

30253**AValiação de displasias esqueléticas com manifestação pré-natal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Caracterização Clínica e Molecular**

Eduardo Preusser de Mattos, Jose Antonio de Azevedo Magalhaes, Júlio César Loguercio Leite, Temis Maria Felix, Denise Pontes Cavalcanti (UNICAMP), Luis Alberto Todeschini (HCPA), Maria Teresa Vieira Sanseverino.

Orientador: Lavinia Schuler Faccini

Unidade/Serviço: Serviço de Genética Médica

Avaliação de displasias esqueléticas com manifestação pré-natal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – caracterização clínica e molecular. Displasias esqueléticas ou osteocondrodisplasias (OCDs) compreendem um vasto grupo de doenças genéticas que comprometem a formação e/ou o desenvolvimento do esqueleto humano. Embora individualmente raras, a prevalência global das OCDs é de aproximadamente 3,2 casos para cada 10.000 nascimentos, apresentando alta taxa de letalidade perinatal. Como parte da iniciativa de estabelecimento de uma rede brasileira de diagnóstico de displasias esqueléticas, este trabalho faz um levantamento das características clínicas e moleculares dos casos de OCD detectados durante a gestação, identificados no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre 1996 e 2013. O estudo foi composto por segmentos retrospectivo e prospectivo e incluiu todos os casos de displasia esquelética com manifestação pré-natal. Casos de disostoses ou de anormalidades ósseas secundárias a outras patologias foram excluídos. Todos os casos suspeitos no período pré-natal foram confirmados por análise radiológica pós-natal e foram reavaliados por profissionais especialistas em OCDs. Amostras de sangue ou de tecidos preservados em parafina foram utilizadas para extração de DNA e posterior investigação molecular por sequenciamento de genes candidatos. Esse trabalho foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA. Trinta e seis casos sugestivos de OCD foram recuperados, mas 6 foram excluídos por falta de evidências (n=3) ou por apresentação de displasia esquelética secundária a síndromes ou alterações metabólicas. Dos 30 casos restantes, osteogênese imperfeita tipo 2 foi o diagnóstico mais frequente (n=8), seguida das displasias tanatofórica (n=7) e campomélica (n=4). Alterações menos comuns incluíram acondrogênese tipo 2 (n=3), síndrome de costelas curtas e polidactilia tipos 1/3 (n=2) e acondroplasia, hipocondrogênese, síndrome de Larsen recessiva, displasia espondiloepifisária congênita e displasia espondilometafisária (1 caso cada). Para um paciente não foi ainda possível chegar a um diagnóstico conclusivo, apesar dos indícios claros de OCD. Em todos os casos se observou encurtamento de ossos longos em exame ultrassonográfico de segundo (n=21; 70%) ou terceiro trimestres (n=9; 30%). Nesse grupo de pacientes a letalidade perinatal chegou a 80% (n=24), incluindo óbitos neonatais e natimortos. Doze casos foram especificados no período pré-natal como letais e, desses, todos evoluíram ao óbito, o que corresponde a uma precisão de especificação de letalidade de 100% para essa amostra. Finalmente, para 20 pacientes (67%) foi estabelecida uma hipótese diagnóstica específica antes do nascimento. Esses diagnósticos foram confirmados em 19 indivíduos, resultando em uma acurácia de detecção pré-natal de 63% (19 de 30 casos) para essa amostra. Baseando-se nas características radiológicas de cada caso, foi possível inferir genes candidatos para sequenciamento e confirmação diagnóstica. Até o momento, cerca de um terço dos casos já possui mutações identificadas que corroboraram o diagnóstico clínico. Os achados aqui relatados reforçam as evidências de grande letalidade perinatal nas OCDs e a prevalência das displasias mais frequentes. A definição do caráter letal de uma OCD, assim como a proporção de diagnósticos corretos no período pré-natal, estão de acordo com outros estudos. Além disso, as investigações moleculares propiciam a confirmação diagnóstica e contribuem para o planejamento familiar e o aconselhamento genético. Número de aprovação do projeto: 12-0467. Comitê de Ética responsável: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre