

## NOTA TÉCNICA 3127

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dra. DANIELLE NUNES POZZER

**PROCESSO Nº:** 50088366020228130035

**CÂMARA/VARA:** 1<sup>a</sup> Vara Criminal e da Infância e Juventude

**COMARCA:** Araguari

### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** ISM

**IDADE:** 17 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** EXAME LABORATORIAL MOLECULAR DE SEQUENCIAMENTO COMPLETO DE EXOMA (NGS)

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** atraso desenvolvimento , suspeita de Síndrome de Bloch-Sulzberger

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** diagnóstico de etiológico

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRM-

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0003127

### **II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

1) O exame laboratorial molecular de sequenciamento completo de exoma (NGS) é indicado para pacientes com diagnóstico de atraso neuropsicomotor grave? 2) Em caso afirmativo, favor esclarecer qual finalidade de realização do exame; se se trata de procedimento urgente e quais efeitos negativos à saúde do paciente decorrerão de sua não realização. 3) Há alternativa terapêutica fornecida pelo SUS?

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

A **incontinência pigmentar ou síndrome de Block-Sulzberger é uma genodermatose** rara, dominante e ligada ao cromossomo X, causada por uma mutação no gene NEMO, do fator genético kappa B (- nuclear kappa B essential modulator), localizado na porção q28 deste cromossomo .

## **Diagnóstico patológico**

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e na apresentação histológica, que é distinta em cada fase evolutiva da doença.<sup>3</sup> Na fase vesicobolhosa, há vesículas repletas de eosinófilos; na fase verrucosa, há hiperqueratose, disceratose, acantose e papilomatose; na fase de hiperpigmentação, evidencia-se derrame pigmentar, com presença de numerosos melanófagos na derme, e na fase de hipopigmentação encontra-se afinamento da epiderme e ausência de anexos. Apesar da raridade da doença, a incontinência pigmentar deve sempre ser lembrada como diagnóstico diferencial diante de recém-nascido com alterações dermatológicas tipo pápulas e vesículas. A incontinência pigmentar é autolimitada e não há tratamento específico. O diagnóstico baseia-se principalmente no quadro clínico e na apresentação histológica, que é distinta em cada fase evolutiva da doença. Na fase vesicobolhosa há vesículas repletas de eosinófilos; na fase verrucosa há hiperqueratose, disceratose, acantose e papilomatose; na fase de hiperpigmentação evidencia-se derrame pigmentar com presença de numerosos melanófagos na derme; e na fase de hipopigmentação encontra-se afinamento da epiderme e ausência de anexos. Os exames de neuroimagem podem ser úteis nos pacientes sintomáticos, mas não são realizados de rotina e, por isso, a frequência de anormalidades neurológicas nesses pacientes ainda é pouco conhecida.

## **Outros exames complementares**

Os exames de neuroimagem podem ser úteis nos pacientes sintomáticos, mas não são realizados de rotina e, por isso, a frequência de anormalidades neurológicas nesses pacientes ainda é desconhecida. Muitos radiologistas podem não estar familiarizados com as alterações radiológicas da síndrome, sendo que o clínico deve sugerir o diagnóstico, baseado na correlação clínico-radiológica.

O exame de fluorescência, com hibridização *in situ*, pode revelar a alteração genética sobrejacente em pacientes masculinos com incontinência pigmentar e um cariótipo normal.

O Exoma Completo pode ser solicitado para pacientes com suspeita de doença genética já conhecida, mas também quando não houve diagnóstico através de outros exames genéticos (único gene ou painel), quando a causa genética da suspeita médica ainda não é clara e para pacientes com quadro sugestivo de doença genética, porém sem uma suspeita específica (como deficiência intelectual, anomalias congênitas, etc).

O **painéis genéticos** analisam os principais genes que possuem varian tes associadas ao aumento de risco de desenvolver uma doença ou um grupo de doenças.

O painel genético pode ser solicitado quando há suspeita de doença genética hereditária, seja por causa do quadro clínico, histórico pessoal, histórico familiar e/ou ancestralidade com alta incidência da doença. A suspeita médica, e a realização do painel genético, pode se dar em dois momentos: quando há doença, ou quando não há doença.

Os painéis são multigênicos, ou seja, analisam vários genes, e por isso são abrangentes tanto para os casos de triagem quanto de diagnóstico. Para o diagnóstico são indicados quando a doença genética pode ser causada por alterações em diferentes genes (por exemplo, câncer de mama hereditário) ou quando os sinais e sintomas remetem a um grupo de doenças e não apenas a uma doença específica (por exemplo, perda de tônus muscular).

Exoma é a fração do genoma que codifica os genes. O genoma humano é composto de 3 bilhões de bases, sendo que os genes compõem somente 1 a 2% do total. As regiões do DNA genômico que codificam os aminoácidos de cada gene são os exons, daí o termo "exoma". O sequenciamento completo do **Exoma busca alterações genéticas em toda a região codificante do genoma humano**. Um resultado negativo em uma análise nuclear não descarta uma possível patogenicidade no genoma

mitocondrial. Dessa forma, a análise do DNA mitocondrial permite uma avaliação mais completa do caso.

Os **painéis genéticos** analisam os principais genes que possuem variantes associadas ao aumento de risco de desenvolver uma doença ou um grupo de doenças.

Assim como outros exames genéticos, o painel genético pode ser solicitado quando há suspeita de doença genética hereditária, seja por causa do quadro clínico, histórico pessoal, histórico familiar e/ou ancestralidade com alta incidência da doença.

Durante a consulta médica é avaliada a necessidade do exame genético e, caso seja necessário, o profissional solicita o tipo de exame genético adequado para cada caso.

Os exames genéticos podem ser: de um **único gene**, de **vários genes** (painéis), ou de **todos os genes** (Sequenciamento Completo do Exoma e Sequenciamento Completo do Genoma).

A avaliação de um **único gene** costuma ser indicada para os casos em que a variante genética já foi diagnosticada em algum membro da família ou quando a suspeita médica de uma doença específica é bem definida pelos seus sinais e sintomas e esta doença tem apenas um gene associado ao seu desenvolvimento.

Já os **painéis são multigênicos**, ou seja, analisam vários genes, e por isso são mais abrangentes tanto para os casos de triagem quanto de diagnóstico.

**Ospainéis genéticos de triagem** analisam diferentes grupos de genes, dependendo do objetivo da investigação:

- **Teste de triagem de portador**: investiga se casais na fase de planejamento familiar são portadores de mutações recessivas que podem causar alguma doença nos filhos.

- **Triagem neonatal genética**: investiga se um bebê possui variantes genéticas que aumentam o risco de desenvolver diferentes doenças genéticas na primeira infância.

• Outros painéis: investigam se a pessoa possui variantes genéticas que aumentam o risco de desenvolver uma doença ou grupo de doenças ao longo da vida.

Os **painéis genéticos para diagnóstico** são indicados quando a doença genética pode ser causada por alterações em diferentes genes (por exemplo, câncer de mama hereditário) ou quando os sinais e sintomas remetem a um grupo de doenças e não apenas a uma doença específica (por exemplo, perda de tônus muscular).

Assim, são selecionados os principais genes que, quando mutados, estão associados ao aumento de risco de desenvolver uma doença ou um grupo de doenças.

### Vantagens e limitações dos painéis genéticos:

VANTAGENS	LIMITAÇÕES
<ul style="list-style-type: none"><li>• Uso para triagem ou diagnóstico.</li><li>• Mais rápido e mais barato do que outras análises.</li><li>• Resulta em menos variantes de significado incerto do que análises mais abrangentes.</li><li>• Detecta SNPs e CNVs nas regiões exônicas.</li><li>• Permite sequenciamento com maior profundidade*.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Não identifica novos genes associados à doença, já que não analisa genes além dos que estão no painel.</li><li>• Não detecta CNVs fora das regiões exônicas ou variantes estruturais.</li></ul>

\*Assim, é capaz de detectar mosaicismo, ou seja, quando há mais de um material genético como resultado de mutação em estágio embrionário.

Os exames genéticos que analisam todos os 20 mil genes do genoma humano, como o Sequenciamento Completo do Exoma e o Sequencia-

mento Completo do Genoma, são mais abrangentes, mas são **mais custosos** do que os painéis e podem ser mais demorados.

### As diferenças entre exames genéticos: painel, exoma, e doenças mitocondriais.

Suspeita médica

Para algumas doenças, já existem diretrizes que definem quais são os critérios de quadro clínico, histórico pessoal ou histórico familiar para os quais recomenda-se o exame genético. A [NCCN](#) (*National Comprehensive Cancer Network*), por exemplo, possui diretrizes de quando indicar o exame genético para alguns tipos de câncer.

A suspeita médica, e a realização do painel genético, pode se dar em dois momentos: quando há doença, ou quando não há doença.

Sem a doença: exame preditivo

Nesse caso, o paciente **não apresenta sintomas**, mas há suspeita médica de que possa ser portador de uma [variante genética](#) patogênica ou provavelmente patogênica.

A suspeita se dá quando:

- ✓ Familiar foi diagnosticado com uma variante genética patogênica ou provavelmente patogênica.
- ✓ Histórico familiar que indique tratar-se de uma doença hereditária.
- ✓ Possui ancestralidade ou etnia associada a uma alta incidência da doença.

O exame tem caráter de [triagem](#) e, quando detecta uma variante patogênica ou provavelmente patogênica, possibilita ações de prevenção, controle e tratamento antes do início dos sintomas. Para exames genéticos de [triagem neonatal](#) não é necessário ter uma suspeita médica e, quanto antes for realizado, maiores as chances de evitar o desenvolvimento ou o agravamento da doença detectada.

Com a doença: busca pelo diagnóstico genético:

Nesse caso, o paciente já apresenta sinais e sintomas e o médico suspeita que a doença possa ter caráter hereditário, seja pelo quadro clínico, histórico pessoal ou histórico familiar da doença.

O exame tem o objetivo de fornecer um **diagnóstico genético**, importante para:

- ✓ Confirmação de um diagnóstico clínico ou de outros resultados laboratoriais.
- ✓ Prognóstico da evolução clínica.
- ✓ Estabelecer o tratamento com maior chance de uma resposta terapêutica favorável.

## **V CONCLUSÕES**

- ✓ Trata-se de paciente de 17 anos com doença congênita sem confirmação da causa genética. De acordo com relatório médico de 05/09/2022 assinado pelo CRM 51473 “aguarda desde 6 meses de idade”.
- ✓ De acordo com relatório médico a necessidade de esclarecer a etiologia genética da doença que acomete o autor é para adequado manejo e aconselhamento genético
- ✓ De acordo com fontes consultadas o exoma não seria essencial para o diagnóstico
- ✓ Quanto ao manejo da doença como não há tratamento específico o diagnóstico genético não traria benefícios para o autor
- ✓ Do ponto de vista acadêmico sempre é importante o diagnóstico diferencial

## **V REFERÊNCIAS**

- ✓ *Genetic Testing*. Centers For Disease Control And Prevention. Acessado em 31/01/2023.
- ✓ *Genetic and genomic testing*. National Health Service (NHS). Acessado em 31/01/2023.
- ✓ *Gene panel sequencing*. Genomics Education Programme – National Health Service (NHS). Acessado em 31/01/2023.
- ✓ *NCCN Guidelines – Detection, Prevention, and Risk Reduction*. National Comprehensive Cancer Network. Acessado em 31/01/2023.
- ✓ *Genetic Testing*. Mayo Clinic. Acessado em 31/02/2023.

- ✓ What are the different types of genetic tests?. MedlinePlus. Acessado em 31/02/2023.
- ✓ Incontinência pigmentar ligada ao X ou síndrome de Bloch-Sulzberger: relato de um caso.

<https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000300013>

**VI – DATA:** 12/05/2023

NATJUS TJMG