

AUTÓPSIA MOLECULAR - IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTE GENÉTICA PATOGENICA EM VÍTIMA DE MORTE SÚBITA INFANTIL

Jennifer Fadoni^{1,2}, Alena Shastakova¹, Joana Rodrigues¹, Vânia Mofreita¹, Agostinho Santos^{1,2,3}, António Amorim^{1,2,4,5}, Laura Cainé^{1,2,3}

¹ Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses; ² REQUIMTE, Laboratório Associado FCT; ³ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal; ⁴ Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Portugal; ⁵ Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal

Introdução

Morte súbita infantil

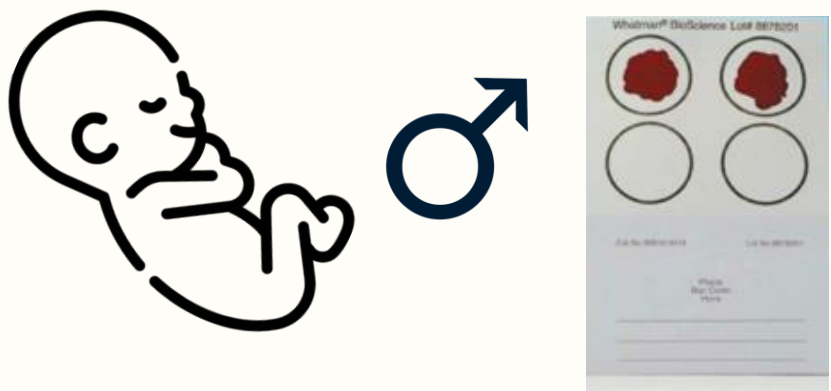
Fenómeno inesperado e trágico
Lactentes aparentemente saudáveis
Idade inferior a 12 meses
Inexplicada mesmo após autópsia médico-legal

Autópsia Molecular

Complementa análises tradicionais
Deteção de variantes genéticas que podem estar associadas a:

- Patologias cardíacas hereditárias
- Distúrbios Metabólicos
- Patologias de difícil diagnóstico *post-mortem*

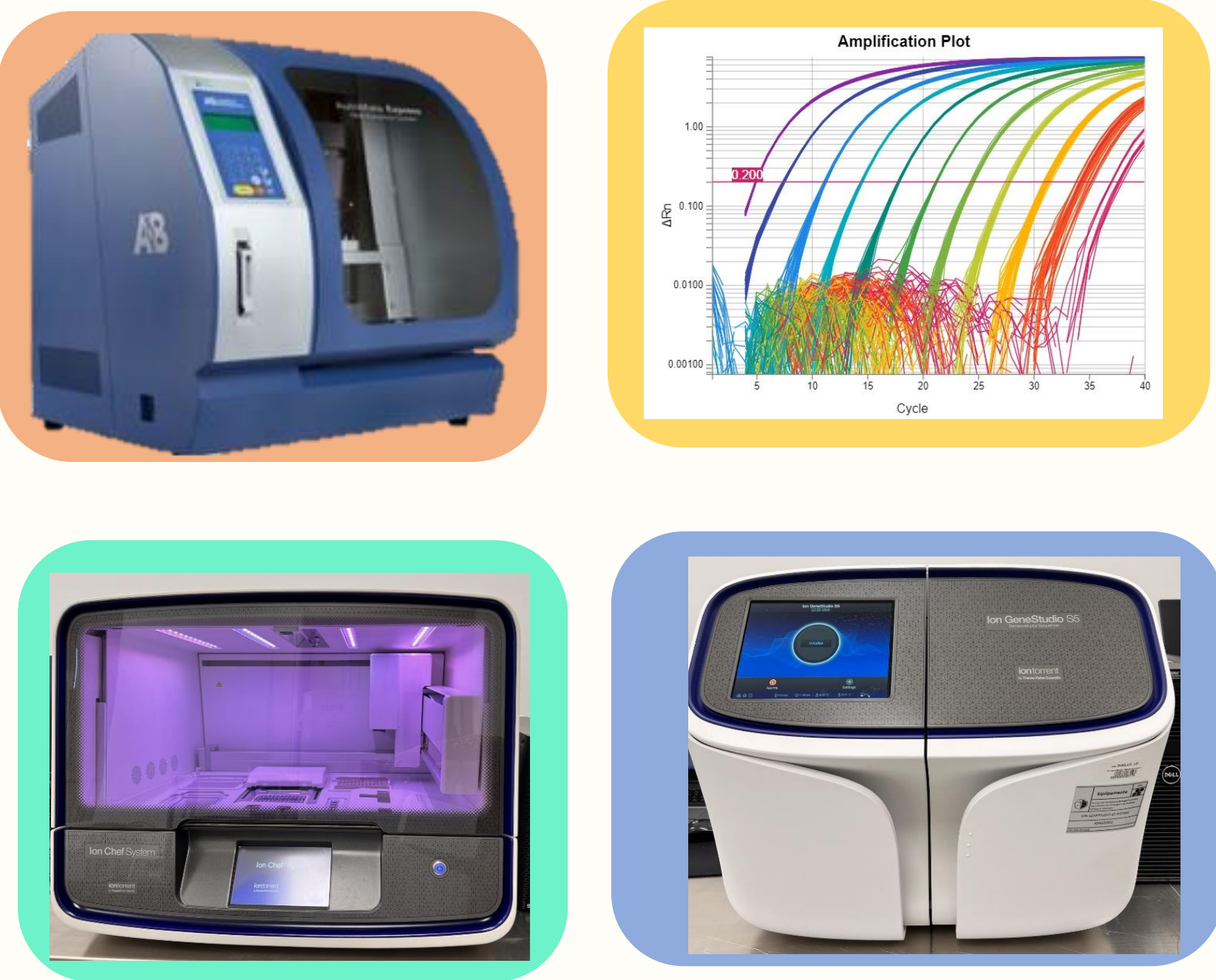
Objetivo



7 semanas de vida
Morte súbita

Autópsia Molecular

Métodos



ARRITMIAS

ABCC9 AKAP9 ANK2 BVES CACNA1C CACNA1D CACNA2D1 CACNB2 CALM1 CALM2 CALM3 CASQ2 CAV3 CTNNA3 DPP6 DSC2 DSG2 DSG3 DSP FGF12 FLNC GJA5 GPD1L HCN4 JUP KCND2 KCND3 KCNE1 KCNE2 KCNE3 KCNE5 KCNH2 KCNJ2 KCNJ5 KCNJ8 KCNK17 KCNQ1 LMNA MIB1 MYH6 MYH7 NKX2-5 NPPA PKP2 POPDC2 RANGRF RYR2 SCN10A SCN1B SCN2B SCN3B SCN4B SCN5A SEMA3A SLMAP SNTA1 TBX5 TECRL TGFB3 TMEM43 TRDN TRPM4

CARDIOMIOPATIAS

ABCC9 ACADVL ACTC1 ACTN2 AGL ALPK3 ANKRD1 BAG3 CASQ2 CAV3 CHRM2 CRYAB CSRP3 CTNNA3 DES DMD DOLK DSC2 DSG2 DSG3 DSP DTNA EMD EYA4 FHL1 FHL2 FHOD3 FKTN FLNC FXN GAA GATAD1 GLA ILK JPH2 JUP LAMA4 LAMP2 LDB3 LMNA MIB1 MURC MYBPC3 MYH6 MYH7 MYL2 MYL3 MYLK2 MYOM1 MYOZ2 MYPN NEBL NEXN PDLIM3 PKP2 PLN PPA2 PRDM16 PRKAG2 PSEN1 PSEN2 PTPN11 RAF1 RBM20 RYR2 SCN5A SGCD TAZ TBX20 TCAP TGFB3 TMEM43 TMPO TNNC1 TNNI3 TNNI3K TNNT2 TPM1 TRDN TTN TTR VCL

Variantes Genéticas

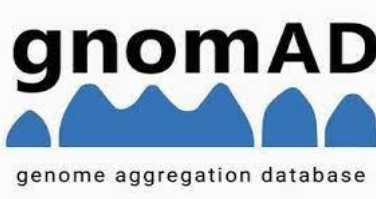
414
Painel cardiomiopatis

266
Painel arritmias

Evidência de
patogenicidade publicada



Frequência em
Bases de Dados



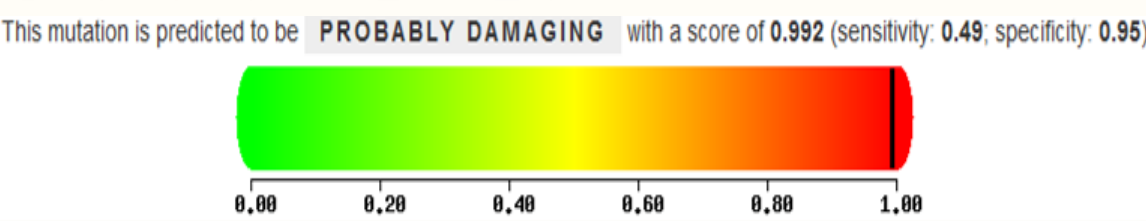
Conservação
Alinhamento com sequências homólogas



Associação com patogenicidade ->
predição do impacto funcional

PolyPhen-2

Sorting Intolerant From Tolerant



SCN5A

c.5125G>A

p.Val1709Met

PATOGÉNICA

Reportada em indivíduos com SQT, incluindo casos pediátricos
Identificada *de novo* em dois neonatos
Ferramentas in silico - Patogenicidade
Evidências funcionais que suportam a função proteica anormal

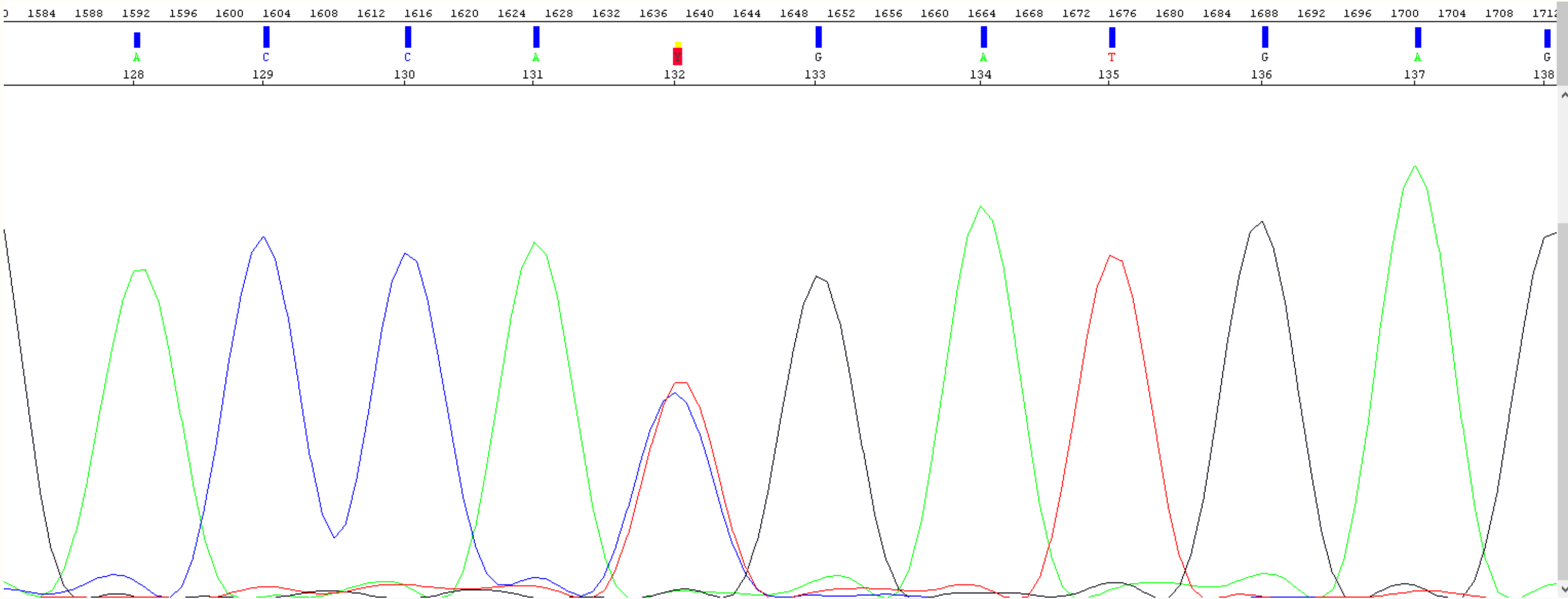
Classification
★★★★☆

Pathogenic
4 out of 5 submissions contributed to this classification

Células dérmicas de doentes portadoras desta variante ->
reprogramadas -> ganho de função, um aumento da corrente tardia de Na⁺, resultando num prolongamento da duração do potencial de ação

Conclusões

- A evidência funcional e clínica indica que a alteração provoca um ganho de função do canal de sódio cardíaco, predispondo a arritmias potencialmente fatais
- A identificação da variante c.5125G>A fornece uma explicação genética para a morte súbita deste bebé às 7 semanas de vida
- Este achado reforça a importância da autópsia molecular na investigação da MSI, permitindo: esclarecer a causa da morte e identificar familiares em risco que poderão beneficiar de acompanhamento clínico e medidas preventivas



Confirmação por Sequenciação de Sanger