

P 1142**Análise de mutações por sequenciamento de nova geração nas paraparesias espásticas hereditárias**

Daniela Burguêz; Márcia Polese Bonatto; Laura Bannach Jardim; Maria Luiza Saraiva-Pereira; Ursula da Silveira Matte; Marina Siebert; Jonas Alex Morales Saute - HCPA

As paraparesias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas caracterizadas por espasticidade e fraqueza muscular, acompanhadas ou não de achados neurológicos adicionais. Objetivamos avaliar o rendimento do sequenciamento de nova geração (NGS) de painel de múltiplos genes em famílias com suspeita de PEH. Casos índices de 29 famílias foram recrutados no ambulatório de Neurogenética do HCPA. Além da suspeita de PEH, a presença de pelo menos um dos seguintes critérios era necessária para inclusão: recorrência familiar, consanguinidade ou presença de corpo caloso afilado. O NGS de painel de 12 genes relacionados às principais formas de PEH foi realizado no Ion Torrent PGM. Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas classificadas de acordo com os critérios do American College of Medical Genetics and Genomics de 2015 foram confirmadas por sequenciamento de Sanger. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (GPPG-HCPA 14.0695). Casos índices de 29 famílias (13 formas puras e 16 formas complicadas) foram analisados. O diagnóstico molecular foi confirmado em 45% dos casos (13/29); sete com formas puras (6 SPG4 e 1 SPG7) e seis com formas complicadas (4 SPG11, 1 SPG7 e 1 xantomatose cerebrotendínea). Em outros três casos, um provável diagnóstico foi indicado; dois destes com formas puras (SPG5 e SPG11) e um com forma complicada (SPG15). Desta forma, 55.2% (16/29) dos casos tiveram ao menos o diagnóstico provável da PEH indicado pelo método utilizado. O rendimento foi de 66% (diagnósticos definidos) quando a herança era autossômica dominante e de 58.3% (diagnóstico definido + provável) quando a herança era autossômica recessiva. Entre os pacientes com corpo caloso afilado, 40% (2/5) tiveram o diagnóstico confirmado (todos SPG11). No sequenciamento de Sanger, confirmamos as variantes identificadas no NGS nos casos índices (exceto variante localizada na região 3.UTR do REEP1) e confirmamos a presença das mutações específicas nos demais familiares acometidos. O NGS de painel de 12 genes apresentou adequado rendimento diagnóstico para as famílias com suspeita de PEH. Esse rendimento foi maior do que o relatado na literatura para PEH complicadas avaliadas por sequenciamento convencional. A forma mais frequente no RS de PEH.dominante foi a SPG4 (66%) e de PEH.recessiva a SPG11 (26%). A frequência relativa de ambas as formas foi maior no RS do que é relatado na literatura para outras regiões do mundo. Unitermos: Paraparesia espástica familiar; SPG; Sequenciamento de nova geração