de Lafora	Convulsões visuais e convulsões occipitais (no EEG)
Erros inatos do metabolismo	
Lipofuscinose ceróide neuronal e sialidose	Redução da acuidade visual, retinopatia, ataxia
Sialidose, doença de Niemann–Pick, doença de Gaucher	Mancha vermelho-cereja na mácula, hepatoesplenomegalia
MERRF	Mioclonia, epilepsia, ataxia e miopatia
MELAS	AVC-like
Outras síndromes de epilepsia mioclônica progressiva	
DRPLA	Ver seção 6.5
Doença de Unverricht-Lundborg (variantes de ponto e expansão no gene <i>CSTB</i>)	Início na infância aos 6–16 anos, mioclonia progressiva sensível a estímulos, ativada por ação e convulsões epilépticas tônico-clônicas. Pode desenvolver ataxia progressiva, disartria, tremor intencional e comprometimento cognitivo.

Fonte: Própria dos autores.

Abreviações: EEG: eletroencefalograma; AVC: acidente vascular cerebral; DRPLA: ataxia dentato-rubro-pálido-luisiana; MERRF: epilepsia mioclônica com fibras vermelhas irregulares; MELAS: encefalopatia, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (AVC).

Exame genético para epilepsias mioclônicas:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS expandido para epilepsia	https://www.dasagenomica.com/exames/pesquisa-molecular-epilepsia-mioclonica-tipo-merrf

Referências

- CAMERON, J. M.; ELLIS, C. A.; BERKOVIC, S. F. ILAE Genetics Literacy series: Progressive myoclonus epilepsies. *Epileptic Disorders*, v. 25, p. 670–680, 2023. DOI: 10.1002/epd2.20152. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/epd2.20152>. Acesso em: 22 jan. 2025.
- LEHESJOKI, A, et al. Progressive myoclonus epilepsy: Unverricht-Lundborg disease and Neuronal ceroid lipofuscinoses. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98154/>.



3. Doenças neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas (DN) causam perda progressiva das funções cerebrais, resultando em síndromes clínicas variadas, decorrentes do acometimento de diversas regiões do sistema nervoso (figura 1). O envelhecimento é um fator de risco comum em todas elas. Essas condições podem envolver déficits cognitivos, como na doença de Alzheimer (DA), demência vascular, demência frontotemporal (DFT), demência mista e demência com corpos de Lewy. Além disso, podem afetar o sistema motor, como na esclerose lateral amiotrófica

(ELA), doença de Huntington (DH), doença de Parkinson (DP) e ataxias espinocerebelares (SCA).

O avanço dos testes genéticos tem permitido a identificação de genes associados a essas doenças. No entanto, a maioria das condições tem causas multifatoriais, com influência poligênica e fatores ambientais. Para as condições monogênicas, a investigação genética é recomendada, ajudando na pesquisa de terapias para prevenção ou retardo da progressão da doença.

3.1. Demências hereditárias

a. Doença de Alzheimer

A DA de início precoce, antes dos 65 anos, é rara e frequentemente associada a alterações genéticas específicas, como variantes nos genes *PSEN1*, *PSEN2* e *APP*, de herança autossômica dominante. Essas variantes representam apenas 1 a 2% de todos os casos de DA, com o gene *PSEN1* sendo o mais prevalente.

Além das variantes monogênicas, o gene *APOE*, especialmente o alelo $\epsilon 4$, é o principal fator de risco para a DA esporádica. Indivíduos com esse alelo têm maior risco de

desenvolver Alzheimer, com início precoce e progressão mais rápida. Esse genótipo também afeta a resposta a tratamentos.

A avaliação genética é fundamental para o diagnóstico e manejo clínico, especialmente em casos de início precoce ou histórico familiar de DA. Ela permite um diagnóstico mais preciso, orientação no aconselhamento familiar e personalização de terapias, o que pode impactar positivamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Exame genético para doença de Alzheimer

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para Alzheimer de início precoce	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-alzheimer-de-inicio-precoce

Referência

GOLDMAN, J. S.; HAHN, S. E.; CATANIA, J. W.; et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genetics in Medicine*, v. 13, n. 6, p. 597-605, jun. 2011. Erratum in: *Genetics in Medicine*, v. 13, n. 8, p. 749, ago. 2011. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31821d69b8.

b. Demência frontotemporal

A demência frontotemporal (DFT) é uma condição neurodegenerativa clínica e patológica heterogênea, caracterizada pela degeneração focal dos lobos frontal e/ou temporal do cérebro. As principais manifestações clínicas da DFT incluem alteração comportamental, que envolve mudanças progressivas na personalidade e no comportamento, além de afasia progressiva primária, que resultam em deterioração da

linguagem em um ou mais aspectos.

Em termos genéticos, variantes causais foram identificadas em até 40% dos casos, com destaque para a expansão no gene *C9orf72* (seção 6.7), que é a causa mais comum de DFT familiar. Outras variantes importantes envolvem o gene *MAPT* (proteína tau associada a microtúbulos) e o gene *GRN* (progranulina).

Exame genético para demência frontotemporal:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para demência frontotemporal	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-demencia-frontotemporal

Referências

1. MACKENZIE, I. R. A.; NEUMANN, M. Frontotemporal dementia: A review of the clinical features, genetic causes, and pathological mechanisms. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 16, n. 7, p. 1-8, 2016. DOI: 10.1007/s11910-016-0676-4.
2. MULLEN, B.; MILLER, B. Genetic aspects of frontotemporal dementia. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 21, n. 6, p. 932-937, 2014. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.09.006.

c. Leucodistrofia e leucoencefalopatia

As doenças da substância branca podem ser divididas em leucodistrofias clássicas, leucoencefalopatias genéticas ou doenças adquiridas.

As leucodistrofias são condições genéticas caracterizadas por degeneração progressiva da substância branca, principalmente com envolvimento das células da glia. A etiologia das leucodistrofias é complexa e pode ma-

nifestar-se em todas as faixas etárias, com apresentações de forma aguda, subaguda ou crônica, estática ou progressiva. A apresentação clínica e os achados neurológicos em pacientes com leucodistrofias são frequentemente inespecíficos, abrangendo um espectro fenotípico variável, a exemplo de declínio cognitivo rapidamente progressivo em adultos causado por variantes no gene *CSF1R*.

O termo "leucoencefalopatia" engloba tanto doenças adquiridas quanto genéticas, caracterizadas pelo acometimento seletivo ou preferencial da substância branca do sistema nervoso central (SNC), independentemente do mecanismo fisiopatológico subjacente ou de sua base anatomopatológica. Algumas condições estão associadas a eventos do tipo *stroke-like*, como nas arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL; gene *NOTCH3*),

arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CARASIL; gene *HTRA1*) e arteriopatia relacionada à catepsina A com acidentes vasculares cerebrais e leucoencefalopatia (CARASAL; gene *CTSA*). Outras condições estão associadas à descompensação metabólica, como a leucínose (também conhecida como doença da urina em xarope de bordo), distúrbios mitocondriais, entre outros.

Menu de exames genéticos para leucodistrofias e leucoencefalopatias:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para leucodistrofia	Painel NGS para leucodistrofia https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-leucodistrofia
Sequenciamento NGS do gene <i>NOTCH3</i>	https://www.dasagenomica.com/exames/sequenciamento-completo-do-gene-notch3-ngs

Referências

1. VAN DER KNAAP, M. S.; SCHIFFMANN, R.; MOCHEL, F.; WOLF, N. I. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurology*, v. 18, n. 10, p. 962-972, out. 2019. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30143-7.
2. PAIVA, Anderson Rodrigues Brandão de. Leucodistrofias e leucoencefalopatias genéticas em adultos: caracterização clínica, molecular e de neuroimagem. 2019. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

3.2. Distúrbios do movimento

a. Doença de Parkinson

A identificação das bases genéticas da doença de Parkinson (DP) é crucial para o manejo clínico, especialmente em casos de início precoce ou com histórico familiar. A DP pode se apresentar em formas autossômicas recessivas, dominante e ligada ao X, cada uma com características que impactam o diagnóstico e o acompanhamento.

Outros genes envolvidos são *PINK1* relacionado a 1 a 9% dos casos, e *DJ1* (*PARK7*),

responsável por 1 a 2%, sendo este último também ligado a maior risco de demência e sintomas psiquiátricos.

Nas formas recessivas, o gene *PRKN* (*PARK2*) é a principal causa, responsável por até 77% dos casos com início antes dos 20 anos. As variantes nesse gene estão associadas à progressão motora lenta, cognição preservada e excelente resposta à levodopa.

Nas formas dominantes, o gene *SNCA* está relacionado a fenótipos atípicos e maior prevalência de sintomas não motores. O gene *LRRK2* é a variante mais comum em casos familiares, responsável por 5 a 6% desses casos, com início geralmente após os 50 anos. Variantes no gene *VPS35*, embora menos frequentes, estão

associadas a um fenótipo tremulante com boa resposta à levodopa.

Os testes genéticos são essenciais no diagnóstico da DP, ajudando a confirmar a condição, orientar o tratamento e personalizar o acompanhamento dos pacientes.

Exames genéticos para para doença de Parkinson:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para doença de Parkinson de início precoce	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-doenca-de-parkinson-de-inicio-precoce

Referências

- MENON, P. J.; SAMBIN, S.; CRINIÈRE-BOIZET, B.; et al. Genotype-phenotype correlation in PRKN-associated Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*, v. 10, n. 1, p. 72, 2024. Publicado em: 29 mar. 2024. DOI: 10.1038/941531-024-00677-3.
- SANTOS-LOBATO, B. L.; SCHUMACHER-SCHUH, A.; MATA, I. F.; et al. Genetics of Parkinson's disease in Brazil: a systematic review of monogenic forms. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 79, n. 7, p. 612-623, 2021.
- FUNAYAMA, M.; NISHIOKA, K.; LI, Y.; HATTORI, N. Molecular genetics of Parkinson's disease: Contributions and global trends. *Journal of Human Genetics*, v. 68, n. 3, p. 125-130, 2023.

b. Distonias

A etimologia da palavra distonia tem origem grega e significa tônus muscular alterado, a prevalência é cerca de 16 casos por 100 mil habitantes e a história familiar pode ser positiva em até 20% dos casos.

A distonia de etiologia genética é uma condição heterogênea, sua apresentação clínica e herança variam, com formas de início precoce e generalizadas frequentemente

associadas a variantes genéticas específicas. O local do início da distonia pode ser gene-específico, sendo possível que os sintomas se disseminem progressivamente para outras partes do corpo (tabela 1). Estudos na população brasileira mostraram que as variantes mais frequentes são nos genes *THAP1* e *PRKA*, em contrapartida, o gene *TOR1A* é infrequente.

Tabela 1 – Principais genes associados às distonias.

Genes	Características clínicas
TOR1A (DYT1)	Causa mais comum de distonia generalizada de início precoce, responsável por até 90% dos casos em populações de ascendência europeia. Geralmente, os sintomas são localizados e iniciam em membros inferiores, mas podem generalizar.
THAP1 (DYT6)	Relacionado a distonias de início precoce ou no adulto jovem, com sintomas que frequentemente afetam músculos cervicais, faciais e membros superiores.
PRKA (DYT16)	É uma condição de herança autossômica recessiva, geralmente com apresentação clínica de distonia-parkinsonismo de início precoce. Os indivíduos podem apresentar atraso do neurodesenvolvimento, dificuldade de marcha, disfagia, disfonia espasmódica e evoluir com distonia generaliza.
GNAL (DYT25)	Associado à distonia predominantemente cervical e de início na vida adulta.
KMT2B	Identificado em distonias progressivas que frequentemente apresentam envolvimento generalizado e outros sinais neurológicos associados, como atraso motor.
ATP1A3	Associado a síndromes distônicas complexas, incluindo distonia-parkinsonismo, com início geralmente abrupto.
SLC2A1	Conhecido como deficiência do transportador de GLUT1, com fenótipo associado à discinesia paroxística induzida por esforço, tratamento realizado com dieta cetogênica.

Além desses, variantes em genes como *GCH1* (distonia responsiva à levodopa) e *TUBB4A* (relacionado à distonia com atrofia cerebelar) também são causas importantes em quadros específicos. O diagnóstico genético auxilia na classificação precisa da distonia, direciona o manejo clínico e pode prever a resposta terapêutica, como no caso de distonia responsiva à levodopa causada por variantes em *GCH1*.

Exame genético para distonias:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para distonia responsiva à dopa	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-distonia-responsiva-a-dopa

Referências

1. KLEIN, C.; LOHMANN, K.; MARRAS, C.; et al. Hereditary Dystonia Overview. 2003 Oct 28 [Atualizado em 2017 Jun 22]. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M.; et al. (Ed.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1155/>. Acesso em: 30 jan. 2025.
2. KOPTIELOW, J.; SZYŁAK, E.; SZEWCZYK-ROSZCZENKO, O.; ROSZCZENKO, P.; KOCHANOWICZ, J.; KUŁAKOWSKA, A.; CHORAŻY, M. Genetic Update and Treatment for Dystonia. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, p. 3571, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25073571>.

c. Ataxias

As ataxias geneticamente determinadas compreendem um grupo amplo e heterogêneo de condições genéticas caracterizadas por incoordenação motora e alterações do equilíbrio. Podem ter diferentes origens, incluindo:

- Cerebelo (ataxia cerebelar);
- Vias sensitivas (nervos periféricos e funículo posterior da medula espinhal: ataxia sensitiva);
- Tálamo (ataxia talâmica);
- Vias de conexão cerebelares (tronco cerebral e lobo frontal).

Essas condições podem ser classificadas em hereditárias (autossômicas dominantes, autossômicas recessivas, mitocondriais ou ligadas ao X) ou esporádicas (adquiridas ou neurodegenerativas). Este texto foca nas ataxias hereditárias.

c.1. Ataxias autossômicas dominantes

As ataxias autossômicas dominantes, também conhecidas como ataxias espinocerebelares (*spinocerebellar ataxia*; SCA), incluem cerca de 48 tipos descritos. Apresentam fenótipos clínicos diversos, variando de ataxia cerebelar pura a quadros com espasticidade, parkinsonismo, oftalmoplegia e comprometimento cognitivo. Geralmente acomete pessoas na terceira ou quarta década de vida. Algumas apresentam fenômeno de antecipação genética. Mais detalhes sobre as ataxias AD serão abordados no tópico 6 (doenças neurológicas associadas à expansão de repetições de nucleotídeos).

c.2. Ataxias autossômicas recessivas

As ataxias autossômicas recessivas formam um grupo diverso de doenças neurodegenerativas, frequentemente associadas a histórico de consanguinidade parental. Embora variáveis, seus sintomas geralmente começam na infância, mas existem formas de início tardio (adulto) (tabela 2).

Tabela 2 – Ataxias autossômicas recessivas

Apresentação	Características clínicas
Ataxia de Friedreich	Detalhada no tópico 6.3
Ataxia por deficiência de vitamina E	Gene: <i>TTP1</i> Início: 4 a 18 anos. Características: ataxia mista (cerebelar e sensitiva), geralmente sem atrofia cerebelar. Tratamento com reposição oral de vitamina E.
ARSACS (ataxia espástica autossômica recessiva de Charlevoix-Saguenay)	Gene: SACS Início: 1 a 5 anos. Características: ataxia cerebelar, sinais piramidais, neuropatia periférica sensitivo-motora, pés cavos, hipermielinização de retina e atrofia vermiana na RM.
Ataxia-telangiectasia	Gene: <i>ATM</i> Início: 2 a 3 anos. Características: ataxia cerebelar, apraxia oculomotora, telangiectasias, risco aumentado de neoplasias, e elevação de alfafetoproteína.

Tabela 2 – Ataxias autossômicas recessivas (continuação)

Ataxia com apraxia oculomotora (AOA)	AOA tipo I (APT_X): 2 a 10 anos, associada à neuropatia periférica e níveis baixos de albumina sérica. AOA tipo II (ST_X): 8 a 25 anos, com alfafetoproteína elevada. AOA tipo III (PIK3R5): forma rara, semelhante à ataxia tipo II. AOA tipo IV (PNKP3): comum em Portugal e Brasil, semelhante à ataxia tipo I, mas com alfafetoproteína elevada.
---	---

Obs.: outras formas recessivas incluem variantes em SYNE1, xantomatose cerebrotendínea, doença de Niemann-Pick tipo C e RFC1 (CANVAS: ataxia cerebelar, neuropatia e síndrome de arreflexia vestibular).

c.3. Ataxias mitocondriais

Geralmente são parte de síndromes amplas, incluem:

- Deficiência de coenzima Q10
- MELAS (encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes à AVC)
- NARP (neuropatia, ataxia e retinite pigmentosa)
- Síndrome de Kearns-Sayre
- Síndrome de Leigh
- MERRF (epilepsia mioclônica associada a fibras vermelhas irregulares)

c.4 Ataxias ligadas ao X

Destaca-se a FXTAS, conhecida como síndrome de tremor e ataxia associada à pré-mutação no gene *FMR1*, conforme descrito na seção 6.1.

- **Gene:** *FMR1*
- **Idade de início:** após a sexta década, em homens com pré-mutação (55 a 200 repetições).
- **Características:** ataxia, tremor de intenção, parkinsonismo, disautonomia e declínio cognitivo.
- **Neuroimagem:** hipsinal em pedúnculos cerebelares na ressonância magnética.

Exame genético para as ataxias dominantes e recessivas:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para ataxias dominantes e recessivas	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-ataxias-dominantes-e-recessivas-sem-expansao

Referências

1. DIALLO, A. et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. *The Lancet Neurology*, v. 17, p. 327–334, 2018. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30042-5.
2. JACOBI, H.; BAUER, P.; GIUNTI, P. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology*, 2011. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e7ca0.
3. MANTO, M. U. et al. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum*, v. 4, p. 2–6, 2005. DOI: 10.1080/14734220510007914.
4. PEDROSO, Jose Luiz [et al.]. *Neurogenética na prática clínica*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.

d. Paraparesia espástica

As paraparesias espásticas hereditárias (PEHs) são um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas cujo sintoma principal é a paraparesia crural espástica, mas que apresentam grande variabilidade fenotípica quanto aos sintomas associados.

A fisiopatologia da PEH está relacionada à degeneração comprimento-dependente dos axônios do trato corticoespinal pelo mecanismo de *dying back*.

- **Fenótipo puro:** paraparesia crural espástica, acometimento do funículo posterior da medula e disfunção das vias centrais de controle esfinteriano.
- **Fenótipo complicado:** inclui sintomas adicionais, como ataxia, parkinsonismo, comprometimento cognitivo ou neuropatia periférica.

A condição pode ser causada por variantes genéticas de herança autossômica dominante, autossômica recessiva, mitocondrial ou ligada ao X, e já foram identificados mais de 80 genes associados.

A idade de início das PEHs varia amplamente, desde o nascimento até a nona década de vida, e pode ser classificada em:

d.1. PEHs autossômicas dominantes

As PEHs autossômicas dominantes correspondem a 80% dos casos na Europa e América do Norte. Os seus principais subtipos e genes associados (*spastic paraplegia gene*; SPG) estão na tabela 3.

Tabela 3 – Subtipos e genes relacionados às paraparesias espásticas hereditárias autossômicas dominantes

Subtipo (gene)	Características clínicas
SPG4 (<i>SPAST</i>)	Início: geralmente na quarta década de vida. Fenótipo: predominantemente puro, com grau variável de comprometimento motor. A maioria dos pacientes mantém a marcha funcional. Subtipo mais comum (60% das dominantes, 35% dos casos no Brasil).
SPG3A (<i>ATL1</i>)	Início: Infância (4 a 7 anos). Fenótipo: típico puro, com evolução lenta. Segunda forma mais prevalente.
SPG31 (<i>REEP1</i>)	Início: variável. Fenótipo: puro na maioria dos casos. Quando complicado, predomina a neuropatia periférica. Terceiro subtipo mais frequente.
SPG8 (<i>KIAA0196</i>)	Início: idade adulta. Fenótipo: geralmente puro.

Abreviaturas: SPG: *spastic paraplegia gene*.

d.2. PEHs autossômicas recessivas

As PEHs autossômicas recessivas frequentemente apresentam fenótipos complicados. Os seus principais subtipos estão na tabela 4.

Tabela 4 - Subtipos das paraparesias espásticas hereditárias autossômicas recessivas.

Subtipo (gene)	Características clínicas
SPG7 (PGN)	Início: quarta década de vida. Características: ataxia cerebelar, ptose palpebral, oftalmoplegia externa, paresia supranuclear do olhar vertical e atrofia óptica.
SPG11 (SPG11)	Início: por volta dos 15 anos. Características: subtipo mais comum com disfunção cognitiva e corpo caloso fino. Neuroimagem com "sinal das orelhas de lince" (não específico). Evolução incapacitante, levando à tetraparesia e mutismo na sexta década.
SPG35 (FA2H)	Início: infância ou adolescência. Características: distonia e leucodistrofia. Acúmulo de ferro nos núcleos da base.
Síndrome SPOAN (KLC2)	Início: precoce. Características: descrita no Brasil. Comprometimento motor grave, deformidades esqueléticas, atrofia óptica congênita e hiperreflexia.

Abreviaturas: SPG: *spastic paraplegia gene*.

d.3. PEHs ligadas ao X

Os principais subtipos das PEHs ligadas ao X estão na tabela 5.

Tabela 5 – Subtipos das paraparesias espásticas hereditárias ligadas ao X.

Subtipo (gene)	Características clínicas
SPG1 (L1CAM)	Início: precoce. Características: também chamada de Síndrome MASA (mental retardation, aphasia, shuffling gait, adducted thumbs). Também pode ocorrer hidrocefalia, hiperlordose e baixa estatura.
SPG2 (PLP1)	Início: Infância. Fenótipo: neuropatia periférica e lesões de substância branca.

Abreviaturas: SPG: *spastic paraplegia gene*.

Exame genético para paraparesias espásticas hereditárias:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para paraparesia espástica hereditária	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-paraparesia-espastica-hereditaria

Referências

- HARDING, A. E. Classification of hereditary ataxias and paraplegias. *The Lancet*, v. 1, p. 1151-1155, 1983. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92879-9.
- PEDROSO, José Luiz; et al. *Neurogenética na prática clínica*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.
- TESSON, C.; et al. Delving into the complexity of hereditary spastic paraplegias: how unexpected phenotypes and inheritance modes are revolutionizing their nosology. *Human Genetics*, v. 134, n. 6, p. 511-538, 2015. DOI: 10.1007/s00439-015-1530-9.

4. Doenças neuromusculares

4.1 Esclerose lateral amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é caracterizada por fraqueza muscular progressiva, atrofia, fasciculações, espasticidade, dificuldade para falar e engolir, e, em estágios avançados, insuficiência respiratória. Os sintomas costumam se iniciar de forma assimétrica, afetando mãos, pés ou língua, e progridem para outros grupos musculares.

A suspeita de causa genética é mais forte em casos de ELA familiar, com dois ou mais membros da família afetados, ou em pacientes jovens (geralmente abaixo de 50 anos) com histórico sugestivo, correspondendo a

5% a 10% dos casos e associada a variantes em genes como *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, entre outros. Essas variantes causam disfunções como acúmulo de proteínas tóxicas, estresse oxidativo e alterações no metabolismo do RNA, levando à degeneração dos neurônios motores. A maioria dos casos apresenta herança autossômica dominante, mas outras formas hereditárias também ocorrem. O diagnóstico genético, viabilizado por tecnologias como o sequenciamento de nova geração, é crucial para identificar variantes causais e orientar o aconselhamento genético.

Exame genético para esclerose lateral amiotrófica:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para esclerose lateral amiotrófica (16 genes)	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-esclerose-lateral-amiotrofica-16-genes

Referência

ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M.; et al. (Ed.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Acesso em: 30 jan. 2025.

4.2. Neuropatias periféricas hereditárias

As neuropatias hereditárias constituem um amplo espectro fenotípico, que compreende desde condições que afetam apenas o nervo periférico a doenças complexas e multissistêmicas.

a. Neuropatias hereditárias motora e sensitiva

Entre as neuropatias periféricas, destacam-se as neuropatias hereditárias motora e sensitiva, como a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Sua prevalência global é estimada em 40 casos por 100.000 habitantes.

A CMT é causada por variantes patogênicas

em genes associados à mielina, junções gap e estruturas axonais dos nervos periféricos. Em 1989, a duplicação do gene *PMP22* foi descoberta por Vance *et al.*, e mais de 100 genes foram associados à CMT desde então. Na região Sul do Brasil, variantes dos genes *PMP22* e *GJB1* são frequentes.

Os sintomas geralmente incluem fraqueza e atrofia muscular de predomínio distal e alterações na sensibilidade, como hipoestesia e parestesias. Deformidades ortopédicas, como pé cavo e dedo em martelo, também

são comuns. O diagnóstico envolve avaliação clínica, eletroneuromiografia (ENMG) para diferenciar entre neuropatia desmielinizante e axonal, e testes genéticos para confirmar o tipo de CMT.

b. Neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas

As neuropatias hereditárias sensoriais e autonômicas (HSANs) são um grupo de distúrbios genéticos heterogêneos que predominantemente apresentam perda sensorial lenta e progressiva de fibras periféricas finas e sem mielinização, associado à disfunção autonômica.

O principal sintoma é a insensibilidade à dor, ocasionando lesões recorrentes, úlceras e fraturas. A sensibilidade tátil, com sensação de prurido, a temperatura e o toque

também podem ser comprometidos. Além disso, pode ocorrer disfunção autonômica acentuada, como anidrose, disfunção gastrointestinal e sexual ou flutuações da pressão arterial. Em alguns subtipos, os pacientes podem apresentar transtorno do desenvolvimento intelectual, fraqueza muscular, ataxia ou outros sintomas adicionais. A classificação das HSANs é baseada no gene envolvido, padrão de herança e características clínicas predominantes.

Exame genético para neuropatias periféricas hereditárias:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para neuropatias periféricas hereditárias	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-neuropatia-periferica-hereditaria

Referências

- ROSSOR, A. M.; POLKE, J. M.; HOULDEN, H.; REILLY, M. M. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 9, n. 10, p. 562-571, out. 2013. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.179. Epub 2013 set 10. PMID: 24018473.
- CAVALCANTI, E. B. U.; LEAL, R. C. C.; MARQUES JUNIOR, W.; NASCIMENTO, O. J. M. D. Charcot-Marie-Tooth disease: from historical landmarks in Brazil to current care perspectives. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 81, n. 10, p. 913-921, out. 2023. DOI: 10.1055/s-0043-1770348. Epub 2023 ago 23. PMID: 37611635; PMCID: PMC10631856.
- BIRD, T. D. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [Atualizado em 2024 Aug 1]. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M.; et al. (Ed.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1358/>. Acesso em: 30 jan. 2025.
- YIU, E. M.; BRAY, P.; BAETS, J.; BAKER, S. K.; BARISIC, N.; DE VALLE, K.; ESTILOW, T.; FARRAR, M. A.; FINKEL, R. S.; HABERLOVÁ, J.; KENNEDY, R. A.; MORONI, I.; NICHOLSON, G. A.; RAMCHANDREN, S.; REILLY, M. M.; ROSE, K.; SHY, M. E.; SISKIND, C. E.; YUM, S. W.; MENEZES, M. P.; RYAN, M. M.; BURNS, J. Clinical practice guideline for the management of paediatric Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 93, n. 5, p. 530-538, mai. 2022. DOI: 10.1136/jnnp-2021-328483. Epub 2022 fev 9. PMID: 35140138.
- HIGUCHI, Y.; TAKASHIMA, H. Clinical genetics of Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Human Genetics*, v. 68, n. 3, p. 199-214, mar. 2023. DOI: 10.1038/s10038-022-01031-2. Epub 2022 mar 18. PMID: 35304567.
- SCHWARTZLOW, C.; KAZAMEL, M. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies: Adding More to the Classification. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 19, n. 8, p. 52, jun. 2019. DOI: 10.1007/s11910-019-0974-3. PMID: 31222456.
- LISCHKA, A.; EGGERMANN, T.; et al. Genetic landscape of congenital insensitivity to pain and hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Brain*, v. 146, n. 12, p. 4880-4890, dez. 2023. DOI: 10.1093/brain/awad328. PMID: 37769650; PMCID: PMC10689924.

4.3. Distrofia facioescapuloumeral

A **distrofia muscular facioescapuloumeral (FSHD)** é uma condição genética que causa fraqueza muscular progressiva, começando tipicamente nos músculos da face, cintura escapular e parte superior do tronco. Os sintomas são variáveis e incluem dificuldade para levantar os braços acima dos ombros e, em casos avançados, comprometimento dos músculos abdominais e dos membros inferiores.

É classificada em dois subtipos, com mecanismo genético distinto:

FSHD1: herança autossômica dominante, causada por deleções na região D4Z4.

Penetrância incompleta: locus D4Z4 com 10 a 11 repetições em um haplótipo permissivo*

Penetrância completa: locus D4Z4 com contração ≤ 9 repetições em um haplótipo permissivo*

*Exemplos de alelos permissivos: 4A161, 4A159, 4A168, 4A166H

FSHD2: identificação de hipometilação da matriz de repetição D4Z4 na região subtelomérica do cromossomo 4q35 em um haplótipo permissivo do cromossomo 4. A hipometilação da matriz de repetição D4Z4 pode ser o resultado de uma variante patogênica heterozigótica em *SMCHD1* ou *DNMT3B*.

Exame genético para distrofia muscular facioescapuloumeral:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Análise de deleção da região repetitiva em D4Z4 (distrofia muscular facioescapuloumeral)	https://www.dasagenomica.com/exames/distrofia-muscular-facioescapuloumeral-d4z4

Referência

PRESTON, M. K.; TAWIL, R.; WANG, L. H. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. 1999 Mar 8 [Atualizado em 2020 Feb 6]. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M.; et al. (Ed.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1443/>. Acesso em: 30 jan. 2025.

4.4. Distrofia muscular, miopatia e miastenia

Os distúrbios musculares englobam uma ampla gama de condições que afetam a função muscular, variando de doenças progressivas, como as distrofias musculares, as miopatias não progressivas e outras condições que afetam a transmissão neuromus-

cular, como a miastenia gravis.

A genética desempenha um papel fundamental na etiologia de muitas dessas condições, fornecendo *insights* sobre a fisiopatologia e possíveis abordagens terapêuticas.

A compreensão das bases genéticas das distrofias musculares, miopatias e miastenias permite não apenas uma classificação

mais precisa, mas também um melhor prognóstico e planejamento terapêutico.

a. Distrofias musculares

As distrofias musculares são doenças hereditárias caracterizadas por processo de

neurodegenerativo progressivo e fraqueza muscular. Entre as mais conhecidas estão:

- **Distrofia muscular de Duchenne (DMD) e Becker (DMB):** Resultam de variantes no gene *DMD*, responsável pela distrofina, uma proteína essencial para a estabilidade da membrana muscular. A ausência ou deficiência funcional dessa proteína leva à fragilidade das fibras musculares.
- **Distrofia muscular de cinturas (LGMD):** um grupo heterogêneo de doenças causadas por variantes em diversos genes, como *CAPN3*, *DYSF*, *SGCA*, entre outros, que codificam proteínas do sarcolema e do complexo distroglicano.
- **Distrofia miotônica:** associada à expansão de repetições CTG no gene *DMPK* (tipo 1) ou CCTG no gene *CNBP* (tipo 2), causando disfunção multissistêmica e fraqueza progressiva. Detalhada no tópico 8 (Pesquisa de expansão).

b. Miopatias

b.1 Miopatias congênitas

As miopatias congênitas são doenças musculares que tipicamente apresentam hipotonia e fraqueza desde o nascimento ou início da infância.

- **Miopatias relacionadas à titina:** variantes no gene *TTN* são responsáveis por formas de miopatia congênita, afetando a elasticidade e integridade dos sarcômeros.
- **Miopatia nemalínica:** causada por variantes nos genes *ACTA1* e *NEB*, resultando em fibras musculares com corpúsculos em forma de bastonete.
- **Miopatia centronuclear:** geralmente associada a variantes no gene *MTM1*, com fibras musculares apresentando núcleos centrais.

b.2. Miopatias de início tardio

Embora as miopatias de início tardio (LOM) sejam geralmente consideradas adquiridas, algumas miopatias genéticas comuns, como a distrofia muscular facioescapuloumeral (FSHD), podem surgir tardiamente, geralmente com uma apresentação atípica, além de outras condições como distrofia miotônica tipo 2 e distrofia muscular oculofaríngea (gene *PABPN1*). As miopatias

metabólicas, que são classicamente doenças de início precoce, também devem ser consideradas como diagnóstico diferencial, especialmente porque podem ser tratáveis. A deficiência múltipla de desidrogenase de acil-CoA (MADD) de início tardio foi recentemente identificada como uma causa de LOM subaguda, com resposta à suplementação de riboflavina.

c. Miastenia gravis e síndromes miastênicas congênitas

Embora a miastenia gravis (MG) seja predominantemente uma doença autoimune, estudos recentes identificaram formas hereditárias raras associadas a variantes no gene *CHRNE* (receptor nicotínico da acetilcolina). Essas variantes causam disfunções na transmissão neuromuscular.

Por outro lado, as síndromes miastênicas congênitas (SMC), diferentemente da MG, são inteiramente genéticas. As variantes em genes como *COLQ*, *RAPSN* e *DOK7* afetam diferentes componentes da junção neuromuscular, levando a sintomas de fraqueza flutuante e fadigabilidade desde a infância.

Menu de exames genéticos para distrofias musculares, miopatias e miastenias:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
MLPA para gene <i>DMD</i> (deleções e duplicações)	https://www.dasagenomica.com/exames/delecoes-e-duplicacoes-no-gene-dmd-mlpa
Sequenciamento do gene <i>SMN1</i> com MLPA	https://www.dasagenomica.com/exames/delecoes-e-duplicacoes-nos-genes-smn1-e-smn2-mlpa
Painel para miotonia por NGS com CNV	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-para-miotonia-por-ngs-com-cnv
Painel NGS para distrofia muscular, miopia e miastenia	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-de-distrofia-muscular-e-miastenia

Referências

1. GENEREVIEWS. Distrofias musculares e miopatias congênitas. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1111/>. Acesso em: 30 jan. 2025.
2. OMIM. Genes relacionados a DMD, LGMD, miopatias congênitas e síndromes miastênicas congênitas. Disponível em: <https://www.omim.org/>. Acesso em: 30 jan. 2025.
3. AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY (AAN). Diretrizes clínicas: Guias sobre o manejo clínico de doenças neuromusculares e miopatias. Disponível em: <https://www.aan.com/Guidelines/home/ByTopic>. Acesso em: 30 jan. 2025.
4. EUROPEAN ACADEMY OF NEUROLOGY (EAN). Diagnóstico e manejo de condições neuromusculares genéticas. Disponível em: <https://www.ean.org/>. Acesso em: 30 jan. 2025.
5. SALORT-CAMPANA, E.; ATTARIAN, S. Late-onset myopathies. *Current Opinion in Neurology*, v. 37, n. 5, p. 523-535, out. 2024. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001298. Epub 2024 jul 16. PMID: 39017649.

5. Doenças neurometabólicas

As doenças neurometabólicas hereditárias constituem um grupo em expansão de erros inatos do metabolismo, sendo muitos deles potencialmente tratáveis. Esses distúrbios apresentam uma marcante heterogeneidade, tanto em termos clínicos quanto genéticos. Os avanços na área da genética transformaram profundamente a compreensão diagnóstica e o manejo dessas condições. Atualmente, mais de 1.450 doenças estão listadas na Classificação Internacional de Distúrbios Metabólicos Hereditários (ICIMD).

Entre as etiologias das condições neurometabólicas, incluem-se distúrbios do metabolismo intermediário, doenças mitocondriais, alterações no metabolismo de minerais e cofatores, neurotransmissores, metabolismo lipídico, distúrbios da beta-glicosilação, doenças peroxissomais, entre

outros. Esses distúrbios podem causar uma ampla variedade de sintomas clínicos, que incluem desde quadros de hipotonia, atraso ou regressão do neurodesenvolvimento, encefalopatia epiléptica, descompensação metabólica, miopatias, distúrbios do movimento e até condições multissistêmicas.

O cuidado de indivíduos com doenças neurometabólicas tornou-se, portanto, uma subespecialidade da neurologia. Identificar e intervir precocemente nesses casos é essencial para que muitos pacientes alcancem marcos de desenvolvimento neurológico normais ou próximos do esperado. Exemplos de possibilidades terapêuticas incluem modificações dietéticas, uso de medicamentos e terapias individualizadas e específicas para algumas dessas condições.

Menu de exames genéticos para as doenças neurometabólicas:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para erros inatos do metabolismo	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-erros-inatos-do-metabolismo
Painel para doenças mitocondriais	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-doencas-mitocondriais

Referências

1. BĘDKOWSKA, N.; ZONTEK, A.; PAPROCKA, J. Stroke-like Episodes in Inherited Neurometabolic Disorders. *Metabolites*, v. 12, n. 10, p. 929, 30 set. 2022. DOI: 10.3390/metabo12100929.
2. CHRISTENSEN, C. K.; WALSH, L. Movement Disorders and Neurometabolic Diseases. *Seminars in Pediatric Neurology*, v. 25, p. 82-91, abr. 2018. DOI: 10.1016/j.spen.2018.02.003.
3. FERREIRA, C. R.; RAHMAN, S.; KELLER, M.; ZSCHOCKE, J.; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 44, n. 1, p. 164-177, jan. 2021. DOI: 10.1002/jimd.12348.
4. TABARKI, B.; ORTIGOZA-ESCOBAR, J. D.; LEE, W. T.; ALFADHEL, M. Editorial: Pediatric Neurometabolic Disorders. *Frontiers in Neurology*, v. 12, 737398, 7 set. 2021. DOI: 10.3389/fneur.2021.737398.

6. Doenças neurológicas associadas à expansão de repetições de nucleotídeos

As expansões de região repetitiva de nucleotídeos, especialmente em regiões não codificantes do DNA, são causas reconhecidas de distúrbios neurológicos. Avanços recentes no sequenciamento do DNA possibilitaram identificar expansões patogênicas não codificantes associadas a condições como epilepsias, demências,

miopatias, neuropatias, ataxias e distúrbios do movimento. Essas descobertas têm sido essenciais para compreender melhor os aspectos clínicos, moleculares e epidemiológicos desses distúrbios, aprimorando o diagnóstico, o manejo clínico e o aconselhamento genético de pacientes e seus familiares.

Referência

Referência: Neurological disorders caused by novel non-coding repeat expansions: clinical features and differential diagnosis. Vegetti, Elisa et al. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 7, 725 - 739 [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(24\)00167-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(24)00167-4/abstract).

6.1 Distúrbios associados ao gene *FMR1*

Os distúrbios associados ao gene *FMR1* incluem a síndrome do X frágil (FXS), a síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil (FXTAS) e a insuficiência ovariana primária associada ao X frágil (FXPOI). Essas condições são causadas por uma expansão de repetições CGG no gene *FMR1* localizado no cromossomo X.

- **Síndrome do X Frágil (FXS):** é a forma mais comum de deficiência intelectual hereditária, ocorre em indivíduos com variante completa no gene *FMR1*, sendo caracterizada, em homens, por atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual e uma variedade de problemas comportamentais, como transtorno do espectro autista (presente em 50%-70% dos casos). As mulheres heterozigotas podem apresentar características físicas e comportamentais semelhantes, porém de forma mais leve.
- **FXTAS:** ocorre em indivíduos com pré-mutação do *FMR1* e é caracterizada por ataxia cerebelar progressiva e tremor de intenção, seguidos de comprometimento cognitivo. Transtornos psiquiátricos também são comuns. A idade de início é geralmente entre 60 e 65 anos e é mais comum em homens (40%) do que em mulheres (16 a 20%) portadoras da pré-mutação.
- **FXPOI:** a insuficiência ovariana primária é caracterizada por hipogonadismo hipergonadotrófico antes dos 40 anos e ocorre em 20% das mulheres com a pré-mutação do *FMR1*, em comparação com apenas 1% na população geral.

Exame genético para distúrbios associados ao gene *FMR1* (pesquisa molecular do X frágil):

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Pesquisa molecular do X frágil	https://www.dasagenomica.com/exames/estudo-molecular-para-sindrome-do-x-fragil

Referência

NTER, J. E.; BERRY-KRAVIS, E.; HIPPI, H. et al. FMR1 Disorders. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>. Acesso em: 5 fev. 2025.

6.2 Ataxias espinocerebelares

As ataxias espinocerebelares (SCAs) associadas à expansão de nucleotídeos são um grupo de doenças neurodegenerativas hereditárias caracterizadas pela degeneração progressiva do cerebelo e de suas conexões, levando a sintomas como ataxia de marcha, disartria, dismetria e outros déficits neuromotores. Essas doenças são

causadas principalmente por expansões anormais de repetições de trinucleotídeos, especialmente CAG, em genes específicos, resultando na produção de proteínas mutantes com repetições anormais de glutamina (doenças poliQ). As principais SCAs são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - Ataxias espinocerebelares associadas à expansão de nucleotídeos

Condição	Gene relacionado	Expansão faixa patogênica	Características
Ataxia espinocerebelar 1 (SCA 1)	Expansão no gene <i>ATXN1</i>	>39-91	Além da ataxia cerebelar, os pacientes com SCA1 costumam apresentar sinais piramidais proeminentes e podem cursar com neuropatia periférica.
Ataxia espinocerebelar 2 (SCA 2)	Expansão no gene <i>ATXN2</i>	>33-200*	Ataxia cerebelar, oftalmoparesia, neuropatia e arreflexia patelar, podendo apresentar ainda parkinsonismo e transtornos cognitivos.
Ataxia espinocerebelar 3 (SCA 3)	Expansão no gene <i>ATXN3</i>	>53-87	Também conhecida como Doença de Machado-Joseph, é a forma de SCA mais prevalente no Brasil e pode apresentar fenótipo de ataxia pura, fenótipo de ataxia + parkinsonismo (geralmente responsivo à levodopa) ou fenótipo ataxia + sinais piramidais. Podem estar associados ainda sinal de Collier (retração palpebral), distonia, neuropatia e mioquimias.
Ataxia espinocerebelar 6 (SCA 6)	Expansão no gene <i>CACNA1A</i>	>19-33	Geralmente de início tardio, é mais comum em pacientes de ancestralidade japonesa e costuma apresentar-se como ataxia cerebelar pura.

Tabela 1 - Ataxias espinocerebelares associadas à expansão de nucleotídeos (continuação)

Ataxia espinocerebelar 7 (SCA 7)	Expansão no gene <i>ATXN7</i>	>34-460*	Além da ataxia cerebelar, classicamente apresenta acometimento visual (distrofia macular e oftalmoparesia) e nas formas infantis o fenótipo geralmente é mais catastrófico, com atraso e regressão do neurodesenvolvimento, comprometimento multissistêmico: incluindo degeneração cerebelar e do tronco cerebral, pulmões, coração e rins. Nas formas infantis, geralmente as expansões são maiores que 200 repetições de trinucleotídeo, havendo necessidade de realizar investigação genética por outras técnicas como Western-blot.
Ataxia espinocerebelar 10 (SCA 10)	Expansão no gene <i>ATXN10</i>	>280-4500*	Pode apresentar-se tanto como ataxia cerebelar pura quanto ataxia + epilepsia.
Ataxia espinocerebelar 12 (SCA 12)	Expansão no gene <i>PPP2R2B</i>	>51-78	Apresenta-se com tremor de ação e reflexos osteotendíneos exaltados, podendo ainda contar com parkinsonismo e disfunção cognitiva.
Ataxia espinocerebelar 17 (SCA 17)	Expansão no gene <i>TBP</i>	>43-66	Distonia, coreia, mioclonia, demência e epilepsia (em graus variados).

Menu de exames genéticos para as ataxias espinocerebelares:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel para ataxia espinocerebelar (SCA 1,2,3,6,7,10)	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-de-ataxia-espinocerebelar-sca-1236710
Painel para ataxia espinocerebelar 12	https://www.dasagenomica.com/exames/ataxia-espinocerebelar-12-expansao-gene-ppp2r2b
Pesquisa para ataxia espinocerebelar 17	https://www.dasagenomica.com/exames/pesquisa-ataxia-espinocerebelar-tipo-17/

Referências

1. DIALLO, A. et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurology*, v. 17, p. 327–334, 2018. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30042-5.
2. JACOBI, H.; BAUER, P.; GIUNTI, P. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology*, 2011. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e7ca0.
3. MANTO, M. U. et al. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum*, v. 4, p. 2–6, 2005. DOI: 10.1080/14734220510007914.
4. PEDROSO, J. L. et al. *Neurogenética na prática clínica*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.

6.3 Ataxia de Friedreich

É a forma mais comum de ataxia autossômica recessiva, causada por expansão do trinucleotídeo GAA (guanina-adenina) no gene *FXN*, localizado no cromossomo 9q21.11. A idade média de início é entre 12 e 18 anos.

Apresenta-se como uma ataxia mista (cerebelar + sensitiva), além de ter alterações de outros sistemas, incluindo manifestações do sistema nervoso central, miocardiopatia, escoliose, pés cavos e diabetes mellitus. Seu principal diagnóstico diferencial é a ataxia por deficiência de vitamina E.

A ataxia de Friedreich pode ainda apresentar fenótipos atípicos: LOFA (*late onset Friedreich ataxia*), quando os sintomas se iniciam após os 25 anos, e VLOFA (*very late onset Friedreich ataxia*), quando os sintomas se iniciam após os 40 anos. Essas duas últimas formas costumam apresentar uma evolução menos agressiva do que a forma clássica da doença.

A neuroimagem não costuma apresentar atrofia cerebelar. A eletroneuromiografia demonstra polineuropatia sensitivo-motora axonal crônica.

Exame genético para ataxia de Friedreich

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Pesquisa de expansão no gene <i>FXN</i> (ataxia de Friedreich)	https://www.dasagenomica.com/exames/pesquisa-de-expansao-no-gene-fxn-ataxia-de-friedreich

Referências

- PEDROSO, J. L. et al. Neurogenética na prática clínica. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.
- BIDICHANDANO S., et al. Friedreich Ataxia. 1998 Dec 18 [Updated 2024 Oct 31]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/>

6.4 Doença de Huntington e suas fenocópias

A doença de Huntington (DH) é uma condição neurodegenerativa hereditária causada por expansões de repetições CAG no gene *HTT* no cromossomo 4p16.3. As manifestações clínicas da DH incluem movimentos involuntários (a exemplo de coreia), alterações psiquiátricas (irritabilidade, depressão, psicose) e comprometimento cognitivo progressivo.

O início geralmente acontece entre 30 e 50 anos, com progressão lenta. O fenômeno de antecipação pode ocorrer, resultando

em início mais precoce e forma mais grave em gerações subsequentes. O diagnóstico pode ser confirmado por teste genético que identifica expansões de CAG no gene *HTT* (≥ 36 repetições). A história familiar é frequentemente sugestiva.

As fenocópias da DH (*Huntington's disease like*; HDL) referem-se a condições que apresentam sintomas semelhantes à DH, mas não são causadas por variantes no gene *HTT*. As principais formas descritas são:

- **Doença de Huntington-like tipo 1 (HDL 1):** uma doença priônica com amplo espectro fenotípico, associada a variantes de nucleotídeo único (SNVs), a exemplo da angiopatia amiloide cerebral relacionada ao PRNP, da doença de Creutzfeldt-Jakob e da doença de Gerstmann-Sträussler. No entanto, quando o mecanismo genético envolve a expansão da região codificante repetitiva do octapeptídeo no gene PRNP, o indivíduo apresenta o fenótipo característico da HDL1.
- **Doença de Huntington-like tipo 2 (HDL 2):** associada a expansões CAG no gene JPH3, comum em populações africanas.
- **Doença de Huntington-like tipo 3 (HDL 3):** início dos sintomas mais precoce, geralmente a partir dos 3 anos, apresentam declínio cognitivo, comprometimento motor e de fala e epilepsia. Ainda não descoberto o gene associado e provável padrão de herança autossômico recessivo.
- **Doença de Huntington-like tipo 4 (HDL 4) ou ataxia espinocerebelar 17 (SCA 17):** associada a expansões CAG no gene TBP (TATA-box binding protein). O indivíduo pode ter ataxia associado.

O diagnóstico diferencial entre DH e suas fenocópias é crucial e exige testes genéticos específicos e avaliação clínica detalhada. Enquanto a DH está associada exclusivamente ao gene *HTT*, as fenocópias envolvem outros genes e frequentemente apresentam características adicionais, como acantócitos no sangue ou doenças metabólicas coexistentes.

Menu de exames genéticos para as doença de Huntington e suas fenocópias:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Pesquisa de expansão no gene <i>HTT</i>	https://www.dasagenomica.com/exames/pesquisa-de-expansao-no-gene-htt-doenca-de-hundigton/
Pesquisa de expansão do gene <i>JPH3</i> - Doença de Huntington like tipo 2	https://www.dasagenomica.com/exames/pesquisa-expansao-gene-jph3-doenca-de-huntington-tipo-2/
Pesquisa para ataxia espinocerebelar 17	https://www.dasagenomica.com/exames/pesquisa-ataxia-espinocerebelar-tipo-17/

Referências

1. ANDERSON, D. G.; KRAUSE, A.; MARGOLIS, R. L. Huntington Disease-Like 2. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1529/>. Acesso em: 5 fev. 2025.
2. CARON, N. S.; WRIGHT, G. E. B.; HAYDEN, M. R. Huntington Disease. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>. Acesso em: 5 fev. 2025.
3. TOYOSHIMA, Y.; ONODERA, O.; YAMADA, M. et al. Spinocerebellar Ataxia Type 17. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1438/>. Acesso em: 5 fev. 2025.

6.5 Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana

A atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA) é uma doença neurodegenerativa rara, herança autossômica dominante, causada por expansões das repetições CAG no gene *ATN1*, localizado no cromossomo 12p13.31.

As manifestações clínicas incluem ataxia progressiva, mioclonia, coreia, epilepsia, alterações psiquiátricas e demência. A forma infantil é associada a convulsões, deterioração cognitiva e rápida progressão. A idade de início é variável, com apresentação mais grave em casos com início precoce devido ao fenômeno de antecipação.

Exame genético para atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Pesquisa de expansão no gene <i>ATN1</i> (atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana)	https://www.dasagenomica.com/exames/analise-de-expansao-no-gene-atn1

Referência

PRADES, S.; MELO DE GUSMÃO, C.; GRIMALDI, S. et al. DRPLA. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1491/>. Acesso em: 5 fev. 2025.

6.6 Distrofia miotônica

a. Distrofia miotônica tipo 1

A distrofia miotônica tipo 1 (DM1) é uma condição multissistêmica caracterizada por fraqueza muscular progressiva, mio-tonia, comprometimento intelectual, catarata, arritmias cardíacas, insuficiência respiratória, hipogonadismo e alterações endócrinas. Afeta principalmente os músculos distais e possui ampla variabilidade clínica, dificultando o diagnóstico. A forma congênita severa causa atraso no desenvolvimento, hipotonia, insuficiência respiratória, deficiência intelectual e alto risco de morte neonatal. A forma congênita é mais comum em descendentes de mulhe-

res afetadas. As suas formas (leve, clássica ou congênita) estão correlacionadas ao tamanho da expansão.

O diagnóstico é confirmado por testes genéticos que identificam expansões de CTG no gene *DMPK*. A PCR (reação em cadeia da polimerase) e a TP-PCR (reação em cadeia da polimerase com primers triplamente ancorados) são amplamente utilizadas. Em casos com grandes expansões, é necessário usar técnicas como eletroforese capilar ou *Southern blot*.

b. Distrofia miotônica tipo 2

A distrofia miotônica tipo 2 (DM2) afeta principalmente a musculatura proximal devido à expansão de CCTG no gene *CNBP* no cromossomo 3q21.3. As manifestações clínicas incluem miotonia, envolvimento cardíaco, catarata, hipogonadismo, resistência à insulina e alterações musculares. Difere da DM1 por poupar músculos faciais, não estar associada à forma congênita e não causar deficiência intelectual, além de

ter uma progressão geralmente mais branda. A penetrância é idade dependente.

O diagnóstico é confirmado por testes genéticos que detectam a expansão de CCTG no gene *CNBP*. A TP-PCR específica é a técnica padrão, e métodos complementares são necessários para identificar expansões maiores.

Menu de exames genéticos para as distrofias miotônicas:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Pesquisa de expansão no gene <i>DMPK</i> (distrofia miotônica tipo 1)	https://www.dasagenomica.com/exames/pesquisa-de-expansao-no-gene-dmpk-distrofia-miotonica-i/
Pesquisa de expansão no gene <i>CNBP</i> (<i>ZNF9</i>) (distrofia miotônica tipo 2)	https://www.dasagenomica.com/exames/pesquisa-de-expansao-no-gene-cnbp-znf9-distrofia-miotonica-ii/

Referências

- BIRD, T. D. Myotonic Dystrophy Type 1. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1165/>. Acesso em: 5 fev. 2025.
- SCHOSER, B. Myotonic Dystrophy Type 2. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1466/>. Acesso em: 5 fev. 2025.
- SEIFERT, B. A. et al. Myotonic dystrophy type 1 testing, 2024 revision: A technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, v. 26, n. 8, p. 101145, 2024. DOI: 10.1016/j.gim.2024.101145.

6.7 Expansão no gene *C9orf72*

O gene *C9orf72* está associado a duas condições neurodegenerativas principais: esclerose lateral amiotrófica (ELA) e demência frontotemporal (DFT). A expansão de hexanucleotídeos (GGGGCC) no gene é a principal variante relacionada, sendo uma

das causas genéticas mais comuns dessas doenças. A idade de início varia, geralmente entre 40 e 70 anos. Pode ser observado fenômeno de sobreposição - muitos pacientes apresentam características tanto de ELA quanto de DFT.

Principais características:

ELA: degeneração progressiva dos neurônios motores, levando à fraqueza muscular, espasticidade e eventual comprometimento respiratório.

DFT: alterações comportamentais, apatia, perda de empatia e dificuldade de linguagem devido à degeneração dos lobos frontal e temporal.

Exame genético para pesquisa de expansão no gene **C9orf72**:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Análise de expansão no gene C9orf72 (esclerose lateral amiotrófica)	https://www.dasagenomica.com/exames/analise-da-expansao-no-gene-c9orf72

Referência

GOSSYE, H.; ENGELBORGH, S.; VAN BROECKHOVEN, C. et al. C9orf72 Frontotemporal Dementia and/or Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK268647/>. Acesso em: 5 fev. 2025.

6.8 Atrofia muscular espinhal e bulbar

A atrofia muscular espinhal e bulbar, também conhecida como doença de Kennedy, é uma condição genética ligada ao cromossomo X, causada por uma expansão do trinucleotídeo CAG no gene **AR**, que codifica o receptor de andrógenos. A penetrância da condição será incompleta se houver expansão para 36 alelos e completa se 38 ou mais repetições CAG.

As principais características clínicas são fraqueza e atrofia muscular, especialmente em membros proximais e na região bulbar, disfagia e disartria. Pode ocorrer ginecomastia e infertilidade devido à disfunção do receptor de andrógenos. A progressão é lenta, com início geralmente entre 30 e 50 anos.

Exame genético para atrofia muscular espinhal e bulbar:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Pesquisa de expansão no gene AR (doença de Kennedy)	https://www.dasagenomica.com/exames/pesquisa-de-expansao-no-gene-ar-doenca-de-kennedy/

Referência

LA SPADA, A. Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1333/>. Acesso em: 5 fev. 2025.

7. Neuroinfecções (meningite e encefalite)

Meningites e encefalites são infecções graves do sistema nervoso central (SNC) cujo diagnóstico rápido é essencial para o tratamento adequado e prognóstico favorável. Nesse contexto, o teste *FilmArray*® Meningite/Encefalite surge como um avanço significativo no diagnóstico de infecções do SNC, integrando múltiplas etapas analíticas em uma única plataforma baseada em PCR *multiplex*. Esse teste permite a investigação sintômica de 14 patógenos, incluindo 6 bactérias, 7 vírus e uma levedura, a partir de uma única amostra de líquido. A precisão e rapidez do *FilmArray*® são essenciais para a identificação precoce e o manejo clínico adequado de meningites e encefalites, que podem ter etiologias diversas e gravidade variável.

Entre as bactérias identificadas, destacam-se

a *Neisseria meningitidis*, frequentemente responsável por meningites meningocócicas, e o *Streptococcus pneumoniae*, principal agente de meningites em adultos. Outros patógenos como *Listeria monocytogenes* são importantes em populações de risco, incluindo imunossuprimidos e idosos. Nos casos de etiologia viral, HSV-1 e enterovírus estão entre os agentes mais comuns, sendo o citomegalovírus relevante em imunossuprimidos. A presença de *Cryptococcus neoformans/gattii* indica infecções fúngicas, associadas a quadros de imunodeficiência.

O uso desse painel diagnóstico auxilia na escolha de tratamentos mais direcionados e na tomada de decisões rápidas, impactando positivamente a evolução do paciente.

Menu de exames para neuroinfecções:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel Meningite/Encefalite LCR por multiplex ou FilmArray Meningites/Encefalites	Método: <i>Real time-PCR multiplex nested</i> Amostra: Líquor (mínimo 1 mL) Prazo: até 24 horas Documentos necessários: guia médica e indicação clínica

Referências

LEBER, A. L. et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 54, n. 9, p. 2251-2261, set. 2016.

8. Neuro-oftalmologia

A neurooftalmologia é uma subespecialidade médica que aborda distúrbios visuais relacionados ao sistema nervoso central, englobando condições que afetam a via óptica, desde o nervo óptico até o cérebro. A identificação de padrões de comprometimento visual pode auxiliar no diagnóstico de condições neurogenéticas.

Os principais achados semiológicos que podem ser esperados são distrofia retiniana, atrofia óptica, comprometimento do movimento ocular, entre outros.

8.1. Retinose pigmentar

A Retinose pigmentar (RP) é uma distrofia retiniana hereditária que causa perda visual progressiva. A RP pode ser classificada como isolada e síndrômica. A RP isolada geralmente os primeiros sintomas relatados são comprometimento da visão noturna, seguida pela diminuição da acuidade visual e um estreitamento gradual do campo visual. A associação mais comum entre a RP síndrômica é surdez com retinopatia, a exemplo da síndrome de Usher e síndrome de Alstrom.

8.2. Neuropatia óptica

O nervo óptico é uma estrutura altamente ativa, demandando considerável energia para seu funcionamento, sendo o metabolismo mitocondrial fundamental para sua atividade. Na maioria dos casos, há uma perda progressiva da acuidade visual em ambos os olhos, geralmente manifestando-se nas primeiras duas décadas de vida e podendo estar acompanhada de escotoma central. Dentre as principais condições relacionadas, destacam-se a neuropatia óptica hereditária de Leber, as doenças do complexo de atrofia óptica (OPA) e a síndrome de Wolfram.

Seguem alguns exemplos condições que intersectam a neuro-oftalmologia e a genética são apresentadas na tabela 1:

Tabela 1 - Exemplo de grupos de doenças genéticas que podem estar relacionadas à Neuro-oftalmologia.

Condição genética	Achados semiológicos
Distúrbio do movimento	
Ataxia espinocerebelar Ver seção 3.2.c e 6.2	Nistagmo (horizontal, vertical ou rotatório), oftalmoplegia progressiva externa (paralisia dos músculos extraoculares), alterações sacádicas hipo ou hiperométricas.
Ataxia telangiectasia Ver seção 6.2	Telangiectasia conjuntival, nistagmo a fixação do olhar, estrabismo.
Doença de Huntington Ver seção 6.4	Alterações sacádicas, aumento da latência, instabilidade da fixação ocular, apraxia oculomotora.

Tabela 1 - Exemplo de grupos de doenças genéticas que podem estar relacionadas à Neuro-oftalmologia (continuação).

Doença de Wilson	Anéis de Kayser-Fleischer.
Doenças neuromusculares (Ver seção 4)	
Algumas miopatias, miastenia e distrofia muscular	Ptose palpebral bilateral, oftalmoplegia externa progressiva e estrabismo paralítico.
Algumas neuropatias hereditárias	Atrofia óptica e retinose pigmentar
Doenças mitocondriais	
Neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON)	Atrofia óptica subaguda uni ou bilateral, associada a uma degeneração das células ganglionares retinianas e do nervo óptico.
Síndromes neurocutâneas (facomatoses) (Ver seção 10: Neuro-oncologia)	
Neurofibromatose tipo 1	Glioma de nervo óptico e nódulos de Lisch na íris.
Doença de von Hippel-Lindau	Hemangiomas retinianos.
Esclerose tuberosa	Coloboma e hipoplasia do nervo óptico.
Outras condições monogênicas e multissistêmicas	
Síndrome de Wolfram	Condição genética associada a diabetes insipidus, diabetes mellitus, atrofia óptica e surdez neurosensorial. Além de ataxia, polineuropatia periférica, demências e distúrbios psiquiátricos.

Fonte: Bennett, 2002. Pedroso, 2019 e Genereviews.

Essas condições destacam a importância da avaliação genética em pacientes com sintomas neuro-oftalmológicos para um diagnóstico preciso e manejo adequado.

Menu de exames genéticos para doenças neuro-oftalmológicas:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para retinopatias ampliado	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-retinopatias-ampliado
Painel NGS para neuropatias ópticas hereditárias	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-neuropatias-opticas-hereditarias

Referências

- BENNETT, J. L. Developmental neurogenetics and neuro-ophthalmology. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, v. 22, n. 4, p. 286-296, dez. 2002. DOI: 10.1097/00041327-200212000-00006.
- VEENHUIS, S.; VAN OS, N.; WEEMAES, C.; et al. Ataxia-Telangiectasia. 19 mar. 1999 [atualizado em 5 out. 2023]. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M.; et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>. Acesso em: 03 fev. 2025.
- WEISS, K. H.; SCHILSKY, M. Wilson Disease. 22 out. 1999 [atualizado em 12 jan. 2023]. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M.; et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/>. Acesso em: 03 fev. 2025.

9. Otoneurologia

A perda auditiva neurossensorial (SNHL) é o distúrbio sensorial congênito mais comum, com prevalência estimada em 2-3 casos por 1000 indivíduos. Aproximadamente 50% dos casos em crianças têm etiologia genética, sendo 70% associado a formas não sindrômicas. As variantes no gene *GJB2* são a principal causa de SNHL genética não sindrômica em diversas populações. No entanto, a SNHL é uma condição altamente heterogênea, com mais de 100 genes envolvidos.

Um estudo realizado no sul do Brasil investigou as principais etiologias da perda auditiva em crianças. As condições relacionadas ao período neonatal e as causas genéticas foram as mais prevalentes, cada uma representando 22,1% dos casos. Entre as causas genéticas, a variante 35delG no gene *GJB2* foi a mais frequente, destacando a importância da investigação genética, a fim de orientar um manejo clínico adequado, especialmente em casos sindrômicos, possibilitando intervenções precoces.

Exame genético para surdez hereditária:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel NGS para surdez hereditária	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-ngs-para-surdez-hereditaria

Referências

1. FAISTAUER, M.; et al. Etiology of early hearing loss in Brazilian children. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 88, supl. 1, p. S33-S41, nov./dez. 2022. DOI: 10.1016/j.bjorl.2021.02.012.
2. OZA, A. M.; et al. CLINGEN HEARING LOSS CLINICAL DOMAIN WORKING GROUP. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Human Mutation*, v. 39, n. 11, p. 1593-1613, nov. 2018. DOI: 10.1002/humu.23630.

10. Neuro-oncologia

10.1 Cânceres hereditários do sistema nervoso central

A incidência de tumores primários do sistema nervoso central (SNC) aumenta com a idade, sendo os tumores sólidos mais comuns na infância. Apesar de incomuns, a predisposição hereditária a esses tumores desempenha um papel importante em subgrupos específicos. Os riscos familiares variam com a histopatologia, e estudos mostram que parentes de pacientes com glioma podem apresentar até nove vezes mais risco de desenvolver tumores do SNC.

Determinados tipos de tumores do sistema nervoso estão associados a síndromes hereditárias, que também conferem risco para outros tipos de câncer, exigindo uma abordagem integrada no diagnóstico e no manejo clínico com implicações importantes para o aconselhamento genético e a vigilância de familiares. As condições mais relevantes estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - Principais síndromes de predisposição hereditária a neoplasias do sistema nervoso.

Condição hereditária	Gene(s) relacionado(s)	Tumores Associados
Neurofibromatose tipo 1	<i>NF1</i>	Gliomas ópticos e neurofibromas plexiformes.
Neurofibromatose tipo 2	<i>NF2</i>	Schwannomas vestibulares bilaterais, meningiomas eependimomas.
Esclerose tuberosa	<i>TSC1, TSC2</i>	Astrocitomas subependimários e lesões corticais associadas à epilepsia.
Síndrome de Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Hemangioblastomas cerebelares e feocromocitomas.
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Gliomas, sarcomas e carcinoma de plexo coroide.
Síndrome de Gorlin	<i>PTCH1</i>	Meduloblastomas e carcinomas basocelulares múltiplos.
Polipose adenomatosa familiar (FAP)	<i>APC</i>	Meduloblastomas e câncer colorretal.
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	Gangliogliomas e glioblastomas associados ao gene <i>PTEN</i> .
Síndrome de Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Glioblastomas e câncer colorretal hereditário.
Síndrome de DICER1	<i>DICER1</i>	Pineoblastomas e tumores de células germinativas.
Schwannomatose	<i>SMARCB1, LZTR1</i>	Schwannomas periféricos múltiplos.
Retinoblastoma hereditário	<i>RB1</i>	Pineoblastomas associados ao gene <i>RB1</i> .

O diagnóstico genético é crucial para identificar pacientes com síndromes hereditárias associadas a tumores do SNC. A confirmação de mutações germinativas permite:

- **Estratégias de vigilância:** monitoramento precoce para detecção de tumores em indivíduos afetados e familiares.
- **Abordagem terapêutica personalizada:** definição de terapias mais adequadas com base no perfil molecular dos tumores.
- **Aconselhamento genético:** avaliação do risco hereditário em familiares, com recomendações sobre triagem e intervenções preventivas.

Embora a predisposição hereditária aos tumores do SNC seja menos comum, a identificação de síndromes genéticas específicas

tem impacto direto no manejo dos pacientes e no acompanhamento de suas famílias. Condições como a síndrome de *Li-Fraumeni*,

neurofibromatoses e Von Hippel-Lindau exemplificam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo genéti-

ca médica, oncologia e neurocirurgia, entre outros profissionais, para otimizar o diagnóstico, o tratamento e a vigilância.

Exame genético para câncer hereditário:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel expandido para câncer hereditário com CNV (NF1, NF2, TP53)	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-para-cancer-hereditario-expandido-com-cnv

Referências

- LOUIS, D. N.; PERRY, A.; WESSELING, P.; BRAT, D. J.; CREE, I. A.; FIGARELLA-BRANGER, D.; ... ELLISON, D. W. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-oncology*, v. 23, n. 8, p. 1231-1251, 2021.
- PEDROSO, J. L.; BARSOTTINI, O. G. P.; ABATH NETO, O. *Neurogenética na prática clínica*. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2016.

10.2 Feocromocitomas e paragangliomas hereditários

Os feocromocitomas e paragangliomas (F/PGL) são tumores neuroendócrinos raros, originados das células da crista neural. Apesar de incomuns, possuem forte associação com síndromes hereditárias, especialmente quando múltiplos, bilaterais, de início precoce ou associados a histórico familiar. Estima-se que cerca de 30 a 40% dos casos de F/PGL estejam relacionados a mutações

germinativas em genes de predisposição, tornando essencial a investigação genética para o manejo clínico e familiar.

Várias síndromes hereditárias estão associadas a F/PGL, muitas delas com risco aumentado de tumores em outros órgãos. As condições mais relevantes estão na tabela 2.

Tabela 2 - Principais síndromes hereditárias associadas a feocromocitomas/paragangliomas.

Condição hereditária	Gene(s) relacionado(s)	Tumores Associados
Síndrome de Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Feocromocitomas, hemangioblastomas cerebelares, carcinoma renal e cistos pancreáticos
Síndrome de Paraganglioma-Feocromocitoma (SDHx)	<i>SDHB, SDHD, SDHC, SDHA, SDHAF2</i>	Paragangliomas (cabeça, pescoço ou extra-adrenais) e feocromocitomas, com variações conforme o gene
Síndrome de MEN2 (Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2)	<i>RET</i>	Feocromocitomas bilaterais, carcinoma medular de tireoide e hiperparatireoidismo

Tabela 2 - Principais síndromes hereditárias associadas a feocromocitomas/paragangliomas (continuação).

Síndrome de Carney-Stratakis	<i>SDHB, SDHD</i>	Paragangliomas e tumores do estroma gastrointestinal (GIST)
Síndrome de Carney Complex	<i>PRKAR1A</i>	Paragangliomas, mixomas cardíacos e hipercortisolismo
Síndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Feocromocitomas raros, sarcomas, gliomas e câncer de mama mais comumente
Neurofibromatose tipo 1	<i>NF1</i>	Feocromocitomas e neurofibromas plexiformes
Síndrome de TMEM127 e MAX	<i>TMEM127, MAX</i>	Feocromocitomas benignos, com maior bilateralidade

A investigação genética em pacientes com F/PGL é fundamental para confirmar o diagnóstico sindrômico, identificar variantes patogênicas e prever riscos de malignidade e localização dos tumores com base no gene afetado, como o *SDHB*, que está associado a maior risco de malignidade. Além disso, permite personalizar o tratamento, adaptando o manejo cirúrgico e as terapias-alvo às características do tumor, bem como planejar estratégias de vigilância de longo prazo para a detecção precoce de novos tumores. Por fim, a investigação genética é indispensável para o aconselhamento genético, avaliando o risco hereditário, rastreando familiares em risco e recomendando

triagens periódicas, como exames de imagem e avaliações bioquímicas.

Os feocromocitomas e paragangliomas representam um modelo exemplar de câncer hereditário, com alta penetrância genética e implicações clínicas amplas. A identificação precoce de síndromes hereditárias associadas permite não apenas o manejo otimizado dos pacientes, mas também a vigilância e a prevenção em familiares. Síndromes como Von Hippel-Lindau, MEN2 e mutações nos genes *SDHx* reforçam a importância de uma abordagem multidisciplinar envolvendo genética clínica, oncologia e endocrinologia.

Exame genético para feocromocitoma/paraganglioma:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
Painel molecular feocromocitoma/paraganglioma	https://www.dasagenomica.com/exames/painel-molecular-feocromocitoma-paraganglioma-ngs

Referência

ELSE, T.; GREENBERG, S.; FISHBEIN, L. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M. et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/>. Acesso em: 05 fev. 2025.

11. Testes baseados em epiassinaturas na neurologia

Uma epiassinatura (ou assinatura epigenética) é um padrão específico de modificações epigenéticas, que pode ser usado para identificar ou caracterizar uma condição biológica, uma doença ou um tipo específico de célula. Essas assinaturas epigenéticas podem servir como biomarcadores para diagnóstico, prognóstico e até para guiar tratamentos personalizados.

11.1 MethylBrain™

O *MethylBrain*™ é um teste baseado em assinaturas epigenéticas que permite o diagnóstico de tumores cerebrais, utilizando a metilação do DNA para classificar e prever a resposta a tratamentos. A metilação do DNA envolve a adição de um grupo metil à citosina nas ilhas CpG, influenciando a expressão gênica e criando um “perfil de metilação” específico. Este processo é crítico tanto para a regulação de genes normais quanto em células tumorais, onde perfis distintos de metilação auxiliam na identificação do tipo de tumor.

Desenvolvido com base em pesquisas da Universidade de Heidelberg, o teste *MethylBrain*™ avalia mais de 850 mil sítios de metilação no genoma tumoral, permitindo uma classificação detalhada dos tumores do sistema nervoso central. Além disso, proporciona *insights* sobre a metilação

Na neurologia, podem ser utilizadas como ferramenta diagnóstica, permitindo a identificação precisa de doenças genéticas, estudos sobre autismo, X-frágil, síndromes epigenéticas, como síndrome de Beckwith-Wiedemann e síndrome de Angelman, cânceres, incluindo os do sistema nervoso central, e outras condições neurológicas baseadas em padrões epigenéticos.

do promotor do gene *MGMT*, importante para prever a resposta à temozolamida, um agente terapêutico amplamente utilizado em neuro-oncologia. Essa análise também infere outras alterações moleculares significativas, como a codeleção 1p/19q e a deleção homozigótica de *CDKN2A*, fundamentais para o diagnóstico e graduação de tumores.

A interpretação dos resultados integra dados clínicos, morfologia tumoral, propriedades imuno-histoquímicas e outras análises moleculares, promovendo um diagnóstico robusto. O teste é indicado para neuro-oncologistas, patologistas, neurocirurgiões e demais especialistas que atuam no tratamento de tumores cerebrais, contribuindo para decisões terapêuticas mais assertivas e personalizadas.

Perfil de metilação de tumores cerebrais:

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
MethylBrain	https://www.dasagenomica.com/exames/methylbrain

Referências

1. CAPPER, D.; JONES, D. T. W.; SILL, M.; HOVESTADT, V.; SCHRIMPF, D.; STURM, D.; et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature, v. 555, n. 7697, p. 469-474, 22 mar. 2018.
2. CAPPER, D.; STICHEL, D.; SAHM, F.; et al. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. Acta Neuropathologica, v. 136, n. 2, p. 181-210, 2018.

11.2 EpiSign™

O EpiSign™ é realizado com um array de metilação, analisando 935.000 loci de metilação em todo o genoma e pode detectar mais de 90 condições associadas a três tipos de anormalidades de metilação: epiassinaturas, defeitos de imprinting e metilação da região promotora do gene FMR1 (síndrome do X-Frágil).

- **É indicado quando testes genéticos anteriores, como o sequenciamento do exoma (WES), não resultaram em diagnóstico.** Uma epiassinatura positiva pode fornecer uma orientação para pesquisas futuras ou uma (re)análise direcionada a partir dos dados existentes.
- Pode **detectar distúrbios de imprinting e X-frágil**, que podem não ser detectados com o WES. Neste caso, o EpiSign™ é utilizado como perfil de metilação para diagnóstico de doenças raras.
- Auxiliar na **avaliação de pacientes que apresentam uma variante de relevância clínica desconhecida (VUS)** em um dos genes para os quais uma epiassinatura está disponível. Um perfil de metilação semelhante ao da síndrome associada à VUS apoia a patogenicidade da variante.

Devido à hipometilação global, que ocorre em crianças com menos de um ano de idade, é indicado realizar a coleta de amostra o mais tardio possível no primeiro ano de vida. Você pode conferir a lista de todos os genes e condições detectadas pelo EpiSign™ [aqui](#).

Como solicitar	Informações sobre métodos, prazo, tipo de amostra, documentos necessários e preparo
EpiSign™ - array de metilação	Amostra: sangue periférico em tubo EDTA. O exame não pode ser realizado em DNA isolado de sangue de cordão umbilical, sangue de bebês prematuros ou outros tecidos, em pacientes que fizeram transplante de medula óssea ao longo da vida ou transfusão de hemocomponente com leucócitos no último mês. Regiões analisadas: https://bkt-sa-east-1-cms-2-assets-prd.s3.sa-east-1.amazonaws.com/prd/sites/14/2024/03/12130201/20240311- TABELA - Dasa - 055.pdf

Referência

SADIKOVIC, B.; LEVY, M. A.; KERKHOF, J. et al. Clinical epigenomics: genome-wide DNA methylation analysis for the diagnosis of Mendelian disorders. Genetics in Medicine, v. 23, p. 1065-1074, 2021. DOI: 10.1038/s41436-020-01067-7.



Somos o laboratório de genômica especializada em medicina personalizada.

Somos um laboratório de genômica focado em medicina personalizada. Isso nos direciona permanentemente para atender o que é melhor para a saúde dos pacientes e para atendimento exclusivo e personalizado às necessidades dos médicos. Nosso corpo clínico é referência nacional e internacional em medicina e está alinhado ao desejo da Dasa de transformar a saúde do país, por meio de uma medicina mais preditiva. Para isso buscamos adicionar valor e inteligência de dados para o ecossistema da saúde, trazendo conosco os nossos atributos de qualidade médica, inovação e atendimento ao paciente – o nosso cuidado inteligente com a saúde.

A Dasa Genômica traz como diferenciais o seu corpo clínico especializado na área de medicina de precisão, amplo portfólio de teste, equipamentos e metodologias em todo o Brasil e América Latina.

Temos como objetivo oferecer excelência genômica através do maior centro de diagnóstico da América Latina, atuando nas áreas como a Oncologia, Hematologia, Doenças Raras e Hereditárias, Neurologia, Cardiologia, Farmacologia, Reprodução Humana e Medicina Fetal. Todos os exames são validados por uma equipe integrada, composta por médicos geneticistas, biólogos moleculares e bioinformatas.

Temos atendimento exclusivo para médicos através do **Núcleo de Assessoria Médica (NAM)**

Fale conosco pelo telefone: **4020-2446**.

Para mais informações, acesse:

[Dasa Genômica | Medicina do Futuro Todos os Dias](#)



A Dasa é uma das maiores empresas de saúde do mundo, líder em Medicina Diagnóstica no Brasil. Trabalha para transformar sua especialização, alcance e escala em acesso à saúde de qualidade e cuidado humanizado para todos os brasileiros.

A empresa faz parte da vida de mais de 20 milhões de pessoas por ano, com alta tecnologia, amplo portfólio de exames e serviços e foco na melhor experiência em saúde. Com mais de 25 mil colaboradores e mais de 350 mil médicos parceiros, processa mais de 400 milhões de exames por ano em suas mais de 40 marcas presentes em todo o território nacional.

Essa capilaridade única torna a Dasa a companhia de saúde que mais se relaciona com o brasileiro, com soluções conectadas à realidade e à diversidade do país. Com uma governança baseada em gestão disciplinada e capacidade de execução, a empresa avança como uma organização inovadora, focada e sustentável, sempre pautada pela excelência médica e pelo nosso compromisso com a sustentabilidade do setor da saúde.

Somos Dasa e somos para toda a vida. Somos por você.

Para mais informações, acesse: www.dasa.com.br



Somos a Dasa Educa, o pilar da educação da Dasa. Uma plataforma de conteúdos médicos que tem o propósito de incentivar o aprendizado e o compartilhamento de cases, inovações e estudos que possam contribuir com a transformação da saúde no Brasil. Pela Dasa Educa, médicos e profissionais da área da saúde têm acesso a artigos científicos, produções técnicas, lives, simpósios, podcasts e aulas sobre diversas especialidades – além de atualizações sobre os temas mais discutidos pela comunidade médica, ao vivo, ou em um portal exclusivo para ser acessado quando e de onde você quiser.

Para mais informações, aulas e conteúdos acesse: www.dasaeduca.com.br



nam
Núcleo de Assessoria
Médica da Dasa

Núcleo de Assessoria Médica Dasa

nam.apoiomedico@dasa.com.br

 4020-2446  (21) 4020-2446

Marcas parceiras:

Delboni Salomão
Medicina Diagnóstica Zoppi

Lavoisier
LABORATÓRIO E IMAGEM

ALTA
DIAGNÓSTICOS

Cytolab
MEDICINA DIAGNÓSTICA

DELIBERATO
Análises Clínicas

ValeClin
LABORATÓRIO

Laboratório Médico
Vital Brasil

LABORATÓRIO OSWALDO CRUZ

PADRÃO RIBEIRÃO
Medicina Diagnóstica

JTULAB

PREVILAB
Laboratório

CDPI Clínica de Diagnóstico Por Imagem

BRONSTEIN
MEDICINA DIAGNÓSTICA

Multi-Imagem

SérgioFranco
Medicina Diagnóstica

Lâmina
LABORATÓRIO - IMAGEM - VACINA

FRISCHMANN
AISENGART

Ghanem
laboratório e saúde

Santa Luzia

Lâmina
medicina diagnóstica

laboratório alvaro
SUA REFERÊNCIA EM EXAMES LABORATORIAIS

GRUPO SÃO CAMILO
MEDICINA DIAGNÓSTICA

Atalaia
MEDICINA DIAGNÓSTICA

exame
Medicina Diagnóstica

Laboratório Bioclinic

cedic cedilab
Imagem e laboratório

LABORATÓRIO GASPAR

Gilson Cidrim
LABORATÓRIO

cerpe
Tenha certeza.

unimagem

Lab Pasteur
Medicina Diagnóstica

São Marcos
SAÚDE E MEDICINA DIAGNÓSTICA

LEME IMAGE
LABORATÓRIO E VACINAS DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Responsável Técnico:
Dr. Cristovam Scapulatempo Neto
CRM-SP 102037 | CRM-RJ 52-0105890-8

DCSD