

Anexo da Nota Nº  
876/GGRAS/DIPRO/ANS de 4 de  
Dezembro de 2013

**DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO  
DOS PROCEDIMENTOS ANÁLISE  
MOLECULAR DE DNA E  
PESQUISA DE MICRODELEÇÕES  
E MICRODUPLICAÇÕES POR  
FISH - FLUORESCENCE IN SITU  
HYBRIDIZATION**

- 1. ADRENOLEUCODISTROFIA**
- 2. ATAXIA DE FRIEDREICH**
- 3. CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS - GENES BRCA1 E BRCA2**
- 4. DEFICIÊNCIA DE ALFA 1 – ANTITRIPSINA**
- 5. DISPLASIA CAMPOMÉLICA**
- 6. Distrofia miotônica tipo I e II**
- 7. HEMOCROMATOSE**
- 8. HEMOFILIA A**
- 9. HEMOFILIA B**
- 10. MUCOPOLISSACARIDOSE**
- 11. NEOPLASIA ENDRÓCRINA MÚLTIPLA – MEN2**
- 12. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**
- 13. POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR**
- 14. POLIPOSE ASSOCIADA AO MUTYH**
- 15. SÍNDROME DE ANGELMAN E SÍNDROME DE PRADER-WILLI**
- 16. SÍNDROMES DE DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL ASSOCIADA À ANOMALIA CONGÊNITA NÃO RECONHECIDA CLINICAMENTE**
- 17. SÍNDROMES DE DELEÇÕES SUBMICROSCÓPICAS RECONHECÍVEIS CLINICAMENTE**
- 18. SÍNDROME DE HIPOFOSFATASIA**
- 19. SÍNDROME DE LYNCH – CÂNCER COLORRETAL NÃO POLIPOSO HEREDITÁRIO (HNPCC)**
- 20. SÍNDROME DE NOONAN**
- 21. SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN**
- 22. DOENÇAS RELACIONADAS AO GENE FMR1 (SÍNDROME DO X FRÁGIL, SÍNDROME DE ATAXIA/TREMOR ASSOCIADOS AO X FRÁGIL - FXTAS E FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA - FOP)**

## **1. ADRENOLEUCODISTROFIA**

1. Cobertura obrigatória para pacientes do sexo masculino com manifestações clínicas (forma cerebral infantil, adolescente e do adulto, adrenomieloneuropatia e doença de Addison) e diagnóstico bioquímico (dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa).
2. Cobertura obrigatória para pacientes do sexo feminino com manifestações clínicas de adrenomieloneuropatia com diagnóstico bioquímico (dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa) inconclusivo.
3. Cobertura obrigatória em crianças do sexo masculino assintomáticas cuja mãe possua diagnóstico molecular confirmado de heterozigota para adrenoleucodistrofia.
4. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de mulheres assintomáticas (parentes de 1º, 2º e 3º grau do caso índice na família), com o diagnóstico molecular de adrenoleucodistrofia no caso índice na família.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos em que a mutação genética já foi identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.
2. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene ABCD1 para ambos os sexos.

## **2. ATAXIA DE FRIEDREICH**

1. Cobertura obrigatória para o diagnóstico de pacientes de ambos os sexos com ataxia progressiva e sem padrão de herança familiar autossômica dominante, quando preenchido pelo menos dois dos seguintes critérios:
  - a. Perda de propriocepção;
  - b. Arreflexia;

- c. Disartria;
- d. Liberação piramidal (Babinski);
- e. Miocardiopatia;
- f. Alterações eletroneuromiográficas;
- g. Resistência à insulina ou diabetes;
- h. Atrofia cerebelar em ressonância nuclear magnética.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Pesquisa de mutação dinâmica por expansão de trinucleotídeos GAA no íntron 1 do gene FXN por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) com ou sem polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP) em gel de agarose ou por eletroforese capilar.

### **3. CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS - GENE BRCA1/BRCA2**

1. Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:
  - a. Que apresentem dois parentes de 1º. ou 2º. graus do mesmo lado da família com diagnóstico de câncer de mama abaixo de 50 anos (destes pelo menos um deve ser parente de 1º. grau)\*;
  - b. Que apresentem três parentes de 1º. ou 2º. graus do mesmo lado da família com diagnóstico de câncer de mama abaixo de 60 anos (destes pelo menos um deve ser parente de 1º. grau)\*;
  - c. Que apresentem quatro parentes com qualquer grau de parentesco do mesmo lado da família com diagnóstico de câncer de mama em qualquer idade (destes pelo menos um deve ser parente de 1º. grau)\*.

\* No caso de câncer de mama bilateral ou duas neoplasias primárias na mesma mama, cada um dos tumores conta como um indivíduo.

2. Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de ovário em qualquer idade nas seguintes situações:
  - a. com diagnóstico de câncer de mama na mesma paciente em qualquer idade;
  - b. com um parente de 1º. ou 2º. graus com diagnóstico de câncer de mama abaixo de 50 anos;
  - c. com dois parentes de 1º. ou 2º. graus do mesmo lado da família com diagnóstico de câncer de mama abaixo dos 60 anos;
  - d. com um parente em qualquer grau de parentesco com diagnóstico de câncer de ovário em qualquer idade;
3. Cobertura obrigatória para homens com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade nas seguintes situações:
  - a. com um parente de 1º. ou 2º. graus com diagnóstico de câncer de mama abaixo de 50 anos;
  - b. com dois parentes de 1º. ou 2º. graus do mesmo lado da família com diagnóstico de câncer de mama abaixo dos 60 anos.
4. Cobertura obrigatória para pacientes de origem judaica Ashkenazi com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com menos de 50 anos ou ovário em qualquer idade e com parente de qualquer grau com diagnóstico de câncer de mama ou ovário em qualquer idade.
5. Cobertura obrigatória para pacientes assintomáticos independente do sexo, sem diagnóstico de câncer de ovário e/ou mama quando tiver sido identificada a mutação causadora da doença no caso índice (parentes de 1º., 2º. e 3º. graus).

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos de pacientes enquadradas nos itens 1, 2 e 3:
  - a. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene BRCA1\*;

- b. No caso em que o diagnóstico não tenha sido confirmado através do item acima, realizar Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene BRCA2\*;

\*Para homens com diagnóstico de câncer de mama ou pacientes de qualquer sexo com tumor triplo negativo (para receptor de estrógeno, progesterona e HER2), realizar inicialmente o sequenciamento de BRCA2 e, caso não seja encontrada a mutação, realizar BRCA1.

- c. No caso em que o diagnóstico não tenha sido confirmado através dos itens acima, realizar MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) para pesquisa de rearranjos.

2. Nos casos de pacientes enquadradas no item 4:

- a. Cobertura é obrigatória apenas para a análise das mutações 6174delT no gene BRCA2 e 185delAG, 5382insC no gene BRCA1. No caso de pacientes em que estas mutações forem negativas, a(o) paciente deverá atender a um dos outros critérios de indicação desta diretriz para a realização da análise dos genes BRCA1 ou BRCA2.

3. Nos casos de pacientes enquadradas no item 5:

- a. Realizar apenas a pesquisa da mutação específica já detectada.

\* Obs: Nos pacientes em que forem encontradas mutações patogênicas nos genes BRCA1 ou BRCA2, mesmo que assintomáticos, a mastectomia e a salpingo-ooforectomia profiláticas, bem como a reconstrução das mamas são de cobertura obrigatória da mesma forma que a cobertura prevista para pacientes com diagnóstico de câncer, quando indicado pelo médico assistente.

#### **4. DEFICIÊNCIA DE ALFA 1 – ANTITRIPSINA**

- 1. Cobertura obrigatória para pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou doença hepática crônica ou paniculite necrosante ou vasculite com anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos positivo (ANCA) ou bronquiectasia, quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:

- a. níveis plasmáticos diminuídos de Alfa-1 Antitripsina;

- b. presença de inclusões intra-hepáticas positivas para ácido periódico-schiff (PAS);
- c. presença de enfisema localizado em lobos inferiores em radiografia ou tomografia de tórax em pacientes com menos de 45 anos.

Método de análise:

1. Pesquisa das variantes S e Z por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) com ou sem polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP) em gel de agarose ou por eletroforese capilar do gene SERPINA1.

## **5. DISPLASIA CAMPOMÉLICA**

1. Cobertura obrigatória para recém-nascidos e crianças que apresentem displasia óssea e encurtamento de membros, quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:
  - a. alterações nos achados clínicos e radiológicos sugestivos (macrocrania com fronte ampla e/ou arqueamento do fêmur ou tíbia e/ou hipoplasia de escápula e/ou hipoplasia de púbis e/ou asas ilíacas estreitas e verticalizadas e/ou deformidades de mãos e pés e/ou platispondilia cervical e/ou tórax estreito e/ou hipomineralização do esterno e/ou braquidactilia e/ou sequência de Pierre Robin);
  - b. sexo reverso ou genitália ambígua.

Método de análise:

1. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos três éxons e das regiões de transição éxon/íntron do gene SOX9.

## **6. DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO I E II**

1. Cobertura obrigatória para pacientes com fraqueza muscular ou miotonia que apresente a forma clássica ou tardia, com ou sem história familiar quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:
  - a. Alterações eletroneuromiográficas;
  - b. Alterações eletrocardiográficas;
  - c. Alterações nos níveis de CK sérica;
  - d. Intolerância a glicose ou diabetes;
  - e. Hipogonadismo;
  - f. Catarata.
2. Cobertura obrigatória para pacientes com fraqueza muscular ou hipotonia grave sugestivos da forma infantil ou congênita, com história materna de Distrofia Miotônica.
3. Cobertura obrigatória para familiar assintomático de 1º grau ou 2º grau de caso confirmado através de diagnóstico molecular quando houver previsão de procedimento cirúrgico com anestesia.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Pesquisa de mutação dinâmica por expansão de trinucleotídeos CTG no íntron 1 do gene DMPK por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) com ou sem polimorfismo do comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP) em gel de agarose ou eletroforese capilar ou Método de Southern Blot.
2. No caso de pacientes com a forma clássica ou tardia em que o diagnóstico não tenha sido confirmado através do item acima, realizar pesquisa de mutação dinâmica por expansão de repetições CCTG no íntron 1 do gene ZNF9 por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) com ou sem polimorfismo



dos fragmentos de restrição (RFLP) em gel de agarose ou eletroforese capilar ou Método de Southern Blot.

## **7. HEMOCROMATOSE**

1. Cobertura obrigatória para confirmação diagnóstica em pacientes nos quais as causas secundárias de sobrecarga de ferro tiverem sido excluídas e haja persistência de índice de saturação de transferrina maior que 45% em pelo menos duas dosagens.

Método de análise:

1. Detecção de mutações nos alelos C282Y e H63D do gene HFE por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) com ou sem polimorfismo do comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP) ou PCR multiplex.

## **8. HEMOFILIA A**

1. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético, de pacientes do sexo masculino e com diagnóstico bioquímico de hemofilia no caso em que parentes de 1o. e 2o. graus do sexo feminino da linhagem materna tenham desejo de engravidar.
2. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético dos familiares do sexo feminino em risco (possibilidade de ser portadora assintomática – doença recessiva ligada ao X), apenas a partir do diagnóstico molecular do caso índice.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos em que a mutação genética já tenha sido identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.
2. No caso da forma grave de hemofilia, realizar:
  - a. PCR longa (Long-range PCR) ou PCR inversa (Inverse-shifting IS-PCR) para a detecção da inversão do íntron 22;

- b. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos 26 éxons do gene F8.
- 3. No caso da forma leve ou moderada de hemofilia, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos 26 éxons do gene F8.

## **9. HEMOFILIA B**

- 1. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético, de pacientes do sexo masculino e com diagnóstico bioquímico de hemofilia no caso em que parentes de 1º e 2º graus do sexo feminino da linhagem materna tenham desejo de engravidar.
- 2. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético dos familiares do sexo feminino em risco (possibilidade de ser portadora assintomática de doença recessiva ligada ao X), apenas a partir do diagnóstico molecular do caso índice.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

- 1. Nos casos em que a mutação genética já tenha sido identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.
- 2. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos 8 éxons do gene F9.

## **10. MUCOPOLISSACARIDOSE**

1. Cobertura obrigatória de pacientes de ambos os sexos com diagnóstico enzimático de mucopolissacaridose I (alfa-L-iduronidase- gene IDUA) para aconselhamento genético de parentes de 1º e 2º graus com desejo de engravidar com finalidade de diagnóstico pré-natal.
2. Cobertura obrigatória de pacientes do sexo masculino com diagnóstico enzimático de mucopolissacaridose II (iduronato-2- sulfatase/gene IDS) para aconselhamento genético de parentes da linhagem materna de 1º, 2º e 3º graus com desejo de engravidar.
3. Cobertura obrigatória para aconselhamento genético de mulheres assintomáticas com história familiar de parentes de 1º, 2º e 3º graus do sexo masculino com mucopolissacaridose II e mutação patogênica identificada.
4. Cobertura obrigatória de feto de ambos os sexos em risco para mucopolissacaridose tipo I, quando a mutação do caso índice for conhecida.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. No caso em que a mutação genética já tenha sido identificada na família, realizar apenas a pesquisa de mutação específica.
2. Para os casos do item 1, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene correspondente à mucopolissacaridose de acordo com análise enzimática identificada.
3. Para MPS II, caso o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene IDS não detecte alterações, realizar MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) para pesquisa de deleções.
4. Para mulheres em risco de serem portadoras de MPS II, com Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger e MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) normais, realizar pesquisa de rearranjo entre o gene IDS e o pseudogene IDS2.

## **11. NEOPLASIA ENDRÓCRINA MÚLTIPLA – MEN2**

1. Cobertura obrigatória para pacientes com diagnóstico de câncer medular de tireóide com ou sem história familiar.
2. Cobertura obrigatória para pacientes que preencham pelo menos um dos critérios do Grupo I e do Grupo II \*:

### Grupo I

Pacientes com diagnóstico de:

- a. Feocromocitoma;
- b. Neuroma da mucosa oral (boca ou língua);
- c. Adenoma de paratireóide;
- d. Hábito marfanóide.

### Grupo II

Parentes de 1º. e 2º. graus com diagnóstico de:

- a. Carcinoma medular de tireóide;
- b. Feocromocitoma;
- c. Neuroma da mucosa oral (boca ou língua);
- d. Adenoma de paratireóide;
- e. Hábito marfanóide.

\*exceto em pacientes que apresentem apenas hábito marfanóide isoladamente nos Grupos I e II.

3. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de familiares de 1º. e 2º. graus após o diagnóstico molecular do caso índice.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos em que a mutação genética já tenha sido identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.
2. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 e 16 do gene RET.

Obs: Nos pacientes assintomáticos em que forem encontradas mutações patogênicas no gene RET a tireoidectomia profilática é de cobertura obrigatória, quando indicada pelo médico assistente.

Referência:

Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar – Câncer Medular de Tireóide :  
Tratamento – 31/01/2011

## **12. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

1. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de pacientes sintomáticos com quadro clínico e radiológico compatível com alguma das formas de apresentação da doença com ou sem histórico familiar, com dosagem sérica de cálcio e fósforo normais e fosfatase alcalina normal ou aumentada quando os seus genitores ou o indivíduo sintomático tenham desejo de engravidar.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Pesquisa da mutação única c-14C-T por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) do gene IFITM5, apenas nos casos em que houver calcificação da membrana interóssea do antebraço ou perna, deslocamento da cabeça do rádio ou calo ósseo hiperplásico.
2. Nos casos não enquadrados no item acima, realizar Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene COL1A1.
3. Se o item anterior for negativo, realizar Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene COL1A2.

### **13. POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR**

1. Cobertura obrigatória para pacientes com a forma não clássica de Polipose Adenomatosa familiar caracterizada pela presença de menos de cem pólipos, quando:
  - a. o diagnóstico diferencial com Polipose Adenomatosa associada ao MUTYH (autossômica recessiva) não for conclusivo a partir de critérios clínicos, endoscópicos e histopatológicos;
  - b. o diagnóstico diferencial com Síndrome Lynch não for conclusivo a partir de critérios clínicos, endoscópicos e histopatológicos.
2. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de pacientes com a forma clássica de Polipose Adenomatosa Familiar em que o diagnóstico molecular seja necessário para avaliação de risco da prole.
3. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de familiares de 1º. e 2º. graus após o diagnóstico molecular de mutação patogênica no caso índice.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos em que a mutação já tenha sido identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.
2. Nos casos não enquadrados no item acima, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene APC.
3. Nos casos em que o diagnóstico não for estabelecido através do item anterior, realizar MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Obs: Nos pacientes com polipose adenomatosa a colectomia é de cobertura obrigatória, quando indicada pelo médico assistente.

#### **14. POLIPOSE ASSOCIADA AO MUTYH**

1. Cobertura obrigatória para paciente com menos de 60 anos com múltiplos adenomas sincrônicos colorretais quando o diagnóstico diferencial de PAF - Polipose Adenomatosa Familiar (padrão de herança autossômica dominante) não for conclusivo a partir de critérios clínicos, endoscópicos e histopatológicos.
2. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de irmãos de pacientes que já tenha mutação patogênica identificada no gene MUTYH.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos em que a mutação já tenha sido identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.
2. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene MUTYH.

#### **15. SÍNDROME DE ANGELMAN E SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

1. Cobertura obrigatória para pacientes de ambos os sexos com atraso do desenvolvimento e suspeita clínica de Síndrome de Angelman ou Síndrome de Prader-Willi, quando preenchidos todos os seguintes critérios:
  - a. apresente cariótipo normal;
  - b. manifestações clínicas da doença (fenótipo).
2. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de familiar de 1º grau assintomático do caso índice com diagnóstico molecular de mutação no gene UBE3A (para Síndrome de Angelman).

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos em que a mutação genética já tenha sido identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.
2. Para confirmação diagnóstica em pacientes sintomáticos com suspeita de Síndrome de Angelman ou Síndrome de Prader-Willi, realizar teste de metilação:
  - a. Se metilação alterada, realizar FISH (Hibridação In Situ Fluorescente) ou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ou Análise de Microssatélites;
  - b. Se FISH (Hibridação In Situ Fluorescente) ou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) forem normais, realizar Análise de Microssatélites.
3. Para confirmação diagnóstica em pacientes sintomáticos com suspeita de Síndrome de Angelman e teste de metilação normal, realizar a pesquisa de mutações nos éxons do UBE3A por Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger.

## **16. SÍNDROMES DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL ASSOCIADA À ANOMALIA CONGÊNITA NÃO RECONHECIDA 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).

## **17. SÍNDROMES DE DELEÇÕES SUBMICROSCÓPICAS RECONHECÍVEIS CLINICAMENTE**

1. Cobertura obrigatória para pacientes de ambos os sexos com suspeita clínica de Wolf-Hirschhorn (del4p) ou Cri du Chat (del5p) ou Deleção 1p36 ou Smith-Magenis (del17p11) ou Deleção 22q11 ou Miller-Dieker (del17p13) ou WAGR (del11p13), quando preenchidos todos os seguintes critérios:
  - a. presente cariótipo normal;
  - b. manifestações clínicas da doença (fenótipo).

2. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de familiar assintomático com cariótipo normal e que possuam parentes de 1 e 2 graus com diagnóstico molecular ou citogenético (Cariótipo ou FISH - Híbridação In Situ Fluorescente) de Wolf-Hirschhorn (del4p) ou Cri du Chat (del5p) ou Deleção 1p36 ou Smith-Magenis (del17p11) ou Deleção 22q11 ou Miller-Dieker (del17p13) ou WAGR (del11p13).

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. A tecnologia utilizada para o teste deve ser projetada para detectar a deleção da região crítica para a doença por FISH (Híbridação In Situ Fluorescente) ou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).
2. Nos casos em que o diagnóstico não tenha sido confirmado através dos métodos analíticos anteriores, realizar CGH- Array (Híbridação Genômica Comparativa).

## **18. SÍNDROME DE HIPOFOSFATASIA**

1. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de pacientes sintomáticos com quadro clínico e radiológico compatível com alguma das formas de apresentação da doença com ou sem histórico familiar, com dosagem sérica de fosfatase alcalina diminuída, quando os seus genitores ou o indivíduo sintomático desejarem uma gestação.

Método analítico:

1. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene *TNSAP*.

## **19. SÍNDROME DE LYNCH – CÂNCER COLORRETAL NÃO POLIPOSOSO HEREDITÁRIO (HNPCC)**

1. Cobertura obrigatória para pacientes que preencham um dos critérios abaixo:

#### Critérios de Bethesda

- a. paciente diagnosticado com câncer colorretal com menos de 50 anos;
- b. presença de tumores colorretais sincrônicos, metacrônicos ou outras neoplasias extracolônicas associadas a HNPCC diagnosticadas em qualquer idade;
- c. paciente diagnosticado com câncer colorretal com instabilidade de microssatélites de alto grau (MSI-H) diagnosticado com menos de 60 anos;
- d. paciente diagnosticado com câncer colorretal com um ou mais parentes de primeiro grau acometidos por neoplasias associadas a HNPCC, sendo uma destas diagnosticada antes dos 50 anos;
- e. paciente diagnosticado com câncer colorretal com dois ou mais parentes de primeiro grau acometidos por neoplasias associadas a HNPCC independentemente da idade.

2. Cobertura obrigatória para pacientes com diagnóstico de câncer de colorretal, reto, endométrio, trato urinário, intestino delgado, trato biliar, ovário ou estômago desde que preenchidos todos os critérios de Amsterdam II para a história familiar.

#### Critérios de Amsterdam II

- a. 3 membros do mesmo lado da família, dois dos quais sejam parentes de 1º grau, com câncer colorretal, reto, endométrio, trato urinário, intestino delgado, trato biliar, ovário ou estômago;
- b. 2 gerações sucessivas acometidas;
- c. 1 desses familiares com câncer diagnosticado com menos de 50 anos;
- d. Excluído o diagnóstico de polipose adenomatosa familiar.

3. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético de familiares de 1º. e 2º. graus após o diagnóstico molecular de mutação patogênica no caso índice.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos em que a mutação já foi identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.
2. No caso de pacientes enquadrados no item 1:
  - a. Iniciar com a realização de Pesquisa de Instabilidade de Microssatélites;
  - b. No caso em que o diagnóstico de HNPCC tenha sido estabelecido através do item acima, realizar imunohistoquímica;
  - c. Conforme o resultado do exame anterior, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene responsável pela produção da proteína ausente segundo a imunohistoquímica;
  - d. No caso em que a imunohistoquímica não for capaz de identificar o gene, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene MSH2;
  - e. No caso em que o diagnóstico não tenha sido estabelecido através do item acima, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene MLH1;
  - f. No caso em que o diagnóstico não tenha sido estabelecido através do item acima, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene MSH6.
3. No caso de pacientes enquadrados no item 2:
  - a. Iniciar com a realização de imunohistoquímica;
  - b. Conforme o resultado do exame anterior, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene responsável pela produção da proteína ausente segundo a imunohistoquímica;

- c. No caso em que a imunohistoquímica não for capaz de identificar o gene, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene MSH2;
- d. No caso em que o diagnóstico não tenha sido estabelecido através do item acima, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene MLH1;
- e. No caso em que o diagnóstico não tenha sido estabelecido através do item acima, realizar o Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene MSH6.

## **20. SÍNDROME DE NOONAN**

- 1. Cobertura obrigatória para pacientes de ambos os sexos com ou sem histórico familiar da doença, quando restar dúvida diagnóstica após avaliação clínica, quando preenchidos todos os seguintes critérios:
  - a. cariótipo normal;
  - b. manifestações clínicas da doença (fenótipo).

Método de análise utilizado de forma escalonada:

- 1. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene PTPN11.
- 2. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene SOS1.
- 3. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene RAF1.
- 4. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene RIT1.
- 5. Sequenciamento bidirecional pelo método analítico de Sanger dos éxons do gene KRAS.

## **21. SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN**

1. Cobertura obrigatória para pacientes com suspeita de Williams-Beuren (del7q11) que apresentem manifestações clínicas da doença (fenótipo).

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Preferencialmente por MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), ou FISH (Hibridação In Situ Fluorescente) quando o MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) não estiver disponível.
2. No caso em que o diagnóstico não tenha sido confirmado através da Hibridação in situ fluorescente (FISH), realizar MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

## **22. DOENÇAS RELACIONADAS AO GENE FMR1 (SÍNDROME DO X FRÁGIL, SÍNDROME DE ATAXIA/TREMOR ASSOCIADOS AO X FRÁGIL - FXTAS E FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA - FOP)**

1. Cobertura obrigatória para pacientes de ambos os sexos com deficiência intelectual, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou autismo apresentando pelo menos um dos seguintes critérios:
  - a. história familiar positiva de deficiência intelectual na linhagem materna;
  - b. características físicas ou comportamentais sugestivas da síndrome do X frágil.
2. Cobertura obrigatória para pacientes do sexo feminino com falência ovariana antes dos 40 anos (prematura) sem causa definida.
3. Cobertura obrigatória para pacientes de ambos os sexos com mais de 50 anos de idade com quadro de ataxia cerebelar progressiva e tremor de intenção com história familiar positiva de doenças relacionadas ao FMR1 e cujas causas comuns não genéticas de ataxia tenham sido excluídas.

4. Cobertura obrigatória para familiar assintomático de 1º, 2º ou 3º grau de caso confirmado através de diagnóstico molecular.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Pesquisa de mutação dinâmica por expansão de trinucleotídeos CGG no gene FMR1 por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) por polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição em gel de agarose ou por eletroforese capilar.
2. Em caso de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) sugestivo de mutação completa ou pré-mutação grande, confirmar por Método de Southern blot.

NOTAS:

1. As enfermidades que não estão contempladas neste Anexo possuem cobertura obrigatória no item "b", desde que cumpridos os requisitos contidos nas Diretrizes de Utilização dos procedimentos Análise Molecular de DNA e Pesquisa de Microdeleções/Microduplicações por FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), conforme Anexo II da Resolução Normativa nº 338/2013.
2. Os exames realizados por técnicas de pesquisas em painel, tais como PCR Multiplex, CGH-Array (Hibridização Genômica Comparativa), MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) e Sequenciamento completo de todos os éxons do Genoma Humano, não estão contemplados no item "b" das Diretrizes de Utilização dos procedimentos Análise Molecular de DNA e Pesquisa de Microdeleções/Microduplicações por FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), conforme Anexo II da Resolução Normativa nº 338/2013.
3. Os exames realizados por técnicas de pesquisas em painel, tais como PCR Multiplex, CGH-Array (Hibridização Genômica Comparativa), MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) somente possuem cobertura obrigatória quando preencherem os critérios do item "a" das

Diretrizes de Utilização dos procedimentos Análise Molecular de DNA e Pesquisa de Microdeleções/Microduplicações por FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), conforme Anexo II da Resolução Normativa nº 338/2013, conforme listado no Anexo da Nota 876/2013.

#### REFERÊNCIAS:

1. Primeiras diretrizes clínicas na saúde suplementar – versão preliminar / organizado por Agência Nacional de Saúde Suplementar, Associação Médica Brasileira. – Rio de Janeiro: ANS, 2009.  
[http://www.ans.gov.br/portal/upload/biblioteca/Primeiras\\_Diretrizes\\_Clinicas.pdf](http://www.ans.gov.br/portal/upload/biblioteca/Primeiras_Diretrizes_Clinicas.pdf)
2. Clinical Utility Gene Card: European Journal of Human Genetics.  
[http://www.nature.com/ejhg/archive/categ\\_genecard\\_012013.html](http://www.nature.com/ejhg/archive/categ_genecard_012013.html)
3. GeneReviews™. Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
4. Clinical guideline 41 Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. National Institute for Health and Clinical Excellence/National Health System. London. October 2006  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg41niceguidance.pdf>
5. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders Updated 6 December 2013  
<http://www.omim.org/>
6. Aoki et al., 2005; Bertola et al., 2005; Carta et al., 2006; Cordeddu et al., 2009; De Luca et al., 2005; Digilio et al., 2002; Martinelli et al., 2010; Musante et al., 2003; Nava et al., 2007; Pandit et al., 2007; Razzaque et al., 2007; Rodriguez-Viciano et al., 2006; Sarkozy et al., 2009; Seishima et al., 2007; Tartaglia et al., 2007; Zenker et al., 2004; Zenker et al., 2007a; Zenker et al., 2007b Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway síndrome. Am J Hum Genet. 2013 Jul 11;93(1):173-80. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.021. Epub 2013 Jun 20