

Data: 25/09/2014

Nota Técnica 10/2014

Solicitante:

Des. Marco Aurelio Ferenzini
14ª Câmara Cível do TJMG

Medicamento	
Material	
Procedimento	X
Cobertura	X

Nº Processo: 1.0443.13.003739-5/001

Ré: Unimed Belo Horizonte

Tema: CGH-array e Disgenesia Gonadal

Sumário

RESUMO EXECUTIVO.....	2
Pergunta encaminhada:	2
Recomendação.....	2
CONTEXTO.....	3
PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA	3
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA.....	4
COBERTURA PELA SAÚDE SUPLEMENTAR.....	5
3. RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	7
3.2. Conclusão.....	8

RESUMO EXECUTIVO

Pergunta encaminhada:

Diante da assinatura de contrato entre o IBEDESS e o NATS com a intermediação deste TJMG, solicito informação técnica para fins de auxiliar na prolação de decisão em processo judicial no qual se discute se foram preenchidas as diretrizes necessárias à realização de procedimento de cobertura obrigatória pelo plano de saúde.

No caso, o paciente apresenta disgenesia gonadal (testículos atrofios e micropênis) com resultado de cariótipo 46, XY, razão pela qual o médico geneticista que acompanha o paciente solicitou realização do exame ARRAY CGC 180 K como forma de complementar avaliação etiológica.

Assim, solicitamos a V. Sas. informar se foram cumpridas as diretrizes da ANS para realização do exame pelo plano de saúde.

A operadora de plano de saúde é a UNIMED BELO HORIZONTE com cobertura estadual e o número do processo é 1.0443.13.003739-5/001.

Aguardo a devida informação para que se possa dar andamento à ação a qual se discute a questão posta.

Desde já agradecemos a atenção,

Morena de Souza Resende
Assessora do Des. Marco Aurelio Ferenzini
14ª Câmara Cível do TJMG

Prezados,

A pergunta é se existe indicação para realização do exame solicitado. Segundo informação constante do site da ANS o procedimento é de cobertura obrigatória se cumpridas as diretrizes necessárias. O exame foi solicitado em 30/07/2013.

Assessoria do Des. Marco Aurelio Ferenzini

Recomendação

O emprego do CGH-array na investigação da disgenesia gonadal está sustentado pela literatura científica recente e sua utilização deve ser criteriosa para aqueles casos em que a avaliação por médico geneticista, o cariótipo convencional e a avaliação endocrinológica não foram suficientes para o diagnóstico etiológico.

A identificação de uma alteração patológica no CGH-array possibilita o diagnóstico etiológico da disgenesia gonadal e o devido aconselhamento genético, porém não altera o tratamento do paciente.

O CGH-array foi incluído no Rol da ANS em janeiro de 2014 por meio da diretriz número 16 do Anexo II. Como o paciente possui cariótipo normal (46,XY) e disgenesia gonadal de forma isolada, a situação clínica não cumpre a diretriz supracitada.

CONTEXTO

A disgenesia gonadal é um termo usado para um grupo único de desordens do desenvolvimento sexual caracterizado pela formação defeituosa ou incompleta das gônadas (ovários ou testículos) devido a anomalias numéricas ou estruturais dos cromossomos sexuais ou mutações nos genes envolvidos no desenvolvimento das gônadas.

A disgenesia gonadal pode ser classificada como forma completa ou incompleta, de acordo com a morfologia da gônada. Na forma completa, não ocorre qualquer desenvolvimento da gônada e, conseqüentemente, o paciente possui o fenótipo (aspecto) feminino devido a ausência de produção de esteroides pela gônada. Já na forma parcial, em que o cromossomo Y está presente, há determinação testicular de forma incompleta e o fenótipo dependerá do grau de função testicular. O cariótipo mais comum na forma parcial é 45,X/46,XY (mosaico entre o cariótipo normal e cariótipo com ausência do cromossomo Y), porém o cariótipo 46,XY e outras formas de mosaicismo envolvendo o cromossomo Y também podem ocorrer.

Além disso, a disgenesia gonadal pode ser subdividida em forma isolada, em que apenas a malformação da genitália é observada (também chamada de forma não sindrômica) e na forma sindrômica em que a anomalia da gônada coexiste com outras malformações ou déficit cognitivo.

PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA

População: Paciente com disgenesia gonadal e cariótipo normal (46, XY)

Intervenção: exame CGH-array

Comparação: não se aplica.

Desfecho: utilidade clínica para o diagnóstico e aconselhamento genético.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

A análise do genoma por hibridização comparativa em arranjos (CGH-array; *Comparative Genomic Hybridization array*) é uma técnica de citogenética molecular que permite verificar se há perdas (deleção) ou ganhos (duplicações) de segmentos cromossômicos submicroscópicos, isto é, segmentos pequenos que não podem ser identificados pelo cariótipo, no genoma de um indivíduo.

Para a realização do CGH-array, o DNA total de uma amostra (teste; do paciente) é marcado com um corante fluorescente vermelho, e a outra amostra (controle) é marcada com um corante verde. As duas amostras de DNA são misturadas em quantidades iguais e hibridizadas num *chip* de (micro)arranjo contendo aproximadamente 100.000 ou mais pequenos oligonucleotídeos de filamento simples (as sondas), cada um correspondendo a uma sequência diferente do genoma humano (**figura 1**).

Quando o DNA de uma região particular de um cromossomo está igualmente representado nas duas amostras que formam a sonda CGH, a proporção entre o sinal de fluorescência vermelho e verde será 1:1 (não houve perda, nem ganho de material genético). Entretanto, se o DNA marcado com verde derivar de uma linhagem celular normal e o DNA marcado de vermelho derivar de células com apenas uma cópia (deleção) ou com três cópias (duplicação) de uma região genômica, a proporção entre a fluorescência vermelha e verde em todos os *spots* dentro de uma região anormal vai variar de 1:1 para 0,5:1, no caso de uma cópia (deleção), e de 1:1 para 1,5:1 na presença de três cópias (duplicação) daquela região.

O CGH-array é útil na identificação de deleções e duplicações citogeneticamente não-identificadas (submicroscópicas) em alguns pacientes com malformações inexplicadas ou retardo mental (deficiência intelectual) sem

diagnóstico etiológico e com cariótipo normal. O CGH-array também pode ser empregado na análise da dosagem de genes de tecidos cancerosos em comparação com o tecido não canceroso.

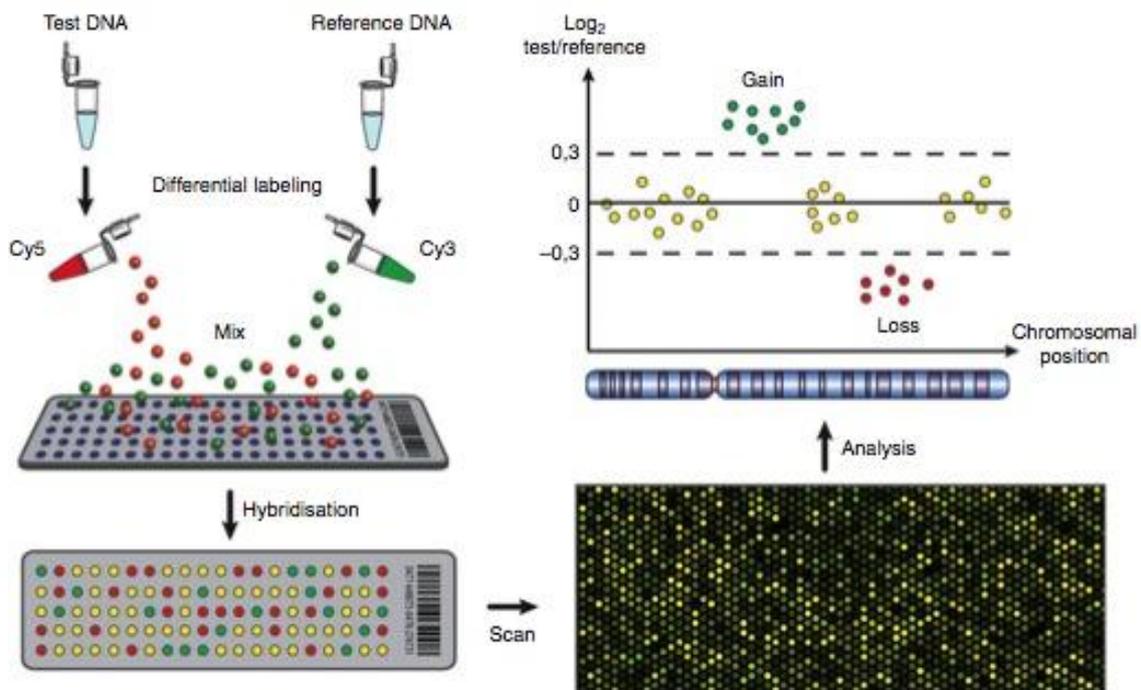


Figura 1 – vide descrição no texto. Fonte: Elzouki, Textbook of Clinical Pediatrics, 2th ed; 2012.

COBERTURA PELA SAÚDE SUPLEMENTAR

O exame CGH-array foi incluído no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS vigente desde janeiro de 2014 na Diretriz de número 16 do Anexo II (Anexo da Nota No 876/GGRAS/DIPRO/ANS de 4 de Dezembro de 2013).

Diretriz 16. SÍNDROME DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL ASSOCIADA A ANOMALIA CONGÊNITA SEM DIAGNOSTICO RECONHECIDO CLINICAMENTE

1. Cobertura obrigatória para pacientes de ambos os sexos com cariótipo normal e suspeita clínica de anomalias cromossômicas submicroscópicas

quando preenchidos **pelo menos dois** dos seguintes critérios:

- a. Deficiência intelectual ou atraso neuropsicomotor;
- b. Presença de pelo menos uma anomalia congênita maior ou pelo menos três menores;
- c. Baixa estatura ou déficit pondero-estatural.

2. Cobertura obrigatória para pacientes de ambos os sexos com cariótipo alterado quando preenchidos um dos seguintes critérios:

- a. Cromossomo marcador;
- b. Translocações ou inversões cromossômicas aparentemente balanceadas identificadas pelo cariótipo com fenótipo anormal;
- c. Presença de material cromossômico adicional de origem indeterminada.

3. Cobertura obrigatória para aconselhamento genético dos pais em que tenha sido identificada uma variação no CGH-Array (Hibridização Genômica Comparativa) por provável micro-rearranjo (translocação equilibrada ou inversões) no caso índice.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

Nos pacientes enquadrados nos itens 1 e 2:

1. Realizar CGH- Array (Hibridização Genômica Comparativa) do caso índice.
2. Em caso de se identificar uma variante de significado incerto, a cobertura será obrigatória de CGH- Array (Hibridização Genômica Comparativa) dos pais do caso índice.

Nos pacientes enquadrados no item 3:

1. Realizar cariótipo.
2. Nos casos em que o diagnóstico não for confirmado através do item anterior,

realizar FISH (Hibridação In Situ Fluorescente).

3. RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA

A literatura sobre a utilização do CGH-array na investigação de disgenesia gonadal é relativamente escassa, sendo os artigos favoráveis à utilização dessa tecnologia de forma racional.

Em 2010, Ledig e colaboradoresⁱ publicaram artigo em que foram avaliados 87 pacientes síndrômicos e não-síndrômicos com disgenesia gonadal, cariótipo XY e sem mutações no gene SRY, com o objetivo de se identificar microdeleções e microduplicações utilizando o CGH-array. Por meio do CGH-array, a causa da disgenesia gonadal pode ser identificada em 25% (4/16) dos pacientes síndrômicos e em **5,6% (4/71) dos pacientes não-síndrômicos**.

Em 2011, o Projeto Diretrizes publicou documento sobre Alterações Genéticas Submicroscópicasⁱⁱ e recomendou a utilização da técnica de CGH-array na investigação etiológica de indivíduos com desordem do desenvolvimento sexual (incluindo a disgenesia gonadal).

Em 2014, o Jornal Internacional de Endocrinologia Pediátricaⁱⁱⁱ publicou revisão sobre disgenesia gonadal e os algoritmos de investigação tanto da forma

ⁱ Ledig S, Hiort O, Scherer G, Hoffmann M, Wolff G, Morlot S, Kuechler A, Wieacker P. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Human Reproduction* 2010. Aug; 25(10): 2637–2646.

ⁱⁱ Raskin S, Souza J, Pilotto RF, Perez ABA, Simões R. Alterações Genéticas Submicroscópicas: Parte II. In: Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Elaboração final 26 de junho de 2011. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/alteracoes_geneticas_submicroscopicas_parte_II.pdf

ⁱⁱⁱ McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, McCullough LB, Sutton VR, Austin EG, Scholmer B, Royh DR, Karaviti L, Gunn S, Hicks MJ, Macias CG. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2014. doi:10.1186/1687-9856-2014-4.

parcial, como da forma completa, contemplam o CGH-array como parte integrante da avaliação genética.

3.2. Conclusão:

O emprego do CGH-array na investigação da disgenesia gonadal está sustentado pela literatura científica recente e sua utilização deve ser criteriosa para aqueles casos em que a avaliação por médico geneticista, o cariótipo convencional e a avaliação endocrinológica não foram suficientes para o diagnóstico etiológico.

A identificação de uma alteração patológica no CGH-array possibilita o diagnóstico etiológico da disgenesia gonadal e o devido aconselhamento genético, porém não altera o tratamento do paciente.

O CGH-array foi incluído no Rol da ANS em janeiro de 2014 por meio da diretriz número 16 do Anexo II. Como o paciente possui cariótipo normal (46,XY) e disgenesia gonadal de forma isolada, a situação clínica não cumpre a diretriz supracitada.