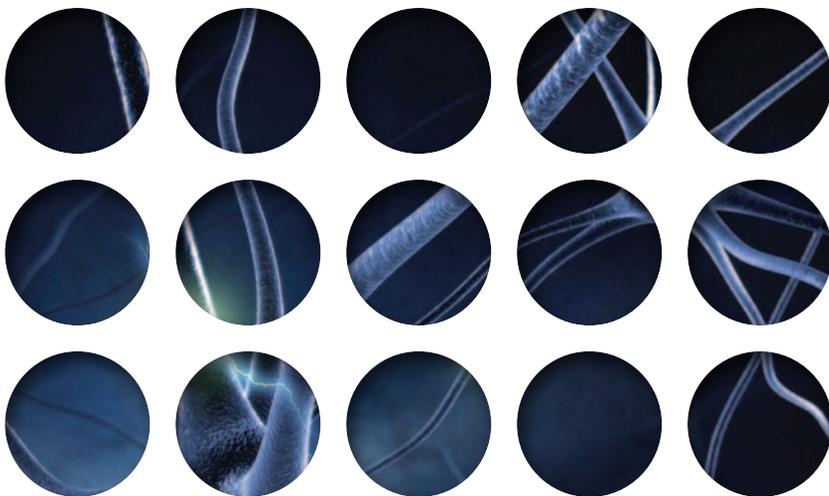




# DIAGNÓSTICO EM GENÉTICA MOLECULAR



Neurologia





DIAGNÓSTICO  
EM GENÉTICA  
MOLECULAR

Neurologia



# DIAGNÓSTICO EM GENÉTICA MOLECULAR

## Neurologia

A última década testemunhou um desenvolvimento significativo na prática da genética médica. O conhecimento aprofundado do genoma humano teve como uma de suas consequências o fato de os exames laboratoriais que visam analisar o material genético estarem se tornando mais precisos a cada dia, e com isso cada vez mais utilizados como instrumento de auxílio ao diagnóstico médico.

A neurologia foi uma das principais áreas médicas que tiveram ganhos imediatos com o desenvolvimento de novos exames genéticos, exames estes, que se tornaram importantes ferramentas na busca por variados distúrbios neurológicos. Embora é sabido que a maioria das doenças neurológicas fossem de origem genética, a comprovação era limitada pelos exames até então disponíveis.

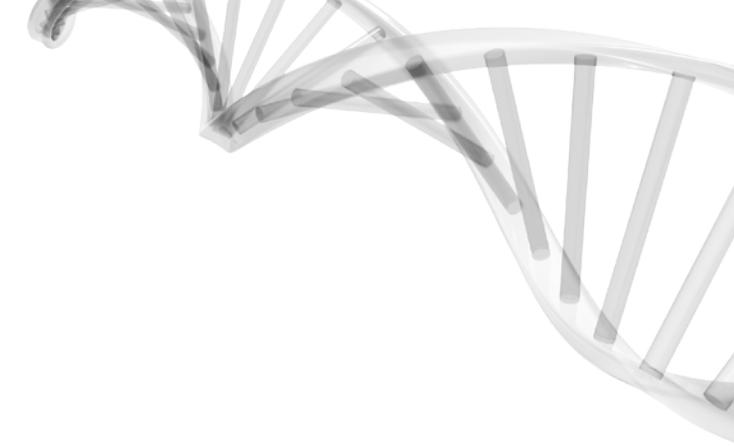
Atualmente, os testes genéticos possibilitam a avaliação de indivíduos portadores de distúrbios neurológicos como Doença de Huntington, Distrofias Musculares e portadores de Ataxias, conseguindo detectar com precisão o distúrbio molecular existente, direcionando o médico a conduta mais adequada para cada caso.

Diante disto, a Genética Molecular do Hermes Pardini tem investido na ampliação no painel de exames moleculares neurológicos e na implantação de metodologias mais sensíveis e específicas, contribuindo para a maior aplicabilidade clínica conforme os caracteres genéticos individuais.

Para informações adicionais e atualizações acerca do menu completo de exames acesse o link [www.hermespardini.com.br/helpdexames](http://www.hermespardini.com.br/helpdexames)



ABCD1 - Sequenciamento do gene	<b>6</b>	Atrofia Muscular Espinhal - SMA	<b>12</b>
Apolipoproteína E - Estudo genético	<b>6</b>	CADASIL - Estudo molecular da arteriopatia cerebral autossômica dominante	<b>12</b>
Ataxia de Friedreich	<b>6</b>	Charcot-Marie-Tooth IA - Estudo molecular de duplicações no gene PMP22	<b>13</b>
Ataxia Espinocerebelar Tipo 1	<b>7</b>	Charcot-Marie-Tooth IA - Sequenciamento do gene PMP22	<b>13</b>
Ataxia Espinocerebelar Tipo 10	<b>7</b>	Distonia de torção (Distonia progressiva hereditária - Oppenheim)	<b>14</b>
Ataxia Espinocerebelar Tipo 12	<b>8</b>	Distrofia facioescapuloumeral - Southern Blot	<b>14</b>
Ataxia Espinocerebelar Tipo 14	<b>8</b>	Distrofia Miotônica de Steiner - Estudo Molecular	<b>15</b>
Ataxia Espinocerebelar Tipo 2	<b>8</b>	Distrofia Muscular Congênita - Gene LAMA2	<b>15</b>
Ataxia de Machado-Joseph - Tipo 3	<b>9</b>	Distrofia Muscular de Becker e Duchenne - Diagnóstico molecular	<b>16</b>
Ataxia Espinocerebelar Tipo 4	<b>9</b>	Distrofia Muscular Oculofaríngea	<b>16</b>
Ataxia Espinocerebelar Tipo 6	<b>9</b>	Doença de Gaucher, diagnóstico molecular	<b>17</b>
Ataxia Espinocerebelar Tipo 7	<b>10</b>		
Ataxia Espinocerebelar Tipo 8	<b>10</b>		
Ataxias - Painel	<b>11</b>		
Atrofia Dentatorubro Palidolusiana - DRPLA	<b>11</b>		



## Índice

Doença de Huntington - Estudo molecular	17	Parkinson familiar, Estudo genético do gene PARK2	24
Doença de Kennedy - Diagnóstico molecular	18	Síndromes de Angelman e Prader-Willi - Estudo molecular	24
Doença de Tay-Sachs infantil - Estudo genético	18	Síndromes de Beckwith Wiedemann - Estudo molecular	25
Esclerose Lateral Amiotrófica - Gene SOD1	19	Síndromes de Sotos - Estudo molecular	25
MELAS - Miopatia mitocondrial - Encefalopatia, Acidose Láctica e Episódios Tipo AVC	19	Síndromes Ehlers - Danlos - Estudo molecular	26
MERRF - Epilepsia Mioclônica com fibras vermelhas rasgadas	20	Síndrome de Willians - Diagnóstico molecular	26
Miopatia Mitocondrial Tipo Leighs	20	Surdez congênita - Mutação 35delG	27
Neurofibromatose Tipo 1 (Neurofibromatose de Von Recklinghausen)	21	Surdez congênita - Mutação 167T	27
Neurofibromatose Tipo 2	22	Xantomatose Cerebrotendinosa - Estudo molecular	27
Neuropatia Hereditária Sensível à Compressão - HNPP	22	X Frágil - Pesquisa molecular do cromossomo	28
Paralisia Periódica Familiar - Hipopotasemia e Hipocalemia	23		
Paralisia Espástica Familiar	23		

## ABCD1 - Sequenciamento do gene

Adrenoleucodistrofia é uma desordem que afeta a massa branca do sistema nervoso e cortex da suprarrenal, com possibilidade de 3 fenótipos em homens:

1. Crianças: forma cerebral, entre 4 e 8 anos, com déficit de Atenção e hiperatividade.
2. Adrenomieloneuropatia
3. Enfermidade de Addison: insuficiência adrenocortical primária

Em mulheres, cerca de 20% das portadoras desenvolvem processos que se assemelham a adrenomieloneuropatia, mas geralmente a partir de 35 anos é de forma mais suave que nos homens.

Oferecemos sequenciamento de DNA, análise de deleções e translocações no gene ABCD1 com um limite de detecção de 98%.

**LOCALIZAÇÃO:** Xq28

**HEREDITARIEDADE:** Ligado ao Cromossomo X

**INCIDÊNCIA:** 1:20,000 - 1:50,000

---

**MÉTODO**

PCR e sequenciamento íntron-exon no gene ABCD1

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Apolipoproteína E - Estudo genético

A apolipoproteína E possui um papel importante na regulação dos níveis lipídicos e no reparo neuronal. Este exame é indicado para casos em que há suspeita clínica de Alzheimer e para pacientes com fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

---

**MÉTODO**

PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

6

## Ataxia de Friedreich

A Ataxia de Friedreich (FRDA) é um distúrbio neurodegenerativo autossômico recessivo com incidência de 1 em cada 50.000 indivíduos. A doença se manifesta mais frequentemente na puberdade, e na quase totalidade dos casos antes dos 25 anos de idade, de forma insidiosa. FRDA é caracterizada por perda dos reflexos tendíneos, fraqueza nos membros inferiores, perda da propriocepção, disartria, ataxia, cardiomiopatia e diabetes (em alguns casos).

A mutação responsável pela Ataxia de Friedreich é caracterizada por uma expansão na repetição de trinucleotídeos GAA situada no gene X25 do cromossomo 9. Os indivíduos normais apresentam de 7 a 34 repetições enquanto que os afetados têm 66 ou mais delas.

---

**MÉTODO**

PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Ataxia Espinocerebelar Tipo 1

A Ataxia Espinocerebelar do tipo 1 (SCA1) é uma doença neurodegenerativa, autossômica dominante, com uma incidência de aproximadamente 1 em cada 20.000 nascimentos. A SCA1 é caracterizada por uma ataxia progressiva, disartria e disfunção bulbar. Os sintomas geralmente surgem durante a terceira e quarta décadas de vida, embora já tenham sido observados casos de SCA1 em pacientes jovens e idosos. O curso clínico da doença é inexoravelmente progressivo. Tipicamente, o intervalo entre o diagnóstico inicial até a morte é de aproximadamente 10 a 20 anos.

A mutação responsável pela SCA1 está situada na região do gene ataxin-1 do cromossomo 6 e corresponde a um aumento do número de repetições de três pares de bases nitrogenadas (CAG) $n$  na região gênica. Indivíduos normais apresentam de 25 a 36 cópias desta repetição, enquanto que os indivíduos afetados apresentam 40 ou mais repetições. Quanto maior o número de expansões, mais precoce é a apresentação clínica da doença, porém o fenótipo não tem correlação com o número de expansões.

Quando ocorrem expansões acima de 240 repetições, estas não são detectadas pelas técnicas moleculares

mais simples. Consequentemente, em indivíduos cujo resultado foi observada homozigose, há duas situações:

1. São homozigotos: os dois alelos apresentam expansões.
2. São heterozigotos: podem apresentar um alelo com expansões detectáveis e outro com mais de 240 repetições.

Resultados negativos neste estudo não descartam a existência de outras ataxias ou a presença de outras mutações nas regiões estudadas.

---

### MÉTODO

PCR - Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Ataxia Espinocerebelar Tipo 10

A Ataxia Espinocerebelar do tipo 10 (SCA 10) é uma doença neurodegenerativa, autossômica dominante caracterizada por ataxia cerebelar lentamente progressiva. A maioria dos pacientes desenvolve instabilidade da marcha como primeiro sintoma. Convulsões recorrentes são relatadas em grande número de afetados. A idade de início varia entre 12 e 48 anos. Disartria e disfagia também ocorrem, como nos outros tipos de SCA.

O diagnóstico clínico é confirmado por testes genéticos moleculares, para identificar uma expansão anormal do pentanucleotídeo ATTCT no gene ATXN10 que se localiza no cromossomo 22. Indivíduos normais apresentam de 10 a 22 repetições, enquanto que indivíduos afetados apresentam mais de 100 cópias dessa repetição. Quanto maior for o tamanho da expansão, mais precoce é a apresentação clínica da doença.

---

### MÉTODO

PCR - Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Ataxia Espinocerebelar Tipo 12

A Ataxia Espinocerebelar tipo 12 (SCA 12) é uma forma de ataxia cerebelar autossômica dominante, que se inicia com tremor das extremidades dos membros superiores na quarta década de vida e progride lentamente com ataxia.

É associada a uma expansão na repetição do trinucleotídeo CAG no gene PPP2R2B, localizado no cromossomo 5 (região q31-q33), entre os marcadores D5S436 a D5S470. Indivíduos normais apresentam de 7 a 32 cópias desta repetição (alelo normal), enquanto que os indivíduos afetados apresentam acima de 55 cópias (alelo expandido). Quanto maior o número de expansões, mais precoce é a apresentação clínica da doença, porém o fenótipo não tem correlação com o número de expansões.

---

**MÉTODO**

PCR - Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Ataxia Espinocerebelar Tipo 14

A Ataxia Espinocerebelar do tipo 14 (SCA14) é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, que se caracteriza por ataxia cerebelar lentamente progressiva, disartria e nistagmo. O início dos sintomas pode ocorrer desde a infância até a sexta década de vida.

A SCA14 é uma das poucas ataxias que não são causadas por expansões de nucleotídeos. Estudos em famílias afetadas pela Ataxia Espinocerebelar do tipo 14 mostraram relação das mutações T355C (Serina119Prolina) e G383A (Glicina128Asparagina), no gene da Proteína Gama C Kinase (PKC $\gamma$ ), com indivíduos afetados.

---

**MÉTODO**

PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

8

## Ataxia Espinocerebelar Tipo 2

A Ataxia Espinocerebelar do tipo 2 (SCA2) é uma doença neurodegenerativa, autossômica dominante e que se caracteriza por ataxia cerebelar progressiva, movimentos oculares sacádicos lentos e, em alguns indivíduos, oftalmoparesia. O início ocorre na quarta década de vida e a duração da doença é de 10 a 15 anos.

A SCA 2 ocorre por aumento no número de repetições de trinucleotídeos CAG na região do gene ATXN2, localizado no cromossomo 12. Os indivíduos normais apresentam tipicamente de 15 a 24 cópias desta repetição, enquanto os indivíduos afetados apresentam de 35 a 59 cópias desta repetição. Expansões entre 25 e 34 repetições habitualmente não determinam manifestações clínicas, mas podem apresentar instabilidade meiótica e aumento do tamanho da expansão nos alelos dos

gametas. Quanto maior o número de expansões, mais precoce é a apresentação clínica da doença, porém, o fenótipo não tem correlação com o número de expansões.

---

**MÉTODO**

PCR-Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Ataxia de Machado-Joseph - Tipo 3

A Ataxia Espinocerebelar do tipo 3 (SCA3), ou Doença de Machado-Joseph (MJD), é uma desordem neurodegenerativa, autossômica dominante, caracterizada por ataxia cerebelar progressiva. Pode apresentar uma variedade de manifestações clínicas incluindo oftalmoplegia externa progressiva, sinais piramidais e extra piramidais, distonia com rigidez e neuropatia periférica. A MJD ou SCA3 é, entre as ataxias espinocerebelares, a mais encontrada na população brasileira, respondendo por aproximadamente 50% dos casos classificados nesse grupo de doenças. As manifestações clínicas usualmente iniciam-se na fase adulta, mas a faixa de idade para o início dos sintomas é bastante ampla, podendo iniciar em qualquer época da vida (de 5 a 73 anos).

A causa genética da doença é o aumento do número de repetições de três pares de bases nitrogenadas (CAG)n na região do gene ATXN3 (MJD), localizado no cromossomo 14. Essas repetições são altamente polimórficas na população. Os indivíduos normais apresentam de 12

a 40 cópias desta repetição, enquanto que os indivíduos clinicamente afetados têm 61 ou mais cópias da repetição. Indivíduos com expansão entre 41 e 60 repetições podem apresentar manifestações clínicas ou não. Correlações do número de repetições com a idade para o início da doença não são suficientemente precisas para serem usadas clinicamente.

---

### MÉTODO

PCR - Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Ataxia Espinocerebelar Tipo 4

Hereditariedade: Autossômica dominante. A Ataxia Espinocerebelar Tipo 4 tem sido reportada como forma autossômica dominante de ataxia tem neuropatia axonal sensível. Essa forma de ataxia sido ligada ao cromossomo 16.q22.1 e associada com uma substituição simples de nucleodíteo (-16C>T) na região não traduzida 5' do gene que codifica a proteína com repetição deespectrina e domínios de fator de t troca de nucleotídeo de guanina de Rho.

---

### MÉTODO

Sequenciamento do gene PLEKHG4

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

9

## Ataxia Espinocerebelar Tipo 6

A Ataxia Espinocerebelar tipo 6 (SCA 6) é uma doença neurodegenerativa, autossômica dominante, caracterizada por ataxia cerebelar lentamente progressiva, ataxia, disartria e nistagmo. O início dos sintomas ocorre na idade adulta, geralmente, entre 43 e 52 anos.

A SCA 6 tem sido associada a uma mutação no gene CACNA1A, localizado no cromossomo 19 (região p13). Esta mutação resulta de uma expansão no número de repetições do trinucleotídeo CAG no último exon do gene. Essa expansão gera um canal de cálcio com atividade alterada. Este canal é de fundamental importância para sobrevivência e funcionamento normal das células de Purkinje. Indivíduos não afetados pela SCA 6 têm tipicamente 4 a 18 cópias da repetição. Indivíduos com SCA6

podem ter de 22 a 28 cópias da repetição, porém um alelo com 21 repetições já foi descrito na literatura, em um único paciente.

---

### MÉTODO

PCR-Fluorescente

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Ataxia Espinocerebelar Tipo 7

Ataxia Espinocerebelar tipo 7 (SCA 7) é uma doença neurodegenerativa, autossômica dominante, caracterizada por ataxia cerebelar progressiva, com disartria e disfagia. Pode cursar também com perda visual por degeneração da retina. O fenótipo é variável, dependendo da idade de início. Quando ocorre na infância, o curso é acelerado e a morte é precoce. As formas tardias, com início na quinta ou sexta décadas de vida, apresentam progressão lenta.

A SCA 7 tem sido relacionada com uma mutação no gene ATXN7 (SCA7), localizado no cromossomo 3 (região p12-p21.1), entre os marcadores D3S1300 e D3S1285. Esta mutação resulta de uma expansão das repetições do trinucleotídeo CAG. Indivíduos não afetados pela SCA 7 têm de 4 a 18 cópias da repetição. Indivíduos com SCA 7 podem ter de 38 a 55 cópias da repetição, porém alelos com mais de 55 repetições já foram descritos na literatura.

O teste molecular deve ser realizado para confirmar o diagnóstico clínico dos indivíduos sintomáticos, como teste pré-natal para famílias de alto risco, ou mesmo para identificar a expansão em pacientes assintomáticos que apresentem risco familiar para o desenvolvimento da SCA 7.

---

### MÉTODO

PCR - Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Ataxia Espinocerebelar Tipo 8

Ataxia Espinocerebelar do tipo 8 (SCA 8) é uma doença neurodegenerativa, autossômica dominante com penetração incompleta, caracterizada por ataxia lentamente progressiva, causada por uma expansão do trinucleotídeo CTG na região não codificadora do gene ATXN8, localizado no cromossomo 13 (região q21), e de função desconhecida. Juntamente com a expansão patogênica do trinucleotídeo CTG existe também uma repetição CTA polimórfica não relacionada à doença, mas que determina dificuldades técnicas para a determinação precisa das repetições CTG.

O HP disponibiliza um método que possibilita a correta numeração das repetições CTG patogênicas. Indivíduos não afetados pela SCA 8 têm de 15 a 34 cópias da repetição. Indivíduos com SCA 8 possuem mais de 89 cópias da repetição.

Quando ocorrem expansões acima de 240 repetições, estas não são detectadas pelas técnicas moleculares mais simples. Conseqüentemente, em indivíduos em

cujo resultado foi observada homozigose, há duas situações:

1. São homozigotos: os dois alelos apresentam expansões.
2. São heterozigotos: podem apresentar um alelo com expansões detectáveis e outro com mais de 240 repetições.

---

### MÉTODO

PCR - Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total EDTA

## Ataxias - Painel

As ataxias hereditárias representam um grupo heterogêneo de doenças genéticas, neurodegenerativas, caracterizadas principalmente por ataxia progressiva, diminuição da coordenação das mãos e disartria. São diagnosticadas por meio da história familiar, exame físico, exames de neuroimagem e testes de genética molecular.

Neste painel são estudadas a Ataxia de Friedreich, que tem etiologia autossômica recessiva e as ataxias espinocerebelares SCA1, SCA2, SCA3, SCA10, que são autossômicas dominantes. A mutação no gene ocorre por expansão na sequência de trinucleotídeos e o exame consiste na análise do tamanho dessas repetições. O estudo de cada doença isoladamente também pode ser realizado.

A pesquisa destas expansões deve ser realizada para confirmação do diagnóstico clínico dos indivíduos sintomáticos, como teste pré-natal para famílias de alto ris-

co, ou mesmo para identificar a expansão em pacientes assintomáticos que apresentam risco familiar aumentado. Resultados negativos neste estudo não descartam a existência de outras ataxias ou a presença de outras mutações nas regiões estudadas.

---

**MÉTODO**

PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Atrofia Dentatorubro Palidolusiana - DRPLA

A Atrofia Dentatorubro Palidolusiana (DRPLA) é uma doença autossômica dominante, neurodegenerativa, com fenótipo clínico variado. Ataxia progressiva, corioAtétose e demência são os principais aspectos dos casos de início tardio, enquanto o principal aspecto nas formas de início juvenil é a epilepsia mioclônica progressiva.

A DRPLA resulta de uma expansão repetitiva e instável do trinucleotídeo CAG no gene ATN1, localizado no cromossomo 12 (região p13.31). Pacientes com Atrofia Dentatorubro Palidolusiana apresentam um aumento na repetição do trinucleotídeo CAG situada na região codificadora do gene correspondente. Indivíduos afetados pela DRPLA possuem de 53 a 88 cópias desta repetição (alelo expandido). Indivíduos não afetados possuem de 7 a 23 cópias.

---

**MÉTODO**

PCR - Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Atrofia Muscular Espinhal - SMA

As atrofas musculares são um grupo heterogêneo de enfermidades neuromusculares, de etiologia autossômica recessiva. A atrofia muscular espinhal (Spinal uscular Atrophy ou SMA) se caracteriza por uma progressiva debilidade muscular causada pela degeneração e perda das células da haste anterior (menos neuromas motores) na espinha dorsal e no cérebro. O começo da debilidade vai desde o nascimento até a etapa adolescente ou incluso adulta. Conforme a gravidade das manifestações clínicas são classificadas como SMA I (Síndrome de Werdnig-Hoffmann), SMA II e SMA III (Síndrome de Kugelberg-Welander). A frequência entre nascidos é de 1:10000 e a taxa de portadores é de 1:40 a 1:60 na população em geral.

Em um indivíduo normal, o gene SMN é constituído como dois homólogos por cromossomo, sendo um deles telomérico (SMN1) e o outro centromérico (SMN2). SMN1 e SMN2 se diferenciam somente por 5pb na região 3'. Na maioria dos casos de atrofia muscular espinhal existe uma deleção dos éxons 7 e/ou 8 do gne SMN. Especificamente a deleção se apresenta em 98% dos pacientes com SMA tipo I(Werdnig-Hoffman), 92% dos pacientes

com SMA tipo II (intermediário) e 88% dos pacientes com SMA III (Kugelberg Welander). A análise da deleção se realiza mediante a técnica de MLPA. É possível realizar o estudo de portadores e o diagnóstico pré-natal em famílias com casos prévios de SMA. As atrofas tipo SMA II e SMA III também derivam de conversões de SMN1 para SMN2. A análise molecular visa detectar a deleção no gene SMN1.

---

### MÉTODO

MLPA - Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

12

## CADASIL - Estudo molecular da arteriopatia cerebral autossômica dominante

A arteriopatia cerebral familiar é caracterizada por episódios de enxaqueca que se iniciam a partir da terceira década de vida. Evolui com infartos múltiplos subcorticais e demência entre 50 a 60 anos de idade. As alterações anátomo-patológicas observadas são depósitos granulares na camada média das arteríolas. CADASIL é uma doença hereditária, autossômica dominante causada por mutações no gene Notch3, localizado no cromossomo 19 (q12). Aproximadamente 75% das mutações se encontram nos exons 3 e 4 deste gene. A mutação mais frequentemente relacionada à doença é a substituição de uma citosina por timina na posição 268 do exon 3 do Notch3 (R90C). Nas provas negativas continua a análise com a sequenciação dos éxons 2,5, e 11.

---

### MÉTODO

PCR com Primers Intronicos Flanqueadores dos Exons 3 e 4 do Gene Notch3, Sequenciamento em Duplo Sentido e Estudo da Sequencia Mediante Blast.

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Charcot-Marie-Tooth IA - Estudo molecular de duplicações no gene PMP22

Charcot-Marie-Tooth tipo 1 é uma neuropatia periférica desmielinizante, de progressão lenta, com início dos sintomas entre 5 e 25 anos de idade e herança autossômica dominante. A prevalência da doença é de 1 em 2500 para a população em geral. Caracteriza-se por fraqueza e atrofia musculares distais, alterações sensoriais e motoras, além de deformidades nos pés. A expressividade é variável, mesmo entre membros de uma mesma família.

Cerca de 75% dos casos de Charcot-Marie-Tooth são causados por uma duplicação no gene PMP22 que codifica a proteína mielínica periférica 22. Esta duplicação é proveniente de *crossing over* desigual na região p11.2-p12 do cromossomo 17. Esta técnica consegue diagnosticar cerca de 78% dos casos, pelo estudo de marcadores distribuídos no gene PMP.

## Charcot-Marie-Tooth IA - Sequenciamento do gene PMP22

Charcot-Marie-Tooth tipo 1 é uma neuropatia periférica desmielinizante, de progressão lenta, com início dos sintomas entre 5 e 25 anos de idade e herança autossômica dominante. A prevalência da doença é de 1 em 2500 para a população em geral. Caracteriza-se por fraqueza e atrofia musculares distais, alterações sensoriais e motoras, além de deformidades nos pés. A expressividade é variável, mesmo entre membros de uma mesma família. Cerca de 75% dos casos de Charcot-Marie-Tooth são causados por uma duplicação no gene PMP22 que codifica a proteína mielínica periférica 22. Esta duplicação é proveniente de *crossing over* desigual na região p11.2-p12 do cromossomo 17.

A Neuropatia Hereditária Sensível à Compressão (HNPP), também conhecida como “neuropatia tomaculous”, é uma forma frequente de neuropatia periférica autossômica dominante. Em 70% dos casos, é causada por uma deleção de 1.4Mb no gene PMP22, proveniente de *crossing over* desigual no cromossomo 17p11.2-p12. Normalmente se caracteriza por paralisias nervosas

---

### MÉTODO

PCR - Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

sensoriais e motoras, com episódios reversíveis e recorrentes, precipitados por compressão ou trauma.

Esta técnica é indicada nos casos inconclusivos ou negativos para o exame molecular para Doença de Charcot-Marie-Tooth ou Neuropatia hereditária sensível a compressão, cujos pacientes tem manifestações clínicas sugestivas destas síndromes.

---

### MÉTODO

PCR sequenciamento

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

13

## Distonia de torção (Distonia progressiva hereditária - Oppenheim)

A Distonia primária de início precoce, também conhecida como distonia de torção de início precoce, é uma doença rara, autossômica dominante, com penetrância reduzida. Caracteriza-se por contrações musculares sustentadas, repetitivas e involuntárias que acometem inicialmente um braço ou uma perna e que em alguns casos progridem para outras regiões do corpo. O quadro inicia-se na infância ou adolescência e ocasionalmente na vida adulta. A Distonia é o primeiro sintoma evidente com ações específicas como são ao escrever ou ao andar, com o tempo aparecem as contrações das distintas regiões do corpo. A severidade da doença varia dentro da mesma família. Câibras ao escrever pode ser um sinal.

É relacionada, na maior parte dos casos, a uma mutação no gene DYT1, localizado no cromossomo 9 (região q34). Trata-se de uma deleção de 3 pares de base (GAG) que leva à perda da codificação de um ácido glutâmico pró-

ximo ao terminal carboxila da proteína torsina A. DYT1 é uma das mais comuns distonias de aparição precoce que se diagnostica realizando a análise molecular da deleção de três pares de bases (GAG) no gene TOR1A.

---

<b>MÉTODO</b>	PCR
---------------	-----

---

<b>CONDIÇÃO</b>	Sangue Total em EDTA
-----------------	----------------------

## Distrofia facioescapuloumeral - Southern Blot

14

A Distrofia fácio escapulo umeral se apresenta normalmente antes dos 20 anos com debilidade nos músculos faciais e estabilização da escápula ou dos dorsiflexores do pé. A severidade é muito variável. A debilidade aparece lenta e progressivamente e em 20% dos afetados eventualmente requerem cadeira de rodas. O diagnóstico de FSHD se realiza analisando a deleção de 3,3 Kb no gene D4Z4 presente em 95% dos casos de FSHD.

---

<b>MÉTODO</b>	Southern Blot
---------------	---------------

---

<b>CONDIÇÃO</b>	Sangue Total em EDTA
-----------------	----------------------



## Distrofia Miotônica de Steiner - Estudo Molecular

A Distrofia Miotônica tipo 1 (DM1) é um transtorno multi-sistêmico que afeta o músculo esquelético liso incluindo o olho, coração, sistema endócrino e sistema nervoso central. Os sintomas clínicos que vão desde leves a severos, tem sido classificados em 3 fenótipos: leve, clássico e congênito. Ao menos 98% dos casos DM1 apresentam uma repetição e expansão demonstrável de trinucleotídeos (CTG). Recomenda-se para a confirmação do diagnóstico do paciente com ou sem antecedentes familiares por meio de análises de DNA do gene DMPK. As provas pré-sintomáticas de pacientes com antecedentes são possíveis, como no diagnóstico pré-natal de fetos com familiares afetados. Recomenda-se aconselhamento genético anteriormente à provas de casos pré-sintomáticos. A incidência é de 1/8000. O gene DMPK está localizado no cromossomo 19q13 e apresenta uma repetição de trinucleotídeo CTG na extremidade

3'. A Distrofia Miotônica de Steiner, uma doença de expansão (repetições CTG) apresenta padrão de herança autossômico dominante, com penetrância completa e expressividade variável.

---

**MÉTODO**

PCR

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Distrofia Muscular Congênita - Gene LAMA2

O termo Distrofia Muscular Congênita (CMD) se refere a um grupo de transtornos hereditários nos quais a debilidade muscular está presente desde o nascimento. As crianças afetadas apresentam baixo tônus muscular e contraturas. A debilidade muscular tende a ser estável no tempo, mas as complicações da distrofia podem ser mais graves com o tempo. Aproximadamente 50% das CMD estão causadas pela deficiência completa de uma proteína na matriz extracelular, a merosina. Esta deficiência é causada por mutações no gene LAMA2 que codifica a merosina, também denominada laminina alfa-2. O gene LAMA2 tem 64 exons e as mutações se distribuem ao longo de toda sequência codificante de 9,5 kb. Não tem-se observado mutações mais frequentes neste gene.

---

**MÉTODO**

PCR e Sequenciamento do Gene Lama2

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA



## Distrofia Muscular de Becker e Duchenne - Diagnóstico molecular

As distrofias musculares de Duchenne (DMD) e Becker (BMD) fazem parte de um espectro de doenças musculares progressivas causadas por mutações no gene da distrofina, localizado no cromossomo X. A incidência de DMD/BMD é bastante alta, chegando a 1 afetado em cada 3.500 nascimentos, sendo que DMD é cerca de dez vezes mais comum que BMD.

A Genética Molecular do Hermes Pardini desenvolveu um método de diagnóstico molecular que permite detectar mutações nos dez principais exons do gene da distrofina, sendo possível concluir o diagnóstico em torno de 70% a 80% dos casos. Este estudo está indicado para confirmar a hipótese clínica de DMD ou BMD, ou para diagnosticá-la precocemente em indivíduos com histórico familiar da doença.

**Realizado somente em pacientes do sexo masculino.**

---

### MÉTODO

Multiplex PCR e Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Distrofia Muscular Oculofaríngea

A Distrofia Muscular Oculofaríngea é caracterizada por desenvolvimento tardio, usualmente após 45 anos, e presença de história familiar com envolvimento de 2 ou mais gerações. A forma clínica se apresenta com pálpebras caídas, dificuldades para engolir e história familiar com implicação de duas ou mais gerações. O diagnóstico molecular está baseado na análise do número de repetições do trio GCG no gene PABPN1, onde os indivíduos afetados apresentam mais de 6 repetições

---

### MÉTODO

Sequenciamento

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Doença de Gaucher, diagnóstico molecular

A Doença de Gaucher é uma enfermidade de depósito lisossomal, em que, devido à deficiência da enzima beta-glicocerebrosidase ocorre acúmulo de glicosilceramida nos macrófagos, principalmente do baço, fígado, medula óssea e pulmões. Existe um amplo espectro clínico que é dividido em três tipos principais (1, 2 e 3), mas pode variar desde um quadro letal perinatal até formas assintomáticas. O diagnóstico é feito pela identificação da deficiência de atividade enzimática em leucócitos ou outras células nucleadas.

A etiologia é autossômica recessiva e resulta de mutação no gene da glicocerebrosidase (GBA), localizado no cromossomo 1. Analisamos as mutações mais comuns (N370S, L444P, R463C) que causam a doença de Gaucher.

---

**MÉTODO**

Reação em Cadeia da Polimerase

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Doença de Huntington - Estudo molecular

A Doença de Huntington é neurodegenerativa caracterizada por perda progressiva de habilidades motoras, coreia, distúrbio cognitivo e alterações psiquiátricas. A média de idade para início dos sintomas é entre 35 e 45 anos e a média da sobrevida é de 15 a 18 anos após início dos sintomas. O padrão de herança é autossômico dominante.

A doença ocorre devido a mutação no gene HD, localizado no cromossomo 4. Esta mutação consiste na expansão da repetição da sequência de trinucleotídeos CAG e pode ser analisada por meio de estudo molecular. A expansão CAG do gene HD é polimórfica na população. As pessoas não afetadas tipicamente têm de 8 a 36 cópias desta repetição. As pessoas com Doença de Huntington podem ter de 36 a mais de 100 cópias da repetição. Indivíduos com expansão entre 37 a 39 repetições podem apresentar manifestações clínicas ou não. Quanto maior o número de expansões, mais precoce é a apresentação

clínica da doença, porém a gravidade do fenótipo não tem correlação com o número de expansões.

---

**MÉTODO**

PCR-STR Fluorescente e Genotipagem Através do Sequenciador Automático

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Doença de Kennedy - Diagnóstico molecular

É uma doença neuromuscular progressiva em que a degeneração de neurônios motores inferiores resulta em fraqueza muscular proximal, atrofia muscular e fasciculações, em indivíduos do sexo masculino. Os acometidos apresentam também ginecomastia, atrofia testicular e oligospermia. Os sintomas iniciam-se entre 20 e 50 anos e a herança é recessiva ligada ao X.

A causa é uma mutação no exon 1 do gene receptor de androgênio, localizado no braço longo do cromossomo X. Essa mutação ocorre por expansão na repetição da sequência de trinucleotídeos CAG e que pode ser pesquisada por meio de estudo molecular.

---

**MÉTODO**

PCR-STR Fluorescente

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA



18

## Doença de Tay-Sachs infantil - Estudo genético

Doença de armazenamento intralisossomal de glicosfingolípides (gangliosídeo GM2), por deficiência da enzima hexosaminidase A. É uma doença neurodegenerativa, com início dos sintomas entre 3 e 6 meses de vida e que evolui com fraqueza muscular progressiva, perda de habilidades, surdez, cegueira e convulsões. Em populações de origem judaica a incidência da doença é aumentada, atingindo cerca de 1:3.600 nascimentos e a taxa de portadores é de 1:36.

A herança é autossômica recessiva e ocorre por mutação no gene HEXA, localizado no braço longo do cromossomo 15. Essa mutação pode ser identificada por estudo molecular. O exame é indicado para confirmação do diagnóstico em indivíduos sintomáticos com atividade enzimática limítrofe, para triar portadores em populações de alto risco ou em pessoas com história familiar de Tay-Sachs, com o objetivo de realizar aconselhamento genético.

A Genética Molecular Hermes Pardini realiza o estudo das mutações no exon 11 e no intron 12 pela técnica de PCR/RFLP. Estas mutações são as responsáveis pela grande maioria dos casos da doença de Tay-Sachs.

---

**MÉTODO**

PCR RFLP para as mutações: Ins TATC1278 no exon 11 e IVS12 + 1 G> no intron 12 do gene da Hexosaminidase A

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Esclerose Lateral Amiotrófica - Gene SOD1

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ALS) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que afeta os neurônios motores superiores (UMN) e inferiores (LMN). Os indivíduos afetados apresentam tipicamente debilidade focal assimétrica das extremidades, disartia e disfagia. Também apresentam uma perda da capacidade de caminhar, da força e o uso das mãos e dos braços. A respiração se torna difícil porque os músculos do sistema respiratório se debilitam. A maioria das pessoas com esclerose lateral amiotrófica morrem de insuficiência respiratória. A idade de início de ALS é de aproximadamente 56 anos nos indivíduos sem histórico familiar conhecido e de 46 anos em indivíduos com mais de um membro da família afetado (ALS familiar ou FALS). Aproximadamente 10% das pessoas afetadas de Esclerose Lateral Amiotrófica tem uma condição familiar, que é causada por uma mutação herdada. Mutações nos genes ALS2, SETX, SOD1 e VAPB causam a Esclerose Lateral Amiotrófica. Variações dos genes ANG, DCTN1, NEFH,

PRPH, SMN1 e SMN2 incrementa o risco de desenvolver a enfermidade. Cerca de 90% dos casos de Esclerose Lateral Amiotrófica são esporádicos e não hereditária.

**LOCALIZAÇÃO:** 21q22.1

---

**MÉTODO**

PCR e sequenciamento do gene SOD1

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## MELAS - Miopatia mitocondrial - Encefalopatia, Acidose Láctica e Episódios Tipo AVC

A Miopatia Mitocondrial, Encefalopatia, Acidose Láctica e Episódios Tipo AVC (Stroke), conhecida pelo acrônimo MELAS, caracteriza-se por retardo de crescimento, convulsões, cefaléia recorrente, anorexia, vômitos e episódios semelhantes a AVC isquêmico ou acidente isquêmico transitório. O efeito cumulativo destes episódios leva ao comprometimento progressivo das habilidades motoras, da visão e da audição. O início dos sintomas é, geralmente, entre dois e dez anos.

As mutações mais comuns nos pacientes com MELAS são A3243G, A3253G, C3256T, T3271C e T3291C, tanto em homoplasmia quanto em heteroplasmia (ocorrência de mitocôndrias com e sem mutação em cada célula). Cerca de 80% dos pacientes com MELAS tem a mutação pontual no sítio 3243 ou em algum outro locus que codifica tRNA. Alterações no genoma mitocondrial das células endoteliais de vasos cerebrais provavelmente

são a base para os episódios isquêmicos e enxaquecas. Apresenta herança materna, visto ter origem mitocondrial, mas existem casos esporádicos.

---

**MÉTODO**

Reação da Cadeia da Polimerase + Sequenciamento

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## MERRF - Epilepsia Mioclônica com fibras vermelhas rasgadas

Epilepsia Mioclônica com fibras vermelhas rasgadas é caracterizada por crises epiléticas, mioclônicas e tônicas, associadas a fraqueza muscular, ataxia, demência, atrofia óptica, perda auditiva, baixa estatura e miocardiopatia. É uma doença hereditária de origem mitocondrial, causada por mutações no gene MT-TK. As mutações pontuais A8344G e T8356C são responsáveis por mais de 80% dos casos.

Estas mutações no DNA mitocondrial provocam uma alteração específica no tRNA<sup>Lys</sup> e, conseqüentemente, defeitos nas enzimas do complexo I e IV do sistema de fosforilação oxidativa.

---

**MÉTODO**

Reação da Cadeia da Polimerase + Sequenciamento

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

## Miopatia Mitocondrial Tipo Leighs

---

**MÉTODO**

PCR e sequenciamento

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

20





## Neurofibromatose Tipo 1 (Neurofibromatose de Von Recklinghausen)

21

Neurofibromatose 1 (NF1) é caracterizada por manchas café com leite, neurofibromas dérmicos múltiplos e nódulos de Lisch na íris. É uma das doenças autossômicas dominantes mais frequentes na espécie humana, com incidência entre 1:3.000 e 1:5.000 nascidos vivos.

Mutações em heterozigose no gene NF1, localizado no cromossomo 17, são responsáveis pela maior parte dos casos. Mais de 500 mutações diferentes já foram identificadas. Este gene codifica uma proteína denominada neurofibromina que parece atuar como supressor tumoral.

O diagnóstico da NF1 é baseado principalmente nos achados clínicos. Testes moleculares confirmatórios podem ser necessários em alguns pacientes que não preenchem completamente os critérios clínicos. Cerca de 50% dos casos são atribuíveis a mutações novas, sem que se identifique outros afetados nas famílias.

O diagnóstico pré-natal da NF1 poderá ser realizado por meio de análise direta de DNA quando uma mutação específica for identificada na família. O teste molecular disponibilizado avalia a presença de deleções e duplicações por meio de MLPA e de mutações via sequenciamento.

São realizadas análises do gene NF1, com as seguintes possibilidades de testes:

- Análise do gene NF1 por MLPA em Sangue Total
- Análise do gene NF1 por sequenciamento em Sangue Total
- Diagnóstico pré-natal de neurofibromatose NF1 e NF2

---

### MÉTODO

MLPA: deleções e duplicações  
Sequenciamento: mutações

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA ou swab bucal

## Neurofibromatose Tipo 2

A Neurofibromatose 2 (NF2) é uma doença autossômica dominante caracterizada por schwannoma vestibular bilateral que se manifesta antes de 30 anos e outros tumores (schwannomas de outros nervos cranianos e periféricos, meningiomas, ependimomas e astrocitomas). A NF2 apresenta grande variabilidade de expressão clínica e a penetrância é completa. A incidência é de 1 caso para cerca de 40 000 nascidos vivos.

A NF2 é causada pela inativação ou perda dos dois alelos do gene supressor de tumor NF2, localizado no braço longo do cromossomo 22. Cerca de 50% dos casos são hereditários, enquanto os demais resultam de mutações novas sendo que muitos deles representam mosaicismos somáticos. O gene NF2 tem 110 kb e 17 exons e codifica a proteína merlina ou schwannomina. A merlina mutante provavelmente inibe a adesão celular, havendo correspondência entre o tipo de mutação e a gravidade da neurofibromatose.

São realizadas análises do gene NF2, com as seguintes possibilidades de testes:

- Análise do gene NF2 por MLPA em Sangue Total
- Análise do gene NF2 por sequenciamento em Sangue Total

- Diagnóstico pré-natal de neurofibromatose NF1 e NF2
- *Screening* para neurofibromatose tipo II por MLPA. Para estudo das grandes deleções e duplicações genéticas no cromossomo 22q12, onde se situa o gene NF2, utiliza-se a técnica de MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*), a qual permite a visualização de mutações em heterozigose e em homozigose. O teste apresenta 95% de sensibilidade.

---

### MÉTODO

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA ou swab bucal

22

## Neuropatia Hereditária Sensível à Compressão - HNPP

A Neuropatia Hereditária Sensível à Compressão (HNPP), também conhecida como “neuropatia tomaculous”, é uma forma frequente de neuropatia periférica autossômica dominante. Em 70% dos casos, é causada por uma deleção de 1.4Mb no gene PMP22, proveniente de *crossing over* desigual no cromossomo 17p11.2-p12. Normalmente caracteriza-se por paralisias nervosas sensoriais e motoras, com episódios reversíveis e recorrentes, precipitados por compressão ou trauma.

Pelo estudo de vários marcadores distribuídos no gene PMP, mais exatamente na porção distal (D17S9B, D17S9A e D17S2220) e na porção proximal (D17S4A, D17S2227 e D17S2230), é possível realizar o diagnóstico molecular da HNPP, que consiste na presença de um único alelo (hemizigose) nos seis marcadores, indicando a deleção

do gene PMP22. A hipótese de homozigose para todos os marcadores deve ser excluída por comparação do material genético do paciente com o de seus pais.

---

### MÉTODO

PCR - Fluorescente e Genotipagem através do Sequenciador Automático

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Paralisia Periódica Familiar - Hipopotasemia e Hipocalcemia

A Paralisia Periódica Hipocalêmica caracteriza-se por duas formas diferentes: paralítica e miopática. A paralítica cursa com paralisia e flacidez reversível com hipocalcemia. Os intervalos entre as crises podem variar e serem mais prolongados. A idade de surgimento das primeiras crises está em torno dos 50 anos, sendo a frequência maior entre 15 e 35 anos. 55 a 70% dos casos de paralisia periódica hipocalêmica apresenta mutações no gene CACNA1S e 8 a 10% em SCN4A.

**LOCALIZAÇÃO:** 1q32 (CACNA1S) e 17q23.1-q25.3 (SCN4A)

**HEREDITARIEDADE:** Autossômica dominante

**INCIDÊNCIA:** 1:100.000

## Paralisia Espástica Familiar

A Paraplegia Espástica Hereditária caracteriza-se por debilidade nas extremidades e espasticidade. Há duas formas: pura com incapacidade neurológica limitada, debilidade espástica, demência, amiotrofia, neuropatia periférica, alterações hipertônicas da bexiga e ocasionalmente sensação de ficar paralisado. A forma completa quando não é pura. O tipo de herança depende do gene envolvido. São oferecidas separadamente análises dos genes PLP1 (duplicação gênica - Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification-MLPA), SPG3, SPG4 e SPG7 por sequenciamento gênico exon-intron.

---

### MÉTODO

Sequenciamento dos Exons 11 e 30 de Canais  
Sequenciamento do Exon 12 de Scn4a  
Sequenciamento do Intron-Exon de Scn4A

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### MÉTODO

PCR e sequenciamento

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA



## Parkinson familiar, Estudo genético do gene PARK2

A doença de Parkinson (DP) é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns com uma prevalência aproximada de 3% em pacientes com mais de 64 anos. A doença geralmente é esporádica, mas o parkinsonismo primário (PP) familiar, gerado por defeitos genéticos específicos, tem sido encontrado em cerca de 10% dos casos diagnosticados como DP. As mutações no gene PARK2 são encontradas com frequência em pacientes com DP familiar e DP de início precoce.

Mutações no gene PARK2, que codifica para a proteína parkina, são um dos fatores predominantes causantes da enfermidade de Parkinson juvenil autossômica recessiva. O diagnóstico desta enfermidade deve considerar o seu acometimento precoce (menores de 40 anos). A frequência de detecção de mutações varia em função da história familiar e a idade de aparição da enfermidade. A ausência de mutações no gene PARK2 não pode excluir o diagnóstico da enfermidade de Parkinson juvenil tipo parkina. Em caso de resultado negativo, recomenda-se o estudo de mutações do gene PINK1 (OARK6), relaciona-

do com a enfermidade de Parkinson de aparição precoce recessiva. Na suspeita de herança autossômica dominante, recomenda-se o estudo de mutações dos genes SNCA (PARK1) e LRRK2 (PARK8).

**LOCALIZAÇÃO:** 6q25.2-q27

**HEREDITARIEDADE:** Autossômica Dominante

---

### MÉTODO

MLPA: deleções e duplicações  
SEQUENCIAMENTO: Mutações

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Síndromes de Angelman e Prader-Willi - Estudo molecular

24

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) e a Síndrome de Angelman (SA) são doenças neurogenéticas relacionadas ao fenômeno de impressão genômica na região cromossômica 15q11-13. Ocorre uma alteração cromossômica resultante da deleção de um ou vários genes do braço longo proximal do cromossomo 15 pAtérno ou mAtérno, respectivamente (70% dos casos). No entanto, em cerca de 25% dos casos, trata-se de uma dissomia uniparental mAtérna ou pAtérna do cromossomo 15, ou seja, o indivíduo apresenta duas cópias do cromossomos 15 de um genitor e nenhum do outro genitor. A partir da suspeita clínica, o estudo molecular pode contribuir para definição do diagnóstico em 99% dos casos de Prader-Willi e em cerca de 70% dos casos de Angelman.

Dentre os genes já descritos ativos somente no cromossomo 15 pAtérno, apenas dois, SNRPN e NECDIN, têm produto protéico conhecido que está completamente ausente em pacientes com SPW. A proteína SNRPN está envolvida no splicing do RNA, enquanto a NECDIN é uma proteína nuclear que age principalmente no desenvolvimento cerebral. O gene UBE3A, também locali-

zado nessa região, apresenta-se imprintado e é o único expresso apenas quando a origem é mAtérna, sugerindo que esse gene seja candidato para AS.

A técnica molecular se mostra eficiente para 99% dos casos de SPW e para 85% dos casos de SA. É indicado quando já têm suspeita clínica de SA ou SPW e se deseja confirmar o diagnóstico.

---

### MÉTODO

Análise da Metilação do Gene SNRPN através do PCR sensível a Metilação (M-PCR)

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Síndromes de Beckwith Wiedermann - Estudo molecular

BWS é uma desordem do crescimento caracterizado pela macrosomia (aumento do tamanho do corpo), macroglosia, visceromegalia, tumores em embriões (por exemplo tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma), onfalocele, hipoglicemia neonatal, pregas/orifícios dos ouvidos, citomegalia adrenocortical e anormalidades nos rins. As provas genéticas moleculares de nosso laboratório permitem observar:

1. A perda de metilações observada em 50% dos indivíduos.
2. O aumento de metilações observada em 2 a 7% dos indivíduos.
3. Disomia uniparental paterna observada em 10-20% dos indivíduos. Localização: 11p15.5

**INCIDÊNCIA:** 1,7:100.000

---

### MÉTODO

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification-MLPA

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Síndromes de Sotos - Estudo molecular

A Síndrome de Sotos caracteriza-se por traços faciais típicos, incapacidade intelectual e sobrecrecimento da circunferência da cabeça e um aumento de altura. Está associado a escoliose, apoplexia, estrabismo, perda de audição, defeitos cardíacos e renais e problemas de comportamento. Em 80-90% dos casos tem-se detectado mutações ou deleções no gene NSD1 e mais de 95% dos indivíduos afetados mostram mutações de novo.

São oferecidas separadamente as análises:

- DELEÇÃO DO GENE NSD1 POR MLPA
- SEQUENCIAMENTO DO GENE NSD1

É recomendado que se inicie a pesquisa molecular para Síndrome de Sotos pelo estudo de deleções no gene NSD1. Em casos de resultado negativo para esta análise, recomenda-se partir para a análise de mutações neste mesmo gene por sequenciamento gênico.

**HEREDITARIEDADE:** Autossômica dominante

---

### MÉTODO

PCR E SEQUENCIAMENTO PARA MUTAÇÕES NO GENE NSD1  
MLPA PARA DETECÇÃO DE DELEÇÃO NO GENE NSD1

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Síndromes Ehlers - Danlos - Estudo molecular

Indivíduos acometidos com Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular (também conhecida como EDS tipo IV) apresentam pele delgada e translúcida na qual aparecem facilmente hematomas, uma aparência facial característica e fragilidade arterial, intestinal e uterina. A ruptura arterial pode estar precedida por aneurisma, fístula arteriovenosa ou dissecação. Os recém nascidos podem apresentar pé torto e/ou luxação congênita no quadril. Na infância é comum a hérnia inguinal, neuromotorax e a deslocação recorrente ou subluxação. As mulheres grávidas com EDS tipo IV tem 12% de risco de morte por ruptura arterial periparto ou ruptura uterina. Uma quarta parte dos indivíduos com RDS tipo IV experimenta importantes problemas de saúde aos 20 anos de idade e mais de 80% aos 40 anos de idade. A idade média na qual acontece a morte é de 48 anos. COL3A1 é o único gene associado com EDS tipo vascular, pois codifica as cadeias de procolágeno tipo III, importante componente estrutural da pele, vasos sanguíneos e órgãos ocos.

**LOCALIZAÇÃO:** 2q31

**HEREDITARIEDADE:** Autossômica Dominante

---

<b>MÉTODO</b>	PCR e sequenciamento
<b>CONDIÇÃO</b>	Sangue Total em EDTA

---

26

## Síndrome de Williams - Diagnóstico molecular

A Síndrome de Williams caracteriza-se por retardo mental, personalidade excessivamente amigável, dismorfismos faciais, hipercalcemia e doenças cardiovasculares, sendo mais típica a estenose aórtica supra-valvar. A causa genética é a deleção de genes contíguos na região crítica (WBSCR), que abrange o gene da elastina (ELN), localizada no braço longo do cromossomo 7 e que pode ser identificada por meio de estudo molecular.

Aproximadamente 20 genes podem estar deletados nesta região cromossômica, dentre os quais predomina a deleção do gene da elastina (ELN). Adicionalmente, há a teoria de que seja uma “síndrome de genes contíguos”, isto é, uma condição em que ocorre a deleção de múltiplos genes não relacionados localizados próximos no mesmo cromossomo resultando num fenótipo complexo. A extensão da deleção dentro da banda 7q11.23 não está bem caracterizada, mas os pacientes com SW clássica têm deleção cromossômica maior que 500kb. A variabilidade das alterações genéticas é em parte responsável pela variação de gravidade da síndrome.

Pela especificidade da técnica molecular, o teste é indicado quando se tem suspeita clínica de SW e se deseja confirmar o diagnóstico.

---

<b>MÉTODO</b>	PCR
<b>CONDIÇÃO</b>	Sangue Total em EDTA ou swab bucal. - Exame realizado em mãe, pai e filho. No caso de não encaminhamento das amostras dos pais do paciente, é obrigatório o envio de termo de anuência do paciente ou laboratório conveniado informando estar ciente de que pode não ser possível concluir o resultado e que neste caso, o valor pago pelo exame não será devolvido. - Enviar informações clínicas.

---

## Surdez congênita - Mutação 35delG

A prevalência de surdez em recém-nascidos é de 1:1000. Cerca de 50% têm causa genética, sendo a maior parte não-sindrômica e de etiologia autossômica recessiva. O gene da conexina 26 é o principal gene envolvido na perda neurossensorial da audição. Este estudo detecta a mutação 35 del G (ou 30 del G) que consiste na principal mutação no gene da conexina. Um resultado negativo não exclui a existência de outras mutações.

---

### MÉTODO

PCR Alelo Específico para Mutação 35 Delg do Gene da Conexina 26(GJB2)

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

## Surdez congênita - Mutação 167T

A prevalência de surdez em recém-nascidos é de 1:1000. Cerca de 50% têm causa genética, sendo a maior parte não-sindrômica e de etiologia autossômica recessiva. O gene da conexina 26 é o principal gene envolvido na perda neurossensorial da audição. Este estudo detecta a mutação 167T, a segunda mutação mais frequente no gene da conexina. Um resultado negativo não exclui a existência de outras mutações.

---

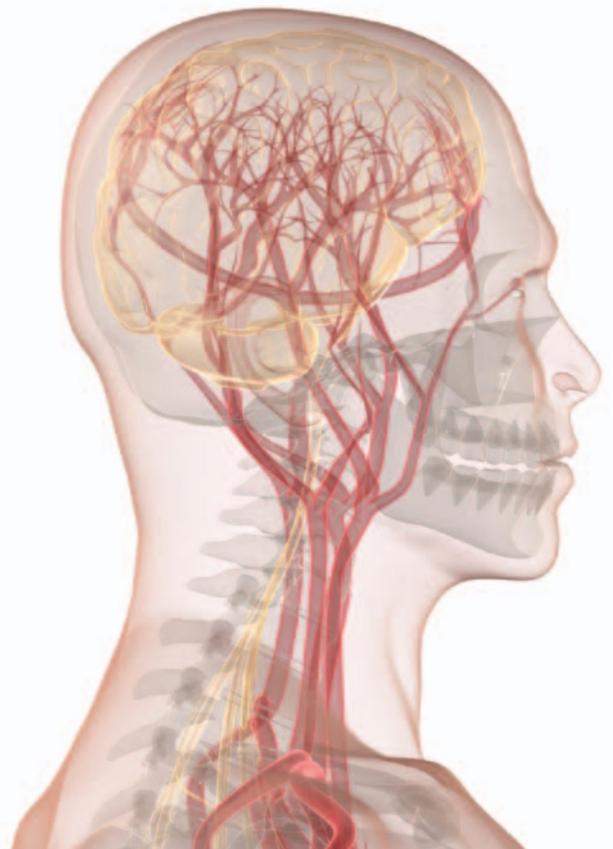
### MÉTODO

PCR RFLP para mutação 167T no Gene da Conexina

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA



## X Frágil - Pesquisa molecular do cromossomo

A Síndrome do X-Frágil é considerada a causa mais frequente de retardo mental hereditário e é responsável, aproximadamente, por 30% dos casos de retardo mental ligado ao X. Ocorre em cerca de 1:4.000 homens nascidos vivos e 1:6.000 mulheres. Além disso, aproximadamente 1 em cada 259 mulheres e 1 em cada 813 homens são portadores, e, portanto, podem transmitir a síndrome para os filhos.

Pessoas normais possuem até 50 repetições do trinucleotídeo CCG. Expansões entre 50 e 200 repetições são chamadas pré-mutações e os portadores dessa condição podem ser assintomáticos ou, mais raramente, apresentar dificuldades na aprendizagem. As mulheres com a pré-mutação podem apresentar falência ovariana prematura e os homens, a síndrome da ataxia/tremor associada ao X Frágil (FXTAS). O mais importante, contudo, é que alelos com a pré-mutação, devido à instabilidade, podem passar à mutação completa a partir da mãe, para a geração seguinte. A mutação completa (acima de 200 repetições) é a principal causa da síndrome do X Frágil.

As indicações para fazer a pesquisa molecular do cromossomo X Frágil são: indivíduos de ambos os sexos com retardo mental, principalmente se existirem outros casos na família; história familiar de X Frágil ou ainda pacientes que têm resultado positivo do teste citogenético para X Frágil.

---

### MÉTODO

Ms-PCR (PCR específico a metilação) e mTP-PCR (Triplet- primed PCR)

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

O Hermes Pardini prioriza a constante atualização de técnicas avançadas e metodologias precisas do mundo científico, buscando a prestação de serviços com excelência na área de Genética Molecular. Isto permite atender e superar as expectativas de nossos clientes na qualidade de nossos exames, permitindo com a máxima precisão, detectar a presença de agentes patogênicos responsáveis pelas doenças infecciosas, diagnosticar desordens genéticas e oferecer testes com total confiabilidade.

O diagnóstico genético molecular vem adquirindo papel preponderante na prática da medicina. Muitos médicos, em sua atividade clínica, têm se encontrado por diversas vezes diante da necessidade de confirmar uma hipótese diagnóstica relacionada com uma doença genética. Deste modo, as alternativas apresentadas neste CATÁLOGO são propostas do Laboratório Hermes Pardini para dar suporte aos Laboratórios Conveniados e profissionais médicos, oferecendo estas e futuras alternativas diagnósticas.

A Genética de Microorganismos do Hermes Pardini é reconhecida por oferecer um amplo menu de exames que auxiliam nas decisões clínicas como contribuição para a melhoria da saúde. Disponi-

bilizamos testes moleculares para diagnóstico preciso e precoce de diversas doenças infecciosas e acompanhamento de pacientes, permitindo um tratamento mais direcionado e o monitoramento da resposta do paciente à terapia.

Dentre as metodologias empregadas temos a Reação em Cadeia de Polimerase(PCR), PCR em Tempo Real, Análise de Perfil de Fragmentação por Enzima de Restrição, Captura Híbrida e Sequenciamento Genético.

Como importantes diferenciais de qualidade, a área apresenta pessoal altamente qualificado para a execução de todos os diagnósticos moleculares e automação total para diagnóstico de alguns microor-

ganismos infecciosos.

A área ocupada pela divisão foi desenhada para atender aos mais altos padrões de qualidade, com fluxo unidirecional, evitando contaminações e garantindo segurança no diagnóstico.

Neste CATÁLOGO DE DIAGNÓSTICO EM GENÉTICA MOLECULAR, os exames são oferecidos ao cliente apresentados por especialidade médica para praticidade e otimização da consulta.

## DIAGNÓSTICO EM GENÉTICA MOLECULAR

