

**XXX Congresso Brasileiro  
de Genética Médica**

Sociedade Brasileira de Genética Médica

**VII Congresso  
Brasileiro da SBTEIM**

Sociedade Brasileira de Triagem  
Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo

**IV Congresso Brasileiro de  
Enfermagem em Genética  
e Genômica.**

---

De 15 a 18 de maio de 2018  
Centro de Convenções Sul América  
Rio de Janeiro-RJ



XXX Congresso Brasileiro  
de Genética Médica

Sociedade Brasileira de Genética Médica

VII Congresso  
Brasileiro da SBTEIM

Sociedade Brasileira de Triagem  
Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo

IV Congresso Brasileiro de  
Enfermagem em Genética  
e Genômica.

De 15 a 18 de maio de 2018  
Centro de Convenções Sul América  
Rio de Janeiro-RJ

# ANAIS DO CONGRESSO 2018



XXX Congresso Brasileiro  
de Genética Médica  
Sociedade Brasileira de Genética Médica  
VII Congresso  
Brasileiro da SBTEIM  
Sociedade Brasileira de Triagem  
Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo  
IV Congresso Brasileiro de  
Enfermagem em Genética  
e Genômica.  
De 15 a 18 de maio de 2018  
Centro de Convenções Sul América  
Rio de Janeiro-RJ

# ANAIS DO CONGRESSO

## XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MÉDICA, VII CONGRESSO BRASILEIRO DA SBTEIM e IV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM GENÉTICA E GENÔMICA

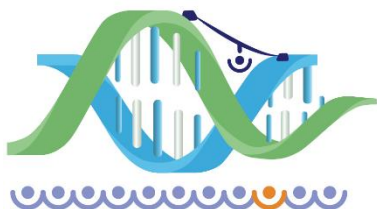
# TEMAS LIVRES

## Apresentados no XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MÉDICA

### TL-01 - ESTUDO DE PADRÕES DE HERDABILIDADE DE POLIMORFISMOS DE GENES DE NEUROTROFINAS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO

ANA KAROLYNE SANTOS GOMES; AMANDA PINHEIRO FARIAS; LUIS CARLOS SANTANA DA SILVA; CARLOS EDUARDO DE MELO AMARAL; AMIRA CONSUELO FIGUEIRAS; JANAÍNA MOTA DE VASCONCELOS MASSAFRA; MARIA HELENA THOMAZ MAIA / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ (UFPA); FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ (HEMOPA)

Este trabalho tem como objetivo associar a herdabilidade de polimorfismos dos genes BDNF, ANK3, CACNA1C e DGKH com a etiologia genética do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). O TEA engloba um conjunto de desordens causadas no desenvolvimento neurológico caracterizado pela tríade do déficit na interação social, linguagem e comportamentos estereotipados e repetitivos. Por isso, proteínas envolvidas no desenvolvimento e maturação neuronal podem ser associadas à patogênese, como as neurotrofinas. Dentre os genes que codificam proteínas expressas em grandes quantidades, na infância, e que participam da maturação neuronal estão o BDNF, ANK3, CACNA1C e DGKH. Foram selecionados cinco SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) dos genes BDNF-rs6265, BDNF-rs11030101, ANK3-rs10994336, CACNA1C-rs1006737 e DGKH-rs1170191 para a genotipagem de 36 trios (pai, mãe e paciente) por PCR em tempo real, utilizando um ensaio com sondas de hidrólise fluorescentes. O diagnóstico dos pacientes foi feito segundo o DSM-IV (do inglês, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), pela equipe multiprofissional de Hospital público e universitário em Belém, Pará, sendo a amostra constituída apenas de pacientes com autismo idiopático. O cálculo de frequências alélicas e genotípicas foi feito por contagem direta e os testes de equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW), desequilíbrio de transmissão (TDT), associação alélica (ASSOC) e padrão de origem do alelo (POA) foram realizadas pelo programa PLINK. Para os marcadores, a análise TDT e ASSOC não demonstrou associação entre nenhum dos polimorfismos e o quadro de TEA. Porém, o teste POA no SNP ANK3-rs10994336 mostrou tendência estatística de origem materna do mesmo ( $p=0,07044$ ). Este é o primeiro trabalho que associa a herdabilidade de genes de função neuronal com o TEA no Brasil,



contribuindo para a literatura com frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos estudados em pacientes autistas, além do achado de POA materno em um dos SNPs, possibilitando estudos mais aprofundados neste sentido.

## TL-02 - CONTRIBUIÇÃO DE SNP ARRAYS PARA O DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE PACIENTES COM MALFORMAÇÕES E ATRASO NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

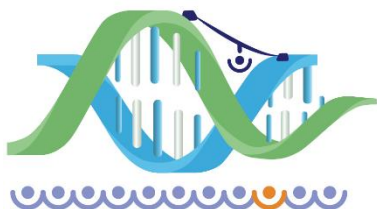
LEANDRO PEDRO GOLONI BERTOLLO; ÉVELIN ALINE ZANARDO; CHONG AE KIM; ENY MARIA GOLONI BERTOLLO; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI / FACULDADE DE MEDICINA DA USP – FMUSP; FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP

Objetivo: Classificar as Copy Number Variations (CNVs) encontradas pelo método de SNP (single nucleotide polymorphism) Array nos pacientes analisados em benignas, patogênicas ou de significado incerto (VOUS). A partir desta classificação, verificar a contribuição deste método citogenômico de alta resolução para diagnosticar alterações patogênicas nos pacientes estudados. Método: Foram utilizados os dados de SNP Array disponíveis em nosso laboratório de 60 pacientes provenientes de um ambulatório de genética de alta complexidade em investigação de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor associado a malformações, não diagnosticados previamente por técnicas citogenômicas de menor resolução. Os dados clínicos foram fornecidos por médicos geneticistas da equipe. A análise para classificação das CNVs foi feita por meio da plataforma Genome Browser, consultando os bancos de dados DGV (descrições de variantes polimórficas), DECIPHER (descrição de variantes patogênicas e seus fenótipos associados) e OMIM (descrição de síndromes já bem estabelecidas), além do tamanho e número de genes contidos nas alterações encontradas. Após a classificação das CNVs, foi feita uma análise de frequência descritiva. Resultados: Em 27 pacientes foi encontrada ao menos uma CNV patogênica (45), portanto explicando o fenótipo clínico e sendo importante para o diagnóstico. Em 19 dos pacientes, foram encontradas apenas CNVs benignas (31,7). Em quatro pacientes (6,7), não foram encontradas alterações patogênicas, mas houve ao menos uma alteração de significado incerto (VOUS), não sendo possível esclarecer sua relação com o fenótipo clínico à luz do conhecimento atual. Em 10 pacientes (16,6), não foram encontradas CNVs. Conclusão: SNP Array é uma ferramenta extremamente útil no diagnóstico molecular de pacientes com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor associado a outras malformações, de diagnóstico não esclarecido por métodos citogenômicos convencionais (cariótipo, FISH), proporcionando maior taxa de conclusão diagnóstica para estes casos, de cerca de 10 a 14 utilizando Array CGH, de acordo com a literatura.

## TL-03 - O USO DO ÍNDICE DE INTOLERÂNCIA À PERDA DE FUNÇÃO (PLI) NA ANÁLISE DE EXOMAS.

LUIZA LORENA PIRES RAMOS; FABÍOLA PAOLI MONTEIRO; JOÃO PAULO KITAJIMA; MARA DELL'OSPEDALE RIBEIRO; DANILO VILELA VIANA; LARISSA ATHAYDE COSTA; ERIKA LOPES FREITAS; FERNANDO KOK / MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA

Objetivo: Com as variantes reportadas no Exome Aggregation Consortium (ExAC) calcula-se um índice de intolerância à perda de função (pLi). Quanto mais próximo de 1 é o pLi, mais intolerante um gene é à perda de função (LoF) e espera-se que genes com pLi alto sejam haploinsuficientes. O objetivo é avaliar se a busca ativa de variantes LoF em genes com pLi8805;0,95 em exomas não conclusivos é abordagem que pode aumentar a taxa de diagnóstico. Método: Buscou-se variantes LoF em genes com pLi8805;0,95 em exomas não conclusivos realizados entre março de 2012 e setembro de 2017. Em seguida genotipou-se nos genitores a variante identificada no probando, para verificar se ocorrera “de novo”. Resultados: Foram selecionados 28 casos com variantes LoF em genes com pLi8805;0,95, em que havia disponibilidade de DNA dos genitores. Entre os 25 genes dos casos selecionados, três tinham fenótipo recentemente associado à haploinsuficiência no OMIM (STAG1, NFIA e USP7), sete descritos somente em artigo (ANK3, KMT2C, KCNN2, ZEB1, ZNF462, QRI1, NR4A2) e quinze não tinham fenótipo descrito (KMT2E, MAPK8IP3, ZNF1, USP37, GGT7, ACVR1B, NUP214, CDC5L, NRIP1, FURIN, CDH6, GRM3, WASF3, RAPGEF4 e CD72). Em onze (39) casos, todos com pLi entre 0,99 e 1, a variante confirmou-se “de novo”: em oito destes o diagnóstico foi conclusivo por existir fenótipo reportado na literatura associado a haploinsuficiência e os demais três casos (KMT2E e MAPK8IP3) estão sendo descritos



em colaboração com outros grupos internacionais. Conclusão: A busca ativa de variantes LoF em genes com pLi alto pode aumentar a taxa de positividade dos exomas, devendo ser considerada na análise médica. O uso do pLi é útil para encontrar variantes LoF em fenótipos causados por haploinsuficiência ainda não catalogados no OMIM ou para selecionar novos genes candidatos em condições de herança autossômica dominante.

## **TL-04 - AVALIAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE PACIENTES PORTADORES DE SARCOMAS E SUSPEITOS PARA SÍNDROME DE LYNCH**

*NATHÁLIA DE ANGELIS DE CARVALHO; MARIANA PETACCIA DE MACEDO; BRUNA ELISA CATIN KUPPER; SAMUEL AGUIAR JUNIOR; DIRCE MARIA CARRARO; GIOVANA TARDIN TORREZAN / A.C.CAMARGO CANCER CENTER*

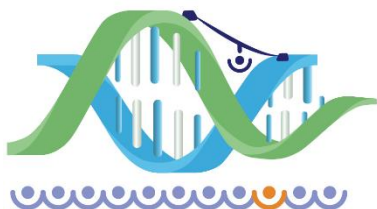
Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de sarcomas em uma coorte suspeita para Síndrome de Lynch (SL) e caracterizar clínica e molecularmente os pacientes identificados. Método: Foi realizado o levantamento de dados clínicos de pacientes diagnosticados com câncer colorretal (CCR) e sarcomas no mesmo indivíduo ou em membros da mesma família no A.C.Camargo Cancer Center. Um dos casos apresentou diagnóstico de síndrome de Muir Torre com mutação provavelmente patogênica em MSH2 (c.1661+1GA). No material tumoral de osteossarcoma desse caso foram avaliadas a perda de expressão das proteínas de reparo de mismatch (MMR) e instabilidade de microssatélites (MSI). Análise dos transcritos de MSH2 por RT-PCR e Sequenciamento Sanger foi realizada no tecido tumoral e normal deste probando. Resultados: Identificamos 13 casos de pacientes com sarcomas e CCR no mesmo indivíduo e um caso em indivíduos distintos da mesma família. Destes, quatro casos não apresentavam perda de expressão das proteínas MMR no CCR, quatro apresentavam perda (duas em MSH2/MSH6 e duas em MLH1/PMS2) e seis não tinham avaliação de expressão; três casos já eram confirmados como portadores de SL por teste genético (dois com mutação em MSH2 e um em MLH1). Análise de expressão proteica e análise de MSI no material tumoral do osteossarcoma do probando com mutação provavelmente patogênica em MSH2 c.1661+1GA revelou perda de MSH2/MSH6 e alta instabilidade. A análise dos transcritos de MSH2 mostrou a presença de uma variante de splicing com ausência do éxon 10 no tecido tumoral e normal, gerando um códon de parada prematuro e confirmando a patogenicidade desta mutação de sítio de splice. Conclusão: Sarcomas podem representar uma rara manifestação clínica em pacientes com SL e a análise de características biológicas do tumor pode ser útil para a definição da etiologia destes tumores, como demonstrado pelo caso avaliado neste estudo

## **TL-05 - EXISTEM SINAIS CLÍNICOS QUE CONTRIBUÍRIAM PARA A INDICAÇÃO DE ANÁLISE CROMOSSÔMICA POR MICROARRAY EM INDIVÍDUOS COM ATRASO NO DESENVOLVIMENTO/ DEFICIÊNCIA INTELECTUAL?**

*LAIARA CRISTINA SOUZA; JOANA ROSA MARQUES PROTA; RUY PIRES DE OLIVEIRA SOBRINHO; ANA PAULA DOS SANTOS; ILÁRIA CRISTINA SGARDIOLI; TARSIS PAIVA VIEIRA; VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES / DEPTO DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP*

O objetivo deste estudo foi identificar e comparar os principais sinais clínicos em indivíduos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor/deficiência intelectual (ADNPM/DI) que apresentaram ou não desequilíbrios genômicos (DG) patogênicos. A amostra foi composta por 63 participantes (31 M e 32 F) com ADNPM/DI e outras anomalias major e (ou) dismorfismos. A investigação de DG foi realizada através da análise cromossômica por microarray (ACM), utilizando a plataforma da Affymetrix 750K (Affymetrix®, Santa Clara, CA, USA) ou da Agilent 8x60K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Encontrou-se DG considerados patogênicos em 20 indivíduos, variantes de significado incerto (Variants of uncertain significance - VUS) em cinco e em 38 o resultado da ACM foi normal. Para a comparação dos sinais clínicos, a amostra foi dividida em Grupo I (GI) composto de 20 casos com DG patogênicos e Grupo II (GII) de 43 casos com resultado de ACM normal ou VUS. Alterações major e dismorfismos craniofaciais (8805; 5) ocorreram em 12/20 (60) indivíduos no GI contra 32/43 (74) indivíduos no GII, sendo Cardiopatia Congênita (CC) a principal delas (6/20 - 30) no GI e predomínio de malformações de sistema nervoso central (SNC) (12/43 - 27), CC (9/43 -





21) e microcefalia (7/43 - 16) no GII. No GI os demais sinais major presentes foram heterogêneos. Entre as alterações major funcionais, epilepsia foi a mais frequente em ambos os grupos, sendo 15 (3/20) no GI contra 12 (5/43) no GII. A comparação entre os tipos e frequência de sinais clínicos entre os grupos não revelou diferenças significativas. Assim, esses dados sugerem que não existiriam sinais clínicos de maior relevância que pudessem contribuir na decisão pela utilização de ACM como método inicial de investigação diagnóstica.

## **TL-06 - AVALIAÇÃO PRELIMINAR DE UMA COORTE DE 62 PACIENTES ABRANGENDO TODO O ESPECTRO DAS COLAGENOPATIAS TIPO 2**

*ANA MONDADORI DOS SANTOS; KARINA DA COSTA SILVEIRA; CAROLINA ARAUJO MORENO; DENISE PONTES CAVALCANTI / DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA, GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, UNICAMP, CAMPINAS, BRASIL*

Objetivo: investigar uma coorte de pacientes que abrange todo o espectro das colagenopatias tipo 2 entre os pacientes registrados no grupo de Displasias Esqueléticas local. Métodos: estudo descritivo retrospectivo de 62 pacientes com colagenopatias tipo 2. As variáveis clínicas, os diagnósticos clínico-radiológico e molecular foram depositados e analisados pelo software MS-Excel 2003 (Microsoft™, USA). A análise molecular foi realizada a partir dos sequenciamentos de Sanger (SS) e com uso de painel (NGS). Resultados: O diagnóstico mais frequente foi o da displasia espôndilo-epifisária congênita (SEDC) em 35 (56) pacientes. Os demais diagnósticos foram: acondrogênese tipo II (9), hipocondrogênese (4), d. Torrance (3), d. Kniest (3), SEDC com grande envolvimento metafisário (1), displasia espôndilo-periférica (1), síndrome de Stickler (4), displasia de Czech (1) e espôndilo-artropatia (1). O estudo molecular realizado na maioria dos pacientes (55 - 88,7) foi feito por SS (33) ou NGS (22). Mutações foram encontradas em 39 (70,9) dos pacientes, oito pacientes ainda estão sob análise. Foram encontradas 36 variantes diferentes, das quais 20 foram inéditas (55,6). A maioria (33) das mutações estão localizadas no domínio tripla hélice do gene COL2A1. Apenas três tipos de mutações foram encontrados: missense (30 - a maioria levando à uma troca de glicina), deleção (3) e em sítio de splice (3). Três mutações foram recorrentes: c.1781GA e c.2965CT (pacientes com SEDC) e c.4387\_4389del (variante inédita encontrada em dois pacientes com displasia de Torrance). Dos oito pacientes com investigação molecular negativa, a maioria (6) foi encontrada entre aqueles estudados por NGS, cujas regiões mal cobertas ainda não foram investigadas por SS. Conclusões: os resultados mostram um alto rendimento diagnóstico da análise molecular das colagenopatias tipo 2 e confirmam a grande heterogeneidade clínica e genotípica. A ausência de mutações detectadas por NGS em seis pacientes deve estar associada às regiões mal cobertas por essa técnica.

## **TL-07 - CARACTERIZAÇÃO DE CROMOSSOMOS MARCADORES EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**

*MIRIAM BEATRIZ GOULART; ISAÍAS SOARES PAIVA; MONIQUE OLIVEIRA FREITAS; MARILIA MARTINS GUIMARÃES; EVELYN KAHN; SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI; MARIA CECILIA MENKS RIBEIRO; MARCIA GONÇALVES RIBEIRO / SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA; POLO XERÉM - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO*

Objetivo: Caracterizar os cromossomos marcadores em pacientes com diagnóstico de síndrome de Turner em relação à origem, constituição e padrão de replicação. Método: Estudo observacional descritivo e transversal. Análise de cromossomos estruturalmente anômalos de pacientes com síndrome de Turner (ST) através das seguintes técnicas: bandeamento GTG, incorporação da 5-BrdU e FISH, com utilização das sondas de enumeração DXZ1, DYZ1 (Cytocell), sonda LSI SHOX (Cytocell), sonda LSI SRY (Vysis/Abbott), sonda LSI XIST (Vysis/Abbott) e com as sondas de pintura cromossômica wcp para os cromossomos X e Y (Cytocell). Análise através de distribuição de frequências. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Resultados: Dentre as 21 pacientes estudadas, três apresentaram cariótipo 45,X/46,X,+r(X) (14,3) e 18 apresentaram cariótipo 45,X/46,X,+mar (85,7). O cromossomo anômalo foi derivado do cromossomo X em 19 pacientes (90,47), em uma foi derivado do



cromossomo Y (4,8) e uma apresentou um cromossomo complexo com sequências dos cromossomos X e Y simultaneamente (4,8). Nas pacientes com cromossomo anômalo derivado do cromossomo X o gene XIST estava ausente em 3 (14,3). Os cromossomos derivados do X apresentaram replicação tardia em 5/19, precoce em 11/19 e variável em 3/19. Conclusão: Houve heterogeneidade na constituição dos cromossomos marcadores, mostrando diversidade deste grupo de pacientes com ST. Os rearranjos mais comuns foram decorrentes de alterações do cromossomo X, mantendo preservada a capacidade de inativação em 17/19 pacientes. Não houve correlação entre o padrão de replicação e a presença do gene XIST.

## **TL-08 - CENTRO DE REFERENCIA PARA TRATAMENTO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (CROI-HCPA): 15 ANOS DE EXPERIÊNCIA**

*MARINA BAUER ZAMBRANO; BRUNA DE SOUZA PINHEIRO; EVELISE BRIZOLA; CARLA GIRELLI; LILIANE TODESCHINI DE SOUSA; SOLANGER GRACIANA PAULÃO PERRONE; TÊMIS MARIA FÉLIX / SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE*

Objetivos: O Centro de Referência para Tratamento da Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA) faz parte da Rede Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ReBOI) e tem como objetivo realizar diagnóstico clínico, molecular e tratamento medicamentoso. O objetivo deste estudo é descrever as características do atendimento e a população atendida no CROI-HCPA. Métodos: Foi realizada análise descritiva dos atendimentos e casos registrados no CROI-HCPA no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2017. Resultados: No CROI-HCPA são realizadas as consultas individuais periódicas e grupos de apoio com acompanhamento multidisciplinar incluindo médico, enfermeira, fisioterapeuta e nutricionista. Apresenta 176 indivíduos registrados no período, destes 80 estão cadastrados na ReBOI. Noventa e oito (55,7) pacientes são do sexo feminino, e 99 (56,3) são pacientes pediátricos (0- 19 anos), contemplando 126 famílias. De acordo com a classificação clínica e radiológica dos pacientes com OI, 117 (66,5) indivíduos são do tipo I, 20 (11,4) do tipo III, 33 (18,8) do tipo IV, 5 (2,8) do tipo V e 1 (0,6) do tipo VIII. Oitenta e sete pacientes possuem história familiar positiva (49,4). Cinquenta e quatro famílias realizaram diagnóstico molecular, 34 (62,9) com mutação em COL1A1, 16 (29,6) em COL1A2, 3 (5,5) com mutação -14CT no IFITM5 e 1 (1,8) com mutação em LEPRE1. Conclusão: Estes dados demonstram a importância do atendimento multidisciplinar clínico para OI em Centro de Referência especializado fazendo com que o paciente seja visto por diferentes aspectos, englobando todas as necessidades de tratamento. Dados clínicos e moleculares permitem um melhor conhecimento dos casos na nossa população.

## **TL-09 - NON-MELANOMA SKIN CANCER IN THE BRAZILIAN MENNONITE POPULATION: EPIDEMIOLOGY AND GENETIC VARIANTS**

*VIKTORIA WEIHERMANN; LUANA CAROLINE OLIVEIRA; GABRIELA CANALLI KRETZSCHMAR; CAROLINE GRISBACH MEISSNER; MARIA LUIZA PETZL-ERLER; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*

Objective: Mennonites are a Christian Anabaptist group from Europe, which passed through three populational bottlenecks, living in closed communities for approximately 20 generations. Since Europeans have a higher incidence of basal (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC), we conducted an epidemiological in Brazilian Mennonite communities, in order to evaluate if a founder effect may have increased the frequencies of predisposing genetic variants and the rates of these kinds of cancer. Methodology: Using a modified version of the questionnaire of the National Health Plan of 2013, our group interviewed 414 individuals from Colônia Nova (RS), Witmarsum (PR) and Curitiba (PR). The exomes of 144 Mennonites were sequenced to 30x coverage, using CGI's combinatorial probe-anchor ligation. Results: Among 363 Mennonites, 78 (21.4) reported having family history of skin cancer (in Non-Mennonites, living in the same communities, the prevalence was 7.8). 19 Mennonites (5.23) had personal non-melanoma skin cancer history (in Europe, the estimated incidence per year is 0.098). Of those affected, 68.4 reported sun exposure for more than 30 minutes daily, but only 36.8 reported to presently use sunscreen. We found a previously described BCC-



associated mutation in KRT5 gene: rs11170164 (p.Gly138Glu). Minor allele frequency (MAF) was 0.069 in the Mennonites, whereas minor allele frequency in Europeans and Brazilians was 0.07 and 0.037, respectively. We also found a mutation in the SUFU gene, related to Gorlin-Goltz syndrome (characterized by multiples BCCs). The rs34135067 variant (p.Ala340Ser) presented a MAF of 0.0084 in Mennonites, whereas European MAF was 0,01. Another rare polymorphism found was rs34640941 (p.Tyr144Cys) in the ATM gene (ATM promoter hypermethylation has already been associated to SCC) with a MAF of 0.0042, but European MAF of 0.0007656. Conclusion: Higher frequencies of BCC and SCC-predisposing genetic variants may increase predisposition to non-melanoma skin cancer Mennonite population, compared with the general Brazilian population.

## TL-10 - VULNERABILIDADE DE INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM DOENÇA RARA EM RELAÇÃO À CARIE DENTÁRIA

HELOÍSA VIEIRA PRADO; NATÁLIA CRISTINA RUY CARNEIRO; MAURO HENRIQUE NOGUEIRA GUIMARÃES ABREU; CAROLINA CASTRO MARTINS; ANA CRISTINA BORGES-OLIVEIRA / UFMG

Objetivo: Identificar os fatores associados à cárie dentária em indivíduos com e sem doença rara. Método: Foi conduzido um estudo transversal com uma amostra de 70 indivíduos diagnosticados com doença rara (29 com Mucopolissacaridoses e 41 com Osteogênese Imperfeita) e 70 indivíduos sem doença rara, na faixa etária de dois a 26 anos, e seus respectivos pais/responsáveis. A coleta de dados aconteceu em dois hospitais públicos de Belo Horizonte, Brasil. Foi aplicado um questionário estruturado direcionado aos pais/responsáveis (relacionado às características sociodemográficas e comportamentais dos filhos). A partir dos critérios de diagnóstico da Organização Mundial de Saúde (OMS), foi realizado o exame clínico bucal para registro de cárie dentária, má oclusão, higiene bucal, respiração bucal e experiência odontológica. Os examinadores participaram da calibração teórica e prática, sendo os valores kappa obtidos para cada condição clínica investigada entre 0,76 e 1,0, considerados muito bons. Os dados foram analisados por meio do software Statistical Package for Social Sciences-SPSS (versão 21.0). Foram realizadas análises univariada, bivariada (Teste  $\chi^2$ ) e multivariada (regressão logística), considerando-se uma significância estatística de  $p < 0,05$ . Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e todos os pais/responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Resultados: Os indivíduos identificados com uma higiene bucal inadequada apresentaram 1,55 vezes maior chance de serem diagnosticados com cárie dentária (2,13-10,40) ( $p < 0,001$ ). O grupo de indivíduos com doença rara apresentou uma chance 1,10 vezes maior de possuir cárie dentária (1,38-6,18) ( $p = 0,005$ ). Conclusão: A cárie dentária foi associada à presença de doença rara e à higiene bucal inadequada. Sendo assim, os indivíduos diagnosticados com doenças raras podem ser considerados um grupo vulnerável à doença cárie.

## Apresentados no VII CONGRESSO BRASILEIRO DA SBTEIM

### TL-11 - EXTRACELLULAR VESICLES' MICRORNA IN CELIAC DISEASE

DÉBORA DE SOUSA LEMOS; HELEN BECKERT; LUANA CAROLINE OLIVEIRA; RODRIGO COUTINHO DE ALMEIDA; GABRIEL ADELMAN CIPOLLA; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT; MARIA LUIZA PETZL-ERLER; DANIELLE MALHEIROS FERREIRA / HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, CURITIBA; DEPARTMENT OF MOLECULAR EPIDEMIOLOGY, LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE

Celiac disease (CD) is an autoimmune disease characterized by an immunological reaction against the gluten present in food, affecting 1 of the world. Vesicles released by cells can modulate the immune system activity through protein and RNA interactions. MicroRNAs are a class of tiny RNAs able to downregulate mRNA targets. Thus, we hypothesized the microRNA profile from extracellular vesicles (EV) of CD patients must be involved in CD pathogenesis. Objective: to profile the EV microRNA from patients and controls and to identify possible biological pathways regulated by microRNAs involved in CD pathogenesis. Methodology: EVs





enriched in exosomes were isolated from plasma of 10 CD patients and 10 controls without food intolerance. Pooled cDNA detection and expression were performed by small RNA sequencing. Mapping and alignment of the sequences were performed in miRMaster tool, and the differences between patients and controls profile were evaluated on R package DESeq2. To determine potentially relevant pathways and targets, we utilized the Diana tools miRpath v.3 and Target Scan Human 7.1. Results: four differentially expressed microRNAs were detected between patients and controls: hsa-miR-223-3p, hsa-miR-374b-5p, hsa-miR-99b-3p and hsa-miR-197-3p and 17 pathways regulated by these four microRNAs were predicted. The pathways peak cell death, cell communication, cell adherence and inflammation modulation. Genes involved in immunomodulation and cell adherence may be involved in CD. The suppressor of cytokine signaling 4, interleukins 10 and 18, interferon alpha 4 and delta-catenin mRNAs are potential targets of these microRNAs and can be likely contributing to CD development. Conclusion: these results disclosed microRNAs whose predicted targets may be involved in biological pathways related to CD pathogenesis, that should be validated in larger samples and further analyzed in functional experiments.

## **TL-12 - A TRIAGEM NEONATAL AMPLIADA NO DISTRITO FEDERAL: DO PIONEIRISMO AO SERVIÇO DE REFERÊNCIA**

*MARIA TERESINHA OLIVEIRA CARDOSO; MARIA TERESA ALVES DA SILVA ROSA; ROMINA SOLEDAD HEREDIA GARCIA DA SILVA; BÁRBARA CÁTIA MARTINS DA SILVA; JULIANA VASCONCELLOS THOMAS; LILLIAN CYBELE DE ABRANTES FRANKLIN DE MEDEIROS; JOSELITO SANTOS; BIANCA FUJITA DOS REIS / HAB*

O Programa Nacional de Triagem Neonatal com acesso gratuito aos recém-nascidos evoluiu do diagnóstico de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística, passou por total mudança no Distrito Federal após 2008, com a Lei Distrital nº 4.190 que instituiu de forma pioneira a Triagem Neonatal na modalidade Ampliada, a única no Sistema Público do País. A fim de atender ao disposto, novas técnicas foram implantadas, diagnosticando no mínimo 30 doenças tratáveis. A técnica de espectrometria de massas foi essencial para a mudança na coleta de amostras, que passou a ser realizada nas maternidades do SUS no momento da alta hospitalar, possibilitando uma cobertura de 100 dos nascidos vivos na Rede Pública do DF. Crianças da Rede Complementar também têm livre acesso em qualquer um dos postos de coleta do DF. Entre janeiro de 2012 e abril de 2017 foram recebidas 238.770 amostras. Em 2017 foram triados 43.308 recém-nascidos, com 1.133 amostras alteradas na espectrometria de massas, sendo 14 confirmadas, incluindo três casos de fenilcetonúria, um de leucinose e 51 acidemias orgânicas; três casos de deficiência de biotinidase foram confirmados, assim como 12 de galactosemia e um caso de hiperplasia adrenal congênita. Entretanto a alteração mais frequente foi a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, presente em 4 da população triada, corroborando os dados da literatura. Todos os casos confirmados recebem tratamento e são acompanhados pela equipe multidisciplinar composta por três geneticistas, três endocrinopediatras, um neuropediatra, três nutricionistas, um psicólogo, um fonoaudiólogo, e um odontopediatra. O Programa de Triagem Neonatal Ampliada contribuiu de forma significativa para a redução da morbimortalidade infantil no DF, com queda de 26,4 em 2015, diagnosticando precocemente doenças que resultariam em graves sequelas e óbito, gerando pesado ônus para o Sistema de Saúde. Assim, é atualmente considerado o maior programa de prevenção em Saúde Pública no Brasil nesse Setor.

## **TL-13 - INVESTIGAÇÃO IN SILICO DE MIRNAS ASSOCIADOS AO GENE BTD**

*GERDA CRISTAL VILLALBA SILVA; FERNANDA SPERB LUDWIG; TACIANE BORSATTO; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR - UFRGS; LABORATÓRIO BRAIN – HCPA; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE*

A biotinidase (EC 3.5.1.12) libera a biotina da biocitina, que atua como cofator para diversas carboxilases. A deficiência de biotinidase (DB), doença de herança autossômica recessiva, pode resultar em problemas neurológicos e der-matológicos quando não tratada precocemente. O gene que codifica a biotinidase, BTD, é composto por 4 éxons e sua região 3'UTR possui 329 pb. Esta região é sítio de ação de reguladores pós-transcricionais que influenciam na expressão gênica, principalmente através de





miRNAs. A investigação de miR-NA's com alvos em BTM podem apresentar relevância na relação genótipo-fenótipo de pacientes, que nem sempre é clara. Objetivos: identificar miRNAs que possam estar contribuindo para os níveis da enzima biotinidase dos pacientes. Metodologia: Foram utilizados os softwares miRBase, miRTarBase, baseados em similaridade de sequência; StarBase e TarBase, que utilizam alinhamento múltiplo entre espécies; TargetScanHuman, que combina status de ligações termodinâmicas e conservação evolutiva; e o banco miRDB. Resultados e discussão: Foram encontrados 42 miRNAs pelo software miRBase; 11 pelo miRTarBase; 2 pelo StarBase, 22 pelo TarBase e 1 pelo TargetScanHuman. Estes miRNAs estão relacionados com sinalização celular; vias de glicosilação; metabolismo de arginina, biotina, tirosina e tiamina. Na rota metabólica da Biotina, foram identificados miRNAs em genes alvos que interagem com o BTM: SPCS1 e SPCS3, subunidades do complexo sinal da peptidase e HLCS, um importante regulador de carboxilases dependentes de biotina. Os principais miRNAs encontrados foram hsa-miR-7-5p, supressor de proliferação celular e indutor de apoptose, hsa-miR-34a-5p, relacionado com proliferação celular e importante regulador da proteína P53, e hsa-miR-145, previamente identificado em recém-nascidos (Fu et. al., 2005), expresso especificamente no fígado, onde a biotinidase é mais expressa. Vale ressaltar que os miRNAs identificados não foram comuns entre os diferentes softwares, exigindo validação. Até o momento, não existem interações fortemente validadas entre miRNAs e o gene BTM, o que deixa em aberto uma futura validação experimental.

## **TL-14 - CHARACTERIZATION OF GUT MICROBIOME IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF EPILEPSY AND AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS THROUGH METAGENOMIC ANALYSIS**

*DIANA MARCELA MEJÍA GRANADOS; BENILTON DE SÁ CARVALHO; ISCIA LOPES-CENDES / UNICAMP*

Over time, man and microorganisms have co-evolved simultaneously to integrate a complex ecosystem. After birth, the human microbiota is primarily composed of nonpathogenic microorganisms that colonize various organs and systems such as skin, mouth, respiratory, gastrointestinal and urogenital tracts. The microbiota varies according to factors such as age, gender, diet and disease states. The intestine is considered the largest reservoir of these microorganisms, and the colon reaches the maximum density of germs. Studies have shown that the enteric microbiota may play a vital role not only in proper digestion of food and maintenance of homeostasis, but also in the progression of diseases mediated by autoimmune mechanisms. Especially in diseases that affect the brain this is done through the microbiota-bowel-brain axis that has received increasing attention in recent years. In this context, the present work will apply next-generation sequencing techniques of fecal samples with the objective of characterizing the intestinal microbiome composition of ninety patients divided into three groups, thirty patients with mesial temporal lobe epilepsy, thirty patients with generalized genetic epilepsies and thirty patients with autoimmune encephalitis; as well as in thirty control subjects. Individuals with any inflammatory bowel disease or any factor that may interfere with the composition of the intestinal flora will be excluded. The results obtained will allow, for the first time, the detailed characterization of the intestinal microbiome in these patients. In addition, it will be possible to verify if there is a relationship between dysbiosis and clinical characteristics of the diseases studied, such as resistance to clinical treatment and severity. With our results we will be able to verify the possibility of using new treatment strategies such as fecal microbiota transplantation or the use of probiotics and biocatalysts.

## **TL-15 - DIAGNÓSTICO GENÉTICO E ASSOCIAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO DE 30 INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM ATIVIDADE REDUZIDA DE BIOTINIDASE**

*DÉVORA RANDON; TACIANE BORSATTO; FERNANDA SPERB-LUDWIG; KARINA CARVALHO DONIS; ERLANE RIBEIRO; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA; PAULA MEDEIROS; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN; HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE; UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE*



**Introdução:** Pacientes com atividade reduzida da biotinidase podem apresentar deficiência de biotinidase (DB) total, parcial, ou serem heterozigotos para variantes patogênicas no gene *BTD*. A análise genética pode auxiliar no diagnóstico, sendo fundamental o entendimento da relação fenótipo bioquímico e genótipo. **Objetivos:** Caracterizar o perfil genético de pacientes brasileiros com atividade reduzida da biotinidase e avaliar a associação entre os achados genéticos e bioquímicos. **Métodos:** Estudo transversal, multicêntrico, com amostragem por conveniência. O DNA foi extraído de sangue total em EDTA com kit comercial, seguido de PCR, purificação e sequenciamento dos éxons 2, 3 e 4 do gene *BTD*. Para determinação das variantes, foi utilizada a sequência referência NG 008019.1, e para predição de patogenicidade os softwares Polyphen2, SIFT e Mutation Taster. **Resultados:** Foram analisados 30 indivíduos, incluindo um par de irmãos (sexo masculino=13, sem consanguinidade parental), de diferentes regiões do Brasil (sudeste=2, nordeste=12 e sul=16 pacientes), a maioria identificados por triagem neonatal. Foram encontradas 14 variantes patogênicas. As mais frequentes foram: c.1330GC (p.Asp444His) em 48,3 dos alelos, c.1368AC (p.Gln456His) em 12,1, e c.595GA (p.Val199Met) em 6,9. Foi identificada uma variante nova, c.1321GA (p.Gly441Arg), predita como patogênica (in silico), em heterozigose em paciente com atividade enzimática equivalente a heterozigoto. Conforme atividade enzimática em plasma, disponível para 25 pacientes, os mesmos foram classificados como normal=3, heterozigotos=15, borderline heterozigoto/parcial=5, e DB parcial=2. A classificação da DB conforme o genótipo foi a seguinte: normal=4, heterozigotos=13, DB parcial=7 e indeterminado (fase indeterminada e mutação nova)=6. O genótipo correspondeu ao fenótipo bioquímico em 68,4 dos casos. **Conclusão:** Apesar da associação genótipo vs. fenótipo não ser clara, a análise genética auxilia na classificação dos casos borderline e nos resultados enzimáticos consecutivos discordantes.

## TL-16 - DEFICIÊNCIA DE GLUT1: “REVISITANDO” A SÍNDROME DE DEVIVO

DÂNAE VON HOLLEBEN; CAMILLA MESQUISTA DA SILVA; LUCAS LUÍS VARUSSA CLARO; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO

**INTRODUÇÃO:** A síndrome da deficiência do transportador de glicose tipo 1 (conhecida também como deficiência de *Glut1*, ou síndrome de DeVivo) é um transtorno genético que afeta o metabolismo cerebral da glicose por mutação no gene *SLC2A1*, que codifica a proteína *Glut1*, é uma proteína responsável pelo transporte da glicose através da barreira hematoencefálica. **RELATO DE CASO:** Paciente A, 17 anos, filho de pais não-consanguíneos, com 8 meses de vida apresentou o primeiro evento convulsivo, evoluindo com crises recorrentes e de difícil controle (cerca de 20 vezes ao dia). Fez uso de diversas drogas antiepiléticas sem controle adequado das mesmas. Com 8 anos foi observada glicorraquia de 33 com glicemia de 71 (relação 0,46). Tratamento com dieta cetogênica foi iniciado, mas houve pouca aderência pela complexidade inerente a esse tipo de dieta. Paciente B, 22 anos, filho de pais não-consanguíneos, iniciou quadro de parada comportamental com 2 meses de vida, seguido de crises convulsivas, de difícil controle com tratamento otimizado e uso de associação de drogas antiepléticas. Aos sete anos, iniciou dieta cetogênica, com boa adesão e resposta terapêutica. Tentativa de retirada da dieta na idade adulta levou ao recrudescimento das crises convulsivas. Mutações no gene *SLC2A1* foram confirmadas em ambos os pacientes (não herdadas de seus genitores). **CONCLUSÃO:** A forma clássica da síndrome de DeVivo apresenta-se com um quadro de epilepsia grave, de início precoce e com má resposta aos antiepiléticos, que se associa à microcefalia adquirida, atraso do desenvolvimento psicomotor, ataxia e espasticidade. Em geral, a história pré-natal e perinatal é normal nesses pacientes e a dieta cetogênica possui resposta clínica extremamente favorável, contudo ao longo da vida, torna-se difícil à aderência a essa terapia pela restrição ao consumo de carboidratos, sendo importante o desenvolvimento de novas possibilidades terapêuticas para essas pacientes.

## TL-17 - FIBROSE CÍSTICA: APRESENTAÇÃO DAS PRINCIPAIS MUTAÇÕES IDENTIFICADAS PELO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

SIMONE MARTINS DE CASTRO; THAIANE RISPOLI; HELENA MOCELIN; GRAZIELLE MOTTA RODRIGUES; CLÁUDIA MARIA DORNELLES DA SILVA; TARCIANA GRANDI; MARTA CHAPPER / SRTN-RS; UFRGS; SES-RS; SRTN-RS



**Objetivo:** Apresentar as principais mutações identificadas em pacientes com fibrose cística (FC) triados pelo SRTN/RS.

**Materiais e métodos:** A mutação p.Phe508del foi identificada por análise de fragmento no analisador genético 3130xl. Além disso, uma análise simultânea de 11 mutações (c.1585-1GA, c.2657+5GA, c.2988+1GA, p.Gly85Glu, p.Gly542X, p.Gly551Asp, p.Arg117His, p.Arg334Trp, p.Arg553X, p.Arg1162X, p.Trp1282X) foi realizada através da extensão de base única. **Resultado:** Foram analisados 54 pacientes fibrocísticos. Primeiramente foi realizada a análise da mutação p.Phe508del, a mais frequente nestes indivíduos. Esta mutação foi identificada em 43 pacientes (65,74 alelos). Vinte e oito pacientes foram homocigotos (51,85 alelos), quinze foram heterocigotos (13,89 alelos) e onze não apresentaram esta mutação (20,37 alelos). Pacientes heterocigotos e pacientes não portadores da p.Phe508del foram submetidos à análise de outras 11 variantes. Em seis pacientes, foi identificada a mutação p.Gly542X (5,56 alelos): um p.Gly542X/p.Gly542X, três p.Gly542X/p.Phe508del, um p.Gly542X/ c.1585-1GA e um não teve um alelo identificado. Dois pacientes apresentaram a mutação c.2988+1GA (1,85 alelos): um c.2988+1GA/p.Phe508del e um heterocigoto com um alelo não identificado. Um paciente apresentou a mutação p.Gly85Glu (0,93 alelos) como heterocigoto composto com p.Phe508del. A mutação p.Arg1162X (0,93 alelos) foi encontrada em um paciente heterocigoto com um alelo desconhecido. Em seis pacientes (11,11) não foram identificadas nenhuma das mutações testadas. **Conclusão:** Através da análise conjunta da principal mutação da FC (p.Phe508del) com outras 11 mutações mais frequentes no Brasil, foi possível obter o genótipo completo de 35 pacientes (64,81) com FC e caracterizar 83 alelos (76,85). Embora alguns alelos não tenham sido identificados entre as mutações estudadas, o diagnóstico de FC não pode ser descartado, uma vez que existem outras mutações descritas para esta doença. Este estudo é o mais amplo feito até o momento sobre as mutações de FC no sul do Brasil, sendo esta uma ferramenta importante para permitir o diagnóstico durante a triagem neonatal.

## TL-18 - VALORES DE REFERÊNCIA DE AMINOÁCIDOS NA TRIAGEM NEONATAL - E A COMPARAÇÃO DE GRUPOS SOCIOECONÔMICOS, ÉTNICOS E SITUAÇÃO CLÍNICA

*GUSTAVO GUIDA G DA FONSECA; MARCIA GONÇALVES RIBEIRO; ARNALDO PRATA BARBOSA; CARLOS EDUARDO RAYMUNDO; BEATRIZ FERREIRA MOURA; JAQUELINE RODRIGUES ROBAINA; GABRIELA RUBIM RIBEIRO; JULIA SANTOS RIBEIRO / DASA; UFRJ; IPPMG; IDOR*

**Objetivo:** estabelecer os valores de referência de aminoácidos por espectrometria de massas em uma população metropolitana brasileira; e avaliar o impacto de fatores como nível socioeconômico, prematuridade, intercorrências clínicas, peso e etnia nos resultados da triagem neonatal. **Método:** Estudo transversal. Foram coletadas 500 amostras de sangue em papel filtro de neonatos entre 24-48 horas de vida. Foi utilizada amostra de conveniência, de uma maternidade de referência, composta por 400 neonatos a termo, e 100 prematuros. Todas as coletas foram autorizadas por TCLE, e aplicado um formulário de coleta de dados clínicos e socioeconômicos. Foram dosados 12 aminoácidos, por espectrometria de massas. Foram calculadas as medidas de posição e dispersão relevantes para a totalidade da amostra, para os neonatos a termo, prematuros, classes sociais A, B, C e D+E (de acordo com a metodologia ABEP), e etnia (europeus latinos, europeus não-latinos, negros e nativos), e submetidas à análise estatística. **Resultados:** Foi gerada curva de referência para a triagem neonatal de aminoacidopatias por MS/MS, contando com um n suficiente para o fractil central 0.995. Foram encontradas diferenças significativas nas dosagens de aminoácidos para o grupo em uso de nutrição parenteral total e para o grupo com intercorrências graves ao nascimento. Observamos ainda grande sobreposição entre estes dois grupos. **Conclusão:** A gemelaridade, etnia e classificação socioeconômica não impactam nos valores de aminoácidos encontrados. Apesar de observada diferença significativa para neonatos prematuros ou com intercorrências clínicas, a dieta por nutrição parenteral total é o principal fator responsável por esse achado, levando a médias de concentração de aminoácidos até 3 vezes maiores do que outras dietas, sendo uma importante causa de falsos-positivos(3). Reforçamos a importância da coleta da triagem neonatal nas primeiras 48 horas; e a diferença de comportamento dos aminoácidos para fatores interferentes na triagem neonatal, quando comparados a outros testes, e.g. hormonais.



## TL-19 - AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO 1 QUE REALIZARAM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO BRASIL

ANA PAULA KURZ DE BOER; ROBERTO GIUGLIANI; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA; CHONG AE; DAFNE; CARMEN; CHARLES MARQUES / HCPA; UFRGS; USP; INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF); UFPR; USP RIBEIRÃO PRETO

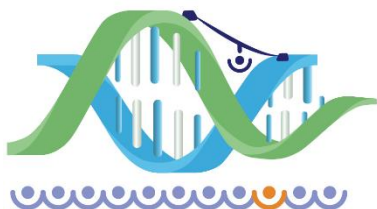
Introdução: A mucopolissacaridose Tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica, classificada em formas grave, intermediária e leve. Para a forma grave existe tratamento: transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e terapia de reposição enzimática (TRE). No Brasil, ainda são poucos os pacientes que realizam o transplante. Objetivo foi de revisar e descrever as etapas envolvidas na indicação, realização e seguimento dos pacientes com MPS I forma grave submetidos a TCTH no Brasil, e avaliar seus resultados. Estudo transversal de revisão, realizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com a participação dos centros colaboradores, de março de 2015 a janeiro de 2018. Foram incluídos oito pacientes. As variáveis avaliadas foram: sexo, local de realização do transplante, idade ao diagnóstico, mutação encontrada, tipo de doador obtido, realização de terapia de reposição enzimática, idade ao transplante, desfecho pós TCTH. Os dados foram comparados com os disponíveis na literatura internacional. Resultados: Os oito pacientes fizeram o transplante nas regiões sul e sudeste do Brasil. Resultados: a média de idade no transplante foi de 3,7 anos; entretanto, a média de idade reduziu para 1,8 anos para os sete pacientes transplantados a partir de 2010, e a idade do diagnóstico foi de nove meses nesses mesmos pacientes, média abaixo da descrita na América Latina. O tempo entre o diagnóstico e o primeiro transplante, variou de cinco a dezoito meses, considerando os mesmos sete pacientes, o que demonstra um atraso na realização do transplante, apesar do diagnóstico precoce ter sido realizado. O tempo de pega neutrofílica foi adequado com os relatos da literatura mundial. A demora entre o diagnóstico e a realização do primeiro TCTH, pode ter contribuído para a taxa de mortalidade de três dos oito pacientes, e para o desfecho desfavorável em cinco dos oito pacientes.

## TL-20 - TRIAGEM NEONATAL DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA: RESULTADO APÓS 3,5 ANOS DE SUA IMPLEMENTAÇÃO NO SISTEMA DE SAÚDE PÚBLICA DO RIO GRANDE DO SUL

SIMONE MARTINS DE CASTRO; MAYARA JORGENS PRADO; CLAUDIA MARIA DORNELLES; LUCIANA AMORIM BELTRÃO; PALOMA WIEST; PAULA REGLA VARGAS; POLI MARA SPRITZER; CRISTIANE KOPACEK / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS); HOSP. MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV); UFRGS; CENTRO DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CDCT); HMIPV; UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE (UFCSA)

Objetivo: Descrever os resultados após 3,5 anos (42 meses) da Triagem Neonatal pública para Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) no estado do RS. Metodologia: Foram selecionados os recém-nascidos suspeitos pela alteração da 17 OH Progesterona (17-OHP) em papel filtro, usando como parâmetro os níveis de corte recomendados pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) para HAC, conforme as escalas de peso ao nascer (PN). A HAC clássica (perdedora de sal e virilizante simples) foi diagnosticada pelo aumento de 17-OHP confirmado no reteste, por avaliação clínica e genotípica através de PCR, Snap-Shot e MLPA. Resultados: No 1º ano, 108.409 lactentes foram triados, 8 casos foram diagnosticados, incidência estimada de 1:13.551. Neste período, o valor preditivo positivo (VPP) do rastreio inicial (antes da confirmação diagnóstica) foi de 1,6 com taxa global de falsos positivos (FP) de 0,47 após o reteste de 17-OHP. Os resultados de FP foram maiores naqueles com PN2.000g. Após 24 meses, 15 casos foram diagnosticados, com boa correlação genótipo-fenótipo. A mutação mais frequente entre os casos de HAC clássica nesse período foi a IVS2-13A/C G, seguida de deleção, conversão ou rearranjo. Em 42 meses, 23 casos foram diagnosticados de 377.960 crianças triadas, com incidência estimada de 1:16.433 nascidos vivos. Conclusão: Os resultados enfatizam a relevância da TN pública para HAC e mostram que a estratégia adotada foi adequada. Os resultados de incidência, VPP e FP foram similares aos relatados por outros estados brasileiros. As metodologias empregadas para avaliação genotípica foram eficientes em detectar mutações no gene CYP21A2 e podem ser uma ferramenta diagnóstica útil para ajudar a distinguir pacientes doentes de falsos positivos, com boa correlação genótipo-fenótipo nos casos de HAC clássica.





## Apresentados no XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MÉDICA – SESSÃO DE CASOS SEM DIAGNÓSTICO

### **TL-21 - DISCORDÂNCIA FENOTÍPICA ENTRE GÊMEOS MONOZIGÓTICOS: QUAL O IMPACTO DA EPIGENÉTICA NA PRÁTICA CLÍNICA?**

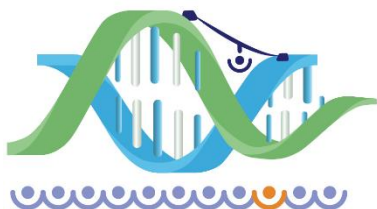
*THEREZA TAYLANNE SOUZA LOUREIRO CAVALCANTI; JAIR HUBER; ESTER SILVEIRA RAMOS / USP-RP/HCFMRP; HCFMRP-USP*

Caso clínico: Paciente encaminhado por baixa estatura pré-natal, com baixo ganho pêntero-estatural, criptorquidia bilateral e hipospádia ao nascimento. Gemelar, filhos únicos de pais jovens e não consaguíneos, sem intercorrências pré ou perinatais, nascidos às 34 semanas de idade gestacional. Irmão, 1º gemelar, nascido com 2450g e 42cm, desenvolvimento neuropsicomotor normal, sem dismorfias significativas. Probando nascido com 950g e 35cm de comprimento, sentou aos 8 meses, falou aos 12 meses e andou aos 18 meses. Frequenta escola regular com desempenho adequado. Foi submetido a correção de hérnia inguinal bilateral aos 3 meses; correção de hipospádia peno-escrotal aos 3 anos; orquidopexia à esquerda aos 3 anos, e à direita aos 10 anos. Em uso de hormônio do crescimento recombinante humano desde os 16 anos. Aos 17 anos, apresenta baixa estatura proporcionada, 153cm, microcefalia (50,2cm), incisivos central e lateral direito decíduos; hérnia umbilical, pectus excavatum, cifose torácica, e escoliose toraco-lombar; genitália masculina púbere, corrigida cirurgicamente. Exames complementares: Ressonância magnética de encéfalo apresentando desproporção cranio-facial em detrimento do crânio e malformação de Dandy-Walker; audiometria com perda auditiva mista leve à direita. Apresenta hipertrigliceridemia; LH e FSH próximos ao limite superior da normalidade, e dosagens testosterona próximas ao limite inferior; IGF-1, hormônios tireoidianos e glicemia normais. Cariótipo de ambos os irmãos 45,XY,t(13;14)(q10;q10); SNP-Array normal; monozigotidade ao teste de zigotidade. Hipóteses diagnósticas: Gêmeos monozigóticos, ambos com translocação robertsoniana, discordantes quanto à presença de: baixa estatura, microcefalia, malformação de Dandy-Walker, criptorquidia bilateral, hipospádia peno-escrotal, agenesia de dois dentes permanentes e hipoacusia mista unilateral. Discussão fundamentada: Gêmeos monozigóticos não são 100% genética e epigeneticamente semelhantes, pois apresentam variações em seus genomas e epigenomas, além de influências ambientais não idênticas. Material adicional: Além dos exames complementares citados, fotografias científicas; ecocardiograma, ecografias de abdome, pelve e bolsa escrotal; radiografias de coluna, crânio e idade óssea.

### **TL-22 - HOLOPROSENFALIA EM PACIENTE COM SUSPEITA DE SIMPSON GOLABI BEHMEL / KABUKI**

*CASSIO LUIZ DE CARVALHO SERAO; DANIELLA KOELLER RODRIGUES VIEIRA; PEDRO GUIMARÃES COSCARELLI; JUAN CLINTON LLERENA JÚNIOR / FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS; INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – FIOCRUZ; UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO*

Paciente adolescente proveniente de Angra dos Reis, fruto de casal não consanguíneo, sem relato de diabetes materno, sem outros afetados na família, apresentando déficit cognitivo moderado sem distúrbio comportamental associado, identificando-se ao exame físico estatura abaixo do esperado para a idade, macrocefalia, macrostomia, traços grosseiros, discreto epicanto, sobrancelhas espessas sem madarose, fendas palpebrais longas e horizontalizadas, sem ectrópio, ponte nasal alta com columela curta e ponta nasal de orientação inferior, orelhas normoimplantadas e proeminentes, com dimples em porção superior de hélice bilateralmente e hidentações retroauriculares em região posterior de lóbulos, incisivo central único com agenesia de freio labial superior e desalinhamento dentário, com dentes espaçados, sem hipotelorismo ocular associado, lábios espessos, discreta



braquidactilia com aumento dos coxins digitais em membros superiores, não apresentando polidactilia, identificando-se em membros inferiores afastamento halucal com háluces pouco alargados. Não foram identificados defeitos estruturais que não holoprosencefalia lobar. Não foi identificada alteração citogenética neste paciente. Foram consideradas as hipóteses de S. Kabuki, S. Simpson Golabi Behmel e Síndrome do Incisivo Central Maxilar Mediano Solitário. As características morfológicas sugestivas de Simpson Golabi, como os dimples em porção superior de hélice são importantes pois trata-se de uma condição cujo gene associado é inibidor da via do SHH. Com a perda da inibição desta via associada a S. de Simpson Golabi Behmel não seria esperada a presença de holoprosencefalia, classicamente associada a perda da função da via do SHH. O esclarecimento etiológico deste caso pode ajudar a interpretar a complexa etiologia deste distúrbio estrutural de Sistema Nervoso Central associado neste caso a estes sinais morfológicos usualmente pouco característico nesta condição.

## **TL-23 - ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS ATÍPICAS ASSOCIADAS À DISTRIBUIÇÃO SEGUIMENTAR DE PÊLOS E MANCHAS HIPERCROMICAS.**

*DEIVID CALEBE DE SOUZA; CLARISSA GONDIM PICANÇO DE ALBUQUERQUE; THALIANE BURANELLO; LUCIA REGINA MARTELLI / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HCFMRP)*

Resumo: JRD, masculino, 54 anos, encaminhado por deformidades em mãos, alteração na distribuição de pilificação, manchas hiperocrômicas, coxartrose bilateral em idade precoce. Filho de pais não consanguíneos, sem casos semelhantes na família. Ao exame: estatura 168,5cm, peso 93kg, PC 57,5cm, apresenta pilificação presente apenas em hemitórax D e membro inferior E, respeitando a linha média. Lesões hiperocrômicas, maculares, lineares, iniciando em 3o QDD e progredindo para palma de mão, mácula numular em tórax D, com pigmentação em folha, vasos arboriformes; lesões hiperocrômicas lineares na face posterior de perna D até atingir o pé; assimetria das mãos (DE) com polissindactilia pré-axial D, com sindactilia cutânea parcial de 3º e 4º QDDs à E, discreta hipertrofia de MSD, pápulas em região de axila direita e marcha claudicante. Exames complementares: Radiografias: polissindactilia pré-axial com encurtamento e alargamento de todos os ossos do 1º raio à D, falange média de 2º raio e falange proximal do 3º raio é curta e alargada, 5º metacarpo curto à D e encurtamento de falange média e 3º raio à E; encurtamento de 2º metatarsos bilateralmente; o cariótipo de sangue e pele (realizadas culturas de pele dos quatro membros): 46, XY inv(9)(p13q21), biópsia de lesão de tórax D: CBC pigmentado e biópsia de lesão em perna D: presença de lesão sugestiva de amiloidose. Hipóteses diagnósticas: Síndrome de Happle-Tinshert, Curry-Jones, Gorlin, Proteus. Discussão: A Síndrome de Happle-Tinshert se caracteriza pela presença de hamartoma folicular basalóide unilateral segmentar que segue as linhas de Blaschko, polidactilia, hemihipertrofia, hipotricose ou hipertricose, hipo/hiperpigmentação da pele, além de anomalias esqueléticas e cerebrais. Existem apenas 12 casos descritos na literatura, sendo todos os relatos esporádicos de etiologia desconhecida. Apesar do paciente apresentar características presentes na síndrome de Happle-Tinshert, as biópsias das lesões de pele não são compatíveis. Material adicional: Cariótipo, radiografia, anatomopatológico e fotografias.

## **TL-24 - ASSOCIAÇÃO ENTRE ANOMALIAS CONGÊNITAS MÚLTIPLAS, HIPOTONIA, CONVULSÃO E PERDA DENTÁRIA PRECOZE: MAIS UMA ODISSEIA DIAGNÓSTICA**

*CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO; HELOISA MARCELINA DA CUNHA PALHARES; ROSEANE LOPES DA SILVA-GRECCO; CHARLES MARQUES LOURENÇO / HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO; HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO*

Descrevemos dois irmãos de sexos opostos, filhos de casal hígido e consanguíneo (pais são primos em 1730; grau), em seguimento em dois Serviços de Genética Médica por histórico de hipotonia neonatal evoluindo com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, baixo ganho pômbero-estatural, dismorfias craniofaciais (microdolicocefalia, rarefação capilar, epicanto, orelha no limite normal da implantação, aparente hipertelorismo ocular com estrabismo divergente, hipoplasia de face média, raiz e ponte nasal alargadas, filtro nasolabial curto, discretamente apagado, com lábio superior fino, aparente macrostomia, palato alto,



frouxidão articular distal, braquidactilia e aumento de distância entre 1730;/2730; artelhos), perda dentária precoce, hepatomegalia discreta e alteração eletroencefalográfica (atividade epileptiforme generalizada) não sintomática. O irmão mais velho apresenta ainda hipotireoidismo primário com anticorpos negativos e dislipidemia às custas de hipertrigliceridemia, enquanto sua irmã apresenta malformação de Dandy-Walker e histórico de colestase no período neonatal. Extensa rotina diagnóstica, incluindo exame citogenético, de imagem e avaliação metabólica, incluindo dosagens enzimáticas para doenças de depósito, não chegou a um diagnóstico conclusivo. A síndrome de Mabry foi sugerida como hipótese devido à dosagem elevada de fosfatase alcalina, porém exames de seguimento demonstraram dosagens normais dessa enzima. Revisão extensa da literatura identificou uma síndrome diferencial de Mabry que foi descrita na última década com o auxílio de técnicas de investigação genômica. Essa síndrome, resultante de mutações em homozigose do gene PING, é caracterizada pela associação de anomalias congênitas múltiplas, hipotonia e convulsão, além da descrição de perda dentária precoce. Nesta síndrome não há descrição de distúrbios metabólicos, porém já foi observado hipoplasia do vermis cerebelar. Dessa forma, consideramos a possibilidade de estarmos diante de uma nova síndrome ou mesmo, uma variante dentre os diferenciais da síndrome de Mabry. Técnicas de investigação genômica, como o sequenciamento do exoma, podem auxiliar nessa investigação, pondo fim a uma odisseia diagnóstica. Todos os exames descritos, incluindo radiografias, neuroimagem, EEG

## TL-25 - CASO DE ICTIOSE, ALOPECIA UNIVERSAL E MICROCEFALIA ASSOCIADO À MALFORMAÇÕES

THALIANE BURANELLO; DEIVID CALEBE DE SOUZA; JAIR HUBER; ESTER SILVEIRA RAMOS / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Resumo: MFS, feminino, 7 meses, segunda filha de casal não consanguíneo. Avaliada no berçário do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto por ictiose, hiperkeratose difusa, alopecia universal, microcefalia, artrogripose, camptodactilia em todos os quirodáctilos, pé torto congênito, luxação de joelhos bilateral, enoftalmia, blefarofimose, hipotonia global e dismorfias, observados ao nascimento. Recém-nascida pré-termo, adequada para idade gestacional e oligoâmnio ao ultrassom obstétrico. Evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e baixo peso e estatura pós-natal. Não possui história familiar semelhante. Exames complementares: Em exames de imagem apresentava: redução de sulcos cerebrais para a faixa etária, hipercogênica de substância branca periventricular bilateral, ventriculomegalia supratentorial com septos/cistos, aumento do espaço liquorico retrocerebelar com duvidosa redução volumétrica/hipoplasia cerebelar, rim direito difusamente hipercogênico com pequenos cistos corticais, rim esquerdo não individualizado, forame oval patente e persistência de canal arterial mínimos e sinostose rádio-ulnar. Avaliação oftalmológica: nervo óptico com escavação aumentada bilateralmente. Eletroencefalograma: crises neonatais e apnéia central do lactente. Biópsia de pele: ictiose a esclarecer. Cariótipo: 46,XX. Sequenciamento dos genes GJB2 e GJB6 sem alterações. Hipóteses diagnósticas: Displasia Cérebro-dermato-óssea; Síndrome BRESEK. Discussão: A paciente possui características que corroboram com o diagnóstico clínico de displasia Cérebro-dermato-óssea, a qual foi descrita em apenas 8 pacientes. A síndrome não possui etiologia definida, sendo todos os casos relatados esporádicos, apesar da descrição de dois casos com consanguinidade, portanto, uma mutação gênica nova e herança recessiva permanecem alternativas prováveis. A paciente também possui critérios favoráveis à síndrome BRESEK, porém esta possui apenas casos do sexo masculino reportados, tendo como causa uma mutação no gene MBTPS2 com forma de herança recessiva ligada ao X, alternativa mais improvável, sendo a paciente do sexo feminino. Material adicional: cariótipo, exames de imagem, anatomopatológico e fotografias.

## TL-26 - HIPERFALANGISMO COM CLINODACTILIA DO 4º QUIRODÁCTILO: SÍNDROME DE CATEL-MANZKE?

RAYANA ELIAS MAIA; CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO; ROSEANE LOPES DA SILVA GRECCO; HELOISA MARCELINO PALHARES / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO; HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO



Relato do caso: Paciente do sexo masculino, 5anos e 9meses, natural de Sergipe, foi encaminhado pela ortopedia aos 2anos e 8meses por malformação de mãos e pés. Trata-se do primeiro filho de pais hígidos e consanguíneos, com gestação sem intercorrências, sem uso materno de álcool ou tabaco, e com parto vaginal a termo, com apgar 8/9. Foi PIG, com peso ao nascer 2300g, comprimento 46cm e perímetro cefálico 31cm. Apresentou pés tortos congênitos bilaterais e dificuldade de sucção do seio materno e iniciou aleitamento complementar aos 3meses. Evoluiu com desenvolvimento neuropsicomotor adequado e tem desempenho escolar satisfatório para a idade. Tem meio irmão paterno com 3anos de idade, hígido, e nega história de patologias familiares. Ao exame físico, apresenta baixo peso e estatura, hemangioma plano em frente, face plana com olhos salientes, aparente hiperteilorismo, bochechas salientes, raiz nasal baixa com ponta nasal alargada, hipoplasia de columela, microstomia, palato alto, retrognatia, orelhas pequenas, frouxidão ligamentar, aumento da distância entre o 1º e 2º quirodáctilo, 2º quirodáctilo curto, pseudocamptodactilia de 4º e 5º, clinodactilia de 4º quirodáctilo, clinodactilia e braquidactilia de 1º pododáctilo bilateral de implantação anterior, pés planos e ausculta cardíaca normal. Exames realizados: cariótipo, ultrassonografia de abdome, idade óssea, radiografia de coluna, exames laboratoriais gerais e hormonais normais. Radiografia de mãos e pés: 4º quirodáctilo e 1º pododáctilo com falanges acessórias e curvatura lateral bilaterais. Hipóteses diagnósticas: Síndrome de Catel-Manzke? Síndrome Otopalatodigital? Discussão: A associação de alterações faciais e esqueléticas pode ser encontrada em várias síndromes. Contudo, o achado de falange extranumerária torna o diagnóstico de Síndrome de Catel Manzke mais provável. A consanguinidade parental é compatível com a herança recessiva da condição. Material disponível: fotos e radiografias.

## TL-27 - COLESTASE E HEPATOSPLENOMEGALIA A ESCLARECER

RODRIGO REZENDE ARANTES; MILENA CRISTINA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA CRUZ; THAIS COSTA NASCENTES QUEIROZ; EUGÊNIA RIBEIRO VALADARES / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS; HOSPITAL DA BALEIA

Criança recebida no serviço aos cinco meses apresentando hepatoesplenomegalia, icterícia, taquidispnéia e discreto atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Os pais são jovens, saudáveis e não consanguíneos. Uma irmã saudável. Mãe nega contato com teratógenos ou intercorrência infecciosa na gestação. Nasceu de parto cesariano a termo pesando 3.570g, medindo 51 cm e perímetro cefálico de 35 cm. Apgar 8/9. Ao nascimento, apresentou desconforto respiratório, permaneceu em ventilação mecânica por 3 dias, ventilação não invasiva por 6 dias e CPAP por mais 2 dias. Necessitou de aminas. Apresentou icterícia com bilirrubina indireta 9,8. Recebeu diagnóstico de sepse neonatal precoce mas as culturas foram negativas. Recebeu alta em aleitamento materno. Retornou ao hospital com dois meses, ficou internado em UTI por 28 dias com desconforto respiratório, sendo diagnosticado com pneumonia e bronquiolite. Recebeu ventilação não invasiva, vários antibióticos e oseltamivir. Durante essa internação, apresentou elevação das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia as custas de bilirrubina direta. Foi hemotransfundido. Recebeu alta em uso de fórmula infantil. No dia seguinte, retornou ao hospital apresentando insuficiência respiratória, permaneceu na ventilação mecânica por seis dias, ventilação não invasiva por três dias e CPAP por dois dias. As radiografias de tórax foram descritas sem alteração. O paciente tem apresentado ganhos no desenvolvimento porém evolui com hepatopatia crônica progressiva e hipertensão portal. Aos 2 anos, ele anda sem apoio e fala algumas palavras. Tem estimulação de fisioterapia e fonoaudiologia. Medicamentos em uso: Ursacol e polivitamínicos. Realizada ampla propedêutica, foi levantada a hipótese de Niemann-Pick tipo A/B porém a dosagem de esfingolielinases foi normal. Foi afastado Niemann-Pick tipo C (dosagem de Liso-SM-509 e sequenciamento dos genes NPC1 e 2), gangliosidose IgM1, deficiência de LAL. A presença de células balonadas e espumosas na biópsia hepática, a visceromegalia e a colestase podem estar presentes nos defeitos da síntese de ácidos biliares.

## TL-28 - RESULTADO DE EXOMA CBGM 2017

GABRIELA GAYER SCHEIBLER; JOANNA GOES CASTRO MEIRA; ANGELINA XAVIER ACOSTA; FERNANDO KOK / HUPES/BA; MENDELICIS

DIAGNÓSTICO ATRAVÉS DO WES: PACIENTE COM ATRASO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR, DEFICIÊNCIA INTELECTUAL, COMPORTAMENTO AUTISTA, DISMORFIAS E CONSANGUINIDADE PARENTAL





Paciente do sexo masculino, de 10 anos de idade, encaminhado para investigação genética por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual e distorfiass. Nascido de parto normal a termo, GIG, apresentou sucção débil ao nascimento e infecção neonatal, permanecendo na maternidade por 9 dias antes da alta hospitalar. Evoluiu com hipotonia e atraso dos marcos motores, com controle cervical apenas aos 6 meses de vida. Sentou sem apoio aos 10 meses, caminhou sem apoio aos 3 anos e não desenvolveu fala. Evoluiu com inúmeros episódios de tosse produtiva e febre, com diagnóstico de rinossinusite de repetição. Aos 10 anos, não controla esfíncteres, não fala e necessita de ajuda para o autocuidado. Os pais são primos em terceiro grau e não há casos semelhantes na família. Ao exame físico, apresenta peso e altura no limite inferior da normalidade, e distorfiass Kabuki-like com craniossinostose sagital, polidactilia e transtorno do espectro autista. Frente à hipótese diagnóstica de mutação de ponto em HNRNPK originando Síndrome de Au-Kline, o laboratório Mendelics elegeu o paciente para a realização de Sequenciamento do Exoma, sem custo ao paciente, como premiação no CBGM de 2017. Apresento os resultados do exame, que mostrou variante intrônica em HNRNPK, de novo, em uma região muito conservada, que potencialmente altera o sítio de splicing e possivelmente resulta em uma proteína danificada. A frequência do alelo no gnomAD é zero. No entanto, apesar da publicação escassa de casos clínicos de Síndrome de Au-Kline, não há relato de casos com mutações intrônicas neste gene, sendo a variante do paciente reportada como provavelmente patogênica.

## Apresentados no IV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM GENÉTICA E GENÔMICA

### TL-29 IMPACTO DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO E DO TESTE GENÉTICO EM FAMÍLIAS DE ALTO RISCO PARA SÍNDROME DO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO

NATALIA CAMPACCI; HENRIQUE CAMPOS GALVÃO; PAULA CARVALHO; LUCAS FRANÇA GARCIA; REBECA SILVEIRA GRASEL; PATRICIA ASHTON-PROLLA; EDENIR INÊZ PALMERO / CENTRO DE ONCOLOGIA MOLECULAR-HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS; DEPARTAMENTO DE ONCOGÊNICA-HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS; UNICESUMAR; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto do aconselhamento genético (AG) e testes genéticos (TG) em famílias em risco de câncer de mama e ovário hereditário do Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos. O estudo tem quatro momentos: M1- Antes do AG; M2- Após a sessão AG e coleta de sangue para TG; M3- após o resultado do TG e M4- Realizado 12 meses após o resultado do TG. Foram aplicados questionários em M1 e M4 sobre preocupação com câncer, a percepção de risco, estratégias de problemas de enfrentamento, ansiedade e depressão, bem como a construção do heredograma, genograma e ecomapa. Além disso, em M2 e M3, questionários sobre preocupação com câncer, percepção de risco, ansiedade e depressão foram aplicados. A análise qualitativa foi realizada através da Análise Temática do Conteúdo. Até agora, 83 mulheres foram incluídas sendo que 14 apresentam mutações patogênicas, 47 sem mutação e 3 apresentam uma variante de significância desconhecida. A média de idade dos participantes foi de 41 anos (DP = 9,77). Setenta e sete (92,8) tiveram diagnóstico de câncer de mama, 4 (4,8) de câncer de mama bilateral e 2 (2,4) de câncer de ovário. A percepção de risco para o desenvolvimento do câncer é menor que o risco geral da população, mas há uma maior preocupação em desenvolver câncer em todos os momentos. Ansiedade e depressão em todos os momentos não apresentaram diferença significativa. A estratégia de lidar com problemas é através da religiosidade. A análise de genogramas e ecomapas mostrou: A-Relacionamento negativo com parentes; B-Religiosidade como rede de apoio social; C-Preocupação com as gerações futuras. Em conclusão, os dados preliminares obtidos demonstram a importância de entender todo o impacto do processo de AG e TG pois favorece o planejamento de estratégias de prevenção de forma específica e humanizada.



## **TL-30 PANORAMA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO BRASIL: PRÁTICA ATUAL E DIRECIONAMENTOS FUTUROS**

*BRUNA TAVARES BACALÁ; JENIFFER THALITA TARGINO DOS SANTOS; ALAN VINICIUS ASSUNÇÃO-LUIZ; PAULO VICTOR BORGES; ANA PAULA TORRES; MILENA FLÓRIA-SANTOS; MARIA LORENA THEODORO; MARINA TOMAZELA/ EERP/USP*

O aconselhamento genético é um processo por meio do qual busca-se auxiliar indivíduos a compreender e adaptar-se às implicações médicas, psicológicas e familiares, das implicações genéticas relacionadas a certas patologias. É um processo complexo que necessita ser conduzido por uma equipe multiprofissional especializada e inclui intervenções, tais como: avaliação de risco, educação em saúde, realização de testes específicos, interpretação dos resultados, diagnóstico e estabelecimento de condutas individualizadas. Desde que os primeiros serviços de genética clínica começaram a oferecer o AG para clientes em risco ou portadores de doenças com predisposição genética, muitos trabalhos internacionais têm sido realizados para avaliar esses serviços e o aconselhamento por eles oferecidos. Pesquisadores também têm se proposto a avaliar os benefícios às famílias em processo de AG utilizando-se de diferentes medidas de desfecho. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo identificar e analisar as evidências científicas acerca do processo de aconselhamento genético no Brasil. Trata-se de uma scoping review, cujo desenho metodológico baseou-se nas etapas propostas no método adaptado de Levac, Colquhoun e O'Brien: elaboração da questão da pesquisa; identificação dos estudos relevantes; seleção dos manuscritos; descrição, agrupamento, apresentação dos resultados; e consulta. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Web of Science, CINAHL, Scopus e LILACS, sendo encontrados 319 artigos, dentre os quais 64 foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão, para a construção das seguintes categorias: o cenário do AG no Brasil, profissionais envolvidos na sua realização, abordagens e desfechos observados. Os artigos excluídos focavam-se, sobretudo, nas doenças genéticas e apenas recomendavam o AG, sem abordar o processo propriamente dito. Os resultados evidenciam que o AG tem sido realizado principalmente por médicos, voltado para síndromes genéticas, triagem neonatal e reprodução humana. Implicações para a prática do AG, propostas para a atuação da equipe multiprofissional e direcionamentos para pesquisas futuras são discutidos.



XXX Congresso Brasileiro  
de Genética Médica  
Sociedade Brasileira de Genética Médica  
VII Congresso  
Brasileiro da SBTEIM  
Sociedade Brasileira de Triagem  
Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo  
IV Congresso Brasileiro de  
Enfermagem em Genética  
e Genômica.  
De 15 a 18 de maio de 2018  
Centro de Convenções Sul América  
Rio de Janeiro-RJ

# ANAIS DO CONGRESSO

## XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MÉDICA, VII CONGRESSO BRASILEIRO DA SBTEIM e IV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM GENÉTICA E GENÔMICA

# PÔSTERES

## Apresentados no XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MÉDICA

### P-001 - ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DOIS POLIMORFISMOS DO GENE DE DAT1 E O TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO

JULIANA CORDOVIL COTRIN; LEONARDO FRANKLIN DA COSTA FONTENELLE; FABIANA BARZOTTO KOHLRAUSCH / UNIVERSIDADE  
FEDERAL FLUMINENSE (UFF); UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ) E INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO (IDOR)

**OBJETIVO:** Verificar se existe associação entre os polimorfismos de VNTR de 40 pares de bases e do SNP -839CT em DAT1 e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) ou suas características clínicas, já que este mostra-se como um gene candidato promissor para estudo neste transtorno. **MÉTODO:** Foram coletadas amostras de 206 pacientes com TOC e 206 controles saudáveis do estado do Rio de Janeiro. Após extração do DNA, as amostras foram amplificadas e genotipadas através da Reação em Cadeia Polimerase (PCR) seguida de eletroforese em gel de agarose a 2,5 e para o SNP foi realizada a técnica de PCR em tempo real (qPCR) pelo sistema de TaqMan, para identificação dos genótipos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A distribuição dos genótipos em casos e controles encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Para o polimorfismo de VNTR, observou-se uma associação em indivíduos do sexo masculino, na qual o alelo 10 foi associado a uma proteção para o TOC ( $P=0,034$ ;  $OR=0,42$ ;  $95IC\ 0,19-0,94$ ). Adicionalmente observamos uma associação do alelo 10 a um risco para o desenvolvimento da dimensão de verificação em mulheres ( $P=0,04$ ;  $OR=3,14$ ;  $95IC\ 1,08-9,11$ ), e nesse mesmo grupo, esse alelo também foi associado a um desenvolvimento tardio da doença ( $P=0,001$ ;  $OR=0,14$ ;  $95IC\ 0,07-0,31$ ). Para o SNP -839CT, o alelo T foi associado a um risco para o desenvolvimento da dimensão de sintomas de verificação ( $P=0,01$ ;  $OR=3,92$ ;  $95IC\ 2,04-7,52$ ) e de obsessão ( $P=0,02$ ;  $OR=2,66$ ;  $95IC\ 1,15-6,13$ ). Já a dimensão de ordenamento mostrou o alelo C associado a uma proteção para o seu desenvolvimento ( $P=0,004$ ;  $OR=0,18$ ;  $95IC\ 0,05-0,66$ ). **CONCLUSÕES:** Nossos resultados apontam uma importante influência dos polimorfismos analisados no gene DAT1 para o desenvolvimento do TOC e seus sintomas. Contudo, estes dados devem ser analisados em conjunto com outras variáveis genéticas e ambientais, interpretados com cautela e replicados em amostras independentes.



## P-002 - LEUCODISTROFIA HIPOMIELINIZANTE ASSOCIADA AO GENE TUBB4A

LAILA MARIA SILVEIRA GALLO DE SOUZA; GUSTAVO HENRIQUE TORRACA LARANJEIRA; JULIA VALERIANO DE ALMEIDA; JUAN CLINTON LLERENA JR / INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA

**Introdução:** As leucodistrofias compõem um grupo de doenças genéticas da mielina, causadas por mutações em mais de 20 genes. As leucodistrofias hipomielinizantes caracterizam-se pela mielinação incompleta da substância branca cerebral, podendo afetar o sistema nervoso periférico. Sinais clínicos e padrões radiológicos podem auxiliar na investigação genética e na classificação da leucodistrofia. O sequenciamento completo do exoma por next generation sequencing (NGS) tornou-se ferramenta fundamental na diferenciação destas doenças. **Descrição do caso:** Menino de 8 anos, segundo filho de casal jovem não consanguíneo sem história familiar relevante, encaminhado por deficiência intelectual grave e nistagmo. Exame físico: Paciente não verbal, apresentando microcefalia, verticilo frontal, redundância de couro cabeludo, estrabismo divergente com nistagmo rotatório, hipotonia axial, hipertonia e espasticidade apendiculares e escoliose. Iniciou crises convulsivas com 1 ano e apresentava grave atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, principalmente motor e de fala. Ressonância magnética de crânio: alteração difusa de substância branca, compatível com leucoencefalopatia. Triagem para erros inatos do metabolismo, cromatografia de aminoácidos, dosagem de hexosaminidase A e B e lactato normais. O sequenciamento completo do exoma evidenciou mutação patogênica em heterozigose no gene TUBB4A(chr19 6.496.043 CA; c.467GT; p.Arg156Leu), ausente nos pais e rara na população. Essa alteração foi associada a leucodistrofia hipomielinizante tipo 6 (hipomielinização com atrofia de gânglios da base e cerebelo - H-ABC). **Discussão:** As leucodistrofias relacionadas ao TUBB4A constituem um espectro abrangendo quadro atenuado com hipomielinização isolada até a forma grave H-ABC. São doenças neurológicas genéticas, sintomáticas já nos primeiros anos de vida, de caráter progressivo, com atraso e regressão do desenvolvimento, síndrome piramidal, extra-piramidal e cerebelar, epilepsia, distúrbio de deglutição e outros. **Conclusão:** A leucodistrofia associada ao TUBB4A possui herança autossômica dominante, geralmente por mutações de novo, havendo apenas 71 casos relatados. O NGS torna-se essencial para a elucidação de síndromes genéticas com alto grau de heterogeneidade, permitindo aconselhamento genético.

## P-003 - AVALIAÇÃO IN VITRO DAS ATIVIDADES GENOTÓXICA E CITOTÓXICA DO ÓLEO DA ANDIROBA – CARAPA GUIANENSIS AUBL (MELICEAE) EM LINFÓCITOS HUMANOS.

PATRICIA DANIELLE LIMA DE LIMA; MATHEUS GONDIM CHRISTINO; GEORGE CLAY DOS SANTOS CARACAS; JÉSSICA TEIXEIRA GOMES; LORENA ARAÚJO DA CUNHA; FABRÍCIO MESQUITA TUJI; ROMMEL RODRÍGUEZ BURBANO / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ; HOSPITAL OPHIR LOYOLA

**OBJETIVO.** Considerando a ampla utilização da andiroba (*Carapa guianensis* Aubl). planta nativa da América do Sul, como fitoterápico com possíveis efeitos antiinflamatório, analgésico e cicatricial e devido a escassez de informações mais detalhadas sobre sua toxicidade e comprovação científica de suas atividades farmacológicas, o presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial genotóxico e citotóxico do óleo de andiroba em culturas de linfócitos humanos. **MÉTODO.** Foram realizadas culturas temporárias de linfócitos humanos (72 horas de cultura, segundo Moorhead et al., 1960), coletados de 6 indivíduos hígidos (3 homens e 3 mulheres). O tratamento foi realizado após 24 horas do início das culturas, sendo utilizadas 4 (quatro) diferentes concentrações do óleo de andiroba (60, 50, 40 e 20), determinadas por avaliação da viabilidade celular através do teste do MTT). Para análise de aberrações cromossômicas e índice mitótico foi realizado o bloqueio do ciclo em metáfase 2 horas antes da coleta da cultura e para análise da indução de micronúcleos foi realizado o bloqueio de citocinese 48 horas após início da cultura. O teste alcalino do cometa (segundo Singh et al., 1988) foi realizado com a exposição de linfócitos isolados dos mesmos indivíduos hígidos por 4 horas às mesmas concentrações do óleo de andiroba. **RESULTADOS.** A análise de aberrações cromossômicas, de micronúcleos e do teste do cometa demonstraram que o óleo de andiroba não induziu alterações significativas que indiquem potencial genotóxico e/ou citotóxico em nenhuma das concentrações avaliadas (60, 50, 40 e 20). **CONCLUSÃO.** Desta forma, de





acordo com os dados encontrados, e considerando a importância deste composto devido à sua ampla utilização como agente fitoterápico, podemos inferir que, nas concentrações avaliadas, o óleo de andiroba não apresentou potencial genotóxico e citotóxico in vitro.

## **P-004 - AVALIAÇÃO CLÍNICO-FENOTÍPICA DE 23 PACIENTES COM SÍNDROME DE CORNÉLIA DE LANGE**

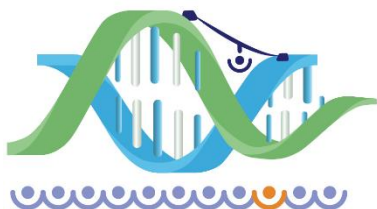
*GUSTAVO HENRIQUE TORRACA LARANGEIRA; LAILA MARIA SILVEIRA GALLO DE SOUZA; YURI COSTA DE ARAUJO MORAES; PATRICIA SANTANA CORREIA; JULIA VALERIANO DE ALMEIDA; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ; JUAN CLINTON LLERENA JR / INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA*

Objetivo: Estudo clínico e genético de uma série de casos com a síndrome de Cornélia de Lange (CL). Método: Um grupo de pacientes diagnosticados com CL foi avaliado por geneticistas e neuropediatras a partir de uma ficha clínica contendo: história gestacional, antropometria e os principais achados fenotípicos e manifestações clínicas descritas na CL. Nos casos com estudo molecular disponível, correlacionou-se o resultado ao quadro clínico. Resultados: 23 pacientes com idades de 03 a 43 anos foram assistidos, 14 femininos e 9 masculinos, sem recorrência familiar. Todos os pacientes apresentaram peso ao nascimento abaixo do percentil 3 e 60,8 manifestaram complicações neonatais. Os desvios fenotípicos mais encontrados foram: sínofre em 100 dos casos; narinas antevertidas em 86,96; micrognatia com comissura labial desviada para baixo em 78,26; hirsutismo em 78,26; pescoço curto em 73,91; diastema em 73,91; braquiclinodactilia em 69,57; filtro longo em 65,22; cílios encaracolados e ponte nasal plana em 52,17; enquanto as comorbidades mais frequentes foram: atraso do desenvolvimento (AD)/deficiência intelectual (DI) em 86,96, sendo 26,09 leve, 21,74 moderado e 43,48 grave, refluxo gastroesofágico em 69,57 dos casos, sinusite de repetição em 39,13, crises convulsivas em 30,43, malformações do canal lacrimal em 21,7, cardiopatia congênita em 17,39 e apenas 03 casos com defeitos de redução de membros superiores. Observou-se que 65,2 dos pacientes já haviam realizado alguma cirurgia e 60,8 faziam uso de medicação contínua. A confirmação molecular foi realizada em 3 casos: uma menina de 5 anos com mutação no gene NIPBL apresentando DI moderada e refluxo gastroesofágico; um menino de 8 anos com mutação em SMC3 com DI leve, clinodactilia de quinto quirodáctilos e uma menina de 8 anos com mutação em SMC1A apresentando braquiclinodactilia e DI moderada. Conclusão: Os resultados obtidos no estudo são compatíveis com os dados sobre CL extraídos da literatura, incluindo a relação genótipo-fenótipo.

## **P-005 - SÍNDROME DE CANTÚ ASSOCIADA A MUTAÇÃO EM ABCC9 EM PACIENTE DE 20 ANOS**

*LAILA MARIA SILVEIRA GALLO DE SOUZA; JUAN CLINTON LLERENA JR; MARIA EDUARDA GOMES; MARIA CELIA ZUMA; SAYONARA GONZALEZ / INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA*

Introdução: A Síndrome de Cantú, ou osteocondrodisplasia hipertricrotica (OMIM 239850), é uma condição rara, com cerca de 50 casos descritos. Caracteriza-se por hipertricrose congênita, cardiomegalia e osteocondrodisplasia, entre outros achados menores. Descrevemos um caso com diagnóstico clínico-fenotípico da síndrome confirmado por estudo molecular. Descrição do caso: Paciente do sexo feminino, 20 anos, filha de casal não consanguíneo, avaliada devido a fácies grosseira, hipertricrose generalizada e hipertrofia congênita de ventrículo esquerdo associada a válvula pulmonar displásica e dilatação do tronco arterio-pulmonar. Fez correção de persistência de canal arterial (PCA) em período neonatal. Evoluiu com pneumonias de repetição no primeiro ano de vida. Foram investigadas e afastadas as hipóteses de doenças de depósito ou anomalias cromossômicas. Aos 19 anos, apresentou derrame pericárdico moderado, assintomático, sem sinais de restrição diastólica. Evoluiu com edema periférico intermitente de membros inferiores. A densitometria óssea evidenciou osteoporose lombar e ao RX apresenta escoliose e espessamento de calota craniana. Apresenta ainda déficit intelectual leve. A partir deste quadro clínico, foi aventada a hipótese de Síndrome de Cantú e realizado o sequenciamento dos exons 25 e 27 do gene ABCC9, que apresenta alta concentração de mutações. Resultado: Foi encontrada a alteração patogênica c.3461GA (p.Arg1154Gln) no exon 27, confirmando a suspeita clínica. Discussão: A paciente apresenta desvios fenotípicos compatíveis com a Síndrome de Cantú e diagnóstico molecular confirmado.



A herança para esta condição é autossômica dominante com dois genes associados: ABCC9 e KCNJ8, localizados na mesma região do cromossomo 12. A mãe da paciente também foi investigada e não apresenta a mutação; o pai é falecido e não pode ser testado. Conclusão: Paciente com quadro clínico e fenotípico compatível com Síndrome de Cantú, apresentando seus maiores comemorativos: hipertricose, cardiomegalia e alterações ósseas. No caso descrito, foi confirmada a alteração c.3461GA, patogênica e de novo, permitindo confirmação diagnóstica e aconselhamento genético.

## **P-006 - O PAPEL DE POLIMORFISMOS DO COMPLEXO SNARE NA SUSCEPTIBILIDADE AO TRANSTORNO POR USO DE ÁLCOOL**

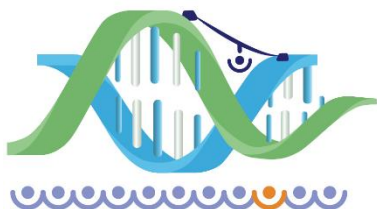
*JUNIOR PACER; CIBELE EDOM BANDEIRA; RENATA BASSO CUPERTINO; EUGENIO HORACIO GREVET; FELIX HENRIQUE PAIM KESSLER; LISIA VON DIEMEN; JAQUELINE BOHRER SCHUCH; CLAITON HENRIQUE DOTTO BAU / DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; CENTRO DE PESQUISA EM ÁLCOOL E DROGAS, UNIDADE ÁLVARO ALVIM DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE; LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA DO ENVELHECIMENTO, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA*

Considerando o papel chave do complexo SNARE (Soluble NSF-Attachment Protein Receptors) na liberação de neurotransmissores e sua relação com diversos transtornos psiquiátricos, o objetivo do presente trabalho é avaliar a influência de genes desse complexo no Transtorno por Uso de Álcool (TUA). Foram analisados seis polimorfismos nos genes do complexo SNARE (SNAP25 - rs6108461 e rs8636; STX1A - rs2228607; VAMP2 - 26 pb Ins/Del; e uma proteína reguladora - SYT1 - rs1880867 e rs2251214). Homens com TUA são provenientes do Hospital Espírita de Porto Alegre (n=115) e da Unidade Álvaro Alvim do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UAA-HCPA; n=97). A amostra controle foi constituída de 308 homens doadores de sangue do HCPA. A extração do DNA foi feita através de sangue periférico total, pela técnica de salting-out. O polimorfismo do gene VAMP2 foi genotipado por PCR seguido por eletroforese em gel de agarose 3,5. Os demais polimorfismos foram genotipados através da discriminação alélica Taqman. A análise caso-controle foi realizada por regressão logística binária utilizando idade como covariável. Foi observada uma associação entre o genótipo Ins/Ins do gene VAMP2 e o TUA ( $p = 0,0203$ ; OR = 1,923 (1,107 - 3,340)). Outras associações não foram detectadas. O polimorfismo VAMP2 26pb Ins/Del já foi associado ao Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, na mesma direção do presente resultado. O genótipo Ins/Ins conferiu maior susceptibilidade ao desenvolvimento de ambos transtornos, sugerindo que podem haver fatores genéticos de risco em comum entre estes transtornos externalizantes.

## **P-007 - ANÁLISE DE 3 POLIMORFISMOS DO GENE FLI1 EM INDIVÍDUOS CONTROLES E AFETADOS POR SARCOMA DE EWING PROVENIENTES DO RIO GRANDE DO SUL**

*FERNANDA SAWITZKI; DEISE FRIEDRICH; DEBORAH SILVA; CAROLINE FARIAS; RAFAEL ROESLER; ALGEMIR BRUNETTO; CLARICE ALHO / PUCRS; HCPA-UFRGS; INSTITUTO DO CÂNCER INFANTIL RS*

Objetivo: O Sarcoma de Ewing (SE) acomete o tecido ósseo e os tecidos moles de crianças e adultos jovens. Em 90 dos casos, a causa é uma translocação que leva a fusão dos genes EWS e FLI1. Esse estudo se propôs avaliar o papel de 3 polimorfismos no gene FLI1, numa população controle e numa população de afetados pelo SE. Método: Foram incluídos na análise 205 indivíduos (controles) derivados da população do Rio Grande do Sul. O grupo de pacientes consistiu em 24 pessoas afetadas por SE. A genotipagem foi realizada por discriminação alélica em PCR em tempo real. Para as análises estatísticas utilizou-se o teste de Qui-quadrado, com nível de significância de 0,05. Resultados: A frequência dos alelos analisados no grupo controle foram similares as frequências europeias e significativamente diferente das frequências de africanos. A frequência alélica nos pacientes foi similar à do grupo controle ( $P < 0,05$  para os 3 SNPs). Para analisar as frequências genotípicas agrupamos o genótipo heterozigoto com um homozigoto, visto que a amostra de pacientes era reduzida. Nenhuma comparação de genótipos mostrou-se significativa, com exceção do genótipo AA do rs497714 que mostrou-se significativamente mais frequente do que o esperado na amostra de pacientes ( $P = 0,006$ ). Conclusão: O resultado das frequências alélicas estão dentro do esperado pelo fato de que a população do



Rio Grande do Sul possui um background genético derivado da colonização europeia ocorrida no estado. A análise por genótipos resultou em uma frequência maior do que a esperada do homocigoto A do rs497714. Este resultado é inicial de um trabalho que investigará a suscetibilidade ao SE e, portanto, mais análises serão realizadas no futuro.

## **P-008 - ANÁLISE DA EXPRESSÃO DO GENE AKT1 NO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL**

*ARIEL REGINA SILVA DA SILVA; MICHELLE CARVALHO DE ABREU; ADHARA BRANDÃO LIMA; ABIGAIL NAYARA DOS SANTOS SILVA; ANTONIO ANDRÉ CONDE MODESTO; JAQUELINE DINIZ PINHO; HELDER ANTONIO REBELO PONTES; ANDRÉ SALIM KHAYAT / NÚCLEO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ); HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)*

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) caracteriza-se como uma neoplasia agressiva proveniente do tecido epitelial de revestimento, representando mais de 90 de todas as malignidades orais. Apesar dos avanços nos tratamentos nas últimas décadas, a taxa de sobrevivência de 5 anos ainda é menor que 50. Esta baixa taxa de sobrevivência é atribuída à falta de compreensão da etiopatogênese de CCEO. Ambos os fatores de risco ambientais, incluindo o consumo de cigarro e álcool, bem como fatores de risco genéticos, têm sido fortemente implicados na carcinogênese oral. Uma variedade de genes e proteínas associados à tumorigenese do CCEO vêm sendo estudados na busca de indicadores prognósticos mais confiáveis. Dentre estes, podemos destacar o AKT (AKT serine/threonine kinase 1), importante efetor downstream da via de transdução de sinal PTEN/PI3K/AKT. A expressão aberrante do gene AKT1, bem como de sua proteína, estão envolvidos em vários tipos de cânceres humanos, incluindo CCEO, promovendo desregulação do metabolismo, proliferação exacerbada e evasão a apoptose. O objetivo deste trabalho foi avaliar através da reação de amplificação em tempo real (qRT-PCR) se há alteração na expressão de mRNA do gene AKT1 em amostras de CCEO em comparação com tecidos orais saudáveis e correlacionar estes dados com as características clínico-patológicas dos tumores estudados. Os resultados mostraram-se significativos ao compararmos a expressão de AKT entre pacientes com e sem hábitos etilistas ( $p=0,012$ ), bem como ao relacionarmos a ingestão de álcool com a presença de metástase linfonodal ( $p=0,016$ ). Concluímos que houve correlação estatisticamente significativa entre a expressão de AKT e o etilismo, nos indicando que o consumo de bebidas alcoólicas pode favorecer tanto o desenvolvimento quanto a progressão do CCEO, característica esta, observada pela aumentada frequência de metástases linfonodais nos casos estudados com esta prejudicial característica.

## **P-009 - RASTREAMENTO DE CONSANGUINIDADE E DE PATOLOGIAS GENÉTICAS EM UMA POPULAÇÃO RURAL DO RIO GRANDE DO SUL.**

*SIMONE DE MENEZES KARAM; RODRIGO DALKE MEUCCI; JURACI ALMEIDA CÉSAR; VANUSA POZADA DA HORA; KAREN SANCHEZ LUQUEZ; LUCIANA TOVO RODRIGUES; ANA CAROLINA REIN / FAMED; PPGSP; FURG; PPGE; UFPEL*

Objetivos: Estimar a frequência de casamentos consanguíneos e patologias genéticas na população rural de Rio Grande (RS); Estabelecer possíveis relações entre endocruzamento e prevalência de patologias genéticas; Identificar portadores e afetados por patologias autossômicas recessivas; Detectar a presença de patologias autossômicas dominantes supostamente derivadas da população de imigrantes; Realizar diagnóstico molecular e aconselhamento genético. Métodos: Este projeto fez parte de um estudo maior: "Saúde da população rural de Rio Grande, RS: um estudo sobre crianças e suas mães, mulheres em idade fértil e idosos" executado pelo PPG Saúde Pública/ FAMED-FURG. Rio Grande possui 2.709 km<sup>2</sup> localiza-se no litoral Sul do Rio Grande do Sul com 208 mil habitantes, sendo 4 residentes em área rural. O delineamento foi transversal, apropriado para estudar diversas exposições e desfechos simultaneamente a partir de abordagem única. A coleta de dados foi realizada por entrevistadores previamente treinados, utilizando questionário padronizado, contendo variáveis socioeconômicas, demográficas, clínicas, antropométricas e específicas como: ancestralidade, consanguinidade, presença de deficiência intelectual ou funcional no indivíduo e/ou seus familiares e de doenças familiares caracterizadas por sinais e sintomas específicos. Possíveis portadores e afetados serão encaminhados ao ambulatório de genética médica para avaliação, coleta de exames e aconselhamento genético.



Resultados: Foram identificados 2269 domicílios e visitados 83,1. Seis por cento dos casamentos são consanguíneos. Os entrevistados negaram ser afetados ou terem parentes afetados por SCA3 ou Paramiloidose familiar, mas 3 a 12 dos entrevistados, ou seus familiares, referiram desequilíbrio, parestesias e perda de sensibilidade. Doze por cento referiram ter familiares com deficiência intelectual. Conclusão: Não foram identificadas doenças dominantes. A suspeita de deficiência intelectual é significativa. A avaliação clínica/laboratorial poderá contribuir para esclarecer estes dados e propiciar aconselhamento e seguimento desta população distante e isolada.

## **P-010 - GENÉTICA CLÍNICA, CONTRIBUIÇÕES E NECESSIDADES: UMA EXPERIÊNCIA AMBULATORIAL DE DOZE ANOS.**

*SIMONE DE MENEZES KARAM; ANDREA SCHILD UNGARETTI; VOCTOR FRANCIS PEREIRA MADRUGA; EDUARDA CECÍLIA PINGUELLO; NICOLLE GOOSEN SINGER; ALICE LILLY CARRANZA; MARILUCE RIEGEL / FAMED; PPGSP; FURG; SGM; HCPA; UFRGS*

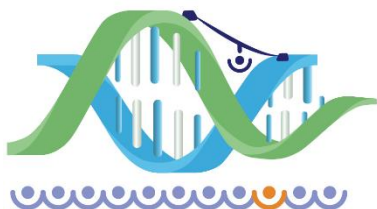
Objetivos: Avaliar o atendimento ambulatorial em genética em Rio Grande (RS) transcorridos doze anos de atendimento; Estimar a frequência de referências ambulatoriais e sua relação com o diagnóstico final; Estimar o aumento da frequência de referências, comparando com dados anteriores; Estimar a frequência de distúrbios cromossômicos, mendelianos e multifatoriais e número de pacientes que permanece em atendimento desde de o início do ambulatório. Métodos: Estudo transversal retrospectivo com base na revisão de prontuários. Os dados foram tabulados no programa Excel, contemplando as seguintes variáveis: idade, sexo e procedência do paciente; motivo de referência/consulta; profissional responsável pela referência; diagnóstico final e exames necessários para a investigação. Apenas os envolvidos no estudo tiveram acesso aos prontuários, preservando a identidade dos pacientes. Resultados: Cerca de 70 dos atendidos são da própria cidade, mais da metade são do sexo feminino e tem idade inferior a 12 anos. O especialista que mais encaminhou pacientes foi o pediatra seguido do neurologista, porém mais de 10 procuraram espontaneamente consulta genética. O exame mais solicitado foi cariótipo GTG e as patologias mais frequentes, multifatoriais, mendelianas e cromossômicas, nesta ordem. Conclusão: Após esta avaliação tivemos um diagnóstico geral do atendimento: patologias, número de famílias afetadas, pacientes novos/ano; faixa-etária e procedência dos atendidos, exames necessários e, conseqüentemente, necessidades para um melhor atendimento. Conhecer estes números pode propiciar um melhor planejamento das atividades e busca de mais recursos. O grande número de pacientes locais mostra a necessidade do ambulatório visto que esta população antigamente deslocava-se para a Capital. Além disso, serve como cenário de ensino, proporcionando aos graduandos e residentes contato com a especialidade e conhecimentos essenciais.

## **P-011 - CLINICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF FAMILIAL MULTIPLE LIPOMATOSIS**

*DIANA MARCELA MEJÍA GRANADOS; MARCELLA BERGAMINI DE BAPTISTA; LUCIANA CARDOSO BONADIA; CARMEN SILVIA BERTUZZO; CARLOS EDUARDO STEINER / UNICAMP*

Familial Multiple Lipomatosis (FML) is an autosomal dominant disorder of the hypodermis characterized by the slow-growing of encapsulated non-painful fatty nodules spread across the limbs and trunk. This disorder overlaps with other dermatological syndromes, due to its aesthetic features. Currently, a specific aetiology has not been identified, therefore, its molecular and biological basis needs to be better understood. Previous studies suggested that around 70 of sporadic lipomas result from cytogenetic rearrangements involving the 12q13-15 band. This leads to deregulated expression of the HMGA2 (High Mobility Group AT-hook 2) gene which encodes non-histones chromatin proteins responsible for DNA conformational changes, aberrant cell proliferation and development of benign mesenchymal tumors. This study aimed to perform a clinical and molecular characterization from constitutional DNA of seven individuals belonging to five unrelated families diagnosed with FML. HMGA2 gene analysis was made using Sanger sequencing. Other candidate genes, such as AKT1, APC, PIK3CA, MEN-1 and PTEN which are associated with syndromic lipomatosis, were investigated by Next- Generation high throughput sequencing techniques. Clinical results of our casuistry showed an increased frequency of FML among women reaching the age of thirty and who presented a body mass index greater than 25. We observed that some FML cases were associated with both, benign and malignant





gastrointestinal comorbidity. Regarding the histopathological findings in FML, there was a predominance by angiolipomatous lesions. Multi-gene panel was normal in all cases. Two identical variants were found in exon 5 of the HMGA2 gene in two members of different families. In silico analysis of those alterations revealed contradictory results. There were no additional changes in exons 2 to 4 of the HMGA2 gene. In summary, FML is a heterogeneous medical condition with a wide variable expressivity. More research needs to be addressed covering a larger number of genes to establish an accurate genetic basis.

## **P-012 - RELATO DE CASO: O SEQUENCIAMENTO DE EXOMA NO DIAGNÓSTICO DE MIOPATIA DO CERNE CENTRAL E RISCO DE HIPERTERMIA MALIGNA**

*JOÃO MARCOS SOARES MIRANDA CORDEIRO; KÁSSIA KRAMER; HELOÍSA MALAKOVSKI; NYASMIN MENDES ANELI; MÔNICA DAYANE LAMMERS; RICARDO DE MORAES RIBEIRO; SARAH FRANCO VIEIRA DE OLIVEIRA MACIEL / UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL; NÚCLEO DE AVALIAÇÃO E REABILITAÇÃO EM NEUROLOGIA INFANTIL*

Introdução: a Miopatia do Cerne Central (MCC) é uma doença neuromuscular de herança autossômica dominante ou recessiva, com mutações no gene RYR1. Caracterizada clinicamente pela hipotonia muscular progressiva e diagnosticada por biópsia muscular e/ou Sequenciamento de Exoma (SE). Descrição do caso: J.V.A., 7 anos, sexo masculino, sem histórico pré-natal e perinatal de complicações. Mãe percebe fraqueza muscular aos três meses de idade, e aos seis meses demonstrou hipotonia generalizada, não alcançando o marco de desenvolvimento motor. Avaliação atual revela fraqueza leve do músculo facial e proximal, escoliose, hipotonia, sialorréia, baixo controle motor orofacial, hiporreflexia, reflexo miotático hiporresponsivo, estrabismo, ametropia e convulsões epilépticas focais. Não apresenta anormalidades cardíacas ou respiratórias e não tem antecedentes familiares de fenótipo semelhante. Exames laboratoriais e teste de BERA normais. Discussão: tais achados apontam para doença neuromuscular. A biópsia muscular não estava disponível inicialmente, e foi sugerida avaliação genética para confirmação diagnóstica. O SE apontou três variantes com características patogênicas heterozigotas no gene RYR1, compatíveis com MCC: duas herdadas em bloco de origem materna [c.7373GA (p.Arg2458His) no éxon 46, já descrita em famílias com hipertermia maligna (HM); e c.7093GA (p.Gly2365Arg) no éxon 44, com significância clínica incerta], e uma de origem paterna (c.13746+4CG), já relacionada a outras miopatias e HM, de significado clínico incerto. Essas variantes, associadas ao quadro clínico, confirmam o diagnóstico de MCC recessiva, e risco de HM em J.V.A e seus familiares de origem materna. Após o diagnóstico, o paciente iniciou acompanhamento fonoaudiólogo, fisioterapia e terapia Peditasuit. Para os episódios de epilepsia, não relacionados à MCC, o paciente utiliza primidona 250 mg BID e clobazam 10 mg uma vez por dia. Seu prognóstico é incerto. Conclusão: relevância e contribuição do SE para o diagnóstico de MCC e risco de HM, possibilitando o acompanhamento e tratamento adequados.

## **P-013 - ESTUDO DOS GENES IL1A, IL1B E TNF COMO POSSÍVEIS BIOMARCADORES PARA O DESENVOLVIMENTO DE SILICOSE SIMPLES E COMPLICADA EM TRABALHADORES EXPOSTOS À SÍLICA.**

*KAIO CEZAR RODRIGUES SALUM; MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO; VALÉRIA BARBOSA MOREIRA; ANGELA SANTOS FERREIRA NANI; FABIANA BARZOTTO KOHLRAUSCH/ UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE-UFF*

1. OBJETIVOS: Avaliar a influência de polimorfismos em três genes relacionados à resposta imune na gravidade clínica da silicose em brasileiros expostos à sílica. 1. Determinar a frequência de três polimorfismos nos genes da Interleucina 1945; (IL1A -889CT), 1946; (IL1B +3953CT) e Fator de Necrose Tumoral (TNF -308AG) em trabalhadores expostos à sílica no estado do Rio de Janeiro; 2. Avaliar a magnitude de associação entre estes polimorfismos e a gravidade clínica da silicose (simples ou complicada); 3. Avaliar a distribuição das variáveis demográficas, sendo Tempo de exposição, Horas semanais e Tempo de afastamento. 2. RESULTADOS: 103 amostras foram genotipadas e analisadas para IL1B e 101 amostras para IL1A e TNF. 2.1 DADOS DEMOGRAFICOS: Na distribuição das variáveis demográficas não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Tempo de exposição P=0,76; Horas semanais P=0,77; Tempo de afastamento P=0,82), demonstrando que estes fatores não exerceram influência na



gravidade da doença em nossa amostra. 2.2 SILICOSE SIMPLES versus SILICOSE COMPLICADA: Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na distribuição dos genótipos no gene IL1B entre os grupos de silicose simples e silicose complicada ( $\chi^2=2,03$ ;  $P=0,43$ ). A análise de distribuição alélica também não demonstrou diferença significativa entre os dois grupos de pacientes ( $\chi^2= 0,79$ ;  $P=0,37$ ). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na distribuição dos genótipos no gene IL1A entre os grupos de silicose simples e silicose complicada ( $\chi^2=0,74$ ;  $P=0,70$ ). A análise de distribuição alélica também não demonstrou diferença significativa ( $\chi^2=0,08$ ;  $P=0,77$ ). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na distribuição dos genótipos no gene TNF entre os grupos de silicose simples e silicose complicada ( $\chi^2=0,68$ ;  $P=0,41$ ). A análise de distribuição alélica também não demonstrou diferença ( $\chi^2=0,63$ ;  $P=0,43$ ). As frequências dos SNPs nos genes IL1B, IL1A e TNF foram determinadas e nenhuma associação na gravidade clínica da silicose foi detectada, até o presente.

## **P-014 - AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE ATRAVÉS DA MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 3**

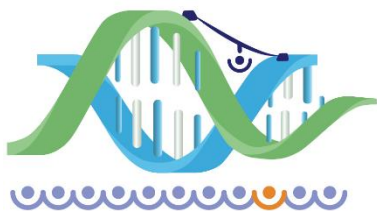
*LEDA MARIA NEUMANN KEIM; ALICE SALGUEIRO NASCIMENTO MARINHO; MARINA KOSSMANN FERRAZ; CLARISSA MARIA MOTTA STOFELL DE SIQUEIRA; WILLEN NORAT SIQUEIRA; FERNANDO REGLA VARGAS / UNIRIO*

Objetivo: Analisar a funcionalidade em pessoas com SCA-3 através da Medida de Independência Funcional (MIF). Método: Foram avaliados 25 pacientes através da MIF e os dados foram correlacionados com informações demográficas e clínicas. Resultados: Nove homens e 16 mulheres com  $50,9 \pm 9,2$  anos tinham idade de início da doença  $41,2 \pm 10,6$  anos e duração da doença  $9,5 \pm 6,4$  anos. A expansão CAG no alelo maior do gene ATXN3 variava de 69 a 80 repetições, com mediana 73. O primeiro sintoma mais frequente foi a alteração da marcha (56 dos pacientes). A MIF variou de 71 a 126 pontos, com média  $116,8 \pm 13$ . Os itens mais acometidos foram locomoção por escadas (20 indivíduos, 80) e marcha (14 indivíduos, 56), com os menores índices médios (5,4 e 6,1, respectivamente). Com exceção da comunicação, não havia comprometimento na MIF Cognitiva. A MIF Total se correlacionou moderadamente com a duração da doença, numa relação inversa ( $R= 0,5919$ ;  $p = 0,002$ ). A evolução média calculada por tempo de duração da doença foi de  $-0,87$  ponto por ano para a MIF Motora e  $-0,96$  pontos para a MIF Total. Conclusão: O declínio funcional se correlaciona com a duração da doença, numa evolução média de  $-0,87$  ponto por ano para a MIF Motora e  $-0,96$  pontos para a MIF Total. O maior comprometimento da dimensão locomoção da MIF é condizente com o sintoma inicial mais frequente na SCA-3. Consequentemente maior ênfase pode ser dada a reabilitação da locomoção nos programas destinados a estes pacientes. O menor comprometimento na MIF Cognitiva em relação a MIF Motora reflete o quadro típico da SCA-3. A MIF Motora pode ser adequada para o seguimento de estudos de fisioterapia nesta doença.

## **P-015 - ANÁLISE FENOTÍPICA E CITOGENÉTICA DA SÍNDROME CRI DU CHAT**

*GABRIELA PONCE SOARES; MARIANA JANUARIO DA SILVA; LUDMILA FRUTUOZO SILVEIRA/ UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO*

Objetivo: Analisar o padrão citogenético e fenotípico de uma das principais síndromes atribuíveis a deleção cromossômica. Método: Revisão de Literatura. Resultados: A Síndrome de Cri-du-Chat acomete o braço curto do cromossomo 5 e afeta cerca de 1 criança a cada 50.000 nascidos vivos no mundo. Pacientes com esta síndrome tem características clínicas bem definida mas podem apresentar variabilidades fenotípicas e citogenéticas. Niebuhr afirmava que uma região em torno de 5p15.2 era responsável por provocar o quadro clínico característico, independente do tamanho da deleção, suportada por descobertas de indivíduos com supressão no cromossomo 5 que não incluía esta área, que não apresentaram o fenótipo típico, ou eram normais. A análise molecular-citogenética permitiu Overhauser e Gersh identificar duas regiões distintas: 5p15.3 responsável pelo grito típico e 5p15.2 pelas demais características clínicas. Church distinguiu regiões críticas encarregadas pelo retardo da fala, choro típico, dismorfismos faciais. Em outro estudo realizado em 80 pacientes do Registro CdCS italiano, submetidos à análise FISH, demonstrou que um maior nível de gravidade varia entre pacientes com pequena deleção em 5p15.2 e 5p15.1 e com maior deleção. A condição dos pacientes com deleção em 5p13 pareceu particularmente grave. Conclusão: Os resultados confirmaram



a importância da supressão da região crítica para as manifestações clínicas. No entanto, também mostraram uma variabilidade clínica e citogenética e evidenciaram correlação entre a gravidade clínica e o tamanho e tipo de exclusão. A identificação de subconjuntos fenotípicos associados a deleções específicas pode ser de grande relevância diagnóstica e prognóstica. Além disso, o exame clínico combinado com a análise molecular da deleção resulta em uma avaliação mais personalizada dos pacientes, o que é útil para programas de reabilitação e educação.

## **P-016 - GENÉTICA EM MOÇAMBIQUE: IMPLANTAÇÃO DE ATENDIMENTO EM GENÉTICA MÉDICA NO SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE**

*LUÍS FERRAZ ANÍBAL MADEIRA; FÉLIX PEDRO DINIS PINTO; SHEILA CONSTÂNCIA MABOTE; ASSUCENA LUÍS GUISSSEVE; JULIANA RUTH MUTCHAMUA / HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO*

Segundo dados parciais do Censo de 2017, Moçambique tinha uma população de cerca de 28,8 milhões de habitantes. O Sector Público, agrupado no Serviço Nacional de Saúde, é a mais abrangente geográfica e tecnicamente. Este serviço estrutura-se em quatro níveis de prestação de serviços: Nível Primário-Centro de Saúde (CS) e Posto de Saúde (PS); Secundário-Hospitais Distritais, Gerais e Rurais; Nível Terciário-Hospitais Províncias; Nível Quaternário-Hospitais Centrais e Especializados. O Hospital Central de Maputo é a maior e mais diferenciada unidade sanitária de Moçambique, devendo cobrir todas necessidades especializadas de atendimento médico especializado. Até Junho de 2016, contava com diferentes especialidades e subespecialidades. O Serviço de Genética Médica do Hospital Central de Maputo, é o mais novo serviço de apoio clínico, criado para cobrir a lacuna no atendimento médico, contando com duas especialidades médicas no seu escopo, a genética médica e patologia clínica. As suas actividades iniciaram em Julho de 2016 e a unidade foi oficialmente reconhecida e formalizada em Julho de 2017. No seu plano de organização e funcionamento, o serviço, é composto pelas seguintes áreas: direcção, núcleo da qualidade, administração, clínica, laboratórios, pesquisa, docência, genética forense e saúde pública. Actualmente, as áreas que iniciaram com actividades são: Núcleo da qualidade, Área clínica, Laboratório, Docência, Pesquisa clínica, Saúde Pública, Área administrativa. Resultante da actividade clínica, criada por demanda interna e externa, até Dezembro de 2017 foram realizadas um total de 318 consultas externas das quais 54 destas são primeiras consultas; e 25 pedidos de interconsulta. Os principais diagnósticos são: Aneuploidias (Síndrome de Down e Turner); Displasias esqueléticas (acondroplasia, hipocondroplasia, pseudoacondroplasia, displasia cleidocraniana e osteogénese imperfeita); Genitália ambígua (insensibilidade parcial aos androgénios, hermafroditismo verdadeiro); Síndromes raras: (Apert, Rubinstein-Taybi, Hutchinson Gilford Progeria, Cornelia de Lange, Hemihiperplasia isolada, Wolf Hirsch-Horn; Sotos, Beckwith-Wiedman, Ehlers-Danlos, Bardet-Beidl e Velocardiofacial); Síndromes raras (deficiência de hormônio de crescimento, insensibilidade parcial.

## **P-017 - DISPLASIA CLEIDOCRANIANA EM MOÇAMBIQUE: PRIMEIRO RELATO DE CASO**

*SHEILA CONSTÂNCIA MABOTE; LUÍS FERRAZ ANÍBAL MADEIRA; FÉLIX PEDRO DINIS PINTO; ASSUCENA LUÍS GUISSSEVE; JULIANA RUTH MUTCHAMUA / HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO*

Relato de Caso: Criança de 4 anos de idade, é acompanhada nas consultas externas de Genética-Pediátrica do Hospital Central de Maputo desde 11/05/2017. Encaminhada pela consulta de Neurologia-Pediátrica por suspeita de síndrome genética a esclarecer, por apresentar diástase de suturas cranianas e deformidade torácica. Ela é segunda filha de um casal jovem não consanguíneo, pai actualmente de 28 anos e mãe de 26 anos (G2P2A0), nascida de parto eutócico, a termo e adequada para a idade gestacional, teve alta hospitalar no 2º dia de vida. A mãe notou aos 6 meses de vida fontanelas anterior e posterior amplas e comunicantes, atraso do desenvolvimento psicomotor e aparente distensão abdominal. Não existe relato de história familiar de condição similar e/ou de outras dismorfias. Na avaliação de desenvolvimento a criança tem marcado atraso do desenvolvimento psicomotor, sentou sem apoio aos 12 meses, engatinhou aos 18 meses, as primeiras palavras aos 24 meses e caminhou aos 32 meses de vida. Ao exame físico, apresentava bossas frontais evidentes, fontanela anterior ampla com comunicação com a fontanela posterior,





ligeiro hipertelorismo ocular, palato alto e alguns dentes cariados, orelhas de implantação limítrofe. Observou-se também deformidade torácica caracterizada por encurtamento do tórax, cifoescoliose e estreitamento da cintura escapular, agenesia bilateral de clavículas e hiper mobilidade dos ombros, o 2º metacarpo alongado bilateralmente e clinodactia de 5º quirodáctilos.

## **P-018 - OLIGODONTIA IN NON-SYNDROMIC CHILDREN: A SERIES OF CASE REPORT**

*FERNANDA FELIX; FLAVIA MARTINEZ; CHRISTIANE CRUZ; MARCELO COSTA; ANDREA FONSECA-GONÇALVES / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO; INSTITUTO OSWALDO CRUZ*

Introduction: Tooth agenesis may be defined as a congenital absence of teeth. Its etiology has been linked to both environmental and genetic factors. The condition of missing over five or more teeth is known as oligodontia, which can be an isolated trait or a syndromic case. Objective: This study describes, clinically three cases of non-syndromic children with oligodontia. Case Report: The patients were attended at the Pediatric Dental Clinic of the Federal University of Rio de Janeiro. The children were submitted to dental and clinical exams. All patients reported no systemic diseases or syndrome. Only one child presented history of agenesis in another family member. The affected teeth were premolars, followed by the lateral incisors, canines and central incisors. In addition, one patient did not present the upper second permanent molars. Discussion: Several theories have moved forward to explain the etiology of oligodontia. Some studies proposed that it may result from genetic factors. Among the candidate genes are the polymorphisms localized in the family gene of matrix metalloproteinase (MMPs), responsible for the craniofacial development and the bone morphogenetic protein genes (BMPs) that participate directly during the early stages of odontogenesis. However, environment factors should not be ignored. Conclusions: Absence of teeth can generate serious implications for the patient in terms of masticatory function, malocclusion and a psychological negative impact. An early diagnosis and working with a multidisciplinary team are the main factors for a successful planning of treatment.

## **P-019 - QUALIDADE DE VIDA DE FAMÍLIAS QUE TÊM FILHOS COM SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN NO BRASIL**

*RAFAELA CATELAN MARTINS PEREIRA; ALINE APIS; THAMIRES ROSA DOS SANTOS; MARCELA CESARETTI BORILLI; LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ; CARLA MARIA RAMOS GERMANO; RUI FERNANDO PILOTTO; DÉBORA GUSMÃO MELO / DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR); PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR); DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR)*

Objetivo: Essa pesquisa objetivou investigar a qualidade de vida de famílias que têm filhos com síndrome de Williams-Beuren (SWB) no Brasil. Método: Trata-se de pesquisa descritiva desenvolvida com a colaboração da Associação Brasileira Síndrome de Williams (ABSW). Os dados foram coletados por meio de formulários aplicados presencialmente, com informações sociodemográficas e clínicas, além dos índices de funcionalidade de Barthel e Lawton Brody, e da “Escala de Qualidade de Vida Familiar do Beach Center” (BCFQoLS). Resultados: Participaram da pesquisa 61 famílias. Os indivíduos com WBS tinham, em média, 15 anos (DP ± 9 anos), 33 (54) eram do sexo masculino e 60 (98,4) tinham teste genético confirmando a síndrome. Do ponto de vista clínico, 38 indivíduos (62,3) possuíam cardiopatia, 11 (18) hipertensão arterial sistêmica, 8 (13) anormalidades endocrinológicas e 8 (13) do trato urinário. Com relação à escolaridade, 41 pessoas com WBS (67) eram alfabetizadas. Em relação às atividades básicas da vida diária, 29 (47,5) indivíduos foram caracterizados como totalmente independentes, não requerendo supervisão; em relação às atividades instrumentais da vida diária, 30 (49,2) foram caracterizados como necessitando de apoio ou supervisão, com execução das atividades de forma semidependente; 37 (60,6) foram caracterizados como inábeis para manusear dinheiro; e 52 (85,2) deambulavam normalmente. Os indivíduos com SWB obtiveram pontuação média de 85,3 no índice de funcionalidade de Barthel (DP± 18,3), indicando dependência moderada e de 2,7 (DP ± 1,5) no índice de funcionalidade de Lawton Brody, expressando dependência grave. Os resultados da “BCFQoLS” mostraram pontuação média de 96,2 (DP ± 11,3), sendo os domínios “bem-estar físico-material” e “bem-estar emocional” os mais comprometidos. Conclusões: Esses resultados permitem





conhecer o perfil clínico e as necessidades de saúde dos indivíduos brasileiros com SWB e de suas famílias, contribuindo para construção de uma linha de cuidado integral para pacientes com doenças genéticas raras.

## **P-020 - MOTIVAÇÕES PARA O CONSUMO OU ABSTENÇÃO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO: UM ESTUDO CLÍNICO-QUALITATIVO**

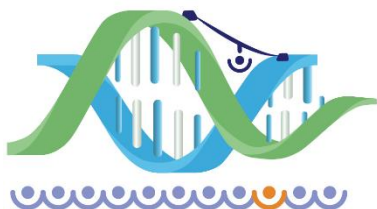
*DÉBORA GUSMÃO MELO; JÚLIA LUSTOSA MARTINELLI; CARLA MARIA RAMOS GERMANO; LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ; BRUNO JOSÉ BARCELLOS FONTANELLA / DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, UFSCAR*

Objetivo: Essa pesquisa investigou as motivações para o consumo ou para a abstenção de álcool durante a gravidez numa amostra intencional de mulheres da cidade de São Carlos, São Paulo, Brasil. Método: Trata-se de estudo clínico-qualitativo, na qual participaram 14 mulheres identificadas como consumidoras de álcool durante a gestação através do instrumento de rastreio T-ACE. Os dados foram coletados por meio de entrevistas individuais semiestruturadas. Os relatos foram gravados, transcritos e investigados pela técnica de análise de conteúdo categorial temática. Os resultados foram examinados por meio de abordagem compreensiva e interpretativa. Resultados: Foram apreendidos 18 temas, circunscritos em três categorias: “motivações gerais para beber”, “motivações específicas acerca do consumo de álcool na gestação” e “razões para se abster total ou parcialmente durante a gestação”. As motivações sociais foram as mais ressaltadas, em decorrência de valores culturais intensamente enraizados. Os motivos de realce foram amplamente mencionados e associados a uma postura hedônica. O consumo também objetivou lidar com emoções negativas, caracterizando dois tipos de “coping” específicos da gestação: primeiramente, a percepção da gestação como um período de menor oportunidade de interação social, com uso domiciliar de álcool para compensar; em segundo, a percepção da gestação como um período de maior irritabilidade, com dificuldades para abstenção. A preocupação com a saúde do feto, a desaprovação do consumo por familiares e profissionais, e o processo de construção social da maternagem foram relatados como razões para se abster. Conclusões: Existem especificidades que influenciam a decisão de manter ou suspender o hábito de beber durante a gravidez. Para a diminuição do consumo sugerimos ações de educação baseadas na perspectiva da saúde coletiva, como a abordagem sistemática do tema durante o pré-natal e a produção de material didático, articuladas com ações individualizadas, que permitam identificação e intervenção precoce e adequada para as mulheres, se necessário.

## **P-021 - QUALIDADE DE VIDA DE FAMÍLIAS QUE TÊM FILHOS COM SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE NO BRASIL**

*ALINE APIS; RAFAELA CATELAN MARTINS PEREIRA; MARCELA CESARETTI BORILLI; LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ; CARLA MARIA RAMOS GERMANO; RUI FERNANDO PILOTTO; DÉBORA GUSMÃO MELO / DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR); PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR); DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR)*

Objetivo: Essa pesquisa objetivou investigar a qualidade de vida de famílias que têm filhos com síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) no Brasil. Método: Trata-se de pesquisa descritiva desenvolvida com a colaboração da associação CdLS-Brasil. Os dados foram coletados por meio de formulários aplicados presencialmente, com informações sociodemográficas e clínicas, além dos índices de funcionalidade de Barthel e Lawton e Brody, e da “Escala de Qualidade de Vida Familiar do Beach Center” (BCFQoLS). Resultados: Participaram da pesquisa 92 famílias. Os indivíduos com CdLS tinham, em média, 10,5 anos (DP ± 9 anos), 47 (51) eram do sexo masculino e apenas 12 (13) tinham teste genético molecular confirmando a síndrome. Do ponto de vista clínico, 61 indivíduos (66) possuíam refluxo gastroesofágico; 32 (35) cardiopatia; 29 (32) epilepsia; e 41 (45) alterações de membros, caracterizadas como de grau leve na maior parte dos casos (24/41). Com relação à escolaridade, 19 pessoas com CdLS (21) eram alfabetizadas. Em relação às atividades básicas e às atividades instrumentais da vida diária, 27 (29,5) e 36 (39) indivíduos com CdLS, respectivamente, foram identificados como totalmente dependentes de supervisão, sendo que 45 (49) foram caracterizados como inábeis para manusear dinheiro e 20 (22) como cadeirantes ou com grande dificuldade de locomoção. Os indivíduos com



CdLS obtiveram pontuação média de 44,9 (DP  $\pm$  32) no índice de funcionalidade de Barthel e de 1,7 (DP  $\pm$  1,5) no índice de Lawton e Brody, indicando grave dependência. Os resultados da “BCFQoLS” mostraram pontuação média de 100 (DP  $\pm$  13,2), sendo que os domínios “bem-estar emocional” e “bem-estar físico-material” foram os mais comprometidos. Conclusões: Esses resultados permitem conhecer o perfil clínico e as necessidades de saúde dos indivíduos brasileiros com CdLS e de suas famílias, contribuindo para construção de uma linha de cuidado integral para pacientes com doenças genéticas raras.

## **P-022 - WILLIAMS SYNDROME: CLINICAL FINDINGS IN 224 BRAZILIAN PATIENTS**

*PEDRO CASTRO; ROGERIO RIBEIRO; RACHEL HONJO; MARIA CRISTINA TEIXEIRA; DEBORA BEFI-LOPES; LESLIE KULIKOWSKI; DEBORA BERTOLA; CHONG KIM / UNIDADE DE GENÉTICA, INSTITUTO DA CRIANÇA, HC-FMUSP; UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA; UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE; DEPARTAMENTO DE FONOAUDIOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO; DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO*

Introduction: Williams syndrome is a neurodevelopmental genetic syndrome characterized by mild to moderate intellectual disability, neuropsychological profile with dissociations between cognition and language abilities, emotional and behavioral problems (EBP), difficulties in establishing social relationships, and impairment in adaptive functioning, and cardiovascular and endocrine diseases. It is caused by microdeletion in 7q11.23. Materials and Methods: A questionnaire about on clinical characteristics, birth conditions, cognitive development and major health problems was sent to the patients registered in Brazilian Association. Results: Total of 224 questionnaires were answered (106 F: 118 M). The age at diagnosis was from birth to 34 y (median - 3 y). The molecular diagnosis was done by FISH(60,7), polymorphic markers analysis (13,8), MLPA (8) and array (4,9). Main clinical findings were: heart malformations (62,4), of which 46 supralvalvar aortic stenosis; kidney and urinary tract malformations (8); brain malformations (7,2); genital malformations (11,1). Motor delay was reported in 72,8, failure to thrive 71,9, seizures in 1,4. Classical WS clinical features such as hyperacusis and hypersociability happy behaviour were present in more than 88 of the patients. Approximately 28 of the patients are incapable of intelligible speaking with impairment in expressive language, and most of the patients are dependent on others for their daily activities. Nearly two thirds of the parents did not remember their recurrence risk. Conclusions: The questionnaire was a pioneer initiative in the WS support group and the answers used in this study can improve the health care assistance to these patients. This study reinforces the importance of genetic counselling follow-up and the need for the expansion of genetic services in Brazil.

## **P-023 - CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DE PACIENTES HOMENS COM SUSPEITA CLÍNICA DE SÍNDROME DO X FRÁGIL**

*LEANDRO MAURICIO OLIVEIRA DA SILVA; ANDRÉ LUIZ TELES E SILVA; DANIEL VIEIRA COLARES; ALEX PESTANA COSTA; LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA; MARIA SUELY BEZERRA FERNANDES; JANAINA MOTA DE VASCONCELOS MASSAFRA; MARIA HELENA THOMAZ MAIA / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ – UFPA; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP; UNIVERSIDADE DE AVEIRO – UA; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETINNA FERRO DE SOUZA - HUBFS*

A Síndrome do X Frágil (SXF) é a causa genética mais comum de Deficiência Intelectual (DI) de caráter hereditário e a mais prevalente de DI no sexo masculino, causada principalmente por uma expansão de trinucleotídeos CGG na região promotora do gene FMR1, localizado no cromossomo X, silenciando sua expressão. A diminuição ou ausência total de expressão do FMR1 leva a fenótipos diversificados que caracterizam a SXF. O objetivo deste trabalho é realizar triagem molecular para a SXF em pacientes homens com identificação clínica da síndrome, atendidos em um hospital público do estado do Pará. A triagem clínica foi realizada conforme protocolo desenvolvido anteriormente em um projeto paralelo. A análise das expansões trinucleotídicas na região promotora do FMR1 foi feita por técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) e os produtos amplificados foram visualizados em gel de poliacrilamida a 6 corado com nitrato de prata. As manifestações clínicas mais observadas foram de caráter cognitivo como atraso na fala (91,67), déficit de atenção (85) e deficiência intelectual (83,33). Foram triados 80 indivíduos homens dos quais 6,25 foram identificados como portadores da expansão de repetições CGG; 6,25 apresentaram resultado considerado inconclusivo



e 87,5 apresentaram número normal de repetições. Este projeto visa auxiliar o diagnóstico de indivíduos com suspeita de SXF, contudo, ainda é necessária a realização de testes diagnósticos para confirmar se os indivíduos são portadores da síndrome, contribuindo futuramente no processo de investigação familiar e aconselhamento genético.

## **P-024 - DELEÇÃO DO GENE RB1 E ASSOCIAÇÃO COM RETINOBLASTOMA**

RENATA FREITAS; PRISCILA SENA; ANNA CLAUDIA EVANGELISTA; NATALIA GRIGOROWSKI; MARIO CAMPOS JUNIOR; FERNANDO VARGAS / FIOCRUZ; UNIVERSITÄT TÜBINGEN; INCA

Deleções envolvendo o gene RB1, localizado na região cromossômica 13q14, são conhecidas por serem relacionadas a uma síndrome que envolve genes contíguos, caracterizada por anormalidades neurológicas e psicomotoras. Cerca de 5 - 10 de pacientes com retinoblastoma possuem deleções do gene RB1 que pode incluir parte do braço longo do cromossomo 13. A distribuição das deleções ao longo do gene RB1 não mostra pontos de quebra repetidos. Matsunaga et al. (1980) observaram maior proporção de casos de retinoblastoma unilateral em portadores de deleção 13q, comparada a outros pacientes com retinoblastoma hereditário. Da mesma forma, Bunin (1989) identificou maior frequência de doença unilateral em pacientes com deleções no gene RB1 na linhagem germinativa. Realizamos revisão da literatura a partir de palavras-chave “13q14 deletion syndrome”, “RB1 gene” e “retinoblastoma”, e encontramos 17 trabalhos que identificaram deleções em RB1 e região 13q14 em portadores de retinoblastoma. Em 75 dos casos foi observada deleção completa do gene RB1, com ou sem deleção da região cromossômica adjacente. Em função desta grande heterogeneidade no tamanho das deleções, desenvolvemos uma metodologia para quantificação do número de cópias do gene RB1 através de qPCR relativa. Para tanto foram desenhados iniciadores correspondentes aos éxons 3, 10, 20 e 24 do gene RB1, além de iniciadores dos genes SUCLA2 e MED4, adjacentes ao gene RB1 em 13q14. Como controle interno da reação foi utilizado o gene ALB. Como controle negativo foram utilizadas duas amostras de DNA de indivíduos sem retinoblastoma. Como controle positivo foi utilizada uma amostra de indivíduo portador de trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau). A metodologia foi utilizada para confirmar deleção parcial ou completa do gene RB1 em 5 probandos nos quais estas deleções haviam sido previamente identificadas por MLPA. A técnica utilizada foi capaz de identificar todos os casos alterados.

## **P-025 - DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN EM UM AMBULATÓRIO MULTIDISCIPLINAR**

ANNA PAULA BAUMBLATT; ISABEL REIS MADEIRA; GABRIELA YEA-HUEY YANG; ANA CLARA GARCIA REIS; JULIANA COELHO BRAGA; RAQUEL BOY / HUPE

Síndrome de Down; Hipotireoidismo; Diagnóstico.

Introdução: Classifica-se hipotireoidismo conforme sua origem em: congênito, adquirido e central. Este estudo relata a incidência das alterações tireoidianas numa amostra ambulatorial de crianças com SD. Reconhecemos maior incidência de alterações tireoidianas que exigem diagnóstico precoce para não impactar negativamente o crescimento. Das alterações encontradas na SD, é frequente hipotireoidismo com alteração somente do TSH, permanecendo níveis de T4 normais (hipotireoidismo subclínico). Materiais e Métodos: Estudo descritivo, retrospectivo, entre fevereiro/2016 e fevereiro/2018. Atendidos 41 pacientes de ambos os gêneros, de 0 a 3 anos, com diagnóstico de SD. Dados laboratoriais obtidos através da análise dos prontuários. Consideramos hipotireoidismo congênito nas crianças com alteração de TSH na triagem neonatal; hipotireoidismo, TSH elevado com valores de T4 baixos; e hipotireoidismo subclínico, TSH acima (5um/L) com T4 normal. Resultados: Dos 41 pacientes, 29 (70) apresentavam critério para inserção neste estudo. Desses, nenhum (0), foi diagnosticado com hipotireoidismo congênito pela triagem neonatal; 8 (38,09) eram eutireoideos; 21 (72,41) apresentavam alterações isoladas de TSH; 5 (23,80) regrediram espontaneamente o quadro, sem necessidade de reposição hormonal; 4 (19,04) necessitaram de reposição hormonal (TSH10 e/ou clínica de hipotireoidismo); e 12 (57,14) mantiveram o TSH elevado(4), sem indicação de reposição hormonal. Conclusão: Alterações dos



hormônios tireoidianos são prevalentes na SD, numa incidência na amostra de 70 dos casos. Apesar do teste de triagem neonatal normal, as crianças desenvolveram alterações de TSH antes dos seis meses de idade, indicando necessidade de revisão da periodicidade de coleta e monitoramento destes hormônios e critérios para tratamento devido à prevalência do hipotireoidismo com alteração somente do TSH. A dificuldade no diagnóstico clínico ocorre também pela sobreposição dos sinais clínicos à síndrome, como pele seca, cabelos finos, deficiência intelectual, constipação intestinal, diminuição do ritmo de crescimento. Assim, o diagnóstico preciso é de extrema importância para garantir crescimento e desenvolvimento adequados nesta população.

## **P-026 - MOMENTO DA NOTÍCIA - MAPEAMENTO DE ASPECTOS RELACIONADOS À COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE DOWN.**

*ANNA PAULA BAUMBLATT; ANA CLARA GARCIA REIS; GABRIELA YEA-HUEY YANG; RAQUEL BOY / HUPE*

Síndrome de Down; comunicação; diagnóstico. Introdução e Objetivo: Este estudo tem como objetivo realizar uma análise preliminar de aspectos relacionados ao momento da comunicação do diagnóstico de síndrome de Down – local, época, forma de comunicação da notícia, profissional que efetuou a comunicação, e grau de satisfação dos pais de como o diagnóstico foi abordado. Materiais e Métodos: Pesquisa de caráter exploratório, descritiva, retrospectiva, no período compreendido entre fevereiro de 2016 e fevereiro de 2018. Foram acolhidas 60 famílias, com crianças de ambos os gêneros, de 0 a 14 anos, com diagnóstico de Síndrome de Down. Os dados encontrados foram obtidos através da análise quantitativa dos prontuários de pacientes que responderam a um questionário padronizado. Resultados: Em relação aos dados pré-natais obtidos das 60 famílias atendidas em nosso ambulatório, 41 (68,3) tinham ultrassonografia morfológica normal e 36 (60) translucência nucal normal. Para estas famílias a comunicação do diagnóstico ocorreu após o nascimento, ainda na maternidade 42 (70). A comunicação do diagnóstico foi realizada pelo médico assistente em 54 (90) dos casos. Também foram responsáveis pela comunicação do diagnóstico parentes 5 (8,3) casos; psicólogos 1 (1,66) e laboratório 1 (1,66). Ficaram insatisfeitas com a forma como o diagnóstico foi comunicado e abordado 53 (88) das famílias. Foram referenciados para grupos de apoio pelo médico que comunicou o diagnóstico 14 (24). Beneficiaram – se dos grupos de apoio 49 (81) famílias. Discussão e Conclusão: Dados de pré-natal, como exame morfológico e translucência nucal, não permitem o diagnóstico preciso ou a exclusão de Síndrome de Down. A maioria dos pais obteve o diagnóstico da SD após o nascimento e foi observado um percentual significativo de insatisfação sobre como a notícia foi transmitida. Considerando este percentual e o stress que uma notícia como esta pode impactar a vida familiar, é necessário estabelecer critérios e fornecer ferramentas para os profissionais envolvidos, minimizando

## **P-027 - GENETIC RESEARCH OF RAB39B GENE IN BRAZILIAN PATIENTS WITH SPORADIC PARKINSON'S DISEASE**

*DIANA CAROLINE DA SILVA BASTOS; GABRIELLA DE MEDEIROS ABREU; MÁRCIA MATTOS GONÇALVES PIMENTEL; MÁRIO CAMPOS JUNIOR / FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO*

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. The motor dysfunction is caused by a progressive death of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Although, the therapies with dopamine replacement have a symptomatic benefit, they do not stop the progression of this disorder. This shows the importance of studying the molecular mechanisms underlying the etiology of the disease. PD has a strong genetic component and multiple genes have already been described to play an essential role in disease development. Among these genes, mutations in the RAB39B gene, in Xq28, may be an important cause of PD. This gene encodes a member of the Rab family, composed of small GTPases which acts regulating membrane traffic and autophagy, and is highly expressed in the brain. The purpose of this study is the analysis of the entire coding region of RAB39B in a sample of 176 PD Brazilian patients. The DNA was obtained from peripheral blood and the gene was sequenced by Sanger sequencing. In this study, we did not detect any variants, novel or previously reported pathogenic mutations. Our study indicates that RAB39B gene may not play a decisive role in patients with sporadic PD in our population.





## **P-028 - PADRONIZAÇÃO DE TÉCNICA CITOGENÉTICA POR BANDEAMENTO G PARA CÉLULAS LEUCÊMICAS PROVENIENTES DA MEDULA ÓSSEA E SANGUE PERIFÉRICO**

*ELIEL BARBOSA TEIXEIRA; FLÁVIA LETÍCIA SILVA MORAES; ANDRÉ SALIM KHAYAT; LUCIANA GONÇALVES QUINTANA; ADHARA LIMA BRANDÃO; ARIEL REGINA SILVA DA SILVA; VANESSA MARINHO DE PAULA; LUCIANA CARVALHO IMBIRIBA / UFPA; NPO*

**Objetivos:** Aprimorar a técnica de bandeamento G, permitindo a identificação e análise de possíveis alterações cromossômicas. **Metodologia:** As amostras foram obtidas através de punção venosa e/ou punção de medula óssea. Para obtenção de cromossomos metafásicos sem estimulação mitogênica foi realizada cultura de linfócitos, de acordo com a técnica descrita por Moorehead et al (1960) adaptada. Foram realizados dois bandeamentos cromossômicos: o bandeamento, descrito por Sebright (1971) adaptada, onde a lâmina preparada com o material foi colocada na estufa a 60º por 15 minutos para envelhecimento, imersa em solução de tripsina 0,005 e a ação da tripsina foi interrompida com água destilada gelada e corada com giemsa; e o bandeamento com solução salina concentrada (0,5xSSC) descrita por Verma e Babu (1995) adaptada, onde a lâmina preparada com o material foi colocada na estufa a 60º por 15 minutos para envelhecimento, após o envelhecimento foi imersa na solução de tripsina 0,125 a 37ºC e lavada em álcool 70 para inativação da tripsina. Após secar, a lâmina foi imersa em solução de 0,5 SSC a 60ºC, lavada com água destilada e corada com wright. **Resultados:** No bandeamento feito com tripsina 0,005 foi possível uma melhor visualização das bandas cromossômicas quando as lâminas foram imersas na tripsina entre 13-15 segundos e 5 minutos no giemsa. Já no bandeamento com 0,5xSSC, a melhor visualização das bandas cromossômicas foi quando as lâminas foram imersas na solução de tripsina 0,125 por 05 segundos, 06 segundos na solução salina concentrada e 3 minutos no wright. **Conclusão:** O tratamento com tripsina após certo período, normalmente corrói regiões dos cromossomos podendo inviabilizar análise de banda e o custo comparado com o 0,5xssc, é bem mais elevado. Quando comparados os bandeamentos, observou-se que a utilização do 0,5xSSC apresentou melhores resultados, pois permitiu uma maior revelação das bandas, além ser o de menor custo.

## **P-029 - INVESTIGAÇÕES CITOGENÉTICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA NO ESTADO DO PARÁ**

*FLÁVIA LETÍCIA SILVA MORAES; ELIEL BARBOSA TEIXEIRA; ANDRÉ SALIM KHAYAT; LUCIANA GONÇALVES QUINTANA; ADHARA LIMA BRANDÃO; ARIEL REGINA SILVA DA SILVA; VANESSA MARINHO DE PAULA; LUCIANA CARVALHO IMBIRIBA / UFPA; NPO*

**Objetivos:** Caracterizar as alterações cromossômicas e relacionar os achados citogenéticos com um prognóstico favorável ou desfavorável. **Metodologia:** As amostras foram obtidas através de punção venosa e/ou punção de medula óssea de 31 pacientes com diagnóstico de leucemias agudas ou crônicas de um hospital de referência do estado do Pará. Para obtenção de cromossomos metafásicos sem estimulação mitogênica foi realizada cultura de linfócitos, de acordo com a técnica descrita por Moorehead et al (1960) adaptada. Para visualização das bandas cromossômicas foi realizado o bandeamento com solução salina concentrada (0,5xSSC) descrita por Verma e Babu (1995) adaptada. A análise estatística foi realizada pelo teste exato de Fisher, em um software. **Resultados:** Foi possível realizar análise citogenética em 26 (83,9) amostras, não sendo possível realizar nas demais, devido a não obtenção de metáfases adequadas para análise. As alterações citogenéticas encontradas consistiram em translocações (t(1;19), t(3;21), t(4;11), t(8;21), t(9;22), t(10;14), t(11;19), t(15;17)); deleções (del(6q), -7, del(12p), -12, -13, -17, -21, -X, -Y); duplicação (dup(11q)); inversão (inv(16)); trissomias (+3, +4, +6, +8, +10, +11, +14, +18, +21, +22, +X); isocromosso (i(17q)) e derivação (der(22)t(9;22)). Das 26 amostras, apenas 21 apresentaram alterações citogenéticas, sendo esses casos analisados e classificados quanto ao tipo de leucemia e predição prognóstica (mieloide (favorável=3; desfavorável = 13) e linfóide (favorável=0; desfavorável=5)). **Conclusão:** Os achados citogenéticos, principalmente as translocações, trissomias e deleções, presente em mais da metade dos cariótipos analisados, evidenciaram que o fator prognóstico é desfavorável, e a previsão prognóstica teve associação estatisticamente significativa com o desfecho clínico (p=0,0095), pois 100 dos pacientes que foram a óbito estavam enquadrados na classificação de “prognóstico desfavorável” e nenhum dos pacientes enquadrados como “prognóstico favorável” foram a óbito.



## **P-030 - AMBULATÓRIO MULTIDISCIPLINAR SÍNDROME DE DOWN DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/UERJ**

*SIMONE AUGUSTA RIBAS; TALITA DANIELE FLORENCIO; EDNOAN DE OLIVEIRA SANTOS; ANNA CAROLINA A. MUNIZ; ANNA PAULA BAUMBLATT; ANA CLARA GARCIA DOS REIS; GABRIELA YEA-HUEY YANG; RAQUEL BOY / HUPE; UERJ*

Objetivo: Comparar a classificação do estado nutricional (EN) de pacientes pediátricos com Síndrome de Down (SD) segundo três curvas de crescimento. Metodologia: Estudo transversal, abrangendo 56 crianças, de 0 a 15 anos, atendidos no ambulatório multidisciplinar universitário. O diagnóstico nutricional foi avaliado por três curvas de crescimento: (1) brasileira Bertapelli et al (2017), (2) americana Zemmell et al (2015) e a padronizada pela OMS (2006;2007). Foram utilizados os seguintes indicadores antropométricos: peso por idade (P/I) e estatura por idade (E/I). Pontos de corte: déficit ponderal ou baixo para idade (p5), excesso ponderal ou alto para a idade (p95). Para avaliar as diferenças entre a classificação do EN foi utilizado o Teste qui quadrado e adotado como significância p 0.05. Resultados: Do total da amostra, constatou-se que a maioria dos pacientes eram lactentes (62.5), do sexo masculino (57), da cor branca (75) e tinham médio poder aquisitivo (66.1). Quanto avaliação do EN, verificou-se que a curva americana identificou maior número de casos de baixo peso e estatura (19.8; 15.6) e excesso de peso (9.4), respectivamente, quando comparada com a brasileira, que só identificou 1 caso de excesso de peso e outro de baixa estatura. Ao comparar o EN apresentado entre as curvas peso para idade dos autores supracitados e as da OMS, constatou-se que não houve diferença estatística com a curva americana (p=0.29), diferente do observado com a brasileira (p0.001). Em relação ao indicador E/I, a curva da OMS identificou 5 vezes mais casos de baixa estatura (21) do que a curva americana (n=4) e 20 vezes que a brasileira (n=1). Conclusão: Os achados demonstram a importância da elaboração de curvas específicas para cada tipo de população com SD, incluindo a brasileira e que a curva da OMS parece não ser a mais adequada para avaliar esse público.

## **P-031 - ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM SÍNDROME DE DOWN: QUAL MELHOR CURVA DE CRESCIMENTO UTILIZAR?**

*SIMONE AUGUSTA RIBAS; TALITA DANIELE FLORENCIO; EDNOAN DE OLIVEIRA SANTOS; ANNA CAROLINA A. MUNIZ; ANNA PAULA BAUMBLATT; ANA CLARA GARCIA DOS REIS; GABRIELA YEA-HUEY YANG; RAQUEL BOY / HUPE; UERJ*

Objetivo: Comparar a classificação do estado nutricional (EN) de pacientes pediátricos com Síndrome de Down (SD) segundo três curvas de crescimento. Metodologia: Estudo transversal, abrangendo 56 crianças, de 0 a 15 anos, atendidos no ambulatório multidisciplinar universitário. O diagnóstico nutricional foi avaliado por três curvas de crescimento: (1) brasileira Bertapelli et al (2017), (2) americana Zemmell et al (2015) e a padronizada pela OMS (2006;2007). Foram utilizados os seguintes indicadores antropométricos: peso por idade (P/I) e estatura por idade (E/I). Pontos de corte: déficit ponderal ou baixo para idade (p5), excesso ponderal ou alto para a idade (p95). Para avaliar as diferenças entre a classificação do EN foi utilizado o Teste qui quadrado e adotado como significância p 0.05. Resultados: Do total da amostra, constatou-se que a maioria dos pacientes eram lactentes (62.5), do sexo masculino (57), da cor branca (75) e tinham médio poder aquisitivo (66.1). Quanto avaliação do EN, verificou-se que a curva americana identificou maior número de casos de baixo peso e estatura (19.8; 15.6) e excesso de peso (9.4), respectivamente, quando comparada com a brasileira, que só identificou 1 caso de excesso de peso e outro de baixa estatura. Ao comparar o EN apresentado entre as curvas peso para idade dos autores supracitados e as da OMS, constatou-se que não houve diferença estatística com a curva americana (p=0.29), diferente do observado com a brasileira (p0.001). Em relação ao indicador E/I, a curva da OMS identificou 5 vezes mais casos de baixa estatura (21) do que a curva americana (n=4) e 20 vezes que a brasileira (n=1). Conclusão: Os achados demonstram a importância da elaboração de curvas específicas para cada tipo de população com SD, incluindo a brasileira e que a curva da OMS parece não ser a mais adequada para avaliar esse público.



## **P-032 - ALTERAÇÕES GENÉTICAS E POTENCIAIS MODIFICADORES DE FENÓTIPO NO ADENOCARCINOMA COLORRETAL**

*MARION KIELMANOWICZ AMAZONAS; MARIA TERESA DOS SANTOS GUEDES; ANNA CLAUDIA EVANGELISTA DOS SANTOS; IVANIR MARTINS; MIGUEL ÂNGELO MARTINS MOREIRA; FERNANDO REGLA VARGAS / INCA; FIOCRUZ*

O objetivo do estudo foi identificar possíveis casos de câncer colorretal hereditário em uma amostra consecutiva de 332 casos de adenocarcinoma colorretal, matriculados no INCA. Os métodos aplicados foram: rastreio inicial através da pesquisa de instabilidade de microssatélites (marcadores CAT25 e Painel de Bethesda), imunistoquímica para proteínas MMR (p.MLH1, p.MSH2 e p.MSH6) e avaliação da história pessoal e familiar de câncer (Critérios de Bethesda Revisados, Critérios de Amsterdam II e PREMM1,2,6). Além disso, foram investigadas: a mutação somática V600E no gene BRAF, por sequenciamento de Sanger, e a mutação germinativa R337H em TP53, por RFLP, a fim de melhor caracterizar a população brasileira quanto à frequência e influência destas alterações no prognóstico. A partir dos resultados obtidos neste rastreio inicial foram selecionados casos para investigação de mutações germinativa nos genes MLH1, MSH2 e MSH6, associados à síndrome de Lynch, principal forma hereditária do câncer colorretal. Alta instabilidade de microssatélites foi observada em oito casos e baixa instabilidade de microssatélites em cinco casos. O marcador CAT25 revelou-se monomórfico em nossa população, possibilitando seu uso sem necessidade de comparação com tecido normal, além de ter sido fortemente relacionado com tumores em cólon proximal. A mutação somática BRAF V600E, associada a um pior prognóstico, foi observada em quatro pacientes, enquanto a mutação germinativa TP53 R337H, muito frequente no Sul do Brasil, não foi observada em nenhum paciente. Oito, nove e dez pacientes apresentaram algum grau de deficiência na expressão das proteínas MLH1, MSH2 e MSH6, respectivamente. Vinte e nove casos foram selecionados para investigação de mutações germinativas nos genes de reparo MMR (MLH1, MSH2 e MSH6). Oito pacientes tiveram mutações germinativas identificadas nos genes de reparo com patogenicidade ou potencial patogenicidade.

## **P-033 - TRISSOMIA PARCIAL 1Q E MONOSSOMIA PARCIAL 4Q EM PACIENTE COM GLAUCOMA CONGÊNITO**

*LUIZA VIRMOND; EDUARDO PERRONI; RODRIGO FOCK; SILVIA BRAGAGNOLO / UNIFESP*

**Introdução:** As monossomias e trissomias parciais são as anomalias cromossômicas estruturais mais comuns. Elas se originam, na maioria das vezes, de uma translocação balanceada presente em um dos genitores. Nestes casos, devido à combinação entre essas anomalias, torna-se difícil delinear a contribuição de cada uma delas para o fenótipo apresentado. A síndrome de deleção 4q apresenta variabilidade fenotípica e, usualmente, cursa com fenda palatina, dismorfias faciais, malformações dos membros superiores, cardiopatia congênita e atraso de desenvolvimento. A síndrome de duplicação 1q tem como principais características o atraso de desenvolvimento, dismorfias faciais, cardiopatia congênita e anomalias urogenitais. Até o momento, anomalias oculares não são comumente atribuídas à essas entidades. Relatamos a seguir, caso de paciente com trissomia parcial 1q e monossomia parcial 4q com quadro de glaucoma congênito e comparamos com casos já descritos na literatura. **Descrição do Caso:** Paciente, sexo feminino, com um ano de vida, apresenta atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfias faciais, anomalias digitais, deficiência auditiva, glaucoma congênito e estenose pulmonar. Apresenta trissomia parcial 1q41q44 e monossomia parcial 4q34q35.2 identificadas pelo cariótipo e delineadas por SNP-array. Alterações essas, herdadas de uma translocação balanceada materna. **Discussão:** Observamos que as anomalias esqueléticas e do trato geniturinário são mais frequentemente associadas à trissomia 1q distal. A cardiopatia congênita, por sua vez, à monossomia 4q distal. No entanto não foi possível atribuir o quadro clínico da paciente predominantemente a uma dessas anomalias. O glaucoma congênito já foi relatado em indivíduos com duplicação 1q em duas ocasiões, no entanto, sabe-se que o mesmo pode apresentar também, etiologia multifatorial. **Conclusão:** Embora exista importante sobreposição fenotípica, algumas características parecem estar mais relacionadas a trissomia parcial 1q e outras a monossomia parcial 4q. O glaucoma congênito já foi descrito como associado a trissomia 1q, no entanto mais casos são necessários para aferir causalidade.



## **P-034 - CLINICAL CHARACTERISTICS OF A BRAZILIAN CORNELIA DE LANGE SYNDROME (CDLS) COHORT**

*RACHEL HONJO; ISABEL FURQUIM; JOSÉ CERONI; LARISSA PIMENTA; DEBORA BEFI-LOPES; CLAUDIA MELLO; DÉBORA BERTOLA; CHONG KIM / UNIDADE DE GENÉTICA - ICR – HCFMUSP; DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL – FMUSP; DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA - EPM/UNIFESP*

Introduction: Cornelia de Lange syndrome (CDLS) is a rare genetic disorder caused by mutations in five different genes (NIPBL, SMC1A, HDAC8, SMC3, RAD21). The disorder has a wide clinical variability. In this study, we analyzed the main phenotypic features of 110 Brazilian patients with CDLS from a parental perspective. Materials and Methods: A questionnaire was sent to Brazilian families that were registered in the Brazilian Association of CDLS. The questions involved specific domains of CDLS, such as pregnancy and birth conditions, current major health problems, and aspects of cognitive development. Results: Maternal age at conception varied from 16 to 42y (mean 27.4 y) and 50 were the first-born child. 42/110 (38.2) had clinical intercurrent during pregnancy. 73/110 (66.4) were born by c-section, and 47/110 (47.3) were premature. Birth weight varied from 643 to 3740g (mean 2126g) and length from 28 to 51cm (mean 42.6cm). The age of clinical diagnosis varied from birth to 38y (mean 1.8 y, median 0.5 y). The current age varies from 1 mo to 44 y (mean 11.2y, median 8y). The main clinical findings were synophrys (88.2), feeding difficulties (81.1), hypertrichosis (76.4), short stature (72.7), gastrointestinal malformations (65.5), heart anomalies (36.4) and limb defects (33.6). All patients presented neurodevelopmental delay, 80/110 (70) had listening comprehension and 45/110 (40) had speaking ability. 22/110 (20) were capable of using words, 22/110 (20) short sentences, and 9/110 (8.2) were able to read and to write. Conclusion: The questionnaire was a pioneer initiative in the CDLS support group. The answers used in this study are important to support local initiatives that can improve diagnosis and management of CDLS Brazilian patients.

## **P-035 - ALBINISMO OCULOCUTÂNEO ASSOCIADO A SÍNDROME DE PRADER-WILLI: RELATO DE CASO.**

*ANA LAURA DA COSTA MEDEIROS; ANTONETTE SOUTO EL HUSNY; INAH CAMILA DO ROSÁRIO BARATA NOVAES; ISABELLA MARIA FIGUEIREDO TUMA DA PONTE; ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA; MARIA SUELY BEZERRA FERNANDES; REBECA ANDRADE FERRAZ; SIMONE RODRIGUES DOS PASSOS / FACULDADE METROPOLITANA DA AMAZÔNIA (FAMAZ); UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ (UFPA); UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PARÁ (UEPA); CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ (CESUPA)*

Introdução: A associação de albinismo oculocutâneo (OCA2) com síndrome de Prader-Willi (SPW) foi relatada pela primeira vez em 1989 por Wallis et al. Por ter incidência ainda mais rara que as condições isoladas, pode não ser logo considerada e causar confusão diagnóstica, sobretudo nos primeiros meses de vida, quando o fenótipo clássico de SPW ainda não encontra-se totalmente definido. Descrição de caso: Trata-se de uma criança do sexo feminino encaminhada aos 2 meses de vida para avaliação genética clínica por despigmentação oculocutânea, nistagmo e hipotonia. É filha de casal jovem, não consanguíneo. Seu passado perinatal revelava parto prematuro (36sem) com PN: 3270g, CN: 45cm e Apgar 7/7. Naquela ocasião diagnosticou-se o albinismo oculocutâneo e foi sugerido acompanhar o desenvolvimento. Em reavaliação no sexto mês, além de atraso motor, havia história de grave infecção com necessidade de internação em UTI. Infecções recorreram após, no entanto imunodeficiências foram afastadas. Em revisões dismorfológicas, o exame físico demonstrava adicionalmente: excesso de peso, braquidactilia de artelhos, estrabismo convergente e manutenção da hipotonia. Com estes achados, foram solicitados cariótipo resultou 46,XX e FISH para SPW que com detecção de deleção 15q11.2. Atualmente, a menor encontra-se com 2 anos de idade e segue com acompanhamento multidisciplinar. Discussão: A primeira descrição de associação entre OCA2 e SPW ocorreu quando nem havia sido identificado locus para albinismo. À época, o achado já sugeria algo relacionado ao cromossomo 15q11. Casos semelhantes mais atuais puderam demonstrar a perda do segmento cromossômico 15q11-12 e hemizigose de alelo mutante materno para o gene OCA2, como o esperado no presente caso. Conclusão: Este caso ilustra não só a combinação inusitada, mas recorrente, de duas condições genéticas reconhecíveis, como também a importância de atentar para a SPW como causa de hipotonia global no primeiro ano de vida.





## **P-036 - LONG TERM FOLLOW-UP OF MOLECULARLY DIAGNOSED SOTOS PATIENTS: THE NATURAL HISTORY OF A DISEASE**

*JULIANA HEATHER VEDOVATO DOS SANTOS; RACHEL SAYURI HONJO; JOSÉ RICARDO MAGLIOCCO CERONI; GUILHERME LOPES YAMAMOTO; DEBORA ROMEO BERTOLA; HYUNG-GOO KIM; CHONG AE KIM / UNIT OF CLINICAL GENETICS, ICR HC FMUSP, SÃO PAULO; MEDICAL COLLEGE OF GEORGIA, AUGUSTA UNIVERSITY, AUGUSTA, GA*

Sotos syndrome is an important phenotype in the spectrum of overgrowth disorders. It is estimated to occur in 1:14000 live births and the majority of cases are caused by mutations in the NSD1 gene. Objectives: To analyse the natural history of Sotos syndrome, based on a two decade follow-up of 11 patients with molecular diagnosis. Methodology: A comprehensive analysis of the natural history of Sotos Syndrome using retrospective medical record reviews. We have selected eleven patients followed in our genetics outpatient clinic whose diagnosis was confirmed by sequencing techniques. Results: All of our patients presented with the typical facial features of Sotos. Nine of eleven patients (81.8) presented with height above the 97th centile at some point; six are now adults and have normal final stature. Ten patients had some degree of learning disability and one discontinued her follow up in our unit around 2 years of age, before we could accurately determine cognition. Conclusion: Our cohort of patients behaved largely according to what was described in the published literature. To our knowledge this is the first study of the natural history of Sotos based on cases with a molecular confirmation of diagnosis. It is also the first such study involving a Brazilian cohort. The Brazilian national health system (SUS) is almost entirely funded by the government, and genetic testing techniques are not widely available, even though Brazil has recently implemented a public rare disease policy. In view of that, studies that detail the phenotype of the condition in our population become all the more relevant. APOIO: CNPq 304852/2016-3.

## **P-037 - KABUKI SYNDROME: A CASE REPORT**

*OTÁVIO MAURÍCIO SILVA; BRUNO BATISTA SANTANA VALADARES; DÉBORA VIANA NUNES; GEORGES BADIN HOFMEISTER; BIANCA BORSATTO GALERA; OLGA AKIKO TAKANO; GLÁUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS; MARCIAL FRANCIS GALERA / LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO; DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO*

Introduction: Kabuki syndrome is characterized by distinctive facial features that resemble stage makeup used in Japanese Kabuki theater. It is most commonly caused by mutations affecting the KMT2D (OMIM 147920, autosomal dominant inheritance) or KDM6A (OMIM 300867, X-linked dominant inheritance) genes. Case description: Male patient was born at term with average height and weight. Since birth, however, he exhibited hypotonia and general hypoactivity. Neonatal screening test revealed congenital hypothyroidism. At two months old, he was diagnosed with otitis media, the first of many episodes of treatment-refractory otitis. The patient also presented recurrent episodes of nasopharyngitis and gastroenteritis, later found to be consequence of hypogammaglobulinemia. Upon physical examination it was observed delayed neuropsychomotor development, long palpebral fissures, blue sclerae, corneal leukoma, lagophthalmos, distichiasis, persistent fingertip pads, generalized hypotonia, and joint hyperextensibility. In addition to hypogammaglobulinemia, he was also diagnosed with idiopathic thrombocytopenic purpura. Currently, the patient is 19 years old and is subject to frequent hospitalizations due to his primary immunodeficiency, despite intravenous treatment with IgG. He also presents mild intellectual disability and severe visual and hearing impairments. Discussion: Mutations affecting KMT2D and KDM6A genes are most commonly de novo. However, according to the mother, who is the main caregiver, the patient's father presents undiagnosed intellectual disability and musculoskeletal abnormalities. Thus, this may be a case of inherited Kabuki syndrome. Unfortunately, it was not possible to reach the father for assessment. Conclusion: The patient was diagnosed with Kabuki syndrome based on clinical manifestations. Sequencing of MLL2 and/or KDM6A genes is necessary to identify the causative mutation and mode of inheritance. The patient is currently on a regular



follow-up schedule for supportive care to improve life quality. Keywords: Kabuki syndrome; neuropsychomotor developmental delay; primary immunodeficiency.

## **P-038 - CHROMOSOME 1P36 DELETION SYNDROME: A CASE REPORT**

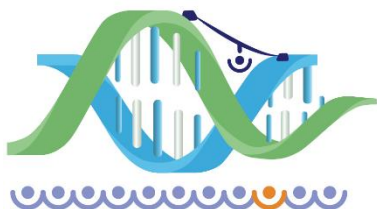
*OTÁVIO MAURÍCIO SILVA; ALINE TAIS ROTHMUND TOPANOTTI; DÉBORA VIANA NUNES; IRVELY LUANA MUNIZ SANTOS; TÁRCILA BIAVA QUATTI; BIANCA BORSATTO GALERA; GLÁUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS; MARCIAL FRANCIS GALERA / LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO; DEPARTAMENTO CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO; DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO*

Introduction: The chromosome 1p36 deletion syndrome (OMIM607872) phenotype results from haploinsufficiency of several genes that may be absent due to variably-sized terminal deletions. Case description: Female patient was born at 37 weeks through cesarean section (weight 2.25 kg; height 44 cm). A week prior to birth, ultrasound showed decreased fetal movements and growth, and ventricular size at upper limit. At 11 months old, the patient was referred to clinical geneticist due to failure to thrive. The patient presented gastroesophageal reflux, feeding difficulty, hypotonia, delayed neuropsychomotor development, bilateral nystagmus, labial synechiae, and history of recurrent infections, mostly pneumonia. Karyotype analysis showed translocation between chromosomes 1 and 14 [46,XX,t(1;14)(p36.3;q11.1)]. Microarray-based comparative genomic hybridization detected a 4.7Mb deletion in 1p36.33p36.31, spanning over 70 genes. At two years old, mild thoracolumbar scoliosis, bilateral pes cavus, and behavioral problems were observed. Currently, the patient is four years old and uses orthotic leg braces; she is able to stand and walk with the help of an adult or walker, and speaks few words. Magnetic resonance imaging shows amorphous hyperintensities in bilateral frontal areas and centrum semiovale. Electroencephalogram detected asymmetric activity with slow waves on the left side of anterior areas. Discussion: Chromosome 1p36 deletion syndrome is most commonly caused by a pure terminal deletion. In our patient, however, it resulted from a de novo unbalanced translocation, confirmed by parental karyotyping. In addition to musculoskeletal and neurological abnormalities mentioned in OMIM, our patient has also developed pulmonary fibrosis after repeated episodes of pneumonia. Among deleted genes are tumor necrosis factor receptors (TNFRSF4, TNFRSF14, TNFRSF18), what may be associated with the increased susceptibility to infections seen in this patient. Conclusion: The patient presents phenotypic features consistent with chromosome 1p36 deletion syndrome and is currently on a regular follow-up schedule for supportive care. The parents underwent genetic counseling. Keywords: 1p36 deletion syndrome, unbalanced translocation, neuropsychomotor developmental delay.

## **P-039 - RASTREIO DE MUTAÇÃO NOS ÉXONS 19 E 20 DO GENE BRCA1 EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO CENTRO DE CONTROLE DE ONCOLOGIA DO ESTADO DO AMAZONAS**

*AMANDA DE ARAÚJO ROCHA; DENISE CORRÊA BENZAQUEM; JOÃO BARROS CARREIRA; EDIL CORREA DE MIRANDA; CLEITON FANTIN / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS*

Objetivo: Identificar as mutações presentes nos éxons 19 e 20 do gene BRCA1, em pacientes com diagnóstico para câncer de mama da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON). Metodologia: Foi realizado um estudo descritivo com 14 pacientes mulheres diagnosticadas com câncer de mama, todos encaminhados pela Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON). Foi realizada triagem ambulatorial a fim de averiguar o critério de inclusão para estudo de síndrome de câncer de mama, com base nos critérios estabelecidos por protocolos internacionais. Após confirmar os critérios, a paciente foi convidada a participar do estudo assinando um TCLE. Foram coletados 5mL de sangue periférico de 53 pacientes para extração de DNA genômico, que foi realizado através do método CTAB 2, a reação da polimerase em cadeia foi realizada para amplificar e isolar os éxons de interesse do gene BRCA1 de cada paciente e posterior sequenciamento automático em sequenciador ABI 3130xl Genetic Analyser (Applied Biosystems). Resultado: Até o presente momento foram



analisados 14 pacientes com diagnóstico sugestivo para câncer de mama hereditário, sendo 10 pacientes para ambos os éxons e 4 pacientes para o éxon 20. Após o sequenciamento as sequências nucleotídicas foram conferidas, alinhadas e editadas com o auxílio dos programas Chromas 2.6.5 e Bioedit 7.2.6 tendo como sequência referência NM\_007294. Através das análises não foi encontrada nenhuma mutação nos éxons propostos por este trabalho nesses pacientes. Conclusão: Mutações são frequentemente relatadas nos éxons 19 e 20, entretanto as análises não determinaram nenhum tipo de alteração nesses éxons. Sendo necessária análise posterior de outros éxons para concluir o diagnóstico de câncer de mama hereditário.

## **P-040 - PREVALÊNCIA DE MUTAÇÕES BASAIS NA REGIÃO NS5A DO HCV ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA EM PACIENTES INFECTADOS COM OS GENÓTIPOS 1 E 3**

*VANESSA DUARTE DA COSTA; PEDRO GUILHERME CORÔA DOS SANTOS SILVA; CARLOS EDUARDO BRANDÃO MELLO; ESTEVÃO PORTELA NUNES; LIA LAURA LEWIS-XIMENEZ; FRANCISCO CAMPELLO DO AMARAL MELLO; ELISABETH LAMPE / FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE; INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS*

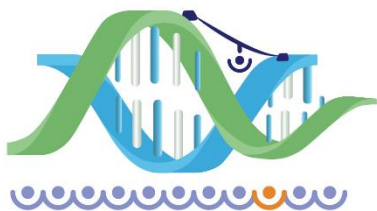
Introdução: No Brasil, a soroprevalência do vírus da hepatite C (HCV) é 1,3 e 10 mil casos são notificados por ano. Os subtipos mais prevalentes são 1a, 1b e 3a. O daclatasvir é um inibidor da proteína NS5A do HCV utilizado após o licenciamento de drogas antivirais de ação direta (DAA) em terapias interferon (IFN)-free para os genótipos 1 e 3. Mutações nas posições M/L28, Q/R30, L31 and Y93 para HCV-1 e A30, L31, S62 e Y93 para HCV-3 foram associadas à resistência para daclatasvir. Objetivo: Determinar a prevalência de variantes associadas à resistência (RAVs) no gene NS5A do HCV em pacientes infectados com genótipos 1 e 3 no pré-tratamento com daclatasvir. Método: Um total de 104 amostras de soro de pacientes mono infectados (HCV-1a: n=47; HCV-1b: n=43; HCV-3: n=14) e 15 pacientes co infectados HCV/HIV (HCV-1a: n=10; HCV-1b: n=2; HCV-3: n=3) foram coletadas antes do tratamento com daclatasvir. A metodologia incluiu extração de RNA, reação de PCR com primers subtipo-específicos, purificação e sequenciamento nucleotídico. Resultados e conclusão: Considerando pacientes mono infectados, RAV L31M (1/47; 2,1) foi identificada para HCV-1a, enquanto que RAVs L28M (4/43; 9,3), R30H (1/43; 2,3), R30Q (5/43; 11,6), L31M (1/43; 2,3) e Y93H (1/43; 2,3) para HCV-1b e S62L/T (1/14; 7,1/3/14; 21,4) para HCV-3. Apesar do número reduzido de pacientes co infectados HCV/HIV, foram identificadas as RAVs L28M e R30Q em cepas do subtipo 1b enquanto que para o genótipo 3 foram observadas as RAVs A30S e S62T. O genótipo 3 apresentou maior prevalência de mutações basais (28,5) seguido pelo subtipo 1b (27,8) para pacientes mono infectados. O estudo demonstrou baixa prevalência de RAVs nas posições 28, 30 e 31 para ambos os genótipos o que corrobora com dados europeus e americanos ao contrário da RAV Y93H cuja prevalência em isolados brasileiros HCV-1b é baixa quando comparada às cepas da Europa.

## **P-041 - MONOSSOMIA EM CÉLULAS DO SANGUE PERIFÉRICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

*KLEDSON MORAES NUNES; DENISE CORRÊA BENZAQUEM; ERNANDA RAQUEL DE QUEIRÓS GONÇALVES DE SOUSA E FERNANDES; TALISIA NASCIMENTO VIANEZ; CLEITON FANTIN / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS*

Objetivo: Tendo em vista a importância de novas técnicas para realização mais precisa do diagnóstico da doença de Alzheimer, o objetivo desse estudo consiste em analisar a constituição cromossômica do sangue periférico de pacientes com diagnóstico de Alzheimer na cidade de Manaus-AM. Metodologia: Foram estudados 5 pacientes ( 2 homens e 3 mulheres) com idade a partir dos 60 anos diagnosticados com doença de Alzheimer, todos encaminhados pelo Hospital Universitário Getúlio Vargas - Manaus-AM. Estes foram submetidos a uma entrevista e coleta de sangue. A amostra foi utilizada para cultivo de células e posteriormente foi feita a análise dos cromossomos utilizando a técnica de bandeamento G com Tripsina para coloração cromossômica. Foram analisadas 100 metáfases de cada paciente e realizado o cariótipo das células encontradas com alterações, com auxílio do programa GENEALL. Resultados: As análises demonstraram perda cromossômica em todos os pacientes: ALZ01 sexo feminino, apresentou monossomia em 9 metáfases (45,X,-X = 5: 45,XX,-6 = 1: 45,XX,-9 = 1: 45,XX,-18 = 1: 45,XX,-22 = 1). ALZ02 sexo





masculino, monossomia em 6 metáfases (45,Y,-X = 4: 45,Y,-X = 1: 45,Y,-X = 1). ALZ03 sexo masculino, monossomia em 5 metáfases (45,XY,-5 = 1: 45,XY,-17 = 2: 45,XY,-18 = 2). ALZ04 sexo feminino, monossomia em 6 metáfases (45,X,-X = 3: 45,XX,-9 = 1: 45,XX,-18 = 1: 45,XX,-22 = 1). ALZ05 sexo feminino, monossomia em 6 metáfases (45,X,-X = 3: 45,XX,-9 = 1: 45,XX,-18 = 1), sendo uma metáfase com perda de 2 cromossomos (44,X,-X,-10). Conclusão: É possível observar uma frequência de monossomia de diferentes cromossomos em pacientes com doença de Alzheimer, principalmente envolvendo o cromossomo sexual X que foi o mais afetado em 4 dos 5 pacientes analisados, sugerindo que essas perdas de material genético possam ser também um indicativo da doença.

## P-042 - SÍNDROME DE BLOOM: RELATO DE CASO

TAYANA SILVA; DANIELLE FURTADO; TAYLON SILVA; GLÓRIA COLONNELLI / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ; UNIVERSIDAD ADVENTISTA DEL PLATA

**INTRODUÇÃO:** A síndrome de Bloom (SB) é uma doença rara, autossômica recessiva que resulta de uma mutação no gene BLM, localizado no 15q.26.1, o qual codifica uma proteína RecQ Helicase, responsável pela estabilidade cromossômica. Caracteriza-se por fotosensibilidade, deficiência de crescimento e predisposição ao câncer. O diagnóstico é realizado através dos achados clínicos, cariótipo e exames moleculares. A identificação precoce é importante, pois permite o acompanhamento e a detecção de câncer que pode ocorrer nesses pacientes. **DESCRIÇÃO DO CASO:** M.B.O.R., 8 anos e 9 meses, sexo feminino, pais consanguíneos, história de infecções pulmonares recorrentes e dificuldade alimentar. Ao exame físico apresenta deficiência pênodo-estatural, microcefalia, face estreita, hipoplasia da região malar, perda de cílios inferiores, nariz e orelhas proeminentes, eritema telangiectásico em asa de borboleta, lesões eritematosas em pálpebras e lábios, manchas hiper e hipopigmentadas por todo o corpo, clinoadilia e hipertricose. O exame anatomopatológico revelou dermatite de interface vacuolar superficial compatível com fotosensibilidade. O exame de cariótipo revelou um resultado 46,XX com quebras cromossômicas, caracterizando instabilidade cromossômica. **DISCUSSÃO:** O diagnóstico diferencial é feito com Lupus Eritematoso, Ataxia Telangiectasia, síndrome de Rothmund-Thomson e síndrome de Cokayne. A paciente, M.B.O.R., apresenta os critérios mínimos de SB que são: baixa estatura, hipoplasia malar e eritema telangiectásico entre outros sintomas. A análise citogenética revelou grande número de quebras cromossômicas, confirmando o diagnóstico. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico precoce de SB é importante devido ao risco aumentado de câncer e mielodisplasias. Está indicado um acompanhamento periódico para detecção e tratamento de comorbidades como diabetes Mellitus e doenças pulmonares, visando melhor prognóstico. A descrição deste relato tem importância clínica e científica pela raridade desta condição.

## P-043 - DIGITAL PCR DETECTION OF EGFR AND KRAS SOMATIC MUTATIONS IN FFPE SAMPLES

TAMYRES MINGORANCE CARVALHO; RENATA MONTORO DOURADO; SUELI MASSUMI NAKATANI; CESAR AUGUSTO BARROS DUARTE; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ; LABORATÓRIO GENOPRIMER

**Introduction:** Sanger sequencing or real-time PCR screening of mutations in the EGFR and KRAS genes is prioritized in non-small-cell lung cancer (NSCLC) and colorectal cancer (CRC), since these mutations may cause therapy failure. Digital PCR (dPCR) is proposed to replace these techniques for detection and quantification of rare mutations, frequently unnoticed in the mass of tumoral cells. **Objective:** To develop, validate and analyze the performance of dPCR test to detect EGFR and KRAS somatic mutations in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples of Brazilian NSCLC and CRC patients. **Methods:** DNA was extracted from FFPE samples collected between 2003 and 2007, from 57 NSCLC, 41 CRC and 10 free-cancer patients. We screened exon 18-21 EGFR and exon 2 KRAS mutations using dPCR, Sanger Sequencing and Competitive Allele-Specific PCR (castPCR). We also determined the sensitivity, the limit of detection (LOD) and the limit of quantification (LOQ) of dPCR assays. **Results:** We found 52 samples with EGFR or KRAS mutations by dPCR, compared to 23 by castPCR and 17 by Sanger Sequencing. These mutations include EGFR exon 19 deletions (p=0.04) and KRAS point mutations p.G12A (p=0.02) and p.G13D (p=0.03). We also found a trend





for higher dPCR-detection compared to castPCR and Sanger Sequencing for EGFR p.L858R ( $p=0.09$ ) and KRAS p.G12R ( $p=0.05$ ). LOD was 100 molecules of DNA/uL and LOQ, 1. Most of the samples (78.05) identified by castPCR as wild-type and by dPCR as mutated, presented less than 20 mutated DNA molecules (median 4.16). We found no mutations in free-cancer samples. Accuracy was 89.74, as measured with the assay recommended by the College of American Pathologist (CAP). Conclusion: Our study indicated higher sensibility and specificity of dPCR for screening EGFR and KRAS mutations in NSCLC and CRC biopsies, compared with Sanger Sequencing and castPCR.

## **P-044 - SÍNDROME DE MICRODELEÇÃO 22Q11 FAMILIAL: RELATO DE CASO**

*CAMILA ALVES; JULIANA MARINO; LUCILENE ARILO / UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"; UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS*

A Síndrome de microdeleção da região q11 do cromossomo 22 (SD22q11) apresenta-se com um amplo espectro fenotípico, variando de acordo com a idade do paciente, em mais de 180 manifestações clínicas envolvendo diferentes órgãos e sistemas. A deleção 22q11 é considerada a segunda causa mais comum de doença cardíaca congênita, depois da síndrome de Down, e as manifestações cardiovasculares decorrentes dessa deleção são altamente variáveis. O caso trata-se de uma criança de 10 meses de vida, do sexo feminino que foi atendida no Hospital da Criança em Goiânia/GO com diagnóstico de tetralogia de Fallot e no exame clínico também se observou rosto redondo, testa estreita, epicanto bilateral. Observou-se no exame clínico da mãe características sindrômicas na face, nariz olhos, orelhas e voz, além disso a paciente apresentava voz hipernasal, dificuldade de aprendizado e atraso no desenvolvimento psicomotor. O exame clínico da avó materna mostrou dobras no epicanto, retrognatismo e fissura palatina. As amostras de DNA da criança, mãe e da avó materna foram submetidas a análise por MLPA utilizando o kit P250 e os resultados mostraram uma deleção de 3Mb estendendo-se da região LCR22-A até LCR22-D nos três pacientes. Essa região deletada é conhecida como 'deleção comum de 3Mb' contendo mais de 45 genes conhecidos. A região deletada abrange o gene TBX1, que pode ser atribuído como o agente causador das desordens presentes, e a diferença existente entre os fenótipos da mãe/filha pode ser atribuído a presença ou ausência de genes no ponto de quebra e a variações ao longo do genoma. A grande variabilidade clínica da síndrome observada nesse relato fazem com que as correlações genótipo-fenótipo sejam incertas. Conclui-se que os três indivíduos da família possuem a SD22q11 e orienta-se o acompanhamento e tratamento com uma equipe multiprofissional para monitorar e auxiliar no desenvolvimento da criança e de sua família.

## **P-045 - SÍNDROME DE ANGELMAN EM PACIENTE COM TRANSLOCAÇÃO NÃO BALANCEADA 45, XX DER(19) T(15;19) (Q13;P13), INCLUINDO DELEÇÃO DE 13MB DA REGIÃO 15Q11.1-Q13.3: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

*BEATRIZ MORAES GROSSI; GABRIELA DIAS NUNES; MARIANA MADUREIRA POMBEIRO; GUILHERME ARRUDA FERNANDES; RODRIGO AMBROSIO FOCK; MILENY COLOVATI; MIRLENE CECILIA SOAREA PINHO CERNACH / UNIMES; UNIFESP*

Introdução: A Síndrome de Angelman é caracterizada por atraso grave no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, disfunções motoras, atraso de linguagem, conduta feliz e excitabilidade. Em 70 dos casos a doença resulta da deleção na região imprintada do cromossomo 15q11.2-q13 de origem materna, incluindo o gene UBE3A. Relato de caso: Paciente do sexo feminino, primeira filha de casal não consanguíneo, sem intercorrências durante o período pré-natal e ao nascimento, apresentando fenda palpebral levemente descendente, íris estrelada, nariz tubular, filtro nasal alargado, macrostomia com lábio superior fino, palato alto, e dentes hipoplásicos; pescoço curto, clinodactilia do 4º e 5º dedos bilaterais, atraso do desenvolvimento pênodo-estatural, neuropsicomotor e de linguagem. Ressonância magnética de crânio mostrou ectasia do ventrículo lateral e sulcos proeminentes em região fronto-temporal bilateral. O estudo do cariótipo evidenciou uma translocação não balanceada 45,XX,der(19)t(15;19)(q13;p13). Cariótipos dos pais sem nenhuma alteração. A análise por array CGH genômico identificou uma deleção de ~13,3 Mb em 15q11.2q13.3 [arr[hg19] 15q11.1q13.3 (20,102,535-33,437,083)x1]. Discussão: A deleção de 13Mb em 15q11.1-q13.3 na probanda está associada à Síndrome de Angelman/Prader Willi e à síndrome da microdeleção 15q13.3.



Possivelmente, o cromossomo materno está deletado em 15q11.1q13.3 na probanda, já que se observa as características fenotípicas da síndrome de Angelman e estas se sobrepõem às observadas em pacientes portadores da síndrome de microdeleção 15q13.3, incluindo o gene *CHRNA7*. São elas: atraso de crescimento, atraso neuropsicomotor, atrasos de fala e deficiência intelectual. Na literatura pacientes com deleções de tamanho semelhante à da probanda (~13.3 Mb) apresentam atraso global do desenvolvimento, alterações comportamentais e faciais, atraso de linguagem e deficiência intelectual. Conclusão: Relatamos o primeiro caso de translocação não balanceada envolvendo os cromossomos 15 e 19, incluindo a deleção da região 15q11.1-q13.3 em uma paciente com características fenotípicas da síndrome de Angelman e síndrome da microdeleção 15q13.3.

## **P-046 - HEREDOGRAMA TABULADO APLICADO AO ESTUDO DE UMA FAMÍLIA COM SÍNDROME DE VAN DER WOUDE**

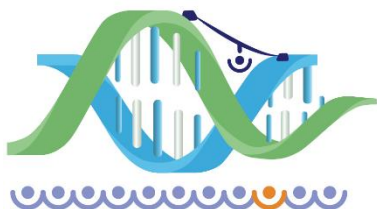
*ROSANY DE OLIVEIRA LISBOA; RAFAELA LEAL DE VALMONT; CLÁUDIA MARIA DA ROCHA MARTINS; FLÁVIA MARTINEZ DE CARVALHO; IEDA MARIA ORIOLI; LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ; HOSPITAL OPHIR LOYOLA, PARÁ; INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, RIO DE JANEIRO; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO*

O objetivo do presente estudo foi investigar através do heredograma tabulado aspectos da história familiar, distribuição geográfica de membros familiares e características fenotípicas em uma família com Síndrome de Van der Woude (SVW). A metodologia consistiu na obtenção de história familiar por heredograma tabulado e os dados obtidos foram analisados por estatística descritiva e utilização do teste Qui-Quadrado, no programa BioEstat 5.0, quando apropriado. No heredograma foram registrados 80 indivíduos pertencentes a cinco gerações, sendo 36 (45) do gênero feminino, 41 (51) do gênero masculino. Em três casos não foi possível especificar o gênero e a presença de quaisquer manifestações da SVW. Características fenotípicas da SVW foram relatadas para 35 (28/80) dos membros familiares, destes 57 (16/28) apresentaram fístulas congênitas de lábio inferior, 36 (10/28) apresentaram tanto fístulas congênitas quanto fissuras orofaciais e somente 7 (2/28) apresentaram fissuras orofaciais. O tipo de fissura mais prevalente entre os membros familiares afetados foi a fissura de lábio e palato bilateral, presente em 50 (6/12). A maioria dos parentes afetados apresentou consanguinidade em linha colateral (21/28; 75). A localidade de origem dos membros familiares (afetados e não afetados) foi registrada para 48 dos 80 indivíduos no heredograma, os quais nasceram no Estado do Pará, a maioria 67 (32/48) no município de Igarapé-Miri (p0.0001). O estudo mostra que a família estudada apresentou expressão variável dos fenótipos e a identificação de um espectro de membros familiares afetados reflete diretamente a transmissão genética da SVW, algo que ressalta a importância e a necessidade do aconselhamento genético para essa família.

## **P-047 - MUTAÇÃO C.2494GA NO GENE CADERINA-1 (CDH1) EM PACIENTE COM CANCER DE MAMA DUCTAL INVASIVO**

*ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS; MARCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES; GLAUCIA MARIA DE MENDONÇA FERNANDES; ERIKA CRISTINA PAVARINO; ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO / FAMERP - FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO; FAMERP*

**INTRODUÇÃO:** O câncer de mama é o mais comum em mulheres brasileiras, 20 dos casos estão associados a genes de susceptibilidade hereditária, tais como *BRCA1* e 2. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Mulher, 61 anos, realizou exames para prevenção que revelaram câncer ductal mamário invasivo medindo 1,3x1,0x1,0cm/graú 2. Tumor positivo para receptor de estrogênio(90) e progesterona(50), *HER2* negativo. Índice de proliferação celular alto (25Ki-67). TNM histológico pT1cN1apMX. Solicitado sequenciamento-painel nove genes (Nextera-Trusight/Cancer-Illumina) em função do histórico familiar (duas irmãs e uma sobrinha jovens com câncer de mama; mãe com câncer de ovário, útero e intestino e primo e tio com câncer de intestino) O resultado revelou alteração c.2494G/A (p.Val1832Met) em heterozigose no éxon 16 do gene E-caderina (*CDH1*). **DISCUSSÃO:** A paciente é portadora da mutação 2494G/A no gene *CDH1*, supressor de tumor que codifica E-caderina, atua na regulação da adesão intercelular em tecidos epiteliais e interage com actina para regular diferenciação, crescimento e migração. É associado à susceptibilidade para câncer gástrico difuso, mas excesso de cânceres de mama em famílias portadoras de mutações no gene



CDH1 levou os pesquisadores a identificá-lo também como gene de susceptibilidade para o câncer de mama invasivo. O risco de câncer de mama é alto em mulheres portadoras de mutações CDH1 (50 desenvolverá a doença). A mutação c.2494G/A foi encontrada em somente em uma mulher de 43 anos com diagnóstico de câncer de mama lobular e com histórico familiar de câncer de mama (irmã e tia materna). No presente relato, a paciente apresenta câncer de mama ductal e possui histórico familiar de câncer. **CONCLUSÃO:** No momento não há informação suficiente na literatura sobre penetrância da variante c.2494G/A, porém, considerando-se histórico familiar de câncer de mama e intestino do presente caso, é possível que a alteração identificada tenha contribuição no quadro clínico manifestado pela paciente e seus familiares.

## **P-048 - RELATO DE CASO DE SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11.2 NÃO CLÁSSICA E SUAS IMPLICAÇÕES MOLECULARES E DIAGNÓSTICAS**

*EVELYN QUINTANILHA VIANNA; ANDRESSA PEREIRA GONÇALVES; MÁRCIA RIBEIRO GONÇALVES; ANA CRISTINA VICTORINO KREPISCHI; CARLA ROSENBERG; JUSSARA MENDONÇA SANTOS; MÁRCIA MATTOS GONÇALVES PIMENTEL; CÍNTIA BARROS SANTOS-REBOUÇAS / DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, INSTITUTO DE BIOLOGIA ROBERTO ALCANTARA GOMES – UERJ; INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA, UFRJ; DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP*

**Introdução:** A Síndrome de Deleção 22q11.2 é considerada a microdeleção mais comum em humanos, sendo caracterizada por defeitos cardíacos, imunodeficiência devido à hipoplasia/aplasia do timo, e hipocalcemia atribuída a hipoparatiroidismo. Apesar da sua alta frequência (1/4.000), a variabilidade fenotípica e a inespecificidade de alguns sinais clínicos representam um desafio para o diagnóstico precoce e diferencial. **Descrição do caso:** Através do rastreamento de variações no número de cópias gênicas em indivíduos do sexo feminino com deficiência intelectual síndrome por Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), identificamos uma adolescente de 19 anos de idade portadora de uma deleção de novo em 22q11.2. A análise da extensão da deleção por array-CGH revelou hemizigose de 3,1 Mb, envolvendo 106 genes. As características fenotípicas da paciente incluem: microcefalia, baixa estatura, face alongada, prognatismo, clinodactilia dos pés, pobreza das pregas palmares, anomalias de SNC (IV ventrículo proeminente, comunicação ampla com megacisterna, hipoplasia de vermis cerebelar) e defeito de soldadura em arco posterior L5 e S1. Todavia, exames de imagem descartaram a existência de malformações cardíacas. **Discussão:** A região 22q11.2 contem um cluster de repetições com baixo número de cópias (LCRs) que propicia a recombinação homóloga não alélica durante a meiose e o aparecimento de deleções recorrentes nesta região. A maior parte das deleções se estende por aproximadamente 3 Mb, enquanto outras envolvem uma região interna de 1,5 Mb. No entanto, em ambos os tipos os fenótipos resultantes são similares, presumidamente devido à perda de genes críticos do segmento comum. Dentre as características clínicas mais frequentes, estão as malformações cardíacas (principalmente defeitos conotruncais), presentes em 49 a 83 dos pacientes. **Conclusão:** A natureza genômica repetitiva em 22q11.2 e a existência de fenótipos não clássicos associados a deleções nesta região, como a ausência de malformações cardíacas, sugerem que deleções em 22q11.2 podem ser mais frequentes do que o relatado.

## **P-049 - VARIAÇÃO DO NÚMERO DE CÓPIAS DO GENE ERBB4 EM ADENOCARCINOMA GÁSTRICO.**

*ADHARA BRANDÃO LIMA; VANESSA MARINHO DE PAULA; ARIEL REGINA SILVA DA SILVA; TAÍSSA MAÍRA THOMAZ ARAÚJO; ANTÔNIO ANDRÉ CONDE MODESTO; ANDRÉ SALIM KHAYAT / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ; NÚCLEO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA*

**Objetivo:** O presente estudo objetivou avaliar a alteração no número de cópias do gene ERBB4, observado deletado em uma frequência de 0,73 das amostras em estudo prévio por Hibridização Genômica Comparativa em array, a fim de elucidar o possível papel destas alterações no câncer gástrico. **Metodologia:** Foram utilizadas 90 amostras de adenocarcinoma gástrico, pertencentes a diferentes subtipos e estadiamentos tumorais, de pacientes submetidos à cirurgia em um hospital de referência em Belém no





estado do Pará. Realizou-se a técnica de Realtime PCR para estimar a variação do número de cópias de uma região do gene ERBB4, considerando-se os resultados como normal um número de 2 cópias; amplificação, acima de 2 cópias; deleção, abaixo de 2 cópias do gene. A análise entre as alterações genéticas encontradas e os dados clínicopatológicos foi realizada através dos testes de Qui-Quadrado e Odds Ratio, sendo significativos os valores de p menor ou igual a 0,05. Resultados: O gene ERBB4 foi observado alterado em 58 por cento dos casos, sendo que em 32 por cento dos casos estava amplificado e em 26 por cento estava deletado. A presença de amplificação foi cerca de 10 vezes mais associada com a ausência de metástase nos pacientes. Embora tenhamos evidenciado neste estudo e em estudo anterior com aCGH a deleção desta região em pacientes com câncer gástrico, este tipo de alteração não foi associado a nenhuma característica clinicopatológica. Conclusão: A região gênica investigada parece ter um papel dúbio quanto a importância para a formação da neoplasia, pois amplificações e deleções foram encontradas nestes tumores, e somente as amplificações foram associadas a um fator de melhor prognóstico, reforçando a possibilidade de que estas modificações atuem de maneira distinta no processo de carcinogênese gástrica. Testes funcionais são necessários para elucidar o papel destas alterações em modelos neoplásicos.

## **P-050 - PEMPHIGUS FOLIACEUS'S ASSOCIATION WITH POLYMORPHISMS OF COMPLEMENT LECTIN PATHWAY GENES**

VALÉRIA BUMILLER BINI; TAMYRES MINGORANCE CARVALHO; LUANA CAROLINE OLIVEIRA; IZABELLE SCHERMAK DAS NEVES; NINA MOURA ALENCAR; DANILLO GARDENAL AUGUSTO; MARIA LUIZA PETZL-ERLER; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Pemphigus foliaceus (PF) is an autoimmune disease, causing painful skin blisters. It is endemic in Brazil, also known as "Fogo Selvagem" due to burning sensation. The recognition of exposed desmosomal neoantigens in the lesions results in activation of the complement system, through at least one of three pathways: classical, lectin and alternative. The lectin pathway is initiated by the recognition of exposed sugar and acetylated residues by ficolins (FCNs) and collectins (as mannose-binding lectin or MBL), associated with serine proteases (MASPs). Taken into consideration that FCN-2 and MBL were formerly found deposited on the basal membrane epithelial zone of patients with pemphigus vulgaris, we investigated a possible role played by 30 regulatory or structural polymorphisms of the FCN1, FCN2, FCN3, MBL2, MASP1 and MASP2 genes in PF susceptibility. Polymorphisms were genotyped by multiplex PCR-SSP and microarray hybridization in up to 300 PF patients and 300 controls, and analysed using logistic regression. Individuals carrying the regulatory FCN1\_rs2989727\*A allele and the intronic FCN3 haplotype rs28362807\*ins\_rs4494157\*A were more resistant against PF (OR=0.54, p=0.016 and OR=0.55, p=0.018, respectively). In contrast, homozygotes for FCN3\_rs28362807\*del\_rs4494157\*C were more susceptible (OR=1.96, p=0.006), as well as individuals carrying the MBL2 haplotype HYPA (OR=2.66, p=0.036), associated with very high MBL levels. The MASP2\*TDVRC haplotype and GA/GA (rs2273344\*G and rs9430347\*A) genotype, both associated with the highest MASP-2 levels, also increased susceptibility to the disease (OR=4.97, p= 0.02 and OR=1.56, p=0.001, respectively). Finally, three MASP1 haplotypes increased resistance against the disease (OR=0.1-0.3, p=0.001), whereas one increased susceptibility (OR=4.6, p0.001). Association with the FCN1, FCN3, MASP1 and MASP2 variants were independent from each other (p0.0001). The associations highlight the relevance of the lectin pathway activation in PF and point to possible new therapeutic targets in the disease.

## **P-051 - MODELO DIDÁTICO SOBRE MUTAÇÕES CROMOSSÔMICAS ESTRUTURAIS, PAREAMENTO, RECOMBINAÇÃO E SEGREGAÇÃO DE CROMOSSOMOS REARRANJADOS**

VALÉRIA BUMILLER BINI; PEDRO ARCANJO PETENUCE FRANZOI; ARACI ASINELLI DA LUZ ASINELLI; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

A compreensão de mutações cromossômicas estruturais, dos processos de pareamento, recombinação e segregação de cromossomos rearranjados é necessária para esclarecer a razão da infertilidade de pais normais portadores de rearranjos





cromossômicos balanceados. Porém, esse conteúdo é normalmente abordado apenas teoricamente, dificultando seu aprendizado. O objetivo deste trabalho é investigar o uso de um modelo didático construído pelos próprios alunos durante uma aula prática. Para tanto, 106 alunos matriculados na disciplina de Genética, construíram um modelo didático proposto pelos autores com massinhas de modelar, possibilitando a ilustração das etapas que originam cromossomos rearranjados, suas formas de pareamento, recombinação e modos de segregação durante a meiose I. A utilização do modelo foi avaliada através de questionários, aplicados antes e depois da aula prática. Todos os alunos já haviam tido, anteriormente, uma aula teórica sobre o conteúdo. Das onze questões sobre rearranjos cromossômicos, seis apresentaram aumento significativo no número de acertos e duas apresentaram tendência de aumento (valor de  $p$  entre 0,05 e 0,1). Em geral, a probabilidade de acerto das questões foi duas vezes maior ( $OR= 2,1$ ,  $p 0,001$ ), porém em algumas questões de maior dificuldade, a probabilidade de acerto aumentou em torno de 10 vezes ( $OR= 10,3$ ,  $p0,001$ ). A utilização deste modelo didático pode ser recomendada na rotina de ensino dos cursos de graduação na área de Ciências Biológicas e da Saúde, dando-se aos alunos a oportunidade de tornarem-se aprendizes ativos, engajados no desenvolvimento do próprio conhecimento.

## **P-052 - ATAXIA APRAXIA OCULOMOTORA TIPO 4 RELATO DE CASO**

*DENISE CORRÊA BENZAQUEM; CLEITON FANTIN; VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS; SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO AMAZONAS*

Ataxia apraxia oculomotora tipo 4 é uma doença neurológica autossômica recessiva que começa com distonia e ataxia até os 10 anos. Principais características apraxia oculomotora e neuropatia periférica. Relato de caso: LPLM, masculino, 16 anos, filho único, pais não consanguíneos, gestação e parto sem intercorrências e período neonatal saudável. Realizou consultas com neurocirurgia e neuropediatra aos 5-6 anos, com queixas de dificuldade de aprendizagem e desatenção, algumas queda. Tomografia de crânio e EEG normais. A dificuldade escolar foi persistente e nos últimos anos com progressiva alteração de marcha, quedas frequentes, incapacidade para correr, hoje faz uso de cadeira de rodas e houve piora da qualidade da fala. Exame neurológico revelou microcefalia, marcha paraprática, força muscular diminuída em membros inferiores com deformidade dos pés, reflexos tendíneos aumentados em membros superiores e aquileus abolidos, hipoestesia profunda e superficial nos membros inferiores. Ataxia apendicular, nistagmo e apraxia de movimentos oculares verticais e horizontais. Ressonância magnética de encéfalo mostrou-se normal, descartando hipótese de leucodistrofia. Eletroencefalografia detectou sinais de polineuropatia sensitivo-motora. Por último em consulta ao Geneticista a análise do genoma (exoma) diagnosticou ataxia-apraxia oculomotora 4 relacionada a duas variantes em heterozigose no gene PNKP (Polynucleotide Kinase 3-Prime Phosphatase) definitivamente patogênica. Os tipos autossômicos recessivos de ataxia hereditária são responsáveis por cerca de 3:100.000 casos de ataxia, sendo ataxia de Friedreich, ataxia-telangiectasia e ataxia oculomotor apraxia mais comuns, no caso acima apresentado os pais são heterozigotos obrigatórios e, portanto, carregam uma única cópia de uma variante patogênica. Variações no gene PNKP foram associadas a síndrome autossômica recessiva caracterizada por microcefalia; início precoce e atraso no desenvolvimento como observado do caso relatado. Conclusões: O aconselhamento genético nesses casos fornece aos paciente e seus familiares informações sobre a natureza, a herança e as implicações dos transtornos genéticos para ajudá-los a tomar decisões médicas e pessoais informadas.

## **P-053 - DOENÇA NEUROMUSCULAR ASSOCIADA AO GENE RYR1: RECORRÊNCIA EM UMA FAMÍLIA SERGIPANA**

*JEVERTON SANTANA SANTOS; BRUNO LUIZ NASCIMENTO SOUZA; SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE; LILIAN ARAUJO MELO MENDES; CIBELE MACEDO SANTOS; EMERSON SANTANA SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO*

Introdução: O gene rianodina (RYR1) é responsável pelo canal que libera cálcio durante a contração da fibra muscular. Mutações neste gene causam doença muscular estrutural com cores (falhas) e aumentam o risco para hipertermia maligna anestésica. Descrição do caso: Adulto, sexo masculino, 21 anos, segundo filho de uma prole de quatro irmãos. Pais são hígidos e não consanguíneos. Possui mais dois irmãos afetados (a irmã mais velha, de 25 anos e o mais novo, com 5 anos) com fraqueza muscular



proximal e hiperckpnemia. Paciente encaminhado pela neurologia com suspeita de distrofia muscular por apresentar fraqueza da musculatura da cintura pélvica. Exames complementares mostraram elevação da CPK: 422 U/L (VR 24 - 170 U/L), Ecocardiograma normal, biopsia muscular inconclusiva e eletroneuromiografia de membros inferiores mostrou comprometimento muscular primário e generalizado, caracterizando miopatia. O sequenciamento completo do Exoma identificou a variante Chr19:39.071.043 GA - ENST00000355481), em homozigose, no gene RYR1, promovendo a substituição do aminoácido valina na posição 4844 por isoleucina (p.Val4844Ile), considerada patogênica para a doença neuromuscular associada ao RYR1 (Receptor de Rianodina 1, OMIM\*180901). Discussão: Variantes patogênicas no gene RYR1 podem ter herança autossômica dominante ou recessiva, cursando ainda com diferentes fenótipos. A homoziguidade da mutação encontrada, o fato dos genitores serem hígidos e somente a irmandade afetada reforçam a hipótese de etiologia recessiva. Os genitores são procedentes do mesmo povoado (zona rural), o que sugere ancestralidade em comum. Conclusão: A definição molecular do distúrbio favoreceu o entendimento da família sobre o problema muscular e sobre o risco aumentado para hipertermia maligna.

## **P-054 - ANÁLISE DO GENE CHCHD2 EM PACIENTES BRASILEIROS COM DOENÇA DE PARKINSON FAMILIAR**

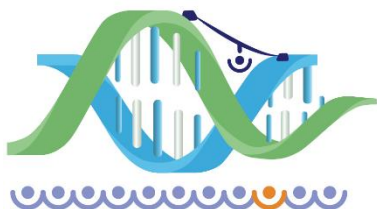
CAROLINE NASCIMENTO; DANIELLE VOIG; PEDRO ACERO; MÁRIO JÚNIOR; JOÃO PEREIRA; MARCUS COLETTA; DELSON SILVA; MÁRCIA PIMENTEL / INSTITUTO DE BIOLOGIA ROBERTO ALCANTARA GOMES (UERJ); ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (UNIGRANRIO); INSTITUTO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ); HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO (UERJ); HOSPITAL GETULIO VARGAS (UFAM); UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG)

Objetivos: Rastrear mutações no gene coiled-coil-helix-coiled-coil-helix (CHCHD2), recentemente apontadas como patogênicas, de forma a avaliar sua contribuição na etiologia da doença de Parkinson (DP) em casuística brasileira. Metodologia: Participaram deste estudo 122 probandos brasileiros com DP familiar compatível com herança autossômica dominante, de ambos os sexos (81 homens e 41 mulheres; faixa etária: 32-96 anos – média de idades: 60,8 ± 11,2 anos; idade de manifestação: 18-79 anos). Todos foram provenientes de ambulatórios de Neurologia de hospitais públicos e encaminhados ao Serviço de Genética Humana da UERJ (SERVGEN). Após serem avaliados por neurologistas especialistas em distúrbios do movimento, os quais procederam à análise clínica seguindo os critérios clínico-patológicos aceitos para a DP, o DNA genômico foi isolado de saliva ou de sangue periférico de acordo com procedimento padrão. A análise molecular do gene CHCHD2 foi realizada utilizando a técnica de sequenciamento dos produtos da reação em cadeia da polimerase (PCR). Os quatro exons e introns do gene foram amplificados e posteriormente sequenciados bidirecionalmente. A sequência de DNA foi analisada usando o programa BioEdit v7.2.6.1. Resultados: Através da análise molecular não identificamos mutações no gene CHCHD2 na amostra de pacientes com DP familiar analisada. Conclusão: Esse estudo constitui a primeira triagem de mutações no gene CHCHD2 conduzida em probandos brasileiros com DP e mostrou que mutações nesse gene são causas incomuns da doença de Parkinson em nossa população. Esses achados corroboram dados da literatura oriundos de estudos conduzidos em 7553 probandos com DP de origem europeia, norte americana e asiática, os quais não identificaram alterações nesse gene. Até o momento, mutações em CHCHD2 associadas à DP foram identificadas apenas em 5 famílias (4 japonesas, 1 chinesa ).

## **P-055 - GENOTIPAGEM MOLECULAR DE HPV NO MUNICÍPIO DE MACEIÓ: PREVALÊNCIA E GRAU ONCOGÊNICO**

NATHALIA LACERDA DIAS SILVA; ANA CAROLINA MORAIS CORREIA; CAROLINE CORDEIRO VIEIRA; LEONARDO SANTOS MELO; JORDÂNIA BRANDINO DE MELO FORTES FEITOSA; GABRIELA DE SENA CABRAL; MONIQUE PILLAR LINS COSTA MARTINS; VELBER XAVIER NASCIMENTO / CENTRO UNIVERSITÁRIO CESMAC; UNIVERSIDADE TIRADENTES

OBJETIVO: Diagnosticar o Papilomavírus Humano (HPV) por biologia molecular em mulheres de Maceió, Alagoas; relacionar a prevalência dos tipos de HPV encontrados com grau oncogênico e fatores de risco. MÉTODO: O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética sob número 02997/2011-6 e autorizado pelas pacientes por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os esfregaços cervicais introduzidos em microtubos com solução tampão tiveram DNA genômico extraído conforme metodologia do



Kit Illustra (Asmersham Biosciences). Estimou-se a concentração dos DNAs através de espectrofotometria, realizando ampliações com primers específicos para comprovar a presença viral. As amostras com HPV foram visualizadas após eletroforese a 4V.cm<sup>-1</sup>, em gel de agarose a 1,2. Os produtos de PCR de tamanho esperado foram sequenciados no sequenciador Megabace System 500 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) usando o Kit DYEnamic™ ET Dye Terminator (MegaBAC™ Amersham Pharmacia Biotech). Para identificação do tipo viral, houve alinhamento das sequências e comparação através da Blastn no National Center for Biotechnology Information (NCBI); para edição e análise, utilizou-se o BioEdit Sequence Alignment Editor (version 7.0.9.0) e o Chromas 2 (version 2.33). RESULTADOS: Das 122 amostras analisadas, 13,93 das mulheres apresentaram HPV. Foram identificados os genótipos 6, 11, 16, 31, 52, 53, 61 e 83, compondo 17,64, 17,64, 17,64, 5,88, 5,88, 17,64, 5,88 e 11,76, respectivamente. Entre os casos positivos, 52,94 possuíam HPV de baixo grau oncogênico (HPV 6, 11, 61 e 83). CONCLUSÃO: Assim sendo, no proposto trabalho pôde-se identificar maior prevalência dos genótipos 53, 11, 16 e 6. Em relação ao grau oncogênico, a maioria dos casos foi classificado como baixo risco oncogênico.

## **P-056 - EPIDERMÓLISE BOLHOSA TIPO DOWLING-MEARA: RELATO DE CASO**

*LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES; JEVERTON DE SANTANA SANTOS; BRUNO LUIZ NASCIMENTO SOUZA; SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE; CIBELE MACEDO SANTOS; EMERSON SANTANA SANTOS / UFS*

Introdução: A epidermólise bolhosa simples, tipo Dowling-Meara (EBS-DM) é um genodermatose caracterizada pela presença de vesículas generalizadas e pequenas bolhas agrupadas ou em configuração arqueada. Tem etiologia autossômica dominante e sua prevalência é de 1:1.000.000 nascidos vivos. Descrição do caso: Criança, 2 anos, sexo masculino, primeiro filho de casal jovem, não consanguíneo, encaminhado pela dermatologia com suspeita de epidermólise bolhosa simples (EBS). Genitores desejavam saber dos riscos reprodutivos futuros. As lesões surgiram na primeira semana de vida e a hipótese de EBS foi levantada pela biópsia de pele aos seis meses de idade. Usa curativos com pomadas de antibióticos tópicos e bandagens. Ao exame físico, apresenta lesões bolhosas, que evoluem para pústulas (infecção secundária) e crostas, e são mais intensas nas plantas dos pés e nas palmas das mãos. Genitor também é afetado, sugerindo etiologia genética autossômica dominante. Foi solicitado o painel de Epidermólise Bolhosa com sequenciamento de nova geração (NGS) dos seguintes genes: CAST, CD151, COL17A1, COL7A1, DSP, DST, FERMT1, ITGA3, ITGA6, ITGB4, KRT14, KRT5, LAMA3, LAMB3, LAMC2, PLEC, TGM5. Foi encontrada a variante p.Arg125His no gene KRT14 em heterozigose, classificada como definitivamente patogênica. Discussão: A variante p.Arg125His encontrada no gene KRT14 está associada à Epidermólise Bolhosa tipo Dowling-Meara. Esta condição caracteriza-se por aparecimento de bolhas aos mínimos traumas, hiperqueratose palmo-plantar e distrofia ungueal. Conclusão: Com a confirmação etiológica da doença genética do paciente e de seu genitor, foi oferecido aconselhamento genético e o casal optou por não ter um segundo filho, frente ao risco de recorrência de 50.

## **P-057 - DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL AUTOSSÔMICA DOMINANTE TIPO 32 (ASSOCIADA AO GENE KAT6A): RELATO DO DÉCIMO PRIMEIRO CASO DA LITERATURA**

*BRUNO LUIZ NASCIMENTO SOUZA; JEVERTON DE SANTANA SANTOS; LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES; SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE; CIBELE MACEDO SANTOS; EMERSON SANTANA SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE- CAMPUS LAGARTO*

Introdução: Mutações em heterozigose no gene KAT6A causam um fenótipo autossômico dominante distinto composto por deficiência intelectual e características sindrômicas peculiares (hipotonia, dificuldades de deglutição/sucção, microcefalia e/ou craniossinostose, defeitos cardíacos e dismorfias faciais). Apenas 10 casos foram descritos até o momento na literatura. Descrição do caso: Criança, 4 anos, sexo masculino, primeiro filho de casal jovem, hígido e não consanguíneo, possui irmã de 6 meses de idade, aparentemente saudável. Gestação e parto sem intercorrências. Aos 3 meses genitora percebeu espasticidade e estrabismo convergente. Evoluiu com atraso do DNPM (sentou sem apoio com 01 ano, ainda não anda e não fala) e apresenta estereotípias do transtorno do espectro autista. Ao exame físico apresentou pequenas dismorfias: microcefalia, estrabismo convergente, lábios



finos, orelhas displásicas, com pequenos furos atrás, polegares com implantações posteriorizadas. Diagnóstico de cardiopatia congênita (C.I.A. = 0,9 mm), corrigida aos 3 anos. Entretanto, demais exames de rastreio/triagem para investigação etiológica tiveram resultado normais (Teste da orelhinha, do olhinho e do pezinho, TC e RNM de crânio, triagem ampliada para EIM, cariótipo comum com bandeamento G e Array CGH). Sequenciamento completo do Exoma revelou variante patogênica em heterozigose c.3338CG (p.Ser1113Ter) no gene KAT6A, confirmando o diagnóstico de deficiência intelectual autossômica dominante tipo 32 [OMIM 616268]. Discussão: Os achados clínicos encontrados no paciente em questão são semelhantes aos demais 10 pacientes já descritos. Sequenciamento Sanger dessa variante foi realizado para confirmação do resultado nesse indivíduo e em seus genitores e constatou-se que essa variante não estava presente em nenhum deles, o que comprova que essa variante é de novo (não herdada). Conclusão: A definição etiológica precisa ajudou a família a entender o defeito no gene KAT6A, suas repercussões e a conhecer o baixo risco de recorrência em uma próxima gestação (menor que 1). O sequenciamento completo do Exoma teve papel fundamental neste processo.

## **P-058 - RELATO DO PRIMEIRO CASO DE SÍNDROME DE FREEMAN-SHELDON EM SERGIPE**

*LAIS DE OLIVEIRA TELES FRAGA; CAMILA SANTOS ANDRADE; FERNANDA OLIVEIRA DE AMORIM; RAFAELLA SALMERON FIGUEIREDO FERREIRA; GABRIEL DÓRIA SANDES LOPES; GABRIELA DE SANTANA MENDES ROLLEMBERG; FABIÓLA SOUZA LIBÓRIO; EMERSON SANTANA SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE; ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA; CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS*

Introdução: A síndrome Freeman-Sheldon (FSS), também conhecida como artrogripose distal tipo 2A, é uma rara condição congênita com cerca de 100 casos descritos na literatura. Ocorre devido a mutação no gene MYH3, de herança autossômica dominante, com maioria dos casos devido a mutação de novo. Além das anomalias craniofaciais que conferem ao paciente a face em assobio típica da síndrome, são comuns escoliose, estrabismo, perda auditiva, dificuldades em sucção/deglutição, alterações de fala, audição, respiração, crescimento e neurológicas em diversos níveis. Descrição do caso: RN do sexo masculino com 2 dias de vida. Gestação sem exposição teratogênica, sem intercorrências. Nascido de parto normal, a termo, com peso adequado para a idade gestacional, porém no limite inferior, Apgar 6/8, sem intercorrências descritas. Genitores hígidos e não consanguíneos, negam recorrência familiar de defeitos congênitos. Ao exame físico, apresentava microstomia, micrognatia, queixo fendido em forma de H, filtro nasal longo, face em assobio, baixa implantação auricular, blefarofimose artrogripose distal, camptodactilia, hipertricose em membros, hipertonia e dificuldade de sucção. Ecocardiograma e USTF sem alterações. USG abdominal apresentando hérnia umbilical e Rx de Coluna vertebral evidenciando escoliose. Discussão: O paciente preenche os critérios clínicos para a FSS descrito por Stevenson et al em 2006. Por ser caso único na família, possivelmente se trata de mutação nova. Foi solicitado sequenciamento do gene MYH3 para confirmar etiologia. Conclusão: O diagnóstico clínico precoce ainda no período neonatal facilitou o manejo do RN durante internação na maternidade e o início do processo de aconselhamento genético fez com que os genitores entendessem o quadro clínico do RN, o seu prognóstico e a sua necessidade de acompanhamento multiprofissional.

## **P-059 - RELATO DE CASO: DISTROFIA MIOTÔNICA DE STEINERT**

*LAIS DE OLIVEIRA TELES FRAGA; BRUNO LUIZ NASCIMENTO SOUZA; CIBELE MACEDO SANTOS; JEVERTON DE SANTANA SANTOS; LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES; SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE; FERNANDA OLIVEIRA DE AMORIM; EMERSON SANTANA SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE*

Introdução: A Distrofia Miotônica de Steinert (DMS) atinge 1-5 em cada 10.000 pessoas, sendo a distrofia mais comum em adultos. Tem caráter autossômico dominante e pode ocorrer o fenômeno de antecipação clínica em famílias acometidas. Há variabilidade na expressão do fenótipo, desde indivíduos assintomáticos a aqueles com manifestações graves e precoces. Geralmente, o quadro clínico se manifesta entre a segunda e terceira décadas de vida, com fraqueza e atrofia muscular, catarata e miotonia. Podendo





ainda apresentar: ptose, disfagia, alterações hormonais e cardíacas. A confirmação diagnóstica é dada a partir da comprovação da expansão exacerbada de repetições (acima de 50) da trinca de nucleotídeos CTG no gene DMPK. Descrição do caso: Adulto, sexo masculino, 27 anos, filho de casal não consanguíneo. Desenvolvimento adequado até a adolescência, quando iniciou quadro de disartria. Evoluiu com secreção persistente de orofaringe e tosse ineficiente, associado a disfagia. Aos 25 anos começou a apresentar fraqueza em mãos. Possui recorrência familiar do quadro em irmão mais novo, e nas avó e tia-avó paternas. Eletroencefalograma de membros superiores e inferiores evidenciou características compatíveis com miopatia distal, associado a descargas miotônicas. Ecocardiograma, Eletrocardiograma, RNM de crânio sem alterações. Videoscopia de deglutição revelou disfagia motora e funcional com cavalgamento de aritenóide direita. Nasofibrosopia com padrão de estase de saliva em seios piriformes. Avaliação oftalmológica normal. Pesquisa de expansão CTG no Gene DMPK mostrou um dos alelos com 78 repetições, confirmando diagnóstico de DMS. Discussão: O quadro clínico, a história familiar e os exames complementares sugeriam DMS. O exame molecular confirmou este diagnóstico. Conclusão: Foi realizado aconselhamento genético. O paciente foi orientado a fazer o seguimento multiprofissional, uma vez que não há tratamento curativo. A família também foi orientada quanto ao risco de recorrência de 50 para a prole e irmandade dos afetados e a possibilidade do fenômeno de antecipação clínica.

## **P-060 - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL GENOTÓXICO, MUTAGÊNICO E TOXICOLÓGICO DA ALOE VERA**

*EMMANUEL ARTHUR ALBUQUERQUE ARAGÃO; JÉSSICA SANTOS DE SOUZA; PEDRO VICTOR REIS DA SILVA; KELLY JACKLINE BARROS; LUIZ VINICIUS LEÃO MOREIRA; GIULIA LEÃO DA CUNHA BRABO; ROMMEL MARIO RODRÍGUEZ BURBANO; PATRÍCIA DANIELLE LIMA DE LIMA / UEPA; UFPA*

O objetivo do presente trabalho é verificar possível ação genotóxica, mutagênica e toxicológica da exposição aguda a Aloe vera em camundongos. Para isto, foram utilizados camundongos albinos (*Mus musculus*) da linhagem Swiss, machos, adultos jovens. Realizaram-se o ensaio cometa na versão alcalina (SINGH, 1988), assim como o teste do micronúcleo (SCHMID, 1975) em linfócitos e medula óssea, respectivamente, coletados de camundongos submetidos previamente a tratamento agudo por 24 horas de aloe vera por gavagem nas concentrações de 500, 1000 e 2000 µg/ Kg, água como controle negativo e ciclofosfamida pela via intraperitoneal no controle positivo. Ademais, realizou-se a avaliação da toxicidade aguda através de exame histopatológico em fígado, estômago e baço dos camundongos tratados. Desta forma, o aloe vera na concentração de 2000 µg/ Kg apresentou um índice de danos estatisticamente significativo quando em comparação ao grupo controle. Além disso, a frequência de micronúcleo foi superior nos grupos que receberam o extrato em relação ao controle negativo, bem como demonstrou uma maior frequência de células jovens nas concentrações 2000 e 1000 µg/ Kg em relação ao controle negativo. Por outro lado, no exame histopatológico, os órgãos analisados pelo estudo microscópico não evidenciaram nenhuma alteração. Conclui-se que a Aloe vera é uma substância comprovadamente genotóxica e mutagênica em camundongos na maior concentração utilizada no presente estudo, devido a sua capacidade de formar micronúcleos e promover maior índice de danos respectivamente; entretanto, deve-se notar que esta concentração é maior que a consumida e recomendada a humanos.

## **P-061 - AN UPDATE FROM THE FIREFISH, SUNFISH AND JEWELFISH STUDIES OF THE ORAL SMN2 SPLICING MODIFIER, RG7916, IN PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY**

*ALEXANDRA PRUFER; EUGENIO MERCURI; GIOVANNI BARANELLO; LAURENT SERVAIS; GILLIAN ARMSTRONG; HEIDEMARIE KLETZL; KSENIJA GORNI; OMAR KHWAJA / FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO, RIO DE JANEIRO, BRAZIL; PAEDIATRIC NEUROLOGY AND NEMO CENTER, CATHOLIC UNIVERSITY AND POLICLINICO GEMELLI, ROME, ITALY; CARLO BESTA NEUROLOGICAL RESEARCH INSTITUTE FOUNDATION, DEVELOPMENTAL NEUROLOGY UNIT, MILAN, ITALY; INSTITUTE OF MYOLOGY, PARIS, FRANCE; REFERENCE CENTER FOR NEUROMUSCULAR DISEASE, CENTRE HOSPITALIER; ROCHE PRODUCTS LTD, WELWYN GARDEN CITY, UNITED KINGDOM; ROCHE PHARMACEUTICAL RESEARCH AND EARLY DEVELOPMENT, ROCHE INNOVATION CENTER BASEL, SWITZERLAND*



**Objectives:** Spinal muscular atrophy (SMA) is caused by reduced levels of survival of motor neuron (SMN) protein from loss of function of the SMN1 gene. RG7916 (RO7034067), an oral, centrally and peripherally distributed SMN2-splicing modifier, is being investigated in patients with SMA in FIREFISH (Type 1, NCT02913482), SUNFISH (Type 2/3, NCT02908685) and JEWELFISH (Type 2/3 previously treated with other SMN2-splicing therapies, NCT03032172). **Methods:** FIREFISH is an open-label study of RG7916 in Type 1 SMA babies (1–7 months). SUNFISH is a double-blind, placebo-controlled trial (randomized 2:1, RG7916:placebo) in Type 2/3 SMA patients (2–25 years). FIREFISH and SUNFISH comprise two parts: Part 1 is evaluating the safety, tolerability and PK/PD of several RG7916 dose levels; the pivotal Part 2 phase assesses the efficacy and safety of the dose selected in Part 1. JEWELFISH is an open-label, exploratory study evaluating the safety, tolerability and PK/PD of RG7916 in patients who previously participated in SMN2-splicing modifier studies. **Results:** No drug-related adverse events leading to withdrawal have been observed in any patients exposed to RG7916 to date. We have performed early analyses of FIREFISH and SUNFISH Part 1. To date, although follow-up was limited, no FIREFISH patient has lost the ability to swallow, required tracheostomy, or reached permanent ventilation. Analysis of SUNFISH Part 1 showed RG7916 dose-dependent increases in full-length SMN2 mRNA and concomitant decreases in truncated (916;7) SMN2 mRNA. SMN protein levels in whole blood increased in a dose-dependent manner up to a median of 2.5-fold. **Conclusion:** Early analysis of FIREFISH Part 1 showed that so far patients did not lose the ability to swallow and no patient was on permanent ventilation. In SUNFISH including Type 2/3 SMA patients (2–25 years), RG7916 treatment modulated SMN2 mRNA and showed a dose-dependent increase in SMN protein. FIREFISH, SUNFISH and JEWELFISH are ongoing and recruiting globally.

## **P-062 - INVESTIGAÇÃO BIOQUÍMICA E CLÍNICA DE UM ERRO METABÓLICO HEREDITÁRIO NO METABOLISMO DO ENXOFRE**

MARCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES; ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS; GLAUCIA MARIA DE MENDONÇA FERNANDES; REGINA CELIA AJEJE PIRES DE ALBUQUERQUE; ERIKA CRISTINA PAVARINO; ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO / DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA MOLECULAR, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP

**INTRODUÇÃO:** Sulfocisteinúria (OMIM 272300), desordem autossômica recessiva, deficiência enzimática sulfito oxidase (gene SUOX) e cofator de molibdênio (gene MOCS1), erro metabólico hereditário, com início precoce de convulsões resistentes à terapia, retardo psicomotor grave e morte precoce. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Iniciou-se a investigação diagnóstica do paciente, com 4 meses de idade. Na admissão foi relatado ao nascimento: parto cesárea, peso e estatura normais, presença de crises convulsivas, permanecendo em UTI neonatal, por 13 dias, alta com uso fenobarbital. Criança, sexo masculino, apresenta convulsões graves, frequentes, hipotonia axial, hipertonia apendicular e em extensão, hiperreflexia patelar, bicipital, tricipital, olhar fixo, estrabismo convergente, sem reflexo plantar e de moro, não sorri, choro fraco, ausência de lalação, microcefalia e língua protusa. Genealogia sem casos semelhantes, pais fenotipicamente normais e não consanguíneos. RM encéfalo: sinais de extensas lesões sequelares, leucomalácia (regiões frontoparietais bilateralmente, periventriculares, centros semi-ovais), associado à necrose tecidual cerebral/hemorragias parenquimatosas; atrofia acentuada dos hemisférios cerebrais com rarefação da substância branca, redução da espessura cortical, proeminência do espaço liquorico subaracnóide e afilamento do corpo caloso. EEG: desorganização, assimetria persistente-acentuada atividade elétrica cerebral, com ausência de grafoelementos fisiológicos normais, no hemisfério cerebral direito. Teste do sulfito (deficiência do cofator molibdênio, MERCK): positivo (70mg/L SO<sub>3</sub>-2) na urina. Atualmente, com 3 anos de idade, em tratamento. Realizou-se o aconselhamento genético, com risco elevado de recorrência (25). **DISCUSSÃO:** A prevalência na população é difícil, em função da complexidade do diagnóstico. Foram descritos 50 casos de afetados com essa deficiência, destes 44 de pais consanguíneos. A literatura destaca a importância do diagnóstico precoce para o tratamento adequado e melhoria do prognóstico. **CONCLUSÃO:** Nós reforçamos: raridade do caso; importância de realizar o diagnóstico precoce; diferenciação de casos com convulsões neonatais; suporte terapêutico adequado; aumento do prognóstico; aconselhamento genético dos pais em função dos riscos elevados de repetição da doença.



## P-063 - NOVA MUTAÇÃO NO GENE STK11 RELACIONADA COM A SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

GLAUCIA MARIA DE MENDONÇA FERNANDES; ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS; MARCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES; ERIKA CRISTINA PAVARINO; ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO / FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO/SP – FAMERP

Introdução: Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma doença rara, autossômica dominante, causada por mutações no gene STK11 que codifica proteína serina treonina-quinase. SPJ é caracterizada por máculas melanocíticas dos lábios, mucosa bucal e dedos; múltiplos pólipos hamartomatosos gastrointestinais; e um risco aumentado de várias neoplasias (OMIM, 175200). Descrição do Caso: Paciente, sexo masculino iniciou investigação diagnóstica em função das manchas hiperpigmentadas nos lábios e mucosa bucal, que apresentava em menor quantidade desde os 6 meses de idade. Em função da hipótese diagnóstica de SPJ foi solicitado o Painel de Câncer Hereditário-sequenciamento de nova geração (Illumina HiSeq) para 37 genes, que revelou alteração g.1219406CA (p.Ala153Asp) em heterozigose no gene STK11 do cromossomo 19. Após, foi realizada avaliações por endoscopias/colonoscopias e exames anatomopatológicos que revelaram: vários pólipos, um hamartomatoso da mucosa jejunal, sem atipias, com áreas císticas, de retenção mucosa de permeio; pseudo-divertículo focal subjacente; e outros pólipos hiperplásicos gástricos e no reto. Paciente também referiu dores abdominais intensas. Na genealogia não há casos semelhantes, têm uma irmã e pais normais, não consanguíneos. Apesar desta variante não ser reconhecidamente patogênica e não descrita, relaciona-se com o quadro clínico do paciente. Discussão: Os dados clínicos foram importantes para direcionar a investigação molecular, conduta médica, tratamento e prognóstico do paciente. São descritas várias mutações patogênicas no gene STK11 diretamente relacionadas com a SPJ. No presente caso a alteração observada não está referenciada nos bancos de dados e publicações relacionadas à síndrome. O diagnóstico é importante para o seguimento do caso, pois há ocorrência de várias neoplasias. Conclusão: Esta variante no gene STK11 ainda não foi descrita na literatura, entretanto, até o presente, todos os relatos com variantes no gene STK11 mostraram manifestações clínicas da SPJ. Este estudo pode colaborar no esclarecimento dos mecanismos moleculares da patogênese da SPJ.

## P-064 - CONTRIBUIÇÕES DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR PARA ELUCIDAÇÃO DE DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO DO SEXO XY

REGINALDO JOSÉ PETROLI; REINALDO LUNA DE OMENA FILHO; DIOGO LUCAS LIMA DO NASCIMENTO; TAÍS MAZZOLA; MARICILDA PALANDI DE MELLO; ROSEMARY BARBOSA MARINHO; SUSANE VASCONCELOS ZANOTTI; ISABELLA LOPES MONLLEÓ / FACULDADE DE MEDICINA, UFAL; NÚCLEO DE SAÚDE MATERNO INFANTIL E DO ADOLESCENTE, UNCISAL; CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR E ENGENHARIA GENÉTICA, UNICAMP; INSTITUTO DA MAMA – ALAGOAS; INSTITUTO DE PSICOLOGIA, UFAL; FACULDADE DE MEDICINA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, UFAL

Objetivos: O objetivo deste estudo foi investigar mutações nos genes AR, SRD5A2 NR5A1 e HSD17B3 em 28 indivíduos com diagnóstico clínico e citogenético de distúrbio da diferenciação do sexo (DDS) XY atendidos no ambulatório de genética e psicanálise do Hospital Universitário da UFAL. Método: Os indivíduos foram avaliados por médico geneticista utilizando protocolo próprio para coleta de dados clínicos e familiares. Foi realizado cariótipo com bandamento G de todos os casos, sendo analisadas 20-40 metáfases. O DNA genômico foi obtido a partir de sangue periférico por extração com fenol/clorofórmio. Alterações moleculares foram investigadas por sequenciamento automático. Cada fragmento foi amplificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Os produtos das PCRs foram purificados e utilizado para sequenciamento. As sequências obtidas foram analisadas e comparadas com as sequências normais com o auxílio dos programas Chromas e CLC Sequence Viewer 6.0. Resultados: Foram identificadas cinco alterações: p.Ala475Val no gene AR; p.Gly183Ser no gene SRD5A2; p.Arg39Cys no gene NR5A1; e p.Ala203Val e p.Gly262Val no gene HSD17B3. Conclusão: Indivíduos com DDS 46,XY apresentam significativa sobreposição de características clínicas, o que torna a definição do diagnóstico nosológico um desafio. Na casuística aqui analisada, cinco (18) sujeitos apresentaram mutação nos genes AR, SRD5A2, NR5A1 e HSD17B3, confirmando o diagnóstico clínico. Contudo, em 23 casos não foram identificadas anormalidades, o que indica que outros genes podem estar envolvidos na etiologia. A





alteração p.Gly262Val identificada no gene HSD17B3, ainda não foi descrita na literatura. Para essa alteração, estudos dos efeitos funcionais são necessários para se determinar o prejuízo que essa mutação causa na proteína HSD17B3. Nos casos de DDS 46,XY, a investigação molecular é fundamental para a elucidação diagnóstica e aconselhamento genético. Financiamento: PPSUS/FAPEAL/SESAU-AL (processos 60030 000714/2013 e 60030 000898/2016).

## **P-065 - NEXT GENERATION SEQUENCING FOR MOLECULAR SCREENING IN A SUSPECTED CASE OF COSTELLO SYNDROME**

*NATANA CHAVES RABELO; GUILHERME LOSS MORAIS; RAFAEL LUCAS MUNIZ GUEDES; THAYS CRISTINE DOS SANTOS VIEIRA; MARIANA ARIGONI ANTUNES; ANA TEREZA RIBEIRO DE VASCONCELOS; JUAN CLINTON LLERENA JR; SAYONARA MARIA DE CARVALHO GONZALEZ / LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA IFF/FIOCRUZ – RIO DE JANEIRO, BRAZIL; LABORATÓRIO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA (LNCC), PETRÓPOLIS – RIO DE JANEIRO, BRAZIL; CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA IFF/FIOCRUZ – RIO DE JANEIRO, BRAZIL*

Objective: Costello syndrome is a developmental disorder that belongs to the RASopathies group, caused by germline mutations in HRAS gene that encodes one of the RAS/MAPK pathway regulators. The goal of this study was to investigate variants in DNA sequence by Whole Exome Sequencing (WES) in a patient with clinical diagnosis of Costello Syndrome. Methodology: Genomic DNA was isolated from peripheral blood using PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen). WES was performed by Nextera Rapid Capture Exome (Illumina) and NextSeq500 v2 MIDOUTPUT 300 cycles (Illumina) in the NextSeq 500 (Illumina) platform (Idengene Medicina Diagnóstica, São Paulo, SP). Bowtie2 was used to map exome reads to human genome reference (GRCh38), followed by SNP calling with GATK software, based on 8805;10x coverage cutoff. Subsequently, the SNPEFF and ANNOVAR were used to annotate the variants. Analysis was performed in two rounds: first, exome data was restricted to variants called in RASopathies genes described to date; applying the filters: coding regions (exons), classified as non-synonymous and/or frame-shift (in/dels), heterozygous and reference population frequency smaller than 1. In the second analysis, variants were called from a list of ~800 genes related to the RAS/MAPK pathway (according to Chen et al, 2014); applying the same filters of the first analysis. Results: On average, WES coverage was of 30 million high quality reads (Q8805;30). No mutations were found in HRAS and in the recurrent genes related to RASopathies. Two candidate variants (MAP3K13/rs115576657 and RASGEF1B/rs34211143) were found in a second round of analysis, however they were also present in one of the unaffected parents, discarding the possibility of pathogenicity. Conclusion: The patient has a clinical phenotype compatible with Costello Syndrome but still no mutation was found. The exome sequencing of case–parent trio may help to reach a final molecular diagnosis.

## **P-066 - NOS1 GENDER-SPECIFIC EFFECTS ON ADHD SYMPTOMATOLOGY AND COMORBIDITY PROFILE**

*MARIA EDUARDA TAVARES; RENATA BASSO CUPERTINO; JAQUELINE BOHRER SCHUCH; DJENIFER KAPPEL; VITOR CARLOS THUMÉ BRENDA; STEFANIA PIGATTO TECHÉ; EUGÊNIO HORÁCIO GREVET; CLAITON HENRIQUE DOTTO BAU / UFRGS; HCPA*

Objectives: Men and women with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) are differently affected by frequently associated comorbidities (mood disorders, anxiety and Substance Use Disorder (SUD)). Previous evidence indicates a role for NOS1 polymorphisms in hyperactive/impulsive behavior and ADHD-related comorbidities. We aimed to explore the effects of a NOS1 variant in ADHD symptomatology and comorbidity profile according to gender in a clinical ADHD sample. Methods: Our sample comprised 550 adults diagnosed with ADHD (249 women, 301 men). Hyperactivity-impulsivity scores and major comorbidities were assessed by SNAP-IV and SCID-I, respectively. DNA was extracted from peripheral blood. NOS1-rs478597 was evaluated by exonuclease assay PCR allelic discrimination. ANOVA and binary logistic regression were used to evaluate NOS1-rs478597 effects on SNAP-IV scores and comorbidities, respectively. Results: We observed an association between NOS1-rs478597 T allele carriers and lower impulsivity scores in females only ( $p=0.013$ ). A distinct gender profile was observed for comorbidities, where the presence of T allele was associated with SUD ( $p=0.048$ ) only in males, with an intensified outcome in Alcohol Dependence





( $p=0.002$ ), while only in females there was an association with Oppositional Defiant Disorder ( $p=0.048$ ). Conclusion: NOS1 influence in psychiatric disorders is extensively reported. In this study we corroborate previous studies showing NOS1-rs478597 effects on ADHD hyperactive symptomatology and the possible gender-specific effects on ADHD-related comorbidities. This is in line with empirical evidence showing a differential gene expression profile between men and women. Nevertheless, further studies are required due to the important role played by NOS1 in early brain development, and subsequent involvement in psychiatry.

## **P-067 - TESTE DO CORAÇÃOZINHO ALTERADO E ANOMALIAS EXTRACARDÍACAS: ASSOCIAÇÕES E OUTRAS COMPLICAÇÕES NEONATAIS**

*REGILANE SILVA BARROS; MARIA DO ESPÍRITO SANTO ALMEIDA MOREIRA; AMANDA KAROLINY MENESES RESENDE; RAVENA DE SOUSA ALENCAR FERREIRA; MARIA ELIANE MARTINS OLIVEIRA DA ROCHA; JUSSAMEA SANZIA EVANGELISTA NOGUEIRA BARROS / HOSPITAL INFANTIL LUCÍDIO PORTELLA; UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ*

**OBJETIVOS:** Analisar o teste do coraçãozinho alterado e sua associação com anomalias extracardíacas e outras complicações neonatais. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, de abordagem quantitativa. Realizado em uma maternidade de referência no Estado do Piauí, Brasil. Os dados foram coletados através de um questionário previamente elaborado e dados do Livro de Registro do Teste do Coraçãozinho. A análise dos dados foi por meio da planilha do Microsoft Office Excel e exportados para o SPSS, versão 20.0 para Windows. O presente trabalho respeita os princípios éticos, com o parecer de número (2.070.856). **RESULTADOS:** Foram analisados 61 prontuários dos recém-nascidos que tiveram o teste do coraçãozinho alterado entre os anos de 2013 e 2017. Destes 34,42 possuíam cardiopatia congênita, com destaque para as malformações das paredes entre os átrios e os ventrículos. 19,67 do total dos casos investigados apresentaram alguma anomalia extracardíaca. Destaca-se que, do total de neonatos com malformações cardíacas, 24 tinham associação com outras anomalias congênitas, prevalecendo a síndrome de Down. Além disso, foram evidenciados 16,39 de outras comorbidades nos recém-nascidos, sobretudo a hiperbilirrubinemia. 4,9 do total de bebês internados com alteração do teste do coraçãozinho foram a óbito antes da alta hospitalar. **CONCLUSÃO:** Portanto, o teste do coraçãozinho é um importante método de rastreio dos defeitos cardíacos neonatais. A Cardiopatia Congênita é uma grave malformação do desenvolvimento fetal e sua associação com outras anomalias extracardíacas traz implicações complexas para o manejo e prognóstico dos recém-nascidos.

## **P-068 - TARGETED NEXT GENERATION SEQUENCING FOR CFTR GENE ANALYSIS IN RIO DE JANEIRO POPULATION.**

*AMANDA CAMBRAIA; VERÔNICA ZEMBRZUSKI; PEDRO CABELLO; MÁRIO CAMPOS; GISELDA CABELLO / INSTITUTO OSWALDO CRUZ/IOC*

**Objective:** The aim of this study was to perform the complete screening of the CFTR gene through next generation sequencing to increase the knowledge about the mutations that circulate in the population of Rio de Janeiro and to define a panel for the diagnosis of the disease. **Methods:** The screening of mutations was performed throughout the entire length of the CFTR gene, including coding and no coding regions. We have used the Illumina Next Generation Sequencing (NGS) platform. For library preparation and sample enrichment we used the TruSeq® method with a custom panel of 990 amplicons designed by Illumina DesignStudio. Ninety-three individuals were divided into two groups according to the results previously observed in a routine screening of 30 known CFTR variants. Fifty patients had one mutated allele previously identified and 43 patients had no mutation observed. All 93 patients were then analysed by NGS. **Results and Discussion:** A total of 93 patients were analyzed, and 38 mutations were identified, one of which was never described. Forty-seven patients had their diagnosis completed, one of whom was part of the group with no allele defined before the NGS. To date, forty-nine different pathogenic genetic variations define the panel of mutations of our laboratory. **Conclusion:** Through the study of the CFTR gene by the NGS, we were able to increase the



knowledge of the mutations that circulate in the population of Rio de Janeiro. In addition, the NGS also enabled the increase of the panel of mutations investigated by our laboratory, expanding the detection rate to 69 in this specific population.

## **P-069 - EVALUATING THE RELATIONSHIP BETWEEN STRESS SYSTEM SNPS AND CHILDHOOD TRAUMA**

*CIBELE EDOM BANDEIRA; DIEGO LUIZ ROVARIS; EDUARDO SCHNEIDER VITOLA; MARIA EDUARDA DE ARAÚJO TAVARES; DJENIFER B. KAPPEL; RENATA BASSO CUPERTINO; EUGENIO HORACIO GREVET; CLAITON HENRIQUE DOTTO BAU / UFRGS; HCPA*

The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis coordinates physiological responses to environmental stressors, and early life experiences are known to modulate the typical HPA response. In this sense, our aim was to explore the effect of HPA axis SNPs and childhood adversities reported by adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Our sample comprised 81 adults (mean age: 46.5 years) diagnosed with ADHD (DSM-5). Childhood adversities (sexual, physical and emotional abuse and physical and emotional neglect) were assessed through the Childhood Trauma Questionnaire. DNA was extracted from peripheral blood. A total of 9 SNPs in 5 genes were evaluated: NR3C1 - rs6198, rs10052957, rs41423247; NR3C2 - rs5522; BDNF - rs6265; FKBP5 - rs1360780; CRHR1 - rs12944712, rs110402, rs878886. After correction for multiple comparisons, no significant association was observed. However, there was a nominal association between childhood trauma and NR3C2 rs5522, where carriers of the C-allele presented slightly higher rates of emotional neglect than T homozygous ( $p = 0.014$ ,  $p_{corrected} = 0.126$ ). The NR3C2 rs5522-C allele, nominally associated with higher rates of emotional neglect in this study, has previously been associated with depression and worse behavioral response to acute stressors. In a preliminary study of our group, this allele was related to higher reports of emotional neglect in crack-cocaine addicted women. Additionally, the C-allele was associated with greater amygdala reactivity in individuals who faced higher rates of childhood emotional neglect. A functional analysis indicated that the C-allele generates reduced mineralocorticoid receptor (MR, encoded by NR3C2) transactivation activity. MRs regulate a series of neurophysiologic processes related to stress reactions. The overall panorama suggest an association between a functional stress-related SNP (rs5522) and emotional neglect reported by ADHD adults. Nonetheless, further exploration and replications of this result with larger sample sizes are required.

## **P-070 - AVALIAÇÃO GENOTÓXICA DO METILMERCÚRIO EM CULTURA DE LINFÓCITOS**

*LUIZ VINÍCIUS LEÃO MOREIRA; EMMANUEL ARTHUR ALBUQUERQUE ARAGÃO; GIULIA LEÃO DA CUNHA BRABO; LUCAS BRABO ROTELLA; ANA ISABELLA DE OLIVEIRA; INGRID CORRÊA DA SILVA; ITALO FERNANDO MOTA SILVA; NELSON ANTONIO BAILÃO RIBEIRO / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ*

Objetivo: Este trabalho teve como objetivo Avaliar o efeito genotóxico do metilmercúrio por meios de dados citogenéticos, identificando possíveis alterações numéricas e estruturais em cromossomos de linfócitos humanos, expostas ao metilmercúrio in vitro. Método: O estudo caracteriza-se como transversal, prospectivo e descritivo, com coleta de material biológico e leitura de lâminas. Foram coletadas 20 amostras, as culturas de linfócitos, as quais foram submetidas à técnica de cultura de linfócitos em meio de cultura RPMI. A experimentação foi realizada em dois grupos de culturas para cada amostra, um grupo sem metilmercúrio e outro com metilmercúrio a uma concentração de 10 µg/L. Esta concentração foi estabelecida por representar valor superior ao valor máximo de contaminação para humanos estabelecido de 0,5 µg/ Kg. Após a preparação das lâminas os cromossomos foram submetidos a técnica de bandeamento G, os quais foram fotografados e analisados. Resultados: Foram identificados alterações cromossômicas numéricas, como: monossomias dos cromossomos 11, 12, 18, 19, 21 e 22 além da presença de um cromossomo supranumerário metacêntrico de tamanho médio; e estruturais, como: deleção distal do braço longo do cromossomo 1. Foi identificado também a presença de viscosidade cromossômica aumentada. Conclusão: A partir de nosso estudo identificamos alterações cromossômicas numéricas e estruturais significativas, as quais, podem ser responsáveis por alterações fisiológicas acentuadas em cultura de células pela ação do metilmercúrio. Assim como, em seres humanos contaminadas com este metal pesado.



## **P-071 - A PERCEÇÃO DO PORTADOR DE SÍNDROME DE DOWN EM RELAÇÃO AO CUIDADO EM ENFERMAGEM**

*CAMILA BATISTA DE MELLO; ARTHUR ARENAS PÉRICO; HYSLA LIRA DE SOUZA; AMANDA ROSA; ANA PAULA DA SILVA OLIVEIRA; ANA MARIA SILVEIRA MACHADO DE MORAES; CLARISSA TORRESAN; MARCELA FUNAKI DOS REIS / FACULDADE INTEGRADO; CENTRO UNIVERSITÁRIO CESUMAR*

Objetivo: Conhecer a percepção dos portadores de Síndrome de Down (SD) em relação ao cuidado em enfermagem. Método: Foi realizado um trabalho de caráter qualitativo por meio de pesquisa de campo na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Mamborê - PR. Participaram indivíduos a partir de 18 anos, de ambos os sexos. Foi realizada entrevista com roteiro semi-estruturado com componentes para caracterizar os participantes e para obter as informações específicas da pesquisa. Os dados das variáveis do estudo foram analisados e expressos como porcentagem. Resultados: Cinco indivíduos foram entrevistados sob os critérios de inclusão do estudo. A APAE atendia 15 portadores de SD durante o período de pesquisa, prestando assistência nas áreas de educação básica, saúde e serviço social. A maioria dos participantes frequentava a APAE desde o nascimento. Os participantes apresentaram autonomia quanto ao autocuidado e possuíam conhecimento a respeito da síndrome, além de realizar acompanhamento médico de rotina e especializado para as principais complicações. Com relação ao cuidado, todos os participantes afirmaram que os enfermeiros responsáveis pelo atendimento eram preparados, e com isso sentiam-se acolhidos. Ainda, afirmaram não terem vivenciado nenhuma experiência desagradável ou ofensas sobre suas condições. Conclusão: O cuidado em enfermagem é fundamental para a prática humanizada com vistas a proporcionar o acolhimento ao paciente. Tratando-se de pacientes com SD esta prática é fundamental e se realizada de maneira consciente promove esta percepção a aquele que recebe este cuidado. Assim, este estudo mostrou que todos os pacientes sentiram-se acolhidos pelo profissional de enfermagem, demonstrando que a atuação do enfermeiro no entendimento sobre a síndrome em si e os cuidados necessários muda a qualidade de vida e as perspectivas do paciente e de sua família.

## **P-072 - 5-METHYLCYTOSINE QUANTIFICATION IN ADULT ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER**

*DIANA MÜLLER; NATASHA ASSIS FIGUEIRA DA SILVA; RENATA BASSO CUPERTINO; EDUARDO BARBOSA; MARIELE FEIFFER CHARÃO; EUGENIO HORÁCIO GREVET; DIEGO LUIZ ROVARIS; CLAITON HENRIQUE DOTTO BAU / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS; UNIVERSIDADE FEEVALE; PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE*

Objectives. While most epigenetic studies in psychiatry focused on specific genes or on the more expensive genome-wide methylation arrays, few studies explored the less expensive 5-methylcytosine (5mC) global quantification. In this sense, our aim was to test for association of global 5mC levels in adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and its comorbidities. Methods: Our sample comprised 111 European descendants adults diagnosed with ADHD (DSM-5) and a control group (N = 93). Psychiatric comorbidities were assessed through the Structural Clinical Interview (SCID-I). DNA was extracted from whole blood and aliquots of 2 micrograms in 200 microliters were obtained for methylation treatment according to a previously established protocol. 5mC levels were evaluated in treated samples by HPLC (280nm, 20 grades). Results: Mean global methylation level was 3.793 (SD = 0.418) in ADHD subjects and 4.043 (SD = 0.455) in controls. This difference was significant (P = 0.004). Also, an interaction effect was observed between ADHD and sex (P = 0.003). In this way, we performed analysis separated by sex concerning ADHD and 5mC levels. We found association among women (P = 0.001) but not men. Concerning comorbidities, 5mC levels was associated with Generalized Anxiety Disorder (GAD) in the total sample, considering both lifetime (P = 0.028) and current presence (P = 0.006) and in the women subgroup for current GAD (P = 0.013). These results are in the same direction that in ADHD (affected subjects been less globally methylated than non-affected ones). Conclusion: Global 5-methylcytosine quantification would may be a promising perspective for genetic studies of adulthood ADHD and its comorbidities. Also, we highlight the importance of considering sex effects in these analyses.



## **P-073 - RELATO DE CASO: COFFIN-SIRIS LEVE CONFIRMADO POR EXOMA**

*MARIA LUISA CARPINETTI TINOCO; JOSÉ RICARDO CERONI; HOLGER BENAVIDES; GUSTAVO SPOLADOR; RACHEL HONJO; DÉBORA BERTOLA; NAOMICHI MATSUMOTO; CHONG AE KIM / UNIDADE DE GENÉTICA- INSTITUTO DA CRAINÇA DO HOSPITAL DAS CLÍNIAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP; YOKOHAMA CITY UNIVERSITY*

Introdução: As características clínicas mais comuns da Síndrome de Coffin-Siris são: face grosseira, cabelos ralos, aplasia/hipoplasia de falange distal ou ungueal de quinto quirodáctilo, hipertricrose, hipotonia, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor variável e déficit pômbero-estatural. É causada por mutações em *ARD1A*, *ARD1B*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1* e *SOX11*. A grande maioria dos casos ocorre de novo. Descrição do caso: Menina de 1 a 8 m, filha de casal não consanguíneo. Na gestação houve sangramento de primeiro trimestre e a US evidenciou duplicidade de sistema peilocálcico à esquerda, ureterocele e RCIU. Nasceu de parto cesáreo, IG- 37s , P=2085kg, C=41cm , PC=31cm , APGAR 7/8. Apresentou dificuldade de sucção, com diagnóstico de laringomalácia, malformação de SNC (afilamento do corpo caloso e disgenesia do corpo caloso), perda auditiva neurossensorial moderada bilateral e hérnia inguinal. Na avaliação clínica com 1a2 m, apresenta ADNPM, estatura 73 cm (p5-p10, )baixo peso 7,85kg (p5), microcefalia 43cm ( p2) e desvios fenotípicos leves: implantação alta de cabelo, ptose palpebral, sinofre, sobrancelhas arqueadas, hipoplasia de face média, palato alto, micrognatia e fosseta sacral. RX mostrou ausência de calcificação de falange média e distal dos 5º pododáctilos. O estudo cromossômico por microarray genômico foi normal. O sequenciamento completo do exoma mostrou a variante c.3089GA (p.Gly1030Asp) (NM\_001128849.1) em heterozigose no gene *SMARCA4*, de novo, não reportada previamente, confirmada por Sanger. A variante é provavelmente patogênica, de acordo com os critérios do ACMG 2015. Discussão: A estratégia de investigação diagnóstica pode ser feita por avaliação do número de cópia, sequenciamento de gene único, painel de genes ou exoma. Em casos onde o fenótipo não é sugestivo de doença específica, a abordagem pelo sequenciamento do exoma é efetiva. Conclusão: O exoma como ferramenta diagnóstica é útil nos casos de doença genética cujo fenótipo não é típico, e expande o conhecimento da relação genótipo-fenótipo das síndromes.

## **P-074 - PARCERIA DA LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA (LAGEM) COM A ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS (APAE)**

*AMANDA ROSA; ANA PAULA DA SILVA OLIVEIRA; ARTHUR ARENAS PÉRICO; HYSLA LIRA DE SOUZA; CARLA BEATRIZ BERNARDI MACHADO; CLARISSA TORRESAN; MARCELA FUNAKI DOS REIS; ANA MARIA SILVEIRA MACHADO DE MORAES / CENTRO UNIVERSITÁRIO CESUMAR; ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS (APAE)*

Introdução: Genética Médica é uma das áreas onde a multidisciplinaridade entre profissionais da saúde é fundamental, devido às dificuldades em realizar um diagnóstico conclusivo, aos agravos particulares de cada síndrome e por afetar não somente a saúde física, mas a emocional e social do probando e familiares. Partindo desse princípio, o acompanhamento no atendimento realizado por uma ampla gama de especialidades médicas e da saúde faz com que os acadêmicos vivenciem essa dinâmica na prática. Objetivo: Relatar o processo de parceria com a APAE para inclusão de acadêmicos membros da LAGeM para acompanhamento no diagnóstico clínico e atendimento multidisciplinar ao aluno com deficiência. Metodologia: Relato sobre a parceria entre a LAGeM e a APAE de Maringá-PR. Resultados: A parceria com a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Maringá-Paraná foi formalizada em 2017, onde foram estabelecidas as relações cooperativas visando o benefício mútuo pela troca de experiências e informações. A parceria é realizada por meio de visitas, onde o trabalho desenvolvido ocorre pelo acompanhamento no diagnóstico clínico no atendimento médico especializado em Genética Médica, nas intervenções em áreas da saúde especializadas, além de coleta e análise de dados de prontuários para pesquisa epidemiológica. Ao avaliar o impacto dessa interação entre os membros da LAGeM e os profissionais e alunos da APAE, pode se perceber um crescimento na consciência coletiva dos acadêmicos da área da saúde por meio de uma maior valorização do trabalho multidisciplinar auxiliando no processo





de formação acadêmica. Conclusão: A parceria entre a LAGeM e a APAE, embora recente, já apresenta grandes contribuições no sentido de troca de informações e experiências que contribuem de forma simultânea para ambas as organizações. A realização desse tipo de parceria acrescenta vivências fundamentais para formação dos acadêmicos das áreas da saúde em Genética Médica e no trabalho em equipe multidisciplinar.

## **P-075 - ALTA EXPRESSÃO DE MIR-107 FOI ASSOCIADO COM O PIOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE PÊNIS**

*JAQUELINE DINIZ PINHO; ADHARA BRANDÃO LIMA; VANESSA MARINHO DE PAULA; JULIANA ALBUQUERQUE PINTO PAIVA; ELIEL BARBOSA TEIXEIRA; MARCELLI GEISSE SOUSA DE OLIVEIRA; FABIANO GOMES DE OLIVEIRA; ANDRÉ SALIM KHAYAT / NÚCLEO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA; UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ*

Objetivo: Este trabalho objetivou analisar a expressão de miR-107 quanto às características clinicopatológicas dos pacientes com câncer de pênis. Metodologia: Nesta pesquisa houve a participação de 50 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma espinocelular de pênis, atendidos em hospitais de referência localizados na cidade de São Luís no estado do Maranhão, nos períodos de janeiro de 2013 a janeiro de 2017. A expressão do microRNA foi obtida pelo método de qRT-PCR. Resultados: A idade média dos pacientes foi de 62.7 anos, 92 por cento com lesão localizada na glândula, 88.4 por cento com grau histológico II e III, 80 por cento apresentando tumor primário pT2 e pT3, e 28 por cento foram diagnosticados com metástase linfonodal. Os níveis de expressão do miR-107 no tumor primário foram significativamente maiores do que no tecido adjacente ao tumor. Em relação às características clinicopatológicas, os níveis de miR-107 foram significativamente maiores em amostras de pacientes com grau histológico II e II, tumores maiores que 2,0 cm, estadiamento III e IV, e menor sobrevida livre da doença. Conclusão: Este é o primeiro trabalho que evidencia a participação deste microRNA em fatores de pior prognóstico, demonstrando assim, a sua atuação na tumorigênese desta neoplasia maligna, além de possuir um grande potencial como biomarcador para o diagnóstico.

## **P-076 - SÍNDROME DE OSTEÓLISE CARPO TARSAL FAMILIAL: RELATO DE CASO**

*WILEN SIQUEIRA; MARINA KOSSMANN FERRAZ; MARION KIELMANOWICZ AMAZONAS; CLARISSA MARIA MOTTA STOFFEL DE SIQUEIRA; OLAVO FERREIRA DE SIQUEIRA; LEDA MARIA NEUMANN KEIM; ALICE SALGUEIRO NASCIMENTO MARINHO; FERNANDO REGLA VARGAS / UNIRIO; FIOCRUZ*

Introdução: A síndrome osteólise carpo tarsal (SOCT) é um distúrbio esquelético raro que cursa com progressiva absorção óssea do carpo e do tarso, com padrão de herança autossômico dominante, causada por mutação no gene MAFB. Frequentemente são relatadas nefropatias e, em alguns casos, leve dismorfia facial. Descrição do caso: Relato de mãe e filha com manifestações esqueléticas, sem dismorfias faciais ou sinais de nefropatia crônica. Probanda 1: feminina, 57 anos, com história de trauma no pé aos 9 anos. Aos 12 anos foi diagnosticada com osteoporose, escoliose e artrite reumatóide (sic). Radiografias aos 38 anos evidenciaram reabsorção falangeana, erosão óssea na ulna e rádio. Lesão lítica na tíbia, reabsorção óssea nos metatarsos, falanges e artrose de tarso. Novas radiografias demonstraram escoliose e lordose cervical. Aos 53 anos, refere piora das deformidades das mãos e perda da deambulação. É hipotireoideia. História de doença reumatológica na avó materna. Probanda 2: feminina, 27 anos, filha única da probanda 1, nasceu com deformidade nas mãos. Apresentou deficiência de ferro, cálcio e alterações respiratórias alérgicas na infância. Radiografias, aos 4 anos de idade, evidenciaram escoliose, cifose, osteófitos, ilíacos desalinhados; aos 7 anos, ausência dos ossos do carpo, alteração dos metacarpianos e rádios; e, aos 26 anos, redução de C5-C6. Apresentou eletroencefalogramas (EEG) alterados sem relato de epilepsia. É hipertensa e tem hipotireoidismo subclínico. Discussão: Estas características foram previamente reportadas como alterações cervicais, osteoporose, escoliose e hipertensão arterial. Não há relato de alterações de EEGs e nem hipotireoidismo. Conclusão: As probandas possuem quadro sugestivo da SOCT, com alterações esqueléticas compatíveis, sem sinais de comprometimento renal crônico. Em função da apresentação inicial com



dores articulares, não raro os pacientes com SOCT são erroneamente diagnosticados com artrite idiopática juvenil e tratados com terapias anti-reumáticas, que não apresentam efeitos contra a progressiva reabsorção óssea.

## **P-077 - MOLECULAR SCREENING FOR MIRNA IN COSTELLO SYNDROME**

*THAYS CRISTINE DOS SANTOS VIEIRA; NATANA CHAVES RABELO; JOSEANE BISO DE CARVALHO; GUILHERME LOSS DE MORAIS; MARIANA ARIGONI ANTUNES; ANA TEREZA RIBEIRO DE VASCONCELOS; JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR; SAYONARA MARIA DE CARVALHO GONZALEZ / IFF/FIOCRUZ – INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA; LNCC – LABORATÓRIO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA, PETRÓPOLIS/RJ, BRASIL*

**Objective:** Costello syndrome is a developmental disorder of the RASopathies group, caused by germline mutations in HRAS gene that encodes one of the RAS/MAPK pathway regulators. The goal of this study was to investigate variants in miRNAs coding genes in a patient with clinical diagnosis of Costello Syndrome. **Methodology:** In a previous study, we performed Whole Exome Sequencing (WES) on a sample of a young patient with clinical diagnosis of Costello syndrome and no mutations in HRAS and the recurrent genes related to RASopathies were found. In order to elucidate the patient molecular diagnostic, we analyzed the possibility of mosaicism in HRAS gene through DNA sequencing of oral mucosal and saliva cells. The DNA extraction was performed following protocol described by Kuchler et al. (2012) and then sequenced by Sanger method. Additionally, we also analyzed a list of miRNAs that presented mutations in exome analysis and evaluated than in miRTarBase (<http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/php/index.php>), in order to search for its respective targets in RAS/MAPK pathway. We also used this platform to perform in silico analysis to search for miRNAs that specifically regulate HRAS gene. The sequence of this miRNAs were used to blast the Human Reference Genome (GRCh38) to locate their exact position within genome sequence to search in WES data for any variant. **Results:** Investigation of mosaicism did not show any mutations in HRAS gene. The miRNAs variants found in WES analysis had no regulatory role in RAS/MAPK pathway when analyzing by miRTarBase. According to in silico analyzes in miRTarBase platform, seven miRNAs regulated the HRAS gene, but none carried a mutation when compared to Human Reference Genome. **Conclusion:** The patient has a clinical phenotype compatible with Costello Syndrome but remains without molecular diagnosis. The exome sequencing of case–parent trio may contribute to reach a final molecular diagnose in this case.

## **P-078 - ASPECTOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS DE CRIANÇAS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: ESTUDO PILOTO**

*MARIANA ARAUJO GOES DA MOTA; CÁSSIO DANIEL ARAÚJO DA SILVA; JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR; NICOLETTE CELANI CAVALCANTI / IFF/FIOCRUZ*

A Osteogênese Imperfeita (OI) é um grupo heterogêneo de síndromes herdadas do tecido conjuntivo, caracterizada principalmente por anormalidades esqueléticas que causam fraturas e deformidades ósseas. Entre as principais características clínicas, estão presentes a osteoporose, escleras azuladas/acinzentadas, dentinogênese imperfeita, hiper mobilidade e baixa estatura. **Objetivos:** Avaliar e descrever as características clínicas e funcionais de crianças com OI acompanhadas no CROI-IFF. **Métodos:** Trata-se de projeto transversal, observacional e descritivo que faz parte de uma coorte de OI, no qual foi realizada uma avaliação clínico-funcional pela Fisioterapia de pacientes com OI. Os dados foram analisados no Software Epi Info 7.2 para descrição quantitativa das variáveis. **Resultados:** De 10 pacientes avaliados, 50 foram do sexo feminino e 50 do sexo masculino, com idade mediana de 9,2 anos (6 meses a 17 anos); 60 dos pacientes possuíam OI tipo I e 40 OI tipo IV. 20 dos pacientes apresentaram fraturas intrauterinas; escleras azuladas estavam presentes em 80 e dentinogênese imperfeita em 50 dos avaliados; a mediana número de fraturas por paciente foi 5,5, com mínimo de 1 e máximo de 40; 20 possuíam deformidades em membros superiores, 70 em membros inferiores e 30 deformidades em tórax; 80 possuíam frouxidão ligamentar; apenas 20 dos pacientes com idade adequada não desenvolveram marcha, porém, 70 dos pacientes cursaram com atraso do desenvolvimento neuromotor; 80 estavam em uso de bisfosfonatos (70 usavam pamidronato, 10 alendronato) e apenas 10 em tratamento fisioterapêutico. **Conclusão:** Foram encontradas associações entre o tipo de OI e algumas características clínicas, como escleras



azuladas, dentinogênese imperfeita, número de fraturas e padrão de locomoção. Além disso, embora o índice de atraso no desenvolvimento seja alto, indicando a importância da assistência integral e multidisciplinar a esta população, poucos pacientes realizam acompanhamento fisioterapêutico no momento do estudo.

## **P-079 - LONG-TERM PULMONARY FUNCTION OUTCOMES IN NON-AMBULATORY PATIENTS WITH NONSENSE MUTATION DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (NMDMD) TREATED WITH ATALUREN: 240-WEEK DATA FROM AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY.**

*CRAIG MCDONALD; CRAIG CAMPBELL; EUGENIO MERCURI; FRANCESCO MUNTONI; KATHRYN SELBY; ANDRESSA FEDERHEN; JOSEPH MCINTOSH; MÁR TULINIUS / UNIVERSITY OF CALIFORNIA DAVIS SCHOOL OF MEDICINE, DAVIS, CA, USA; SCHULICH SCHOOL OF MEDICINE AND DENTISTRY, WESTERN UNIVERSITY, LONDON, ON, CANADA; DEPARTMENT OF PEDIATRIC NEUROLOGY, CATHOLIC UNIVERSITY, ROME, ITALY; UNIVERSITY COLLEGE LONDON AND GREAT ORMOND STREET HOSPITAL, LONDON, UK; BRITISH COLUMBIA CHILDREN'S HOSPITAL, VANCOUVER, BC, CANADA; PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LDTA, SAO PAULO, BRAZIL; PTC THERAPEUTICS INC., SOUTH PLAINFIELD, NJ, USA; GOTHENBURG UNIVERSITY, QUEEN SILVIA CHILDREN'S HOSPITAL, GOTHENBURG, SWEDEN*

Objective: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is caused by mutations that leads to progressive muscle dysfunction, loss of ambulation, and early death. Forced vital capacity (FVC)  $\leq 1L$  raises mortality risk in DMD patients. About 10–15% of patients have a nonsense mutation, which generates a truncated dystrophin. Ataluren promotes ribosomal readthrough to produce a full-length dystrophin protein, treating the underlying cause of nmDMD. The objective was to compare the effect of ataluren and standard of care (SOC) on lung function in non-ambulatory patients, and assess ataluren's safety and tolerability. Methods: FVC data from non-ambulatory patients at study entry, aged 9 to 18 years, receiving ataluren (40 mg/kg/day), were obtained from Study 019 (NCT01557400; begun in 2012; data cut-off Jan 31, 2017), an international, multicenter, open-label trial that enrolled patients from previous ataluren PTC-sponsored trials. Data for age-matched, non-ambulatory patients in subjects receiving SOC (not ataluren) were obtained from an ongoing natural history study (CINRG, NCT00468832; from 2012 through Nov 18, 2016) and compared to 019 FVC  $\leq 1L$  by Kaplan-Meier analysis. Results: Subgroups included 38 ataluren- and 58 SOC-treated patients. At data cut-off fewer ataluren-treated vs SOC-treated patients had FVC  $\leq 1L$  (7.9 vs 39.7, respectively). FVC  $\leq 1L$  was reached by 50 of SOC-treated patients by age 19.3 years (95 CI, 18.8–22.6). At age 19.3 years, only 16 of ataluren-treated patients had FVC  $\leq 1L$  ( $p = 0.093$ ). FVC  $\leq 1L$  was reached by 50 of SOC-treated patients after 7.1 years (5.3–9.4) with SOC (log-rank test  $p = 0.067$ ); 10 of ataluren-treated patients had FVC  $\leq 1L$  after 4 years. Most adverse events (AEs) on ataluren were mild (29.5 of patients) or moderate (31.8 of patients). Conclusions: Findings suggest that ataluren preserves lung function in non-ambulatory patients with nmDMD. Safety and tolerability were consistent with previous findings.

## **P-080 - CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DOS ÉXONS 3 E 4 DO GENE MECP2 EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

*BEATRIZ PINHEIRO DAS NEVES; CAMILY ÉRICA DE FREITAS RODRIGUES; FERNANDA RODRIGUEZ RAMOS; RAPHAELA CRISTINA SANCHES PROGÊNIO; AMIRA CONSUELO DE MELO FIGUEIRAS; LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA; LUIS FRANCISCO HEREDERO BAUTE; MARIA HELENA THOMAZ MAIA / UFPA*

O Transtorno do espectro autista (TEA) caracteriza-se por dificuldades persistentes na comunicação e interação social, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, manifestadas desde as primeiras etapas do desenvolvimento, afetando principalmente as áreas sociais do indivíduo. Sabe-se, atualmente, que inúmeros genes podem estar mutados em um portador de TEA e o MECP2 é um exemplo. Portanto, o objetivo desse trabalho foi realizar uma investigação molecular em 39 pacientes autistas (23 meninos e 16 meninas) atendidos em um hospital público do Estado do Pará, para a análise dos éxons três



e quatro do gene MECP2 a fim de, posteriormente, propor uma relação entre essas alterações e o quadro clínico do paciente. A região em questão foi amplificada pelo método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e sucessivamente submetida à sequenciamento pelo método de terminalização de cadeia e à eletroforese capilar. A análise das sequências obtidas foi feita em programas de edição e alinhamento de sequências, com o auxílio de bancos de dados. Foram encontrados polimorfismos tanto intrônicos (rs2071569 no éxon 4, rs2075597 no éxon 3), quanto exônicos (rs3027928, rs61749714, rs61749722, todos no éxon 4). A frequência alélica do rs3027928 mostrou-se elevada (0,3636) em comparação à dos demais polimorfismos (os outros com 0,0182, exceto o rs2071569, cuja frequência alélica foi de 0,0364) e a maioria das alterações foi descrita como benigna, embora o rs61749714 seja não-sinônimo, resultando na troca de treonina para metionina. É necessária uma análise em um número de amostras mais amplo para verificar se essa frequência alélica se mantém, além de um estudo paralelo para averiguar se as frequências se assemelham às da população da região. Também, algumas mutações, mesmo que silenciosas, podem interferir em vários estágios da produção de proteínas, desde a transcrição do DNA até a tradução do mRNA, tornando a síntese menos estável.

## **P-081 - FORMAÇÃO MULTIDISCIPLINAR EM UMA LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA (LAGEM)**

*ANA PAULA DA SILVA OLIVEIRA; AMANDA ROSA; ARTHUR ARENAS PÉRICO; HYSLA LIRA DE SOUZA; CLARISSA TORRESAN; ANA MARIA SILVEIRA MACHADO DE MORAES; MARCELA FUNAKI DOS REIS / CENTRO UNIVERSITÁRIO CESUMAR*

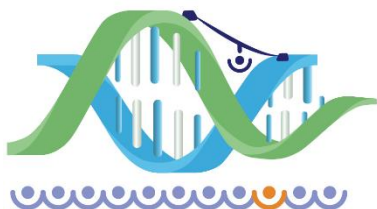
Objetivos: Proporcionar experiência de trabalho integrado em Genética Médica em equipe multidisciplinar. Metodologia: Descrever o processo de trabalho da Liga Acadêmica de Genética Médica – LAGeM com perfil de trabalho multidisciplinar e integrado em Genética Médica. Resultados: A LAGeM foi fundada em 2016, e esta vinculada à uma instituição privada. Para garantir a proposta multidisciplinar, conta com processo seletivo aberto a diferentes cursos da área da saúde e a outras Instituições de Ensino Superior da região. O processo seletivo possui editais que informam os aspectos avaliativos e garantem a seriedade e compromisso da LAGeM. Além disso, visa o ingresso de membros que expressem real interesse em Genética Médica e que potencialmente consigam aprender a trabalhar de maneira multidisciplinar e integrada. Até o presente momento, a LAGeM conta com acadêmicos de Medicina, Biomedicina, Ciências Biológicas e Psicologia de duas instituições de ensino. O caráter multidisciplinar do trabalho na LAGeM é orientado pela Portaria nº199, de 30 de janeiro de 2014 do Ministério da Saúde, e desenvolvido mediante as atividades praticadas pelos membros e seus professores orientadores. Ele é praticado por meio do estabelecimento da relação na qual cada área de atuação em Genética Médica tem seu papel fundamental no diagnóstico, cuidado e manejo do paciente e/ou familiar do portador de doença de origem genética. Conclusão: Nestes dois anos de experiências vivenciadas na proposta multidisciplinar da LAGeM, é possível verificar que a aprendizagem neste princípio é fundamental para a futura ação profissional dos membros acadêmicos que pretendem trabalhar na área de Genética Médica. É desenvolvido o senso de trabalho cooperativo e integrado e com isso o objetivo maior de atendimento ao portador de doença genética e/ou familiar é ampliado e contemplado por cada atividade profissional.

## **P-082 - PROTOCOLO PARA DETERMINAÇÃO DE NÍVEIS GLOBAIS DE 5-METILCITOSINA (5MC), EM DNA OBTIDO DE SANGUE PERIFÉRICO, A PARTIR DO USO DE CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)**

*NATASHA ASSIS FIGUEIRA; DIANA MÜLLER; BRUNA SANTOS DA SILVA; ANA LAURA ANIBALETTO DOS SANTOS; CARLOS ALBERTO IGLESIAS SALGADO; MARIELE FEIFFER CHARÃO; CLAITON HENRIQUE DOTTO BAU; DIEGO LUIZ ROVARIS / UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS; PRODAH - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; UNIVERSIDADE FEEVALE*

Objetivos: Embora a maioria dos estudos epigenéticos avaliem genes específicos, as estimativas de 5mC global representam uma perspectiva promissora para transtornos multifatoriais. Assim, objetivamos validar um método de análise de níveis de 5mC em DNA extraído de sangue periférico (salting out) analisando uma amostra de 93 controles clínicos. Métodos: O tratamento enzimático foi realizado adicionando-se RNase A e RNase T1 na concentração final de 10 microgramas/mililitro e 200





unidades/mililitro, respectivamente, e incubando por 2 horas, à 37 graus Celsius. Posteriormente, foram adicionados 300 microlitros de fenol-clorofórmio-álcool-isoamílico (25:24:1, pH 8,0) e inverteram-se os tubos, seguindo-se uma etapa de centrifugação (2 minutos, 15000 rpm). A camada aquosa superior foi transferida para um novo tubo. 25 microlitros de acetato de sódio (3M, pH 5,2) e 600 microlitros de etanol absoluto foram acrescentados, sendo os recipientes novamente centrifugados (5 minutos, 14000 rpm). Descartou-se o sobrenadante e adicionou-se 100 microlitros de etanol 70 por cento, seguindo-se uma nova etapa de centrifugação (5 minutos, 14000 rpm). Após descarte do sobrenadante e secagem do tubo, o pellet foi ressuscitado em 50 microlitros de tampão de digestão DNase I e novamente colocado em banho-maria overnight. Seguiu-se o acréscimo de 100 microlitros de acetato de sódio (30 mM, pH 5,2), 16,5 microlitros de sulfato de zinco (1 mM) e 1 microlitro de NP1 (5 microgramas/mL), incubando as amostras overnight. 16,5 microlitros de NaOH (100 mM) e 1 microlitro de fosfatase alcalina foram também adicionados, e os tubos incubados por 24 horas. Em seguida, as amostras foram centrifugadas e o sobrenadante transferido para outro tubo. Decorreu-se então à análise imediata dos níveis de 5mC por CLAE. Resultados/Conclusão: Pela análise exploratória dos 93 controles, foi possível verificar que esta variável não apresenta distribuição normal e apresenta mediana de metilação global de 3,906 (intervalo interquartilico=0,548).

## **P-083 - HIPOTONIA, HIPOTIREOIDISMO E CROMOSSOMO MARCADOR: RELATO DE CASO**

*LEONARDO VIEIRA LINS; MARIANA TAVARES DE SOUZA; OLAVO FERREIRA DE SIQUEIRA; SUELY RODRIGUES DOS SANTOS / UNIRIO*

**INTRODUÇÃO:** Hipotonia significa redução do tônus muscular, ocorre por disfunção em vários níveis do sistema nervoso central e periférico, identificada desde o nascimento a vida adulta. Doenças cromossômicas, cujo diagnóstico é obtido por estudo citogenético, e hipotireoidismo, identificado por dosagem hormonal, estão entre as principais causas de hipotonia. O hipotireoidismo congênito é uma causa tratável de retardo mental, diferente das cromossomopatias. Por esta razão, o Ministério da Saúde instituiu a triagem neonatal, conhecida como teste do pezinho para sua detecção precoce. Sabe-se que anomalias cromossômicas e hipotireoidismo podem estar associados, a exemplo da síndrome de Down, sendo assim, o diagnóstico de ambas as condições se impõe. **OBJETIVO:** Apresentar caso de hipotonia severa associada ao hipotireoidismo e cromossomo marcador. **RELATO:** Paciente feminina, filha de pais não consanguíneos, histórico familiar de tireoidopatia. Nascida de parto normal, a termo, com baixo peso, não chorou logo ao nascer. Apresentou convulsão, fratura na clavícula, cianose central, sucção deficiente. Teste do pezinho normal. Evoluiu com hipotonia severa, constipação, atraso psicomotor, prega palmar transversal única, baixa estatura, sendo diagnosticado hipotireoidismo aos 13 meses de idade. Ao exame, face não síndrômica, tireóide não palpável, TSH: 7,54 mcU/L. Obtida compensação clínica com reposição hormonal, exceto a hipotonia, que associada à prega única palmar, baixa estatura e face não síndrômica impôs a realização do cariótipo, cujo resultado foi 47, XX, +mar. **Discussão:** Superposição de fenótipos entre doenças cromossômicas e hipotireoidismo requer exame clínico detalhado a fim de identificar disfunção hormonal e instituir o devido tratamento. Por outro lado, se a reposição hormonal não reverter o quadro clínico, como a hipotonia, deve-se suspeitar de cromossomopatias, e neste caso, faz-se necessário o estudo citogenético, que ao identificar o cromossomo marcador, impõe análise molecular para definir sua origem. **CONCLUSÃO:** O estudo citogenético está indicado em casos de hipotonia não síndrômica e hipotireoidismo compensado.

## **P-084 - OCORRÊNCIA DE INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NA FASE RECIDIVA DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

*THAYNARA ARAÚJO QUADROS / UNIVERSIDADE DA AMAZÔNIA (UNAMA)*

**INTRODUÇÃO:** A infiltração neoplásica do sistema nervoso central (SNC) ou neuroleucemia, consiste num quadro meningítico com aumento elevado de células leucêmicas no líquido cérebro-espinhal. Essa relação se tornou frequente à medida em que houve um aumento significativo na sobrevivência dos pacientes leucêmicos com novas formas de tratamento. Pois, no período de remissão clínico-hematológica, a neuroleucemia pode sobrevir em muitos pacientes, já que as células ficam resguardadas dos efeitos tóxicos



dos quimioterápicos por um longo período. OBJETIVOS: Análise bibliográfica sobre a ocorrência de infiltração neoplásica do SNC em pacientes na fase de recidiva da Leucemia Linfóide Aguda (LLA). METODOLOGIA: Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados Scielo, MedLine, PubMed e Lilacs. Foram selecionados 12 artigos, 2 dissertações de mestrado e alguns periódicos, e após leitura e análise dos mesmos, foi produzida a revisão literária, destacando as informações mais atuais e relevantes sobre a ocorrência de Neuroleucemia em pacientes com LLA. RESULTADOS: A literatura aponta uma incidência relativamente baixa do envolvimento do SNC na fase de diagnóstico da LLA (aproximadamente 3 dos casos), porém é frequente durante a recidiva (aproximadamente 30). CONCLUSÃO: Foi possível observar através da revisão bibliográfica, que a Leucemia Linfóide Aguda pode acometer direta ou indiretamente o SNC de pacientes pediátricos diagnosticados com o câncer.

## **P-085 - INVESTIGAÇÃO DA CAUSA GENÉTICA DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA**

*JOSELITO SOBREIRA; LARISSA MONTEIRO; GRETCHEN OSWALD; ANTHONY GUERRERIO; NARA LYGIA DE MACENA SOBREIRA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO; JOHNS HOPKINS UNIVERSITY - SCHOOL OF MEDICINE*

Esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença crônica imune do esôfago, antígeno mediada, caracterizada por sintomas relacionados com disfunção esofágica e eosinofilia esofágica significativa. A inflamação eosinofílica crônica característica da EoE leva a uma remodelação irreversível do esôfago, estenose esofágica e esôfago de pequeno calibre. Os mediadores inflamatórios responsáveis pela ativação e recrutamento dos eosinófilos para o esôfago são: IL-4, IL-5, IL-13, eotaxina-1, eotaxina-2 e eotaxina-3, tendo sido inequivocamente demonstrada a sua maior expressão local em pacientes com EoE, em comparação com indivíduos saudáveis ou com outras patologias inflamatórias do esôfago. A etiologia da EoE não é conhecida, propondo-se a interação entre fatores ambientais e predisposição genética. Um polimorfismo do gene da eotaxina-3 está associado a maior susceptibilidade para a EoE. Como parte do projeto Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics, nos sequenciamos o exoma de 10 indivíduos afetados e 10 parentes não afetados em 9 famílias com o objetivo de identificar os genes responsáveis por EoE nesses pacientes. Para cada probando, gerou-se: (1) uma lista de variantes raras e heterozigóticas presentes no probando, mas não em nenhum dos outros membros da família não afetados sequenciados; (2) uma lista de variantes homozigóticas raras no probando excluindo variantes que eram homozigóticas num dos membros da família não afetados sequenciados e (3) uma lista de variantes heterozigóticas compostas raras identificadas no probando excluindo os genes que tinham o mesmo conjunto de variantes num dos familiares não afetados sequenciados. Em 4 das 9 famílias nos não identificamos nenhuma variante candidata. NOD2, NFKB1, PLCG2 e IL7R foram selecionados como prováveis causadores. LSP1, HDAC7, LY75, PSMG1, ZNF831, NFATC1, PHACTR2, SNAPC4, CXCR2, CLCA2 e ADAD1 foram submetidos ao GeneMatcher (Sobreira et al., 2015) para possível identificação de outros indivíduos com similar fenótipo e mutações em um desses genes.

## **P-086 - SLOPE ANALYSIS OF 6-MINUTE WALK DISTANCE AS AN ALTERNATIVE METHOD TO DETERMINE TREATMENT EFFECT IN TRIALS IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY**

*MARCIO SOUZA; GARY ELFRING; HANS KROGER; XIAOHUI LUO; CAROLINA IKUTA; JOSEPH MCINTOSH; ROBERT SPIEGEL; STUART PELTZ / PTC THERAPEUTICS, SOUTH PLAINFIELD, NJ, USA; PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SAO PAULO, BRAZIL*

Objective: Change in 6-minute walk distance (6MWD) from baseline to end-of-treatment is commonly used as a primary endpoint for Duchenne muscular dystrophy (DMD) trials. Once patients lose ambulation, they are assigned a 6MWD of 0 for the remaining visits. We compared this method with a slope analysis, whereby random intercepts and slope of change from baseline are fitted to change/week. We compared these two methods for assessing the efficacy of ataluren in patients with nonsense mutation (nmDMD), including patients at high risk for loss of ambulation (LOA). Methods: Change from baseline (using analysis of covariance [ANCOVA]) and slope analysis were performed on phase 3, 48-week trial data evaluating ataluren vs placebo in boys 8805;7–8804;16 years with nmDMD (Study 020/NCT01826487). 72-week data from the open-label extension (Study 020e/NCT02090959)



were added. Slope analysis results were converted from change in meters/week to overall change from baseline following 48 or 72 weeks' treatment. Results: Study 020: in the ITT population (ataluren, n=114; placebo, n=114), ANCOVA and slope analyses demonstrated similar benefits with ataluren over placebo in 48-week 6MWD (13.0m vs 18.8m, respectively). In patients with baseline 6MWD300m, who experienced larger incidences of LOA, there was a greater ataluren benefit in 6MWD when estimated by slope analysis (-7.7m vs 61.1m). Studies 020+020e: in Study 020e, all patients from Study 020 received ataluren; the slope separation observed between ITT patients who had previously received ataluren, vs placebo, was maintained at 72 weeks (difference=21.9m). The separation in patients with baseline 6MWD 300m widened from 48 to 72 weeks (ataluren vs placebo, difference=80.2m). Conclusion: The slope analysis detected a considerable treatment benefit with ataluren vs placebo (particularly for patients with baseline 6MWD 300m), which was maintained for 72 weeks. This alternative methodology more accurately estimates a patient's rate of change in 6MWD than previously used methods.

## **P-087 - PHENOTYPIC CHARACTERIZATION OF AN INDIVIDUAL CARRYING BOTH CHROMOSOME 2Q37.2-Q37.3 DELETION AND CHROMOSOME 12P13.33-13.32 DUPLICATION**

LUCAS SILVA DIAS; IRVELY MUNIZ SANTOS; DANIELA LUIZA TELES ATOLÉ; BRUNO BATISTA SANTANA VALADARES; TÁRCILA BIAVA QUATTI; BIANCA BORSATTO GALERA; GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS; MARCIAL FRANCIS GALERA / LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO; DEPARTAMENTO CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO; DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO, CUIABÁ, MT

Introduction: Genetic syndromes encompass a wide variety of pathologies with varying degrees of penetrance and expressivity, and symptoms may range from unspecific to ultra-specific. Among the earliest indicators of genetic syndrome are dysmorphic physical features and unexplained neurocognitive impairments. Case description: Female patient was born at term from a complication-free pregnancy of nonconsanguineous parents. At 20 months old, the patient suffered tonic-clonic seizures that required hospitalization. Two months later, she was referred to a clinical geneticist due to mother's claims of failure to thrive. Physical exam showed micrognathia, high-arched palate, long philtrum, low-set ears, proximal implantation of thumbs, bilateral syndactyly of the second and third toes, hypotonia, and neuropsychomotor developmental delay. Mother also reported chronic constipation since six months old. Karyotype was normal. Microarray-based comparative genomic hybridization (CGH), however, revealed 2q37.2-q37.3 deletion (7.2 Mb) and 12p13.33-13.32 duplication (5 Mb). Computed tomography scans showed ventricular system size at upper limit and bilateral enlargement of frontal extracerebral liquor space. Electroencephalogram detected abnormalities as eventual sharp waves on left frontal area and bilateral diffuse slow waves. Currently, the patient is five years old, has learned to walk, and speaks few words. She is attending school, experienced fast weight gain and is now obese. Discussion: Our patient's phenotype bears little resemblance to chromosome 2q37.2 deletion syndrome (OMIM600430). To the best of our knowledge, this is the first case report of an individual carrying both 2q37.2-q37.3 deletion and 12p13.33-13.32 duplication. The complex phenotype probably results from a combination of altered dosage of over 100 genes. Conclusion: To identify a suspected genetic syndrome may be challenging. Accurate anamnesis and careful physical evaluation are fundamental for diagnosis. However, tests such as CGH may play a key role in identifying pathogenic mutations, thus enabling diagnosis and genetic counseling. Keywords: 2q37.2 deletion syndrome, neuropsychomotor developmental delay, seizures.

## **P-088 - CÂNCER DE MAMA NO MUNICÍPIO DE MARINGÁ-PR: ASPECTOS CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS**

HYSLA LIRA DE SOUZA; ARTHUR ARENAS PÉRICO; FERNANDA SHIZUE NISHIDA; MARCELA FUNAKI DOS REIS; ANA MARIA SILVEIRA MACHADO DE MORAES; CLARISSA TORRESAN / UNICESUMAR

Objetivo: Descrever aspectos clínicos e morfológicos do Câncer de Mama (CM) registrados em prontuários de mulheres atendidas em Maringá-PR. Métodos: Estudo transversal. Dados obtidos de 57 prontuários de mulheres diagnosticadas com CM entre





Jan/2015-Jan/2016. Realizou-se análise descritiva com tabelas de frequência e percentuais. Resultados: A idade média das pacientes analisadas foi de 60 anos, 29 entre 60-69 e 22 acima dos 70. Duas pacientes foram diagnosticadas entre 30-39 anos e uma com 26 anos. Do total, 6 foram questionadas sobre câncer familiar, 3 confirmando histórico. Não foram encontrados registros acerca da conduta tomada frente à suspeita de hereditariedade, inclusive em pacientes jovens ou com histórico familiar. Observou-se massas palpáveis em 47,36 dos casos analisados, acometimento tumoral em mama direita em 42,1, alteração da coloração da pele em 1,75, inversão papilar em 5,26 e retração em 26,31. Edema presente em 3,5, 5,26 apresentaram dor à palpação, 12,28 nódulos móveis e secreção ou sangramento em 1,75. Assimetria descrita em 1,75 dos nódulos e lesão mal delimitada em 14,03. Mamografia foi realizada em 89,4 dos casos, ultrassonografia em 73,7, e os dois métodos em 65. BI-RADS 4 foi o mais prevalente na mamografia (51) e na ultrassonografia (31). Biópsia para fins conclusivos foi realizada em 54,3. Neoplasia maligna com lesão invasiva foi mais comum (87,7). Em 35 casos houve estadiamento tumoral, sendo 24,56 grau II. Observou-se tumores sólidos (40,35), comprometimento de margem (26,31), tamanho 8804; 2 cm (33,3), invasão angiolímfática (8,77) e acometimento de linfonodos (5,26). Análise imunohistoquímica foi realizada em 47,36; receptor de estrogênio e de progesterona (35,08 e 29,82 casos positivos, respectivamente), KI-67 em 45,61 e HER2 em 12,28 das pacientes. Conclusão: Prontuários continham informações relevantes, entretanto, os procedimentos estiveram voltados para diagnóstico e tratamento da doença atual. Alguns não continham dados completos sobre características da doença e manejo terapêutico.

## **P-089 - DOIS ANOS DE UM SISTEMA DE VIGILÂNCIA DE DEFEITOS CONGÊNITOS**

*RODRIGO ROSA DE STEFANI; MARIANA HORN SCHERER; BEATRIZ PICCARO DE OLIVEIRA; BERNARDO POLIS; DANIELE MICCO KERN; GABRIELA TRAVI GARCEZ; RODRIGO WILTGEN JEFFMAN; MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO / PUCRS*

Objetivo: Por meio de um programa de pesquisa clínica e epidemiológica, pretende-se monitorar os nascimentos e contribuir para elucidar aquilo que ainda não foi explicado na área de defeitos congênitos, além de melhor orientar os pais e familiares sobre o assunto. Método: No estudo caso-controle, vinculado ao Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), estudantes de medicina a partir do 3º semestre do curso, realizam o exame físico dismorfológico de todos os recém-nascidos do hospital. Quando encontram algum defeito congênito no neonato, devem aplicar um questionário sobre os antecedentes da gravidez com a respectiva mãe. Além disso, devem preencher o mesmo questionário com a mãe do próximo recém-nascido do mesmo sexo que não apresentar alterações no exame físico (controle). Resultados: Desde agosto de 2016, até dezembro de 2017, foi contabilizado um total de 3981 nascimentos. Desses, 150 (3,77) recém-nascidos apresentaram algum defeito congênito identificável ao nascimento. As anomalias congênitas mais frequentes foram: anomalias dermatológicas (38), defeitos de orelha externa (29), polidactilia (17), malformações geniturinárias (13), síndromes genética (11), múltiplas malformações (7), malformações cardíacas (6), mamilo extranumerário (6) e defeitos de parede abdominal (6). As frequências observadas não diferem das de outros hospitais da América Latina. Conclusão: O trabalho realizado promove a identificação e acompanhamento dos casos de defeitos congênitos, trazendo melhorias na qualidade de vida dos recém-nascidos afetados, assim como na orientação dos pais e familiares, podendo servir também como um fator preventivo para futuras gestações. Adicionalmente, contribui para a formação acadêmica em Genética Médica e Dismorfologia.

## **P-090 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MOLECULARES DE 55 PACIENTES COM A SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11.2**

*DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES; ANELISA GOLLO DANTAS; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI; RACHEL SAYURI HONJO; DEBORA ROMEO BERTOLA; MARIA ISABEL MELARAGNO; MAGDA CARNEIRO-SAMPAIO; CHONG AE KIM / UNIDADE DE GENÉTICA, INSTITUTO DA CRIANÇA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP; DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO; DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA DA USP; DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA DA USP*





**OBJETIVOS:** Descrever os principais achados clínicos e moleculares em um grupo de pacientes com a síndrome de deleção do 22q11.2. **MÉTODOS:** Estudo de revisão de pacientes diagnosticados e acompanhados na Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1991 a 2017. **RESULTADOS:** Encontramos 55 pacientes (28M:27F). A idade ao diagnóstico variou de 9 meses a 26 anos (média: 10 anos). Principais achados clínicos foram: dismorfismos faciais (52/55) e baixa estatura (26/55). As cardiopatias congênitas estiveram presentes em (38/55) pacientes, sendo as mais frequentes: defeitos do septo interventricular 47,3, defeitos do septo interatrial 26,3 e tetralogia de Fallot 21. As técnicas utilizadas para detecção da microdeleção no 22q11.2 foram: FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) em 27,3 (15/55), MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) em 80 (44/45), CGH (Comparative Genome Hybridization) em 34,5 (19/55) e Exoma em 1 paciente (1,8). A deleção típica de 3Mb foi em 88,7 (47/55). As deleções atípicas foram encontradas em 6 pacientes (11,3) sendo de 1,5Mb em cinco e 0,5Mb em um paciente. A maioria dos casos (49/55) foi de ocorrência esporádica. Os casos familiares ocorreram em 6 pacientes (10,9). **CONCLUSÕES:** Nossos achados clínicos e laboratoriais foram semelhantes aos da literatura. Reforçamos a importância da suspeita diagnóstica desta doença em cardiopatias congênitas com ou sem dismorfismos faciais. A ocorrência de casos familiares também alerta para a importância do aconselhamento genético aos familiares.

## **P-091 - ACHADOS CITOGENÉTICOS EM UMA DEMANDA DE 28 ANOS DE UM SERVIÇO DE CITOGENÉTICA EM CUIABÁ-MT**

AMANDA CRISTINA VENÂNCIO; RONI ZANENGA; DANIELA ZANENGA; MARCIAL FRANCIS GALERA / FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO; SERVIÇO DE CITOGENÉTICA, LABORATÓRIO CARLOS CHAGAS, CUIABÁ, MT

**Introdução/Objetivo:** As alterações nos cromossomos ocasionam uma série de consequências como síndromes genéticas, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, abortamentos e malformações congênitas. Este estudo descreve a frequência de anormalidades cromossômicas encontradas em cariótipos de sangue de indivíduos atendidos em um serviço de citogenética em Cuiabá-MT. **Metodologia:** Foram analisados dados de resultados de cariótipos de sangue periférico realizados no laboratório de citogenética entre os anos de 1988 a 2016 bem como verificadas as principais indicações clínicas para o exame. **Resultados:** O estudo compreendeu uma grande amostra, 4.375 casos. As alterações cromossômicas foram identificadas em 14, sendo 11 destes casos de mosaïcismo. Das anormalidades identificadas, a grande maioria representou alterações numéricas (78,2), sendo as anormalidades estruturais encontradas em 16,5 e numéricas + estruturais 5,3. Alterações autossômicas ocorreram em 78 dos casos e anomalias em cromossomos sexuais foram frequentes em 22. Do total de casos a síndrome de Down foi a cromossomopatia com maior ocorrência (341 casos), seguida da síndrome de Turner, síndrome de Edwards e síndrome de Klinefelter. Da categoria de alterações estruturais, as deleções tiveram maior representatividade (26,3). Das indicações clínicas para o exame, observou-se maior frequência no grupo disfunções no processo de reprodução. **Conclusão:** Este estudo compreendeu uma das maiores casuísticas em relação a outros trabalhos semelhantes no Brasil. A frequência de anomalias cromossômicas encontradas reforça a importância do exame citogenético como uma ferramenta eficaz na investigação de manifestações clínicas anormais.

## **P-092 - NEW ALLELES DESCRIPTION OF IMMUNOGLOBULIN GAMMA HEAVY CHAIN GENE SEGMENTS (IGHG)**

VERONICA CALONGA-SOLIS; DANIELLE MALHEIROS; LUCIANA DE BRITO VARGAS; RENATA MONTORO DOURADO; HELLEN CAROLINE ISLER; ROSELI WASSEM; MARIA LUIZA PETZL-ERLER; DANILLO G. AUGUSTO / LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, BRAZIL; CENTRO UNIVERSITÁRIO AUTÔNOMO DO BRASIL, CURITIBA, BRAZIL; LABORATÓRIO DE INTERAÇÃO PLANTA-BACTÉRIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, CURITIBA, BRAZIL

Immunoglobulins (Ig) molecules mediate the humoral response against foreign antigens and pathogens. They are structured in two identical light-chains and two identical heavy-chains; each of them has a variable region for antigen recognition, and a



constant region responsible for their effectors functions. The human humoral response is mainly mediated by immunoglobulins G (IgG) that have their constant region encoded by the immunoglobulin gamma heavy chain gene segments (IGHG). Polymorphisms of IGHG have been characterized mostly by serological methods, being the molecular characterization poorly described. The aim of this study was to characterize the genetic diversity of three gamma heavy chain gene segments (IGHG1, IGHG2 and IGHG3) that codify the most abundant Ig in serum (IgG1, IgG2, IgG3) by sequencing-based method in different populations. We analyzed two urban Brazilian populations: Japanese-descendant (n=58), Euro-descendant (n=49) and in five Brazilian Amerindians populations: Guarani Kaiowá (n=46), Guarani Nhandeva (n=48), Guarani Mbyá (n=51), Kaingang from Rio das Cobras (n=51) and Kaingang from Ivaí (n=50). Besides a novel synonymous single nucleotide variant never previously reported in a IGHG3 allele, we found 26 novel IGHG alleles (7 for IGHG1, 9 for IGHG2 and 10 for IGHG3), which have been recently submitted to GenBank. Some of these new alleles were observed in high frequency (6 to 16) and phylogenetic analyses show evidence of gene conversion between some alleles of different genes. Population genetics provides the basis for the comprehension of gene function and evolution, with direct impact in medicine and disease association. The variation of these important genes for immune responses has been underestimated due the technical difficulties to their molecular characterization. Here, we provide valuable information that may be used for the understanding of immunoglobulin variation, structure and disease.

## **P-093 - DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE CROMOSSOMOPATIA FETAL RARA – DELEÇÃO DISTAL DO BRAÇO LONGO DO CROMOSSOMO 3**

*ANA CAROLINA RATHSAM LEITE; MATHEUS CABRAL LELIS BELEZA; JÚLIA BATISTA VERANO; MARCELO DE OLIVEIRA LIMA FILIPPO; DANIELLE BRASIL DEFIGUEIREDO; CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA; GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI / HBDF; HMIB; HAB*

**Introdução:** A deleção distal do braço longo do cromossomo 3 é uma entidade rara com grande variabilidade fenotípica. Não sendo ainda uma síndrome bem delineada. A cariotipagem fetal por amniocentese é uma grande ferramenta diagnóstica e pode nos permitir diagnóstico e aconselhamento genético precisos ainda durante a gestação. **Descrição do caso Clínico:** Trata-se de gestante encaminhada ao serviço de medicina fetal do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) devido feto com edema subcutâneo e alterações cerebrais. Avaliada com 20 semanas de gestação quando foram observados malformação de Dandy Walker, hidropsia fetal, pé torto bilateral e posição fixa das mãos sobre os punhos. Realizada amniocentese para cariotipagem fetal, cujo resultado foi 46,XY,del(3)(q26). Cariótipo dos pais normal. Evoluiu com restrição de crescimento, rins displásicos e adramnia. Óbito fetal com 31 semanas. Ao nascimento feto macerado. Não foi realizada necropsia. **Discussão:** A deleção 3q distal foi previamente descrita na literatura e alguns artigos descrevem microftalmia como importante achado nestes pacientes, provavelmente pelo envolvimento do gene SOX2 na área deletada. O caso em questão não apresentava achados de malformações oculares na ultrassonografia gestacional. Bouman et al. relataram caso similar, com restrição de crescimento, pés tortos e ausência de microftalmia ou anoftalmia. No entanto, nosso caso difere por não ter formato anômalo do crânio, defeito do septo atrial e estreitamento do arco aórtico descritos pelo autor. Deleções intersticiais do 3q também foram associadas com a anomalia de Dandy-Walker, especificamente o segmento 3q22-q24. Como o cariótipo pode não conseguir fornecer com precisão o ponto de quebra cromossômica, seria possível que este segmento também estivesse deletado neste paciente, justificando a malformação cerebral encontrada. **Conclusão:** Descrevemos caso raro de diagnóstico pré-natal de deleção 3q26. O fenótipo de pacientes com deleção 3q terminal é muito heterogêneo e a descrição de novos casos pode contribuir para um melhor delineamento sindrômico.

## **P-094 - CARIÓTIPO NORMAL X SNP ARRAY ALTERADO: FREQUÊNCIA E CORRELAÇÕES**

*DÉBORA DE NADAI DALVI; KATYANNE HERINGER RIBEIRO; TEREZINHA SARQUIS CINTRA; ANGELA MARIA SPAGNOL PERRONE; DÉA MARTINS DA SILVA / LABORATÓRIO DE GENÉTICA DO ESPÍRITO SANTO*



A avaliação laboratorial de pacientes com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, anomalias congênitas e dismorfismos tem mudado significativamente nos últimos anos com a introdução das tecnologias de array. O uso dessas técnicas permite avaliar com maior especificidade ganhos e perdas genômicas, não detectadas por técnicas convencionais de bandeamento GTG, aumentando a precisão e sensibilidade de detecção de desequilíbrios cromossômicos. O presente estudo avalia a frequência de alterações observadas em análises de SNP array 750K quando comparadas às análises de cariótipo com resultados normais na rotina de detecção etiológica de pacientes com deficiência intelectual e dismorfias no Laboratório de Genética do Espírito Santo. Foram avaliados 167 pacientes, no período de 2014 a 2018, com cariótipo por bandeamento GTG normal que posteriormente realizaram o teste SNP array CytoScan® 750K. Das 167 amostras analisadas, 102 (61,07) apresentaram SNP array sem alterações, em 58 amostras (34,73) foram observadas alterações, com destaque para 9 alterações consideradas benignas, 13 com suscetibilidade ou compatibilidade à algum tipo de deficiência intelectual, 20 patogênicas e 9 sem correlação clínica. Em 7 amostras (4,19) do total analisado foram observadas perda de heterozigosidade. A análise de SNP array permitiu uma caracterização considerável de detecção de anomalias cromossômicas não detectadas pela análise cariotípica (34,73). Dos resultados obtidos, 63,79 (37 amostras) das alterações observadas foram correlacionadas com o quadro clínico do paciente, mostrando alta eficácia do teste quando comparada à técnica de bandeamento GTG na determinação etiológica do quadro clínico.

## **P-095 - A ESPIRITUALIDADE COMO ESTRATÉGIA DE ENFRENTAMENTO NO PROCESSO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM SITUAÇÕES DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL GRAVE OU PROFUNDA: UM ESTUDO CLÍNICO-QUALITATIVO**

*ELLEN ZAPPAROLI NUNES DE CARVALHO; STEPHANIA DE ARAÚJO RODRIGUES; DÉBORA GUSMÃO MELO / PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, UFSCAR; DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, UFSCAR*

Objetivo: Essa pesquisa investigou as estratégias de enfrentamento espiritual/religioso utilizadas por mães de pacientes com deficiência intelectual (DI) grave ou profunda durante o processo de aconselhamento genético. Método: Trata-se de estudo clínico-qualitativo, no qual participaram 15 mães de pacientes com DI grave ou profunda acompanhados em um Ambulatório de Genética Médica e em processo de aconselhamento genético para definição etiológica da deficiência. Os dados foram coletados por meio de entrevistas individuais semiestruturadas. Os relatos foram gravados, transcritos e investigados pela técnica de análise de conteúdo categorial temática. Os resultados foram examinados por meio de abordagem compreensiva e interpretativa. Resultados: Foram apreendidos 15 temas relacionados ao uso de aspectos religiosos ou espirituais na construção das estratégias de enfrentamento, com destaque para os quatro temas mais frequentes: (1) “enfrentamento do tipo renúncia”, (2) “sentimento de predestinação”, (3) “filho percebido como bênção” e (4) “espiritualidade e fé como fontes de resiliência”. Houve predomínio de enfrentamento religioso do tipo renúncia, caracterizado pela escolha ativa do indivíduo de abdicar à sua vontade em favor da vontade de Deus. Sentimentos de predestinação foram comuns e algumas mães consideraram-se preparadas por uma força divina ou pelo destino, acreditando que cuidar do filho com DI é sua missão de vida. Interessante observar que muitas desenvolveram uma narrativa de reconciliação, na qual o filho deficiente é considerado uma bênção, um “anjo”, uma oportunidade de autoconhecimento e crescimento pessoal. A fé e a espiritualidade foram constantemente referidas como base, suporte necessário para se fortalecer e lidar com as adversidades. Conclusões: O entendimento das estratégias de enfrentamento utilizadas nas situações onde se tem um filho com DI grave ou profunda pode ser útil em intervenções clínicas, como o aconselhamento genético. Uma melhor compreensão dessa questão pode contribuir para integralidade do cuidado do deficiente e o bem-estar de sua família.



## **P-096 - IDENTIFICAÇÃO DO GENE MYL9 ASSOCIADO À FORMA AUTOSSÔMICA RECESSIVA DA SÍNDROME DE MEGABEXIGA-MICROCÓLON-HIPOPERISTALSE INTESTINAL E AVALIAÇÃO CLÍNICO-MOLECULAR DE FENÓTIPOS RELACIONADOS**

*CAROLINA ARAUJO MORENO; NARA SOBREIRA; GARY STEEL; ELIZABETH PUGH; PENG ZHANG; FÁBIO ROSSI TORRES; DENISE PONTES CAVALCANTI / DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA, UNICAMP, CAMPINAS, BRASIL; MCKUSICK-NATHANS INSTITUTE OF GENETIC MEDICINE, JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, EUA; CENTER FOR INHERITED DISEASE RESEARCH, JHUSOM, BALTIMORE, EUA*

Objetivos: o objetivo do presente trabalho foi identificar as bases moleculares da síndrome de megabexiga-microcólon-hipoperistalse intestinal (MMIHS) a partir de uma família com dois irmãos afetados, filhos de casal consanguíneo, além de investigar do ponto de vista clínico-molecular outros pacientes com quadros esporádicos da MMIHS ou com fenótipos relacionados, como a síndrome de disfunção multissistêmica do músculo liso (MSMDS) e o quadro de pseudo-obstrução intestinal crônica (CIPO). Também se incluiu entre os objetivos, a revisão de uma coorte de recém-nascidos com o fenótipo prune belly (PB), visto que ele pode estar associado à MMIHS, além de uma revisão da literatura dos quadros acima para tentar estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo. Métodos: 12 pacientes – quatro [MMIHS], três [CIPO], um [MSMDS] e quatro [fenótipo PB sem disfunção contrátil visceral] foram investigados pelo sequenciamento de Sanger para os genes ACTG2 [MMIHS, CIPO], ACTA2 [MSMDS] e CHRM3 [PB]. A família consanguínea com MMIHS foi submetida ao estudo do exoma a partir da abordagem do trio. Para a correlação genótipo-fenótipo, foram revisadas as bases de dados Medline, EMBASE, Lilacs, Scopus, Google Scholar e Cochrane Library. Resultados: variantes patogênicas no ACTG2 foram associadas aos pacientes com formas esporádicas da MMIHS e a um paciente com CIPO, enquanto que variante no ACTA2 foi associada ao paciente com MSMDS. Nenhuma mutação no CHRM3 foi encontrada nos pacientes com PB. A investigação da família consanguínea com MMIHS levou à identificação, pela primeira vez, de uma deleção em homozigose no MYL9, gene que codifica uma miosina relacionada ao processo contrátil do músculo liso. Os principais achados discriminativos das miopatias viscerais são: microcólon na MMIHS; midríase, persistência do ducto arterioso e alterações vasculares na MSMDS. Conclusão: MYL9 foi identificado como um novo gene causal da MMIHS, expandindo as bases moleculares e ratificando a grande heterogeneidade genético-clínica e o caráter miopático dessa síndrome.

## **P-097 - COST ANALYSIS OF A LARGE UNSCREENED CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA (CAH) COHORT: TO INFORM POLICY DECISION FOR NEWBORN SCREENING (NBS) IMPLEMENTATION**

*MIRELA COSTA DE MIRANDA; LUCIANA HADDAD; GUIOMAR MADUREIRA; BERENICE BILHARINHO MENDONÇA; TÂNIA APARECIDA SARTORI SANCHEZ BACHEGA / HOSPITAL DAS CLÍNICAS FMUSP*

CAH is eligible to be implemented in NBS programs. There isn't yet a worldwide consensus about its recommendation in public health policies. The frequency of the adverse outcomes related to diagnosis through clinical means and their respective treatment's costs were never reported. Objective: To determine the occurrence of adverse outcomes and its costs in a large unscreened CAH cohort. Methods: It was calculated the frequency of adverse outcomes and the costs involved. The cost's perspective of this study was our Public Health System. Data were evaluated in 195 classical CAH patients (105SW/90SV). Results: The SW frequency of 54 and the female/male ratio of 2.4 indicate a high mortality rate of SW form, especially in males. Dehydration occurred in 84 of SW patients; mean sodium level was 121±11meq/L. Eighty-five percent of patients were hospitalized during 39±33 days; 32 of them in ICU, during 23±20 days. Neurological sequel of hyponatremia was observed in 8.6 of SW patients. Only 28 of SW females were prevented to dehydrate by atypical genitalia recognition. Wrong sex assignment at birth occurred 6/74 females; 2 of them were raised as males. Total cost of the SW patient, considering the adverse outcomes, was \$85,000. The mean age at SV diagnosis was 7±8yrs. Wrong sex assignment occurred in 25 of SV females; 75 of them were raised as males. Important advanced bone age occurred in 45 of SV patients. Leuporelin acetate was used in 28 and Growth Hormone in 14 of SV patients. The preventable cost





for the SV was \$4,185.88/patient. Conclusion: Our results evidenced a high neonatal mortality rate in the SW, as well as a high morbidity in the NBS absence. These consequences increase costs for public health system; furthermore, the absence of early diagnosis could grounds unnecessary damages to the patients that are not as easily measurable.

## **P-098 - IMPORTÂNCIA DE UM PROGRAMA DE CÂNCER HEREDITÁRIO EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DO SUS**

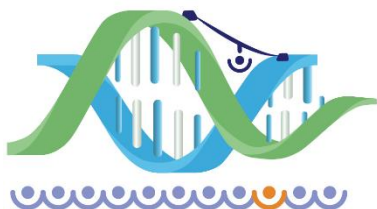
*VANDRÉ CABRAL GOMES CARNEIRO; CAROLINE DE OLIVEIRA FERREIRA; CAROLLINE DE ARAÚJO MARIZ / HOSPITAL DE CÂNCER DE PERNAMBUCO*

Objetivo: Verificar, a partir de critérios clínicos, as principais síndromes de câncer hereditário investigadas em Pernambuco no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Método: Estudo descritivo com pacientes cadastrados no Programa de Câncer Hereditário do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) no período entre novembro de 2016 até fevereiro de 2018 e que foram avaliados a partir de critérios clínicos para a necessidade de investigação de câncer hereditário. Resultados: 86 famílias preencheram critério de investigação para síndromes neoplásicas hereditárias, entre as quais: 78 (67) correspondiam à Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário; 1,1 (1) à Li-fraumeni; 11,6 (10) à Lynch; 1,1 (1) à Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1; 1,1 (1) à Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A; 2,3 (2) à Polipose Adenomatosa Familiar; e 4,6 (4) à Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário. Conclusão: Considerando o grande número de famílias que podem ser acometidas e que dependem única e exclusivamente do SUS para o acesso à saúde, torna-se evidente a importância e a necessidade de investigação de câncer hereditário na nossa população. A confirmação de uma dessas síndromes através da avaliação molecular para pesquisa de variantes patogênicas daria aos pacientes e familiares de alto risco não afetados a possibilidade de rastreamento para neoplasias malignas com início em idades mais precoces e periodicidades mais rigorosas do que na população em geral, assim como cirurgias redutoras de risco, quando indicadas. Sendo assim, é sabido que o aconselhamento genético é parte fundamental do processo de acompanhamento dessas famílias, no entanto, a investigação apenas com o histórico familiar de câncer não é suficiente para definir condutas e oportunidades terapêuticas estão sendo perdidas devido à ausência da avaliação molecular.

## **P-099 - AVALIAÇÃO DA INSTABILIDADE GENÔMICA E ESTRESSE OXIDATIVO DE GESTAÇÕES QUE APRESENTAM MALFORMAÇÕES FETAIS**

*FLORA MARASLIS; CAROLINA JACOBSEN-PEREIRA; EDUARDO PARISOTTO; KAMYLLA PINHEIRO; ARIANE DE SOUZA; KARINE DA CORREGGIO; MÁRIO FRANCO; SHARBEL MALUF / UFSC*

Estima-se que em cada 33 nascimentos, um recém-nascido apresenta malformação congênita no mundo. A gestação apresenta maior susceptibilidade ao estresse oxidativo que, uma vez estabelecido, pode levar a modificações da expressão gênica que controla o desenvolvimento embrionário em períodos críticos. O presente trabalho avaliou o estresse oxidativo e a instabilidade genômica no sangue periférico de gestantes com malformação fetal, gestantes sem alterações na ecografia morfológica e mulheres não gestantes. Para avaliar o estresse oxidativo, foi realizado o teste de Proteína Carbonilada (PC) e o teste de Substâncias Reativas de Ácido Tiobarbitúrico (TBARS). Para avaliar a instabilidade genômica, foram realizados o ensaio Cometa e o ensaio de micronúcleos de bloqueio de citocinese celular - citoma (CBMN cytome assay), que permite a análise das frequências de micronúcleos (MN), pontes nucleoplasmáticas (NPB), brotos nucleares (BUD), além de possibilitar o cálculo do índice mitótico (IDN). Avaliou-se também o estado inflamatório através do ensaio de mieloperoxidase (MPO). O cariótipo fetal e a dosagem de alfa fetoproteína (AFP) foram utilizados em combinação com a ultrassonografia permitindo o diagnóstico da malformação fetal. Os resultados mostraram um aumento de PC e MN nas gestantes controle em relação às mulheres não gestantes. As gestantes com malformação fetal no terceiro trimestre gestacional apresentaram redução de TBARS, PC, MN e NPB, em comparação com o mesmo período gestacional do grupo de gestantes controle. As gestantes com fetos com cariótipos alterados apresentaram aumento de BUD, NPB, MPO e diminuição do índice de divisão nuclear (IDN) em comparação com as gestantes com fetos com cariótipo normal. Essas alterações foram induzidas principalmente em gestantes com fetos com síndrome de Down. A gestação é



um processo fisiológico que leva a alterações no estresse oxidativo e marcadores de instabilidade genômica em comparação com mulheres não gestantes.

## **P-100 - SÍNDROME DA MÁSCARA DE NABLUS: RELATO DE CASO COM FENÓTIPO COMPATÍVEL.**

*GUSTAVO HENRIQUE TORRACA LARANJEIRA; DALVA LUIZA DE ARAUJO KELLY; CLAUDIA GOMES ESTEVES; GEORGIA CHALFUN; ANDREA BITTENCOURT GUASTAVINO; CRISTOS PRITSIVELIS; MAURA RODRIGUES DE CASTILHO; GUSTAVO GUIDA GODINHO DA FONSECA / INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA; MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ; IPPMG-UFRJ*

Introdução: A Síndrome da Máscara de Nablus (SMN) é caracterizada por face repuxada, reluzente e sem expressão, blefarofimose, telecanto e dismorfismo auricular. Trata-se de uma síndrome rara causada por microdeleção na região 8q22.1. Descrição do caso: Menina de 9 meses, primeira filha de casal jovem não consanguíneo sem antecedentes familiares relevantes. A ultrassonografia morfológica revelou: ventriculomegalia cerebral, higroma cístico cervical, fenda labiopalatina e hérnia diafragmática. A paciente nasceu à termo com baixo peso, microcefalia e devido a desconforto respiratório e suspeita de hérnia diafragmática, necessitou de intubação orotraqueal. Após o nascimento realizou correção de eventração diafragmática, traqueostomia e gastrostomia. Exames de imagem não evidenciaram anomalias e o cariótipo: 46,XX. Ao exame: microcefalia com redundância nucal, face sem expressão, blefarofimose, telecanto, glabella proeminente, ponte nasal achatada, filtro longo, microstomia, retrognatia, fenda palatina, orelhas dismórficas baixo implantadas, genitália feminina típica, quirodáctilos longos, polegares em gatilho, atraso motor e hipertonía em membros superiores. Discussão: A SMN é extremamente rara, sendo descrita em apenas 10 pacientes. Em todos os casos relatados identificou-se microdeleção em 8q22.1. O fenótipo da SMN é definido como face repuxada e sem expressão, blefarofimose, telecanto, sobrancelhas esparsas e arqueadas, ponte nasal achatada, anomalia auricular característica e atraso do desenvolvimento variável. Outros achados como microcefalia, fenda palatina e anomalias genitais foram relatados. Apesar da associação entre SMN e microdeleção ser reconhecida, o relato de casos com microdeleção na região 8q22.1 e quadro clínico incompatível com SMN indicam que outros fatores como polimorfismos e mecanismos epigenéticos podem atuar na expressão da síndrome. Nossa paciente possui dismorfismos compatíveis com SMN, assim como microcefalia e atraso do desenvolvimento, embora apresente eventração diafragmática, anomalia não relatada na literatura. Conclusão: O próximo passo será a análise molecular da paciente e caso seja confirmada a SMN, será realizada a pesquisa da microdeleção na região 8q22.1 em seus pais para o aconselhamento genético apropriado do casal.

## **P-101 - ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO EXPLORATÓRIO PROSPECTIVO DE PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA (OI)**

*ALEXANDRE MELLO SAVOLDI; JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR / INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA (IFF)*

Objetivos: Descrever os pacientes e tipos de OI encaminhados ao ambulatório de Osteogênese Imperfeita do CROI-RJ / Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ. Metodologia: Estudo Clínico-Epidemiológico Exploratório Prospectivo de Pacientes Encaminhados como Osteogênese Imperfeita (OI) no Ambulatório de OI do CROI/IFF, tendo como fonte de dados a utilização de prontuários médicos e fichas de cadastro dos pacientes; não houve critérios de exclusão e o diagnóstico diferencial também foi registrado. Resultados: De Agosto/2016 a Março/2017 foram examinados 100 pacientes assim classificados: 52 casos OI tipo I (39A-sem dentinogênese, 08B-com dentinogênese, 5 não classificados), 17 OI tipo III (11B, 03A, 3 não classificados), 20 OI tipo IV (15B, 05A) e 10 casos excluídos OI. Ademais, foram revisados 226 prontuários médicos de pacientes (116H:110M) do CROI-IFF com diagnóstico de certeza e/ou suspeitos de OI, com enfoque no perfil clínico-epidemiológico, nas densitometrias ósseas e na relação entre a idade paterna e o surgimento de mutações de novo. 104 receberam tratamento com Pamidronato dissódico; 67 com Alendronato; 47 acompanhamentos clínicos; e 8 indeterminados. Conclusão: a documentação dos pacientes encaminhados como OI para o ambulatório do CROI-IFF revelou-se essencial na melhor compreensão do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes,



no discernimento dos diagnósticos diferenciais de OI e no estabelecimento de uma conduta adequada visando ao aconselhamento genético de uma condição de recorrência relevante.

## **P-102 - APRENDIZADO DE MÁQUINAS APLICADO AO ESTUDO DA SÍNDROME DE MICRODELEÇÃO 22Q11**

*CAMILA ALVES; IVAN WOLF; BRUNO GAMBA; LUCILENE RIBEIRO; GUILHERME VALENTE / UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA 'JÚLIO DE MESQUITA FILHO'; UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS*

O objetivo desse estudo foi realizar um levantamento clínico e genético de indivíduos diagnosticados com a síndrome de microdeleção 22q11 (SD22q11), encontrados na literatura, para classificação através de um algoritmo de aprendizado de máquina. Para isto utilizamos o software WEKA com o propósito de construir árvores de decisão através do algoritmo J48, classificando os casos como típico (deleção de 3Mb) ou atípico (deleção variável). Assim, foi possível verificar os atributos (dados clínicos) utilizados como nós da árvore permitindo a visualização de quais características são determinantes para a classificação de cada grupo. Dois datasets foram obtidos até o momento, o primeiro foi composto por 441 casos e 188 sinais clínicos obtidos pelo banco de dados ClinVar que dispõe os dados de forma mais geral e simplificada. Utilizando o tamanho da deleção e quais Low Copy Repeats estavam envolvidos, o software foi capaz de classificar corretamente 98 dos casos, porém quando utilizado somente os sinais clínicos, apenas 51 dos casos foram corretamente classificados. O segundo dataset foi composto por casos obtidos na literatura, onde as informações clínicas são mais detalhadas. Este grupo contemplou 108 casos e 325 sinais clínicos. Utilizando o "tamanho da deleção" como atributo, o algoritmo classificou 99 dos casos corretamente e os atributos utilizados como nós da árvore foram: tamanho da deleção, atraso na fala e fissura de palato. Quando retirado o atributo "tamanho da deleção" o software classificou 86 dos casos corretamente, os nós constituintes desta árvore foram: deficiência velofaríngea, fissura de palato, dificuldade de aprendizado, defeito cardíaco, atraso no desenvolvimento psicomotor e atraso na fala. Assim é possível relacionar os sinais clínicos com os tipos de deleção que mais influenciaram na classificação, o que pode permitir determinar a importância de genes e elementos regulatórios na SD22q11 e auxiliar no desenvolvimento de medidas para compreensão dos seus efeitos deletérios.

## **P-103 - NOVO CASO DE DIPROSOPUS: UMA RARA ANOMALIA CRANIOFACIAL**

*MILENA CRISTINA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA CRUZ; LETÍCIA LIMA LEÃO / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS*

**Introdução:** Diprosopus é considerado um subtipo de gêmeo conjugado simétrico, com uma cabeça, duplicação da face e tronco único. Sua prevalência aproximada é de 2 por 1.000.000 de nascimentos e está associado a alta mortalidade. A etiologia permanece desconhecida e foram identificados na literatura trinta e um casos descritos, até o momento. **Descrição do caso:** Relatamos o caso de uma criança de quatro anos com duplicação craniofacial. Ele é o segundo filho de pais jovens, hígidos e não consanguíneos. Tem uma irmã sadia. Não há relato de contato com teratógenos durante a gestação. O paciente nasceu por parto cesáreo a termo. Apresentava telecanto, duplicação parcial do nariz e da boca, com fusão dos lábios e apêndices orofaciais. Foi traqueostomizado e submetido a cirurgias plásticas para correção dos lábios, palato e extração de dentes na linha média do palato. O cariótipo banda G foi normal. O ecodoppler cardiograma e a ultrassonografia do abdome total não mostraram alterações. A tomografia de crânio revelou duplicação hipofisária completa e da sela túrcica, fenda parcial no bulbo, na ponte e no mesencéfalo, agenesia do corpo caloso e rebaixamento do assoalho da fossa anterior do crânio. Ele se alimenta por gastrostomia. Apresenta atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, com sustento cefálico após um ano. Aos quatro anos, permanece assentado e está iniciando marcha com apoio. Apesar da traqueostomia, fala algumas palavras e apresenta boa interação social. **Discussão/Conclusão:** A duplicação craniofacial, ou diprosopus, é uma anomalia descrita pela primeira vez em 1935, com pouco mais de 30 casos publicados, até o momento, sendo que, apenas dois sobreviveram após o período neonatal. A etiologia é indefinida e tem sido relacionada à gemelaridade. A melhor compreensão das vias de sinalização envolvidas na embriogênese pode trazer esclarecimentos sobre as causas e mecanismos de ocorrência dessa anomalia rara.



## **P-104 - UMA RARA COMBINAÇÃO DE DELEÇÃO 3P26.3-P25.3 E DUPLICAÇÃO DE 16Q22.2-Q24.3 EM UM PACIENTE COM ATRASO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E DÉFICIT DE APRENDIZAGEM**

*ROBERTA MACHADO DE OLIVEIRA FROTA CURADO; GILVANA FERREIRA VASCONCELOS; MARLENE VIVIANE PIRES FERNANDES SANTOS; FERNANDA RAMOS BARBOSA DE OLIVEIRA; THAÍS BOMFIM TEIXEIRA; LUCILENE ARILHO RIBEIRO-BICUDO; NÁDIA APARECIDA BÉRGAMO; BRUNO FAULIM GAMBA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS*

A associação de ganhos e perdas de regiões genômicas provoca dosagens diferentes de distúrbios genéticos associados à deficiência intelectual e múltiplas anomalias congênitas. EGN, sexo feminino, terceira filha de casal jovem saudáveis, não consanguíneo. Gestação evoluiu para cesárea com 39 semanas, P:2050gr e C:43cm, ambos abaixo do P10, indicando pequena para idade gestacional e PC:33cm. Aos três meses realizou gastrostomia por refluxo gastroesofágico. Aos sete meses não apresenta sustento cefálico. Avaliação genético-clínica com 1 ano e 2 meses revelou dismorfismos, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, baixo peso e altura, déficit de aprendizagem, problemas comportamentais e defeito da parede abdominal. Foi observado fronte curta com hipertricrose, hipertelorismo, ptose palpebral e dedos das mãos grossos. Teve um irmão que apresentava quadro clínico semelhante, faleceu com 1 ano e 9 meses. O array-CGH revelou perda de material cromossômico no 3p de 10,8Mb (62199-10897029)x1 envolvendo 40 genes OMIM®, essa região localiza-se dentro do intervalo crítico da síndrome de deleção 3pter-p25 e ganho no 16q de 18,9Mb (71205672-90148393)x3 envolvendo 121 genes OMIM®. Na literatura foram localizados casos isolados de deleção 3p ou duplicação de 16q. A correlação genótipo-fenótipo constatou-se dentre os genes alterados: Microdeleção 3p26.3-p25.3 – os genes CHL1, CRBN, BRK1, CNTN6, SETD5, SRGAP3 envolvidos no desenvolvimento neurológico que podem levar à atraso no desenvolvimento e dificuldade de aprendizagem. O gene BRPF1, envolvido com alteração no desenvolvimento intelectual com fácies dismórficas e ptose. Microduplicação 16q22.2-q24.3 – os genes GAN, GCSH envolvidos no desenvolvimento neurológico que podem levar a neuropatias neurosensoriais. Os genes TAF1, MON1b, MAFTRR, GLG1 envolvidos com regulação e diferenciação celular. A ocorrência da deleção 3p concomitante com duplicação de uma região diferente pode alterar os efeitos clínicos da deleção 3p isolada. As trissomias parciais envolvendo o cromossomo 16 são raras e associações clínicas/fenotípicas são dificultadas devido a frequente presença de perdas ou ganhos adicionais.

## **P-105 - PREVALÊNCIA DE DEFEITOS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL RELACIONADA AO ÁCIDO FÓLICO**

*MIRLENE CERNACH; CARLOS BALDINI; JULIANA CARNEIRO; LUCAS MAXIMILIANO; MARCELLA SOUSA; MARIANA NAKATA; LOURDES MARTINS / UNIMES*

Objetivo: Analisar a prevalência de Espinha Bífida em nascidos vivos na região Sudeste brasileira, entre 1999 até 2015, comparando-se três períodos: pré-fortificação das farinhas (1999 a 2001), período de adequação à fortificação (2002 a 2005) e período pós fortificação (2006 a 2015). Metodologia: Obteve-se no portal do DATASUS-MS/SVS/DASIS, o número de nascidos vivos totais e com espinha bífida, e, calculou-se os coeficientes anuais de prevalência deste defeito em três períodos (P) para comparação: P1 de 1999 a 2001 (período pré-fortificação), P2 de 2002 a 2005 (período de transição) e P3 de 2006 a 2015 (período pós-fortificação). Os dados foram submetidos ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, considerando-se o nível de significância de 0,05. Resultados: Observou-se que os coeficientes de prevalência de espinha bífida elevaram-se em P1, explicada pela melhora da notificação do defeito. Em P2 verificou-se uma queda nos coeficientes que voltaram a se elevar progressivamente em P3, atingindo coeficientes semelhantes ao P2. Porém, quando submetidos à análise estatística, verificou-se que não havia diferença significativa dos coeficientes nos três períodos ( $p=0,573$ ). Conclusões: A diminuição da prevalência de espinha bífida na região Sudeste causada pela fortificação das farinhas com ácido fólico não foi demonstrada estaticamente devido à tendência crescente das notificações de anomalias congênitas totais desde 1999. Estudos epidemiológicos de anomalias congênitas dependem da colaboração da rede hospitalar para elaboração de notificações de forma precisa.





## **P-106 - DUPLICAÇÃO PARCIAL DO BRAÇO CURTO DO CROMOSSOMO 2: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

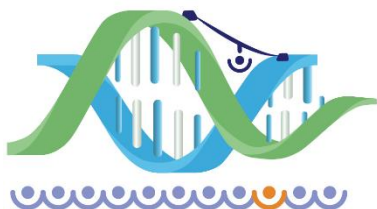
ÉRIKA MITIE YAMASHIRO COELHO; RICARDO HENRIQUE ALMEIDA BARBOSA; THAMY PELATIERI CANELOI; ANDRÉA CRISTINA DE MORAES MALINVERNI; FERNANDA TEIXEIRA DA SILVA BELLUCCO; MARIA ISABEL MELARAGNO; ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ; EDUARDO PERRONE / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Introdução: A duplicação parcial do braço curto do cromossomo 2 é caracterizada por retardo do crescimento pré e pós-natal, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), dismorfias, malformações cardíacas e anomalias genitais. Relatamos o caso de paciente com diagnóstico clínico e molecular de duplicação 2p e revisamos os casos descritos na literatura contribuindo para melhor caracterização fenotípica. Descrição do caso: A.G.R.S., sexo masculino, 15 anos, filho de casal não consanguíneo. Nascido pré termo, necessitando de IOT por 40 dias e permanecendo internado na UTI neonatal durante 2 meses. Na infância, necessitou de intervenções cirúrgicas como traqueostomia, gastrostomia e cirurgia corretiva de catarata, evoluindo com ADNPM e alteração comportamental. Ao exame morfológico era microssômico, apresentando dismorfias em face, mãos, pés e genitália. Apresentava alterações em ECO, ECG, USG abdome e raio X. O estudo citogenômico revelou duplicação de 32Mb do braço curto do cromossomo 2 com pontos de quebra em 2p24.2-p16.3. Discussão: Relatamos mais um paciente apresentando malformação genital associada à duplicação 2p pura, envolvendo aproximadamente 160 OMIM genes, incluindo o LHCGR (2p16.3) e o SRD52A (2p23.1), associados ao desenvolvimento sexual masculino secundário e primário, respectivamente. Dos 100 casos descritos de pacientes com dup 2p, 29 apresentam duplicação pura envolvendo pelo menos parte de nossa região de interesse. Dentre estes, 2 pacientes apresentavam malformação em genitália e duplicação envolvendo a região dos 2 genes, no entanto 1 paciente também apresentava duplicação envolvendo os mesmos genes e nenhuma malformação genital. Nosso paciente compartilha 85 das características morfológicas mais prevalentes nos 29 pacientes revisados na literatura. Conclusão: Este relato corrobora que o diagnóstico de duplicação 2p deva ser considerado em paciente com genitália ambígua associado a síndrome malformativa. Pode haver contribuição da duplicação dos genes LHCGR e SRD52A para o fenótipo de malformação genital, no entanto não é possível aferir causalidade.

## **P-107 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO E DECISÃO REPRODUTIVA NA ERA DA GENÔMICA**

RAYANA ELIAS MAIA; JENNIFER THALITA TARGINO DOS SANTOS; ALAN VINICIUS ASSUNÇÃO LUIZ; ESTER SILVEIRA RAMOS / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – USP; ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO – USP

A Medicina Genômica ganha cada vez mais espaço na rotina médica e apresenta grande impacto no processo de Aconselhamento Genético de pacientes e suas famílias. Os testes genéticos podem ser realizados para fins diagnósticos e preditivos, mas também permitem prevenção e planejamento para o paciente. Objetivo: Avaliar a opinião e as perspectivas de médicos e pacientes sobre a realização de exames genéticos. Metodologia: Estudo transversal analítico observacional, por estatística descritiva e inferencial bivariada, por meio de aplicação de questionários semi-estruturados para médicos (n= 50) e pacientes (n= 50), em Hospital de Referência do estado de São Paulo. Resultados: Foi verificado desejo de realizar testes genéticos em 60 (n=30) dos médicos, e em 94 (n=47) dos pacientes, com uma associação moderada ( $V = 0,40$ ) e estatisticamente significativa ( $967;^2 = 16,31; p = 0,001$ ) entre ser paciente e desejar realizar teste genético, e entre ser médico e preferir não realizar testes genéticos. Dos médicos, 88 (n=44) e dos pacientes, 91,8 (n=45) tiveram interesse em saber se possuíam doença com risco de recorrência para a prole. Sobre a decisão reprodutiva, a maioria das respostas dos dois grupos optaria por não ter filhos se soubesse ser portador de doença genética. Conclusão: O manejo das informações genéticas encontradas em Medicina Genômica pode ter impacto sobre decisões relacionadas à vida pessoal, como planejamento reprodutivo, e no âmbito das relações familiares, que geram questões éticas sobre sua abordagem. Entender a importância do aconselhamento genético é fundamental para o adequado manejo das informações obtidas com as novas técnicas de genética molecular.



## **P-108 - DELEÇÃO EM 22Q11 EM UM INDIVÍDUO COM CARDIOPATIA CONGÊNITA NÃO SINDRÔMICA**

MARLENE VIVIANE PIRES FERNANDES SANTOS; BRUNO FAULIN GAMBA; ROBERTA MACHADO DE OLIVEIRA FROTA CURADO; SHEILA JANAINA SESTARI; GILVANA FERREIRA VASCONCELOS; NÁDIA APARECIDA BÉRGAMO; MIRNA DE SOUSA; LUCILENE ARIILHO RIBEIRO-BICUDO / UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS; HOSPITAL DA CRIANÇA

As doenças cardíacas congênitas (DCCs) são malformações que ocorrem no coração, e vasos associados a ele, durante a vida fetal. É a malformação congênita mais comum, afeta de 1 a 2 da população no Brasil e no mundo e é a causa mais comum, não infecciosa, de morte na infância. Os casos de DCCs são classificados como síndrômicos ou não síndrômicos, os síndrômicos são os mais estudados e a síndrome da deleção do 22q11 (SD22q11) é a mais prevalente. Relatamos o caso de uma criança do sexo masculino, com dois anos de idade, que apresenta comunicação interventricular congênita sem nenhuma outra anomalia associada, caracterizada, portanto, como não síndrômica. O estudo genético por MLPA, utilizando o kit P250-B2, para a investigação da região 22q11, permitiu identificar uma deleção típica de 3Mb envolvendo os genes CLTCL1, HIRA, CDC45, CLDN5, GP1BB, TBX1-2, TBX1-7, TXNRD2, DGCR8, ZNF74, KLHL22, MED15 [PCQAP], SNAP29, LZTR1 presentes entre regiões LCR22-A e LCR22-D, comumente presente em pacientes portadores da SD22q11. A comunicação interventricular, presente no caso reportado, na forma isolada é a cardiopatia mais comum e presente em 33 das crianças afetadas pelas DCCs não síndrômicas. No entanto, existem poucos casos relatados de comunicação interventricular isolada na síndrome da deleção 22q11 e por ser uma afecção genética com espectro fenotípico altamente variável, a literatura mostra que há pacientes diagnosticados com cardiopatias não síndrômicas e que podem apresentar deleção 22q11.2. Destacando a alta prevalência de cardiopatias congênitas na população e a repercussão que seu diagnóstico precoce traz para a família dos indivíduos acometidos, torna-se oportuno a investigação da SD22q11 por MLPA em portadores de DCCs não síndrômicas.

## **P-109 - INVESTIGATION OF GENOMIC IMBALANCES IN THE OCULO-AURICULO-VERTEBRAL SPECTRUM**

SAMIRA SPINELI-SILVA; ISABELLA LOPES MONLLEÓ; TÊMIS MARIA FÉLIX; ANA CAROLINA XAVIER; ELAINE LUSTOSA-MENDES; ERLANE MARQUES RIBEIRO; VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES; TARSIS PAIVA VIEIRA / DEPARTMENT OF MEDICAL GENETICS, UNIVERSITY OF CAMPINAS, SP, BRAZIL; CLINICAL GENETICS SERVICE, FACULTY OF MEDICINE, FEDERAL UNIVERSITY OF ALAGOAS, AL, BRAZIL; MEDICAL GENETICS SERVICE, HCPA, RS, BRAZIL; CENTER FOR RESEARCH AND REHABILITATION OF LIP AND PALATE LESIONS PREFEITO LUIZ GOMES, SC, BRAZIL; ASSISTANCE CENTER FOR CLEFT LIP AND PALATE, PR, BRAZIL; MEDICAL GENETICS SERVICE, HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN, CE, BRAZIL

The aim of this study was to investigate genomic imbalances in individuals with a phenotype suggestive of Oculo-auriculo-vertebral Spectrum (OAVS). Thirty individuals evaluated by a clinical geneticist were investigated by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) with the P250-B2 kit (MRC-Holland®). We found imbalances in the 22q11.2 region, by MLPA, in three individuals. However, only one was classified as pathogenic (1/30 – 3.3). In the cases with imbalances in the 22q11.2 region found by MLPA and in the cases with additional major abnormalities, imbalances throughout the whole genome were investigated using the Microarray Chromosome Analysis (CMA) technique, with the CytoScan 750K Array (Affymetrix®). We found genomic imbalances, by CMA, in five individuals: in two of them, they were classified as pathogenic: del(22)(q11.2) of 1,048 kb; del(5)(p15) of 10,772 kb associated to a 2,000 kb dup(13)(q34). Variants of unknown significance were detected in three individuals: dup(9)(p22.1) of 425 kb; dup(5)(q22.1) of 536 kb; region of loss of heterozygosity (LOH) in 17p12 of 8,000 kb and deletion of eight exons of the TBX1 gene. The pathogenic alterations found in 5p15 and 22q11.2 region reinforce that the genomic imbalances in these regions are the most recurrent in individuals with diagnostic hypothesis of OAVS. Both individuals with these alterations have additional major congenital anomalies. Thus, we suggest that the investigation by CMA technique would be advantageous to find pathogenic alterations in individuals with additional major signs, as a differential diagnosis, since genomic imbalances in the 22q11.2 region were not common in this study



## **P-110 - PERFIL DE DESEMPENHO INTELECTUAL DE 21 CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11.2 (SD22Q11.2) COM BASE NA ESCALA WECHSLER**

LARISSA SALUSTIANO; DIOGO SOARES; CLÁUDIA MELLO; LESLIE KULIKOWSKI; MARIA ISABEL MELARAGNO; MAGDA SAMPAIO; CHONG KIM / PROGRAMA DE PEDIATRIA, FMUSP; DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA, UNIFESP; DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DA FMUSP, LIM/03; DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA, UNIFESP; TITULAR DA PEDIATRIA, FMUSP; AMBULATÓRIO DE GENÉTICA MÉDICA, ICR, FMUSP

A Síndrome de Deleção 22q11.2 (SD22q11.2) envolve um fenótipo neurocognitivo muito heterogêneo. Uma das principais características do espectro da síndrome é a variabilidade intelectual, que abrange desempenho médio a deficiência intelectual e discrepâncias entre Quociente de Inteligência (QI) Verbal e QI Execução, com maior prejuízo nas tarefas não verbais. Este estudo teve por objetivo investigar aspectos do desempenho intelectual de uma amostra brasileira de 21 crianças e adolescentes diagnosticados com SD22q11.2, com base nos indicadores da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças – 4ª edição (WISC-IV). As amostras foram analisadas considerando diferenças entre os índices. Os resultados revelaram QI predominando na faixa limítrofe, variando entre 42 e 104, e discrepância significativa entre os índices de compreensão verbal e organização perceptual em 42 da amostra. Sobre o desempenho nos subtestes isoladamente, os melhores resultados foram em semelhanças, enquanto cubos, raciocínio matricial, dígitos e sequência de números e letras foram os mais desafiadores. Esses achados indicam que uma avaliação abrangente de aspectos do desempenho intelectual contemplando as diversas medidas da escala WISC pode contribuir para uma compreensão mais ampla do fenótipo neurocognitivo associado à SD22q11.2.

## **Apresentados no VII CONGRESSO BRASILEIRO DA SBTEIM**

### **P-111 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES COM GLICOGENOSES HEPÁTICAS**

BRUNA BENTO DOS SANTOS; KARINA COLONETTI; TATIELE NALIN; POLI MARA SPRITZER; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFRGS; PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA, UFRGS; SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE; DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UFRGS

**OBJETIVO:** Descrever e avaliar a composição corporal de pacientes com Glicogenoses hepáticas através de densitometria óssea e sua associação com o tratamento. **MÉTODOS:** Peso e estatura foram aferidos e o índice de massa corporal calculado de acordo com a OMS. A composição corporal foi obtida através de densitometria óssea e classificada conforme pontos de corte da literatura. As crianças menores 8 anos (n=3) foram excluídas da avaliação da composição corporal pela escassez de pontos de cortes. Dados clínicos e de tratamento foram obtidas em prontuários médicos. **RESULTADOS:** Foram incluídos 24 pacientes, sendo 12 com o tipo Ia (feminino=9; Idade=13.3(11.1-21.1)), 5 com Ib (feminino=2; Idade=10.8(4.3-24.8)), e os demais apresentavam os tipos III ou IX, estes foram agrupados devido a baixa representatividade na amostra quando analisados individualmente (feminino=2; Idade=11.7(10.4-16.4)). Quanto ao Índice de Massa Corporal, 79 da amostra apresentou excesso de peso (sobrepeso=37; obesidade=42), os demais foram classificados como eutróficos. Através do índice de massa gorda (massa gorda/estatura<sup>2</sup>), 16/24 participantes apresentaram adiposidade excessiva. Dois pacientes (28) possuíam sarcopenia (Massa magra apendicular/estatura<sup>2</sup>), sendo um paciente classificado como sarcopênico não obeso e um como obeso sarcopênico. O consumo de amido de milho cru por peso apresentou uma correlação negativa com a massa magra (rs=-0,7; p=0,01). E, diferentemente do que se esperava, a massa gorda também teve associação negativa com o amido de milho por peso, entretanto esta correlação foi moderada (rs=-0,4; p=0,02). **CONCLUSÃO:** Nossos resultados, de acordo com a literatura, sugerem um frequente excesso de peso



nas Glicogenoses hepáticas, mas não puderam comprovar que esta condição é reflexo da terapia dietética. Este estudo também chama atenção para a sarcopenia e a associação negativa entre amido de milho cru e massa magra nestes. Sendo a sarcopenia uma condição fortemente associada à incapacidade é preciso avaliar se o consumo proteico e energético total não está sendo prejudicado pelo tratamento.

## **P-112 PADRÃO ANORMAL DE TRANSFERRINA SÉRICA NUMA PACIENTE COM SLC35A2-CDG E NUMA PACIENTE COM DISTÚRBO DA BIOGÊNESE DOS PEROXISSOMOS DETECTADOS POR ISOELETROFOCALIZAÇÃO DA TRANSFERRINA MAS NÃO POR ESI-MS**

*ANA PAULA KURZ DE BOER; IDA VANESSA DUODERLEIN SCHWARZ; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA / HCPA; UFRGS*

A isoeletrofocalização da transferrina (IEF) pode ser anormal em muitas doenças genéticas, como defeitos congênitos de glicosilação (CGD), mas não em doenças peroxissomais. Além da IEF, outros métodos podem ser usados para analisar glicofornas de transferrinas, como ESI-MS. Objetivo: descrever paciente feminina com CDG Tipo II<sub>m</sub> (doença ligada ao X), e paciente com Doença da Biogênese dos Peroxissomos (PBD) com padrão anormal de isoeleto por IEF mas não por ESI-MS. Caso 1: menina de 28 meses, primeira filha de casal não consanguíneo, com estreitamento bitemporal, hipertelorismo, epicanto bilateral, mamilos invertidos, pectus excavatum, hirsutismo, diástase de reto abdominal, hérnia umbilical, distribuição anômala de gordura em púbis, hipotonia axial grave e hipertonia apendicular. Sem comprometimento hepático. Duas dosagens de IEF feitas, uma alterada e outra normal. Análise das amostras para glicoeletoformas de transferrina e apolipoproteína CIII por ESI/MS foram normais. Sequenciamento do Exoma detectou nova variante provavelmente patogênica no SLC35A2 (p.Leu43Pro). Caso 2: menina de 16 meses, primeira filha de casal consanguíneo, encaminhada por hipotonia desde os 2 meses de idade. Com 9 meses de idade foi hospitalizada por hipotonia atraso no desenvolvimento neuropsicomotor graves, disfagia, epilepsia, disfunção respiratória, epilepsia, diarreia, acidose metabólica, hipernatremia grave. Ao exame, peso P5, perímetro cefálico P50, pregas epicânticas, fronte proeminente, ponte nasal estreita, prega palmar única em mão direita, sulco joelho. Cistos renais, retinite pigmentar. RNM cerebral com polimicrogiria. Sem comprometimento hepático. Duas IEF com padrão anormal, e glicoeletoformas de transferrina e apolipoproteína CIII por ESI/MS normais. O diagnóstico clínico de PBD foi confirmado por VLCFA. Análise de DNA em andamento. Discussão: IEF e ESI/MS podem ser usadas para screening de CDG e frente a diferentes sensibilidades e especificidades, qual pode ser a explicação para os resultados encontrados. A ESI/MS normal na paciente com CDG ligada ao X poderia ser explicada pelo status de inativação do X?

## **P-113 RAQUITISMO HEREDITÁRIO RESISTENTE À VITAMINA D COM RECORRÊNCIA ENTRE GERAÇÕES: EFEITO FUNDADOR?**

*RICARDO HENRIQUE ALMEIDA BARBOSA; LUIZA DO AMARAL VIRMOND; MARIA DE FÁTIMA DE FARIA SOARES; VERA AYRES MELONI / UNIFESP*

Introdução: O raquitismo hereditário resistente à vitamina D (HVDRR) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene VDR e que codifica o receptor da vitamina D receptor. A sinalização através deste receptor regula a ação da 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25-OH<sub>2</sub>-D) e é crucial no transporte de cálcio e fosfato. Os sintomas incluem raquitismo, fraqueza muscular, convulsões e a alopecia. Bioquimicamente encontra-se hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatireoidismo secundário, 25-hidroxitamina D normal e 1,25-OH<sub>2</sub>-D elevada. Cabelo escasso ou alopecia universal pode ser o achado inicial em neonatos. Descrição do quadro: Probanda filha única de casal consanguíneo, apresenta alopecia congênita e deficiência de vitamina D. Pai com alopecia universal de início precoce e encurvamento das tíbias com redução da densidade óssea, é filho de casal consanguíneo e referiu outros membros na família com fenótipo semelhante. A probanda apresentava: Vitamina 25-hidroxitamina D insuficiente com elevação da 1,25-OH<sub>2</sub>-D durante reposição. Biópsia de couro cabeludo: atríquia com pápulas. Sequenciamento





do gene VDR com presença da variante patogênica c.218GA (p.Arg73Gln) em homozigose em ambos, sendo a mãe heterozigota para a mesma. Sem outras alterações significativas. Discussão: Aproximadamente 80 dos pacientes com HVDRR têm alopecia de início precoce, seja total ou parcial, sendo o grau de alopecia associado à gravidade da resistência à vitamina D. A 1,25-OH<sub>2</sub>-D elevada ocorre devido à resistência de ação da mesma, que é a forma hormonalmente ativa de vitamina D e que se liga ao receptor para modular suas ações. A maioria dos casos relatados anteriormente são originados de países do Oriente Médio e da Ásia Ocidental. A principal abordagem terapêutica é a reposição suprafisiológica de vitamina D e de cálcio. Conclusão: A homozigose no pai e na probanda para essa doença rara sugere alto coeficiente da consanguinidade ou um possível efeito fundador na cidade de origem.

## P-114 DADOS GENÉTICOS DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA NO BRASIL EM 2015

LUDMILA FRUTUOZO SILVEIRA; GABRIELA PONCE SOARES; MARIANA JANUARIO DA SILVA / UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

Objetivo: A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética de padrão hereditário autossômico recessivo que se manifesta em decorrência da mutação do gene CFTR que codifica a proteína reguladora de mesmo nome. Esse estudo tem como objetivo examinar os dados genéticos dos pacientes fibrocísticos pertencentes ao recorte geográfico brasileiro e registrados até o ano de 2015. Método: Revisão de literatura do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2015. Resultados: A partir de uma totalidade de 3.857 casos registrados, 1.760 pacientes, correspondente a 46, já haviam realizado pesquisa de genótipo, portanto apenas esse grupo representa a amostra da análise a seguir. Dentre os 1.760 indivíduos, 52,7 já possuíam duas mutações identificadas e 31,3 com uma única mutação, além disso, 45 apresentaram DF508 / Outros como descrição fenotípica e 26 apresentaram F508del/DF508del. Vale ressaltar que o quantitativo relevante de 16 não apresentou genótipo com descrição identificada. Ademais, há predominantemente, uma frequência de 1718 e 48,75 em relação ao total de alelos encontrados na descrição da mutação F508del, seguida, na escala majoritária, pela mutação G542X com 152 de frequência e 4,32 do total de alelos. Conclusão: Nota-se uma expressiva predominância da mutação DF508 dentre o total de casos de fibrose cística, contudo uma parcela significativa não apresentou genótipo com descrição identificada, o que salienta a necessidade de investimento científico na exploração de pesquisas direcionada à FC.

## P-115 A TECNOLOGIA ASSISTIVA DE BAIXO CUSTO COMO POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA NA AMPLIAÇÃO DO DESEMPENHO OCUPACIONAL DE INDIVÍDUOS COM MUCOPOLISSACARIDOSE

LUANA RAMALHO JACOB; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ; CARLA TREVISAN MARTINS RIBEIRO / INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA

A mucopolissacaridose (MPS), grupo de doenças genéticas raras, hereditárias, e multissistêmicas, causadas por deficiência de enzimas lisossômicas específicas, mesmo com os tratamentos, os avanços da doença não deixam de acontecer, trazendo como consequência a limitação da funcionalidade nas áreas de desempenho ocupacional. O uso da Tecnologia Assistiva (TA), busca tornar possível a realização de alguma atividade por pessoas com alguma limitação/deficiência/comprometimento. Entendendo o desempenho ocupacional como a habilidade que o indivíduo tem em realizar rotinas e desempenhar papéis e tarefas, busca-se com esse trabalho, descrever as possibilidades de utilização da TA de baixo custo como instrumento facilitador da execução das atividades de autocuidado de crianças e adolescentes com MPS. Estudo descritivo com utilização do Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI), para identificar as atividades de autocuidado mais prejudicadas. Participaram da pesquisa seis indivíduos com MPS I (1), IV – A (2) e VI (3). Indivíduos com MPS III não foram incluídos, por haver comprometimento neurológico. As áreas de autocuidado que foram afetadas em todos os indivíduos participantes estão relacionadas a Higiene Pessoal e o Vestir, onde a confecção das TAs ficou concentrada: Abrir e fechar zíper, abotoar e desabotoar (abotoadeira com gancho para zíper); tirar e colocar meias (Calçador de meias e bastão alongador com adaptador); e pentear os cabelos (escova com cabo alongador flexível). Após 2 semanas de uso das TAs, a amostra foi reavaliada e foi possível identificar mudanças positivas consideráveis, no



desempenho ocupacional dos indivíduos que utilizaram a TA (2 pacientes não utilizaram a TA). A partir do exposto, propostas e intervenções como o uso da TA - medida auxiliar que substitui ou apoia uma função prejudicada do corpo do indivíduo- para melhorar a independência desses indivíduos, devem ser pensadas, tendo em vista os avanços que a doença impõe e a singularidade de cada um.

## **P-116 AVALIAÇÃO DA ESTRUTURA E FUNÇÃO DO CORPO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE ATRAVÉS DA CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE FUNCIONALIDADE, INCAPACIDADE E SAÚDE**

*ALINE MOTA FLEMING; CARLA TREVISAN MARTINS RIBEIRO; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ / INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF/FIOCRUZ)*

Introdução: A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), descreve de forma abrangente o impacto da condição de saúde na funcionalidade. Doenças que cursam com alterações na mobilidade dos segmentos corporais podem influenciar diretamente a funcionalidade, como no caso das mucopolissacaridoses (MPS). A CIF pode ser utilizada para avaliação das repercussões sobre estrutura e função na MPS, gerando linguagem unificada e organizada. Objetivo: Descrever o perfil funcional em relação a estrutura e função do corpo de crianças e adolescentes com MPS. Método: Estudo descritivo e transversal, com formulário de avaliação funcional baseado na CIF dos componentes de estrutura e função, relacionados ao movimento. Categorias pontuadas com o qualificador de deficiência da escala: Nenhuma, leve, moderada, grave e completa. Resultados: Amostra de 15 indivíduos, sendo MPS I (2), MPS II (3), MPS IV-A (4) e MPS VI (6), com mediana de idade de 12 anos (5-17 anos). A maioria da amostra apresentou deficiência leve das estruturas, e uma parte moderada, principalmente MMII e coluna, com pouca diferenciação entre os tipos. Deficiência grave encontrada em tornozelo/pé de um MPS IV. Não foi observado alteração no cóccix. Nas funções do corpo, observou-se que maioria das categorias possuía deficiência leve em todos os tipos. Deficiência grave encontrada na mobilidade das articulações (MPS I e IV), e na marcha (MPS I, IV e VI). Não foram observadas alterações nas categorias reflexos exteroceptivos, tiques/maneirismo e estereótipos/perseverança motora. Conclusão: Os achados são condizentes com literatura, com mão curtas e com pouca mobilidade, e deformidades em MMII e coluna, mas nem todas foram classificadas como tendo deficiência grave ou total, pois nem sempre interferiam na função e sim na atividade. A descrição do perfil funcional na MPS mostrou que existem diferenças entre os tipos, mesmo que sutis, e precisam ser consideradas na avaliação desses indivíduos.

## **P-117 SCREENING OF MONOGENIC OBESITY GENES MC4R AND LEP IN A BRAZILIAN COHORT OF PATIENTS WITH EARLY-ONSET OBESITY**

*ANA CAROLINA PROENÇA FONSECA; VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI; JOÃO REGIS IVAR CARNEIRO; GISELDA MARIA KALIL CABELLO; PEDRO HERNÁN CABELLO / INSTITUTO OSWALDO CRUZ/FIOCRUZ; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO - UFRJ*

Objectives: The aim of study was to evaluate the prevalence of MC4R and LEP mutations in early-onset obesity patients. Materials and methods: This study comprised 94 unrelated adult participants. The inclusion criteria were patients with morbid obesity (BMI $\geq$ 40.0) and the onset of obesity during childhood (0-11 years). Those patients are candidates to undergo the bariatric surgery in Brazil. The exclusion criteria were pregnancy, lactation, the use of medication to lose or gain weight, and the presence of monogenic obesity syndromes. Genomic DNA was extracted from peripheral blood for each participant and the coding region of MC4R and LEP were performed by Sanger sequencing. Results: Eight rare variants were detected in this study in which two were novel. All individuals were heterozygous for these mutations. Two previously described LEP variants (Gln54= and Val94Met) were found in 6 individuals and four MC4R mutations (Ser36Tre, Val193Ile, Ile98I= and Phe202Leu) were identified in 14



individuals. Additionally, both novel mutations were identified in MC4R gene. One of them was a variation which disrupts the initiation codon ATG (Met1?) and the other was a missense mutation (Ala27Gly). Potential impact of rare variants was interpreted according to current standards and guidelines or in silico softwares. Our results showed the start lost variant was classified as pathogenic and the others as benign. Conclusions: This study showed that MC4R and LEP variants were identified in early-onset obesity patients. Our results suggested the first Brazilian patient with monogenic obesity caused by MC4R deficiency; however, additional functional testing of the start lost mutation is required to confirm the findings.

## **P-118 ANÁLISE DE POLIMORFISMOS RELACIONADOS AOS GENES NOS1 E NOS2 EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME NO ESTADO DO PARÁ**

*CARLOS FABRÍCIO PINTO DE MEDEIROS; ANA CAROLINA BRITO DE FARIAS HAGE ALVES; AYLIA NÚBIA LIMA MARTINS SILVA; SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE; MARIA DO SOCORRO OLIVEIRA CARDOSO; FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT FIGUEIREDO; GREICE DE LEMOS CARDOSO-COSTA; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ; FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO ESTADO DO PARÁ*

Este estudo teve como objetivo investigar possíveis associações dos polimorfismos nos genes NOS1, rs816361 e NOS2A, rs1137933 com o aumento nos níveis de hemoglobina fetal e gravidade clínica em pacientes com anemia falciforme do estado do Pará. Foram genotipados 200 pacientes todos heterozigotos para o alelo S da anemia falciforme. O levantamento clínico desses pacientes foi feito em nível de prontuário, incluindo histórico das manifestações clínicas, evolução e condutas terapêuticas adotadas para cada paciente. OS níveis de HbF foram dosados por método de Cromatografia Líquida de Alta Performance. A genotipagem dos polimorfismos foi feita por meio de PCR em Tempo Real. A análise estatística foi feita por simples contagem para a determinação das frequências genotípicas e alélicas. Uma análise multivariada foi feita para relacionar fatores clínicos e/ou laboratoriais com fatores genéticos investigados. Foi observado que o alelo selvagem C com SNP rs816361 no gene NOS1 apresentou uma frequência de 0,52 e o alelo mutante G de 0,48, para o rs1137933 no gene NOS2A o alelo selvagem G foi observado uma frequência de 0,87 e o mutante A de 0,23. Foi observado diferenças estatisticamente significativas para os polimorfismos no gene NOS1 quando comparado com outros estudos, já em relação ao polimorfismo no gene NOS2A foi observado diferenças estatisticamente significativas apenas com populações europeias, o presente estudo apresentou maior frequência para este polimorfismo. Em relação aos níveis de HbF e a gravidade clínica dos pacientes foi observado que os indivíduos que possuem em seu genótipo o alelo C para o SNP rs816361 e alelo A para o SNP rs1137933 apresentaram níveis aumentados de HbF e uma redução nas frequências de transfusões e consequentemente um quadro clínico mais brando. O presente trabalho demonstrou que a presença desses alelos está associado a um melhora clínica em pacientes com anemia falciforme.

## **P-119 ASSOCIAÇÃO DA MUTAÇÃO G308A NO GENE TNF-ALFA COM OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E TRANSFUSIONAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO ESTADO DO PARÁ.**

*ANA CAROLINA BRITO DE FARIAS HAGE ALVES; JOÃO VITOR REIS MARQUES; AYLIA NUBIA LIMA MARTINS DA SILVA; SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE; MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO; FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT FIGUEIREDO; GREICE DE LEMOS CARDOSO-COSTA; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE DA AMAZÔNIA – UNAMA; UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ – UFPA; FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO ESTADO DO PARÁ - HEMOPA*

O objetivo do presente trabalho foi investigar possíveis associações da mutação G308A do gene TNF-alfa com parâmetros hematológicos e frequências de transfusões sanguíneas em pacientes com anemia falciforme do Estado do Pará. Foram genotipados 120 pacientes por meio de PCR em Tempo Real. Os parâmetros hematológicos, hemoglobina, hematócrito, VCM e HCM assim como quantidades de transfusões sanguíneas foram coletados em níveis de prontuários. Os testes qui-quadrado e teste t para amostras independentes foram utilizados para as análises estatísticas. Os pacientes com genótipo selvagem apresentaram uma frequência de 0,908 enquanto que os pacientes que apresentam pelo menos um alelo mutante em seu



genótipo foi observado uma frequência de 0,092. Não foi observado diferenças estatisticamente significativas entre a presença do alelo mutante e os parâmetros hematológicos. Porém foi observado diferenças estatisticamente significativas entre o genótipo e frequência de transfusões. Os pacientes com o genótipos selvagem, GG, realizam mais transfusões em comparação aos pacientes que apresentam pelo menos um alelo mutante em seu genótipo, com uma frequência de 0,93 e 0,07 respectivamente. O presente estudo demonstrou que a presença do alelo mutante, A, reduz as chances de os pacientes realizarem transfusões conferindo uma proteção, com uma frequência de 0,82 para os pacientes portadores deste alelo. Embora o resultado observado no presente estudo seja intrigante, uma vez que, o alelo A está associado com níveis aumentados de TNF-alfa, devemos considerar a presença de outros determinantes genéticos que podem estar envolvidos com os fenótipos desses pacientes em relação as necessidades transfusionais. A anemia falciforme é uma doença monogênica caracterizada por uma heterogeneidade clínica que pode ser modulada por diferentes fatores genéticos que influenciam na gravidade da doença, portanto a escolha adequada de genes que, de fato, estejam relacionados a essa gravidade serão fundamentais para investigações de modulações terapêuticas de acordo com tais perfis genéticos.

## **P-120 MODIFICADORES GENÉTICOS E PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES COM BETA TALASSEMIA NO ESTADO DO PARÁ.**

*ANA CAROLINA BRITO DE FARIAS HAGE ALVES; RAFAEL RODRIGO LIEUTHIER DA SILVA; AYLLA NUBIA LIMA MARTINS DA SILVA; SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE; MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO; FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT FIGUEIREDO; GREICE DE LEMOS CARDOSO-COSTA; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE DA AMAZÔNIA – UNAMA; UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ – UFPA; FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO ESTADO DO PARÁ - HEMOPA*

O objetivo do presente trabalho foi investigar possíveis associações de polimorfismos nos genes BCL11A, na região intergênica HBS1L-MYB locus HMIP e HBG2 com os parâmetros hematológicos em pacientes com talassemia beta do Estado do Pará. Foram estudados 33 pacientes e genotipados por meio de PCR em tempo real, os polimorfismos investigados. Os parâmetros hematológicos, tais como hemoglobina, VCM e HCM foram coletados em nível de prontuários. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para determinar se havia diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos parâmetros hematológicos de acordo com presença ou ausência do alelo mutante em cada locus. Embora não tenha sido observado resultados estatisticamente significativos, o presente estudo mostrou que os pacientes que possuem pelo menos um alelo mutante para o SNP rs4671393 no gene BCL11A, apresentaram a menor média de VCM e HCM, em relação aos outros polimorfismos investigados, sugerindo uma clínica mais severa para esses pacientes. Esses resultados são controversos, uma vez que, o SNP rs4671393 no gene BCL11A tem sido associado com aumento nos níveis de HbF o que consequentemente levaria a um VCM e HCM dentro da normalidade em virtude da redução de hemólise precoce dos eritrócitos. Os achados, no entanto, podem ser explicados pelo fato de que os efeitos desses modificadores são mais sensíveis em condições de estresse eritropoiético, como ocorre em pacientes homocigotos para talassemia beta e em anemia falciforme em que há eritropoese acelerada. Considera-se, portanto, que a ausência de associação com os parâmetros hematológicos pode ser em decorrência de que a maioria dos nossos pacientes são heterocigotos para talassemia beta, e que por isso não apresentam o efeito de eritropoese acelerada.

## **P-121 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO VIII POR MUTAÇÃO NO GENE P3H1 (LEPRE1)**

*LILIANE TODESCHINI DE SOUZA; RENATA TENÓRIO; MARINA BAUER ZAMBRANO; BRUNA DE SOUZA PINHEIRO; TÊMIS MARIA FÉLIX / HCPA*

Osteogênese imperfeita (OI) é causada por alterações nos genes da biossíntese do colágeno 1, 15 dos casos são causados por mutações autossômicas recessivas. A paciente, feminina, 26 anos, filha única de casal jovem e não consanguíneo, nasceu de parto cesariano por suspeita de displasia esquelética. Apresentou múltiplas fraturas ao nascimento, evoluindo com fraturas,





deformidades ósseas e restrição à deambulação. Fez tratamento com pamidronato dos 10 aos 14 anos, depois alendronato e atualmente com risendronato. Aos 14 anos teve descolamento da retina no olho direito e realiza tratamento com laser na retina do olho esquerdo. Aos 20 anos fez nova cirurgia de retina. Necessita de auxílio de cadeira de rodas ou andador para deslocamento. Apresenta baixa estatura grave, deformidades ósseas nos quatro membros, ossos longos finos, ausência de dentinogênese imperfeita, osteoporose difusa e escoliose tóraco-lombar. A pesquisa de 18 genes relacionados com OI, por NGS, identificou a mutação c.1914+1GC em homozigose no P3H1, confirmando OI tipo VIII. A mutação foi confirmada por Sanger e os pais, testados, ambos apresentam a mutação em heterozigose. OI tipo VIII autossômica recessiva está associada ao P3H1. Mutações no gene acarretam falhas nas modificações pós-traducionais, resultando em anormalidades estruturais no colágeno 1, causando um fenótipo progressivo deformante e grave. Essa variante está localizada em um sítio de splice e é considerada patogênica em homozigose. Em um estudo anterior, na posição c.1914+1, foi identificada a substituição GA em um caso de OI, com descolamento gigante da retina, sugerindo que P3H1, também estaria envolvido com colágenos II e V, expressos na matriz vítrea, explicando a condição oftalmológica. No Brasil, esse é o primeiro caso descrito relacionando a mutação P3H1 a descolamento de retina em OI tipo VIII. A identificação de mutações em formas raras autossômicas recessivas auxilia na compreensão da doença levando a um melhor manejo dos pacientes.

## **P-122 ASSOCIAÇÃO DA MUTAÇÃO C677T NO GENE MTHFR COM OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E TRANSFUSIONAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO ESTADO DO PARÁ.**

*LUANA LIMA DA SILVA; LEONAM GABRIEL FERREIRA DE PAULA; AYLLA NUBIA MARTINS DA SILVA; SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE; MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO; FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT FIGUEIREDO; GREICE DE LEMOS CARDOSO-COSTA; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ – UFPA; FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO ESTADO DO PARÁ - HEMOPA*

Este trabalho teve como objetivo investigar associações da presença da mutação C677T no gene MTHFR, relacionado com o controle de homocisteína no sangue, com parâmetros hematológicos e a frequência de transfusões em pacientes com anemia falciforme do estado do Pará. Foram genotipados 120 pacientes, por meio da reação em cadeia da polimerase seguido de digestão enzimática. Os parâmetros hematológicos, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média assim como quantidades de transfusões sanguíneas foram coletados a níveis de prontuários. Os testes qui-quadrado e teste t para amostras independentes foram utilizados para as análises estatísticas. Os pacientes com genótipo selvagem apresentaram frequência de 0,45, para os pacientes que apresentaram pelo menos um alelo mutante em seu genótipo a frequência foi de 0,55. Em relação aos parâmetros hematológicos e os genótipos, foi observado diferenças estatisticamente significativas apenas para a média de Hb. Os pacientes que possuem pelo menos um alelo mutante em seu genótipo apresentaram maior média de Hb em relação aos pacientes com o genótipo selvagem, com frequência de 0,078 e 0,068 respectivamente. Em relação aos genótipos e as frequências de transfusões, os pacientes que apresentaram o alelo mutante, T, em heterozigose ou em homozigose, realizam mais transfusões em comparação aos pacientes com genótipo selvagem, CC, com frequência de 0,605 e 0,395 respectivamente. Embora não tenha sido observado diferenças estatisticamente significativas, esses achados podem explicar a maior média de Hb observada nos pacientes com a presença de pelo menos um do alelo mutante em seu genótipo. A presença do alelo T no gene MTHFR resulta em uma proteína com atividade enzimática reduzida acarretando em níveis aumentados de homocisteína no plasma, podendo colaborar para o agravamento da vasculatura que já se encontra desfavorável na anemia falciforme, contribuindo para hemólise precoce dos eritrócitos e conseqüentemente uma maior necessidade de transfusões para estes pacientes.

## **P-123 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DE BIOTINIDASE E DA FREQUÊNCIA ALÉLICA DE MUTAÇÕES NO ÉXON 4 DO GENE BTB EM POPULAÇÕES AMERÍNDIA, QUILOMBOLA E DO MUNICÍPIO DE BELÉM.**



*INGRID LUIZA OLIVEIRA DE OLIVEIRA; VICTOR CEZAR GOMES MELO; RAFAELA LEAL DE VALMONT; LUCAS JORGE DA SILVA FERNANDES; ELIENE RODRIGUES PUTIRA SACUEMA; GREICE DE CARDOSO LEMOS; JOÃO FARIAS GUERREIRO; LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ*

Objetivo: Investigar a incidência de mutações nas populações ameríndias, quilombolas e de indivíduos do município de Belém, realizando análises bioquímicas e moleculares, permitindo correlacionar genótipo/fenótipo bioquímico e determinar a frequência alélica das mutações. Metodologia: Foram coletadas 143 amostras de soro, sendo 47 da população quilombola de Mangueiras, 49 amostras da população ameríndia Assurini e 47 amostras de indivíduos do município de Belém. O ensaio enzimático de biotinidase em soro foi realizado utilizando substrato artificial Ácido biotinil-4-amidobenzóico. Para análise da mutação, foi realizada a PCR e sequenciamento de 123 amostras de DNA previamente extraídas. Resultados: Na população ameríndia, o valor de referência para atividade enzimática de biotinidase foi de 3,32 – 10,11 nmol/min/mL, na população de Mangueiras de 1,54 – 8,6 nmol/min/mL e na população de Belém de 5,45 – 11,78 nmol/min/mL. Quanto à análise molecular, foram encontradas duas mutações patogênicas, a D444H e Y438X e três polimorfismos, C471C, P391S e Y428Y, já descritos anteriormente. Duas novas mutações ainda não descritas na literatura foram encontradas: N402T e A501T. A frequência alélica da mutação D444H nesse estudo foi de 2,8, sendo mais frequente na população quilombola, e da mutação Y483X foi de 0,4, considerando todos os indivíduos analisados. De todo tamanho amostral, a frequência dos polimorfismos C471C, P391S e Y428Y foi de 8,1, 1,2 e 1,2, respectivamente. Sobre as novas mutações encontradas, N402T e A501T, a frequência foi de 0,8 e 0,4 respectivamente. Não foram encontradas alterações polimórficas em 70 das amostras (86/123). Conclusão: Aparentemente, o éxon 4 do gene BTD é altamente polimórfico. Para investigar o efeito das mutações novas sobre a atividade da biotinidase serão realizadas análises in silico, estudos de expressão, assim como determinar a frequência alélica destas alterações em 200 indivíduos. Este é o primeiro estudo a ser realizado em grupos étnicos que apresentam considerável grau de consanguinidade.

**P-124 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA MICROBIOTA INTESTINAL DE CRIANÇAS DA CIDADE DE MANAUS – AM**  
*RODRIGO MACIEL ALENCAR; JOSÉ GREGORIO MARTÍNEZ; SPARTACO ASTOLFI FILHO; ENEDINA NOGUEIRA DE ASSUNÇÃO; VALÉRIA NOGUEIRA MACHADO; IZENI PIRES FARIAS; TOMAS HRBEK; CLEITON FANTIN / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS; UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS*

Objetivo: Devido a relação entre a composição das bactérias presentes no intestino humano com a saúde do hospedeiro, o objetivo desta pesquisa foi caracterizar a microbiota intestinal de crianças residentes da cidade de Manaus-AM. Metodologia: Foram coletadas amostras fecais de cinco crianças naturais de Manaus-AM (duas de 1 ano, uma de 5 anos e duas crianças de 7 anos de idade), que não fizeram o uso de antibióticos pelos últimos seis meses. O DNA bacteriano foi extraído diretamente das amostras de fezes e amplificado via Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) utilizando primers da região V1-V2 do gene 16S do RNA ribossomal. Em seguida foi realizado um sequenciamento de nova geração utilizando a plataforma IonTorrent, e as sequências foram analisadas no programa Mothur e comparadas em bancos de dados para a identificação de Unidades Taxonômicas Operacionais (OTUs) bacterianas. Resultados: Foi encontrada uma grande abundância absoluta do filo Bacteroidetes em relação ao filo Firmicutes (5:1). Ao todo, 55 gêneros foram identificados, sendo os principais com maior abundância relativa Prevotella (72.7) e Bacteroides (7.8), e também uma grande abundância relativa de Parabacteroides (3.4), Faecalibacterium (3.3) e Blautia (1.3). Outras bactérias, que colonizam o intestino das crianças logo após o nascimento, como por exemplo, Bifidobacterium (0.3), Lactobacillus (0.4) e Escherichia (0.6) também se mostraram presentes na microbiota das cinco crianças. Conclusão: Esses resultados mostraram a presença de bactérias importantes para a prevenção de algumas doenças inflamatórias intestinais como a Doença de Crohn e colite ulcerativa. Os achados do presente estudo indicam que as crianças aqui estudadas mantiveram bactérias relacionadas à uma microbiota saudável, e não apresentaram sintomas de doenças intestinais. O trabalho também serve como um ponto de partida para estudos futuros de investigação da microbiota intestinal de crianças da região Norte do país.



## **P-125 INVESTIGAÇÃO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE PORFIRIA HEPÁTICA AGUDA NO ESTADO DO PARÁ**

*VICTOR CEZAR GOMES MELO; LUIS FRANCISCO HEREDERO-BAUTE; ANTONETTE SOUTO EL HUSNY; LUIZ CARLOS SANTANA-DASILVA / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ*

Objetivo: Identificar e caracterizar porfirias hepáticas agudas em pacientes com suspeita de porfiria e analisar o histórico de mutações em familiares bem como sua distribuição na população paraense. Método: é um estudo observacional com coleta de dados transversais a partir de dados cadastrais do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (LEIM), Universidade Federal do Pará (UFPA), de pacientes que realizaram triagem urinária para erros inatos do período de 2005 a 2018 encaminhados por centros médicos do estado do Pará. Critério de inclusão: o resultado do teste de Watson-Schwartz positivo ou duvidoso e ter nascido no estado do Pará. As variáveis analisadas: dados pessoais, principais suspeitas clínicas de encaminhamento, histórico familiar, exames laboratoriais. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva. Resultados: 1952 pacientes realizaram triagem urinária, sendo que 1,95 dos testes tiveram a prova da Watson-Schwartz positivo ou duvidoso, sendo que 52,63 eram do sexo masculino e 47,37 do sexo feminino, faixa etária variando de 4 meses a 67 anos de idade, mediana de 10 anos, média de 12 anos  $\pm$  12,9. Os principais sintomas para o encaminhamento foram convulsão e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e/ou da linguagem, seguido de distúrbio de aprendizagem e retardo neuropsicomotor, além disso, há um caso confirmado para porfiria intermitente aguda. Conclusão: As porfirias hepáticas agudas constituem um grupo de doenças genéticas, raras e desafiadoras, tanto do ponto de vista clínico como laboratorial, que mimetizam diversas condições clínicas comuns a outras doenças e, devido a isso, atrasam o diagnóstico e o tratamento correto o que resultam em elevada mortalidade e subnotificação destas doenças. Portanto, o presente estudo é o resultado parcial e inicial de um programa que visa à implantação de um serviço de referência no diagnóstico das porfirias no estado do Pará.

## **P-126 CASE REPORT OF AN INDIVIDUAL WITH SUSPECTED AUTOSOMAL RECESSIVE MITOCHONDRIAL DISEASE**

*GEORGES BADIN HOFMEISTER; DANIELA LUIZA ALTOÉ-TELES; LUCAS DIAS SILVA; ALINE TAÍS ROTHMUND TOPANOTTI; OTÁVIO MAURÍCIO SILVA; BIANCA BORSATTO GALERA; GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS; MARCIAL FRANCIS GALERA / LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO; DEPARTAMENTO CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO; DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO*

Introduction: Mitochondrial diseases are a group of disorders caused by mutations in nuclear or mitochondrial genes. Common symptoms include neuropathy, seizures, visual impairment or loss, cardiomyopathy, and hypotonia. Case description: Male patient was born from a monozygotic twin pregnancy of consanguineous parents. Patient was born at term through spontaneous vaginal delivery, free of complications. During neonatal period and early childhood, he presented age-appropriate neuropsychomotor development. At age six, the patient was referred to an ophthalmologist due to vision problems. Diffuse atrophy of the retina was observed, a finding suggestive of Stargardt disease. At age seven, he developed disfasia, which was followed by general cognitive decline and loss of ambulation. At age nine, blood testing showed elevated creatine kinase MB levels (CKMB 25U/L, 19 of total CK). At age ten, magnetic resonance imaging showed supratentorial ventricular system and cortical sulci larger than expected for his age. Electroencephalogram detected nonspecific pathological slow waves without focal signals. At this point, his twin brother, who presented the same symptomatology, died after generalized tonic-clonic seizures. Currently, the patient is 12 years old and weighs 24.8kg. The latest physical exam identified generalized muscle hypotrophy with tendon retraction and areflexia of all deep tendon reflexes. Discussion: The visual loss combined with symptoms of neurodevelopmental regression are consistent with mitochondrial disease. This is a probable case of autosomal recessive inheritance given that the patient and his monozygotic twin are the offspring of healthy consanguineous parents. Moreover, two female first-degree cousins also died at young age (15 and 17 years old) presenting similar symptomatology. The girls' parents (non- consanguineous) and two brothers are not affected.



Conclusion: Based on clinical assessment and pedigree analysis, we suppose this is a case of autosomal recessive mitochondrial disease. Further investigation is necessary.

## **P-127 POLIMORFISMO ASSOCIADO AO GENE NOS1 E SUA RELAÇÃO COM A ANEMIA FALCIFORME NO ESTADO DO PARÁ**

*MATHEUS JOSÉ MOREIRA COSTA; CARLOS FABRÍCIO PINTO DE MEDEIROS; ANA CAROLINA BRITO DE FARIAS HAGE ALVES; AYLIA NUBIA LIMA MARTINS DA SILVA; SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE; MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO; GREICE DE LEMOS CARDOSO-COSTA; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ – UFPA; UNIVERSIDADE DA AMAZÔNIA – UNAMA; FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO ESTADO DO PARÁ - HEMOPA*

Este trabalho investiga o polimorfismo do gene NOS1, SNP rs816361, e sua relação com as manifestações clínicas da doença e aumento dos níveis de HbF em pacientes com anemia falciforme do Centro de hemoterapia do estado do Pará. Estes foram convidados a participar do projeto de forma livre e esclarecida, permitindo coleta do material biológico e o acesso às informações clínicas para pesquisa. Os níveis elevados de Hemoglobina Fetal, HbF, persistentes na vida adulta representam melhora clínica de pacientes de anemia falciforme, cujo difícil prognóstico e tratamento deve-se à grande heterogeneidade clínica. A Hidroxiuréia, um agente citotóxico que promove a elevação dos níveis de HbF na maioria dos pacientes, é descrita como doadora de moléculas de óxido nítrico, NO, denotando sua relação com o gene NOS1. A indução da expressão dos genes gama, responsáveis pelo aumento de HbF em progenitores eritrocitários tratados com hidroxiuréia, é mediada pela produção de NO. As amostras foram divididas em quatro grupos de acordo com a abordagem de tratamento, com presença ou ausência de transfusões ou tratamento com hidroxiuréia. Os genótipos das amostras não incluíam a variação homocigota CC, e a grande maioria dos pacientes pertenciam a variação heterocigota CG, enquanto apenas uma frequência de 0,046 apresentaram o genótipo homocigoto GG. O genótipo CC é sugerido que aumente a gravidade clínica de pacientes portadores, por esse alelo estar associado a defeitos no mecanismo do gene NOS1, e ao maior risco de Acidente Vascular Cerebral, e houve ausência desse genótipo na amostra estudada. O SNP investigado não apresentou diferença estatisticamente significativa de frequências entre os grupos, porém a média dos níveis de HbF nos pacientes em homocigose GG foi significativamente maior que a média daqueles em heterocigose CG.

## **P-128 POLIMORFISMOS ASSOCIADOS AOS GENES BCL11A E HBG2 E ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA FETAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO ESTADO DO PARÁ**

*MATHEUS JOSÉ MOREIRA COSTA; AYLIA NUBIA LIMA MARTINS DA SILVA; DANIELE DE OLIVEIRA CUNHA; SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE; MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO; FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT CARVALHAES; GREICE DE LEMOS CARDOSO-COSTA; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ – UFPA; FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO ESTADO DO PARÁ - HEMOPA*

O presente estudo teve como objetivo investigar polimorfismos no SNP rs74821440 no gene HBG2 e SNP rs4671393 no gene BCL11A e sua associação com as variações dos níveis de Hemoglobina Fetal, HbF, e variabilidade clínica em pacientes com anemia falciforme atendidos Centro de hemoterapia do estado do Pará. Os 221 pacientes com a doença foram convidados a participar do projeto de forma livre e esclarecida, permitindo coleta do material biológico e o acesso às informações clínicas para pesquisa, em nível de prontuário. A genotipagem foi realizada por método de PCR em Tempo Real e as amostras passaram por técnica de Cromatografia Líquida de Alta Performance para dosagem de HbF, cuja persistência na vida adulta significa uma melhor clínica e prognóstico. A frequência alélica na amostra analisada foi 0.24 para o alelo mutante BCL11A SNP rs4671393 e 0.073 para o alelo mutante HBG2 SNP rs74821440. Os resultados mostraram uma diminuição de risco em desenvolver síndrome torácica aguda entre os portadores homocigotos do alelo mutante BCL11A SNP rs4671393 e os não portadores, p: 0.007. Os níveis de HbF foram comparados entre portadores das mutações e não portadores, e os valores detectados entre a amostra portadora de pelo menos um dos alelos mutantes foram estatisticamente significativos com níveis de HbF maiores observados entre os pacientes com a





mutação em comparação aos que não apresentam,  $p: 0,026$  para o SNP no gene HBG2 e  $p: 0.0041$  para o SNP no gene BCL11A, o que sugere que essas variantes genéticas podem estar favorecendo o aumento dos níveis de HbF em pacientes com anemia falciforme e relacionadas a uma possível menor gravidade clínica desses pacientes, devido o favorecimento que pacientes que têm maiores níveis dessa hemoglobina podem apresentar em relação a doença.

## **P-129 MUTATIONS IN GCK AND HNF1A GENES SEGREGATE IN FAMILIES WITH MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG**

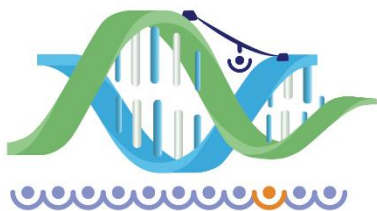
*GABRIELLA DE MEDEIROS ABREU; MÁRIO CAMPOS JUNIOR; ROBERTA MAGALHÃES TARANTINO; MELANIE RODACKI; LENITA ZAJDENVERG; PEDRO HERNAN CABELLO / OSWALDO CRUZ FOUNDATION; FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO; STATE INSTITUTE OF DIABETES AND ENDOCRINOLOGY; FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO*

The aim of this study was to evaluate the molecular spectrum of mutations in GCK and HNF1A genes in families with Maturity-Onset Diabetes of The Young (MODY). This study investigated four Brazilian families (22 individuals in total) with diabetes and a segregation pattern suggestive of dominant autosomic inheritance. Genomic DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes and the screening of the mutations in the GCK or HNF1A genes was performed by Sanger sequencing. Here, we report four Brazilian families with multiple members affected by MODY. The genetic analysis revealed a previously reported mutation p.Ala384Val (c.1151CT) in the GCK gene. This mutation was identified in the index case and in her two affected daughters and absent in her healthy mother and sister. We identified a novel mutation p.Tyr61Asp GCK (c.181TG) present in three affected siblings and in the affected mother and absent in the affected father. Besides, we identified the p.Arg271Trp (c.811CT) variant in the HNF1A gene segregating in a large family with diabetic individuals present across three generations. The p.Arg271Trp was identified in the index case and was also shown by his three affected siblings and by his nephew. The mutation was not found in his affected mother and in one affected sister. In the last family investigated, we observed a novel p.Val133Glu (c.398TA) HNF1A missense mutation present in the index case, in her affected sister and in their healthy mother. The mutation was absent in two healthy sisters. All described mutations presented transmission pattern suggestive of dominant inheritance with exception of the p.Val133Glu missense mutation that was present in a health woman but that could be explained by the incomplete penetrance of this mutation. The knowledge of the molecular diagnosis in MODY enables family counseling and mainly an adequate and specific medical treatment for this disease.

## **P-130 INVESTIGAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO SNP RS8050136 DO GENE FTO E SUA ASSOCIAÇÃO COM AUMENTO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL EM INDIVÍDUOS QUILOMBOLAS DO ESTADO DO PARÁ**

*MAURO LÚCIO FERREIRA SOUZA JUNIOR; JOÃO VITOR REIS MARQUES; ELIENE DOS SANTOS RODRIGUES; YURE JEFFERSON CRUZ DO NASCIMENTO; MATHEUS CAETANO EPIFANE DE ASSUNÇÃO; FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT FIGUEIREDO; GREICE DE LEMOS CARDOSO; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ*

**OBJETIVO.** Verificar uma possível associação entre o alelo mutante A do gene FTO rs8050136 com o aumento do Índice de Massa Corporal de indivíduos quilombolas obesos do estado do Pará. **MÉTODO.** Neste estudo foi utilizada a técnica de PCR em tempo real para genotipar o SNP rs8050136 do gene FTO, que possui os alelos A e C, sendo C o alelo selvagem e A o alelo mutante, estando este último, segundo pesquisas realizadas na literatura, mais associado com o aumento do IMC. Este trabalho conta com 408 indivíduos quilombolas, divididos em 215 obesos e 193 não obesos, como grupo controle. Para verificar uma possível associação entre o genótipo e o IMC das pessoas estudadas, foi realizado o teste do qui-quadrado, utilizando o software BioEstat 5.0 e foi considerado estatisticamente significativo os valores de  $p$  menor ou igual a 0,05. **RESULTADOS.** A frequência do genótipo AA foi de 73 por cento e a do alelo A foi de 0,83. Elas mostram que os indivíduos obesos portadores desse alelo estão mais vulneráveis ao aumento do IMC, em comparação aos indivíduos que não portam o alelo A em sua constituição genética ( $p:0,02$ ).



**CONCLUSÃO.** Este estudo demonstrou uma associação significativa entre o alelo mutante A e o aumento do IMC de indivíduos quilombolas, corroborando com outros estudos da literatura envolvendo o SNP rs8050136.

## **P-131 EFEITO DA COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DE SANGUE SOBRE A ATIVIDADE DA ENZIMA LISSOSSÔMICA BETA-GALACTOSIDASE EM LEUCÓCITOS E PAPEL FILTRO**

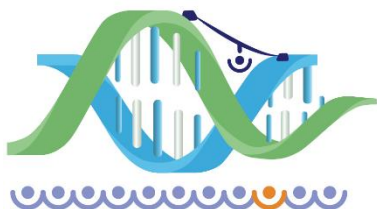
*MORGANA SANTOS SOARES; RAFAELA LEAL DE VALMONT; INGRID LUIZA OLIVEIRA DE OLIVEIRA; VICTOR CEZAR GOMES MELO; LUCAS JORGE DA SILVA FERNANDES; MISLENE CISZ; GERALDA DA CRUZ RODRIGUES DE LIMA; LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA / FACULDADE INTEGRADA BRASIL AMAZÔNIA; UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ; FACULDADE UNIASSSELVI*

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito dos diferentes procedimentos laboratoriais envolvidos na coleta, processamento e armazenamento de amostras biológicas sobre a atividade da enzima lisossomal 946;-galactosidase. Para os ensaios, foram utilizados 20 mL de sangue periférico de 20 indivíduos saudáveis com faixa etária variando entre 19 a 40 anos. Foram obtidas de cada indivíduo duas amostras de sangue para separação de leucócitos (uma contendo heparina e outra contendo EDTA) e duas amostras de sangue impregnadas em papel filtro (SIPF), uma com heparina e outra com EDTA. As amostras de leucócitos foram divididas em cinco grupos de acordo com o tempo de armazenamento, e a partir do segundo grupo cada um foi subdividido em dois subgrupos, onde a metade ficou armazenada à temperatura de 4°C e a outra metade à 25°C. Das 40 amostras coletadas, apenas 26 foram viáveis no ensaio enzimático em leucócitos. A partir de 48 horas metade das amostras que ficaram armazenadas à temperatura de 25°C tornaram-se inviáveis a separação leucocitária, assim como não houve separação em amostras armazenadas por 96 horas usando ambos anticoagulantes (heparina e EDTA). Em relação ao tempo e temperatura de armazenamento, a atividade da enzima 946;-galactosidase não apresentou diferença significativa. Não houve diferença estatística entre as amostras de SIPF coletadas com heparina e EDTA. Foi possível demonstrar que, independentemente do anticoagulante (heparina ou EDTA), a atividade enzimática da 946;-galactosidase mostrou-se semelhante em SIPF e em leucócitos, desde que as amostras sejam processadas até 24 horas para aquelas que ficaram armazenadas à temperatura de 25°C e até 72 horas para aquelas que ficaram armazenadas à temperatura de 4°C.

## **P-132 GENOTIPAGEM DA GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE E DO SISTEMA SANGUÍNEO DUFFY EM REMANESCENTES QUILOMBOLAS NO ESTADO DO PARÁ**

*HAIALA SOTER SILVA DE OLIVEIRA; AYLLA NÚBIA LIMA MARTINS DA SILVA; GABRIELA BARRETO ANDRADE; KAROLINE GAIA ALEXANDRE; ANA CAROLINA BRITO DE FARIAS HAGE ALVES; JOÃO VÍTOR REIS MARQUES; GREICE DE LEMOS CARDOSO COSTA; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ; UNIVERSIDADE DA AMAZÔNIA*

O presente estudo teve como objetivo analisar as frequências alélicas e genotípicas da deficiência da enzima Glicose 6 fosfato desidrogenase ou G6PD e do sistema sanguíneo Duffy em populações de 12 comunidades remanescentes quilombolas dos dois principais rios do município de Oriximiná no Pará. Os polimorfismos foram identificados por Real Time PCR e as suspeitas de possíveis duplo heterozigotos foram confirmadas por PCR convencional. Para genotipagem das variantes Africanas da G6PD foram analisadas duas mutações associadas com a redução na expressão da enzima, uma mutação que ocorre na posição 202 e a segunda na posição 376 do gene G6PD, quando ocorrem juntas geram a variante A negativa e só a segunda gera a variante A positiva. Para variante Mediterrânea a mutação investigada localiza-se na posição 563, do referido gene. Para identificação dos alelos FyA, FyB e FyBES do sistema sanguíneo Duffy foram realizadas duas reações, onde uma identificou o polimorfismo da região promotora, e a outra o polimorfismo do sítio que especifica o alelo FyA ou FyB. As frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos foram estimadas por simples contagem. Dos 681 indivíduos estudados para as variantes de G6PD, a variante A negativa foi identificada em 10 homens e 44 mulheres, enquanto a A positiva esteve presente em 18 homens e 80 mulheres. As frequências globais desses polimorfismos em homozigose foram 0,0426 para G6PD A negativa e 0,0255 para G6PD A positiva, em heterozigose foi observada uma frequência de 0,1013 e 0,0587 respectivamente. A variante Mediterrânea não foi encontrada. Em relação ao sistema



sanguíneo Duffy a frequência dos alelos encontrados foram de 0,33 FyA, 0,26 FyB e 0,41 FyBES. O presente estudo demonstrou que a variante G6PD africana está presente com altas frequências na população e os genótipos de Duffy têm grande variação entre as comunidades.

## **P-133 ASSOCIAÇÃO DA MUTAÇÃO G1691A NO GENE DO FATOR V DE LEIDEN COM OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E TRANSFUSIONAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO ESTADO DO PARÁ.**

*DENNYSON LEANDRO MATHIAS DA FONSECA; HAIALA SOTER SILVA DE OLIVEIRA; AYLLA NÚBIA LIMA MARTINS DA SILVA; SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE; MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO; FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT FIGUEIREDO; GREICE DE LEMOS CARDOSO COSTA; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE DA AMAZÔNIA; UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ; FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ*

O presente estudo teve como objetivo investigar possíveis associações da mutação G1691A no gene do fator V, responsável pelos principais mecanismos de coagulação, com os parâmetros hematológicos e a média de transfusões por ano em pacientes com anemia falciforme do estado do Pará. Foram genotipados 119 pacientes, por meio da reação em cadeia da polimerase seguido de digestão enzimática. Os parâmetros hematológicos hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média assim como quantidades de transfusões sanguíneas foram coletados a níveis de prontuários. Os testes qui-quadrado e teste t para amostras independentes foram utilizados para as análises estatísticas. Os pacientes que possuem o genótipo selvagem apresentaram uma frequência de 0,832 e para os pacientes que apresentam pelo menos um alelo mutante em seu genótipo foi observado uma frequência de 0,168. Não foi observado diferenças estatisticamente significativas entre os genótipos e os parâmetros hematológicos. Foi observado diferenças estatisticamente significativas entre os genótipos e a média de transfusões. A maioria dos pacientes que apresentam pelo menos um alelo mutante em seu genótipo necessitam em média de quatro a seis transfusões por ano em comparação aos pacientes que possuem o genótipo selvagem, com frequências de 0,8 e 0,314 respectivamente. Esses resultados sugerem que a mutação G1691A no gene do fator V, pode levar a um agravamento clínico da anemia falciforme aumentando a necessidade de terapias transfusionas, uma vez que, a presença do alelo mutante A, resulta em uma resposta anticoagulante fraca exacerbando o estado de hipercoagulabilidade nesses pacientes.

## **P-134 POLIMORFISMO GA NO GENE DO TRANSPORTADOR DE UREIA (UTA) RS9960464 AFETA A RESPOSTA À HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME**

*OLIVIA FRANCO; KÊNIA DE ASSIS; RAQUEL TOGNON-RIBEIRO; LEONARDO MENEGHIN; REGINA GENDZELEVSKI; ANA PAULA PINHO; CIBELE VELLOSO-RODRIGUES; PÂMELA SOUZA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA; UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - GOVERNADOR VALADARES; HEMOCENTRO REGIONAL DE GOVERNADOR VALADARES - MG*

Objetivo: avaliar a influência de um polimorfismo no gene do transportador de ureia (UTA) na resposta hematológica de pacientes com doença falciforme (DF) tratados com Hidroxiureia (HU). Métodos: Foram acompanhados 185 pacientes com DF no Hemocentro Regional de Governador Valadares (93 tratados com HU e 92 não tratados com HU). Os níveis de hemoglobina, hematócrito, reticulócitos, leucometria global e hemoglobina fetal (HbF) foram analisados antes e após o tratamento. Os pacientes foram agrupados como “respondedores” ou “não respondedores” conforme os níveis de HbF. O gDNA genômico foi extraído do sangue e genotipado por qPCR para o polimorfismo GA (rs9960464) do gene do UTA. As análises pelos testes qui-quadrado, exato de Fisher, ANOVA, teste t, t pareado, de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney foram aplicados quando apropriado utilizando o software GraphPrism 6.0. As análises por regressão multivariada e logística foram realizadas pelo método stepwise através do software R. Foi considerado como estatisticamente significativo se  $p < 0,05$ . O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 29058814.4.0000.514). Resultados: O grupo de pacientes apresentou idade de  $15,8 \pm 11,3$  anos e foi constituído de 54 do sexo masculino. As frequências genotípicas (GG=0,36; AG=0,49; AA=0,14) e alélicas (G=0,61; A=0,39) foram similares àquelas encontradas em outras populações. Não foram observadas associações significativas entre os parâmetros hematológicos e o





polimorfismo rs9960464 nos pacientes com DF sem tratamento com HU (p0,05). No entanto, quando os pacientes foram agrupados conforme perfil de resposta, foi observada maior frequência dos genótipos GA/AA entre os pacientes que responderam melhor à terapia com HU, ou seja, dentre aqueles que apresentaram os maiores incrementos de HbF, em relação ao genótipo GG. Conclusão: Sugere-se que o polimorfismo GA do gene UTA afeta resposta à HU, sendo que pacientes que possuem pelo menos uma cópia do alelo raro apresentam maior possibilidade de resposta satisfatória à terapia.

## **P-135 COZINHA EXPERIMENTAL-UMA ATIVIDADE COM AS FAMÍLIAS DE PORTADORES DE FENILCETONÚRIA**

*SÂMIA GOULART DE SOUZA; ANGELA GUIZI; CRISTINA AUGUSTA BRAVIN; SARAH FARDIN DE OLIVEIRA; TEREZINHA SARQUIS CINTRA / APAE-VITÓRIA*

Objetivo: Construir uma parceria com os familiares a fim de compartilhar experiências e orientá-los na elaboração dos cardápios para os fenilcetonúricos com uma maior variedade de alimentos, tornando-os mais atrativos e facilitando à adesão a dieta. Metodologia: A cozinha experimental foi instituída em 2001, com periodicidade semestral, como um espaço interativo para que os familiares pudessem vivenciar experiências através da elaboração de receitas, do manuseio dos eletrodomésticos e conhecer a diversidade dos alimentos com baixa quantidade de fenilalanina. As receitas são previamente avaliadas pela nutricionista do Serviço de Triagem Neonatal – APAE Vitória. A equipe multidisciplinar participa como mediadora, esclarecendo dúvidas. Após o término ocorre a degustação dos alimentos elaborados e todos recebem as receitas desenvolvidas. Resultados: Constatou-se ser uma atividade agregadora, que facilitou a adesão ao tratamento, auxiliou na elaboração de novos alimentos e contribuiu para a melhoria da qualidade de vida das famílias e pacientes. Foi observado dificuldades na interpretação e compreensão dos rótulos dos alimentos e na forma de medir e pesar os ingredientes. Conclusão: Houve um aumento do relacionamento interpessoal dos familiares e dos próprios pacientes, melhoras significativas na dinâmica familiar, com fortalecimento dos aspectos emocionais, sociais e culturais. Os cardápios passaram a ser elaborados com maior variedade de alimentos, proporcionando maior adesão a dieta e o relato dos pacientes da alegria de ter um cardápio diversificado.

## **P-136 MUCOPOLISSACARIDOSE (MPS)VII: RELATO DE DOIS IRMÃOS EM COMUNIDADE RURAL**

*MARIA DO ESPÍRITO SANTO ALMEIDA MOREIRA; REGILANE SILVA BARROS; ANDRESSA DANIELA SOUSA; JOSÉ HERMÍNIO ROCHA MAGALHÃES SANTOS; SHEYLA REJANE SANTOS MOREIRA DA SILVA; HENRIQUE CESAR SARAIVA DE AREA LEÃO COSTA FILHO; AMANDA KAROLINY MENESES RESENDE / HOSPITAL INFANTIL LUCÍDIO PORTELLA; UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ*

INTRODUÇÃO: A MPS VII, Síndrome de Sly, doença multissistêmica progressiva, autossômica recessiva, causada por deficiência da enzima 946;-glicuronidase, necessária para degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). Apresenta incidência 1:1.298.469 a 1:1.985.000 recém nascidos. Relatamos dois casos de irmãos filhos de pais consanguíneos. R.C.V, feminino, nasceu em 17/05/97, a termo, edemaciada, sem intercorrências nos primeiros 2 anos de vida. Manifestou dor e deformidades ósseas, associadas a infecções respiratórias e urinárias recorrentes. Diagnosticada aos 13 anos com face grosseira e infiltrada, hipertelorismo ocular, opacidade corneana, nariz alargado, macroglossia, grave deformidade da coluna torácica e lombossacra, sem deambular. Tórax alargado, ausculta cardiopulmonar normal, hérnia umbilical, hepatomegalia. Boa interação social com atraso cognitivo. No diagnóstico: GAG's 357µg/mg creatinina; Atividade enzimática da946;-glicuronidase: Plasma- 3,5nmol/h/ml; Leucócitos- 0,8nmol/h/Mg proteína.R.V.C, nascido em 12/11/2000, masculino, a termo, assintomático nos primeiros anos de vida. Evoluiu com atraso de crescimento, constipação com incontinência fecal, dores e deformidades ósseas. Diagnosticado aos 10 anos com face grosseira e infiltrada, hipertelorismo ocular, nariz alargado, macroglossia, pescoço curto, moderada deformidade em coluna torácica e lombossacra, tórax alargado, ausculta cardiopulmonar normal, hérnia umbilical, hepatomegalia. Genovalgo, deambulando. Boa interação social com atraso cognitivo. GAG's 237µg/mg creatinina; Atividade enzimática da 946;-glicuronidase: Plasma- 1,7nmol/h/ml; Leucócitos- 2 nmol/h/Mg proteína. Realizado em ambos ensaio enzimático para MPS: I, II, IV, VI e VII. DISCUSSÃO: A apresentação clínica e progressão de MPS VII abrangem amplo espectro de gravidade. A maioria dos





pacientes possui comprometimento cognitivo, hepatoesplenomegalia e displasia esquelética. Podem apresentar hidropisia fetal ao nascimento, sobrevivendo alguns meses, casos raros com manifestações leves sobrevivem até a quinta década de vida. **CONCLUSÃO:** Relatamos o caso de dois irmãos com MPS VII filhos de pais consanguíneos diagnosticados na adolescência em estágio avançado compatíveis com relatos da literatura.

## **P-137 TRIAGEM NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATIAS EM GOIÁS**

*TAIS PIRES TERRA ARAÚJO; FLAVIANE MARCÍLIA PEDATELLA; MIGUEL ANTONIO ISAAC ANDRÉ; JAIME CUSTODIO SILVA FILHO; EDUARDO SANTOS ITACARAMBY / APAE ANÁPOLIS - ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE ANÁPOLIS*

**Objetivo:** Em Goiás a triagem de Anemia falciforme e outras hemoglobinopatias é realizada desde setembro de 2001. Este estudo tem como objetivo levantar o atual cenário de triagem neonatal para hemoglobinopatias em Goiás e seu perfil epidemiológico. **Método:** foram levantados os dados de recém-nascidos rastreados para hemoglobinopatias no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado de Goiás (SRTN), no período de setembro de 2001 a dezembro de 2017. O Serviço de Referência recebe atualmente amostras de sangue seco colhidos em papel filtro SS 903 de 246 municípios de Goiás, correspondendo a aproximadamente seis mil recém-nascidos por mês. O SRTN realiza o diagnóstico das hemoglobinopatias através das metodologias cromatografia líquida de alta resolução - HPLC e/ou focalização isoelétrica - IEF. **Resultados:** O diagnóstico das hemoglobinopatias é feito pela pesquisa das hemoglobinas variantes e talassemias. Pacientes com o traço de hemoglobina são convocados a participar da orientação genética e confirmação do diagnóstico; pacientes doentes são encaminhados ao ambulatório multidisciplinar especializado (AME) para confirmação diagnóstica e acompanhamento médico. No período de estudo, a prevalência geral encontrada foi de 0,74 neonatos com hemoglobinopatias (homozigose ou dupla heterozigose) a cada 1000 recém-nascidos triados, sendo que os fenótipos FS, FSC e FC são os mais frequentemente encontrados. Pacientes transfundidos são reavaliados após 120 dias de transfusão. Pacientes com suspeita de talassemias também são reavaliados e acompanhados até a confirmação diagnóstica. **Conclusão:** A triagem neonatal para hemoglobinopatias tem um papel importante na conduta clínica dos pacientes com a doença devido ao diagnóstico precoce da morbidade. Avanços na conduta terapêutica e melhorias na qualidade de vida desses pacientes também são observados. A alta frequência na nossa região fornece subsídios aos gestores de saúde para promover políticas de aperfeiçoamento em saúde pública para pacientes com hemoglobinopatias.

## **P-138 PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE G6PD E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DOS POLIMORFISMOS G202A, A376G E C563T EM NEONATOS NO SUDESTE DO BRASIL**

*LUCAS LUIS MEIGRE DIAS PEREIRA; CRISTINA AUGUSTA BRAVIN; TEREZINHA SARQUIS CINTRA; WÉLIDA SANTOS PORTELA; ARMANDO FONSECA; THAINÁ ALTOÉ SANTOS; JEAN BARBOSA FRECHIANI FERREIRA; RODRIGO PRATTE-SANTOS / FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DO ESPÍRITO SANTO/PIO XII; ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS/APAE VITÓRIA; DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS*

**Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da deficiência de G6PD e caracterizar por ensaios moleculares os polimorfismos G202A, A376G e C563T em recém-nascidos no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Espírito Santo. **Métodos:** Foram testadas 1000 amostras através da análise quantitativa da atividade enzimática, detectando 25 portadores de deficiência de G6PD. Vinte e um dos 25 pacientes identificados como deficientes foram submetidos à análise molecular (qPCR) para pesquisa da presença das variantes polimórficas associadas à deficiência. **Resultados:** A prevalência total de deficientes de G6PD foi de 2,5. Vinte e uma das 25 amostras deficientes foram submetidas a teste de biologia molecular (qPCR) para análise da presença das variantes G202A, A376G e C563T. Todas as amostras apresentaram o genótipo G202A/A376G, caracterizando fenótipo G6PD A-. Três pacientes deficientes para G6PD apresentaram fenótipos de hemoglobina HbFSA, HbFS e HbFAC. **Conclusão:** A prevalência da deficiência da G6PD (2,5) no presente estudo foi semelhante às verificadas em outras populações de estudo no Brasil. A análise molecular identificou em todos os pacientes a presença do polimorfismo genético



G202A/A376G, mais comum na população brasileira portadora da deficiência de G6PD. A triagem neonatal para deficiência de G6PD é uma ferramenta crucial para identificar os portadores desta enzimopatia, visto que através do conhecimento da doença é possível evitar as complicações associadas à mesma, como por exemplo, graves episódios de crise hemolítica.

## **P-139 O PERFIL DE DEPENDÊNCIA TECNOLÓGICA DOS PACIENTES COM DOENÇA DE POMPE TRATADOS POR TRE NO RIO DE JANEIRO**

*PAULA DE ALMEIDA THOMAZINHO; BRUNA DE SOUZA; LILIAN STEWART; GLÓRIA MARIA CARDOSO DE ANDRADE PENQUE; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ; JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR / IFF/FIOCRUZ; IECAC; UFRJ*

Introdução: O desenvolvimento tecnológico vem contribuindo para uma maior prevalência de doenças crônicas, com elevada morbidade. Na Doença de Pompe (DP), mudanças no prognóstico clínico vem sendo documentadas desde a terapia de reposição enzimática (TRE) com 945;-glucosidade ácida. O comprometimento funcional na DP em TRE é variável, e inclui pacientes que necessitam de grande aparato tecnológico para o suporte da vida. Objetivo: Descrever os aspectos de dependência tecnológica dos pacientes com DP em TRE na cidade do Rio de Janeiro. Metodologia: Estudo transversal descritivo. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DP; em tratamento por TRE no Rio de Janeiro em julho/2017, com dose padrão, conforme recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas e do Consenso brasileiro para o manejo da DP. Informações clínicas e de funcionalidade, referentes à evolução da doença e uso de tecnologias, foram obtidas a partir da avaliação dos pacientes da amostra. O estudo foi aprovado no comitê de ética em pesquisa. Os pacientes e/ou responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido autorizando as avaliações e coleta de dados. Resultados: Foram avaliados 10 pacientes (3 DP infantil; 7 tardios). Idade média ao diagnóstico de 1,16 anos (0,16-3 anos) no subtipo infantil e 36,85 anos (10-63 anos) no tardio. Tempo médio de tratamento de 3,82 anos (1,33-8,66 anos). 30 com gastrostomia (100 subtipo infantil), 50 com suporte ventilatório intermitente ou contínuo (100 subtipo infantil), 20 restritos ao leito, 40 com uso de cadeira de rodas e/ ou muletas para mobilidade. Discussão: A despeito dos benefícios da TRE, o déficit funcional elevado na DP se reflete nos níveis de dependência tecnológica apresentada, tal como em outras condições crônicas, especialmente no subtipo infantil. Os modestos efeitos da TRE sobre os músculos esqueléticos e diafragma justificam os achados do estudo. Os resultados podem contribuir para o planejamento da assistência ofertada pelos centros de referência.

## **P-140 RASTREAMENTO DE POLIMORFISMOS EM GENES ASSOCIADOS À VIA DA MELANOCORTINA EM INDIVÍDUOS OBESOS E EUTRÓFICOS DO RIO DE JANEIRO**

*CAROLINY PINTO GOMES; RAISA DA SILVA MARTINS; VIVIANNE GALANTE RAMOS / UNIGRANRIO*

A obesidade é caracterizada por uma etiologia complexa com forte participação da composição genética, porém ainda não está clara a atuação das variantes genéticas no fenótipo da obesidade. Neste estudo avaliamos a relação dos polimorfismos do sistema leptina-melanocortina com a obesidade em indivíduos do Rio de Janeiro. O grupo amostral foi composto por 416 indivíduos separados em três grupos: eutrófico, sobrepeso e obeso. Foram avaliadas medidas antropométricas (índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC), quadril (CQ), pescoço (CP) e razão cintura/quadril (RCQ)), pressóricas e bioquímicas. A genotipagem dos polimorfismos LEPrs7709039, LEPRrs1805094, rs1137100 e rs1137101 e MC4Rrs17782313) foi realizada através de PCR em tempo real utilizando sondas TaqMan®. Por fim, todos os dados foram submetidos à análise estatística no programa SPSSv.22. No genótipo GG do LEPrs7799039 observamos diminuição da CP em eutróficos e diminuição da RCQ em obesos. No LEPRrs1805094 encontramos alterações no eutrófico em CC e CQ; no sobrepeso em CC, pressão arterial sistólica e LDL-C. No LEPRrs1137100 os obesos com alelo G apresentaram aumento de colesterol total, LDL-C, VLDL-C e triglicérides; nos eutróficos observamos relação com a glicose. O LEPRrs1137101 teve associação com a redução de HDL-C e numa estratificação por sexos, as mulheres obesas com genótipo GG apresentaram diminuição de IMC e peso. No MC4Rrs17782313 nenhuma associação com as variáveis fenotípicas foi encontrada. Após a análise de regressão linear, outras associações foram encontradas como: alelo A do LEPrs7799039 colabora



com diminuição da glicose; alelo C do LEPRs1805094 com diminuição do IMC e aumento da CQ e dos níveis de HDL-C; por fim, alelo G do LEPRs1137100 com diminuição do IMC e aumento da CQ e do colesterol total. Nossos resultados sugerem que os polimorfismos não possuem relação direta com a obesidade na nossa população, porém mostraram associações relevantes com as características fenotípicas indicadoras da obesidade.

## **P-141 ANÁLISE DESCRITIVA DOS PARES DE MUTAÇÕES DA PROTEÍNA CFTR E ESTADO FUNCIONAL DE ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UMA SÉRIE DE CASOS**

*MARIANA ARAUJO GOES DA MOTA; CÁSSIO DANIEL ARAÚJO DA SILVA; ANA BEATRIZ DE ALMEIDA FREITAS; GABRIELA ALMEIDA DE MENDONÇA SOARES; ANA LÚCIA NUNES DINIZ; BRUNA DE SOUZA SIXEL; ROBERTA FERNANDES CORREA; NELBE NESI SANTANA / IFF/FIOCRUZ*

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por disfunção da proteína reguladora da condutância transmembrana (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator/CFTR), responsável pela regulação do transporte iônico através das membranas celulares e que cursa com alterações multissistêmicas e fenótipos variados. Atualmente, possui mais de 2000 mutações conhecidas associadas com o genótipo, sendo a DF508 mais frequente. Objetivos: Descrever a combinação de mutações da CFTR e o estado funcional de adolescentes com Fibrose Cística atendidos em um centro de referência. Métodos: Estudo do tipo série de casos, no qual foram incluídos 6 pacientes adolescentes colonizados cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa* em acompanhamento no ambulatório de fisioterapia respiratória do Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz). Foram coletados dados de prontuário referentes à identificação dos pacientes, estudo genético, dados antropométricos, função pulmonar e avaliação funcional (Teste de caminhada dos seis minutos – TC6' e dinamometria). Resultados: Dos pacientes avaliados, 2 foram do sexo masculino e 4 do sexo feminino, com a idade variando entre 15 e 18 anos. A mutação individual mais presente foi a DF508. O maior comprometimento da função pulmonar (Volume expiratório forçado no 1º segundo – VEF1 de 30 do predito) e menor distância percorrida no TC6' (64 do predito) foi observado no paciente com a combinação de mutações DF508/R1066C. Na dinamometria, o pior desempenho foi observado no paciente com as mutações DF508/R334W (45 do predito). Quanto ao estado nutricional, foi observado o menor percentil do Índice de massa corpórea para a idade (IMC/I 1,4) no paciente cuja combinação de mutações foi DF508/Y913k. Conclusão: Observamos que as combinações de mutações conferem fenótipos singulares, sendo a DF508 a mais comum na população estudada. Assim, o estudo genético se mostra fundamental para a compreensão do quadro clínico e funcional e estabelecimento de condutas terapêuticas individualizadas.

## **P-142 APLICAÇÃO DAS TÉCNICAS DE HPLC E FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA NA TRIAGEM NEONATAL DE 945;-TALASSEMIA EM AMOSTRAS DE SANGUE SECO EM PAPEL FILTRO**

*SIMONE MARTINS DE CASTRO; JULIANA LONGO MACEDO; YASMINI DANDARA S. DA SILVA; TARCIANA GRANDI; VERA REGINA DIEDRICH / SRTN-RS; UFRGS; SES-RS*

Objetivo: Avaliar o método de HPLC e FIE na triagem neonatal de 945;-talassemia em amostras de sangue seco em papel filtro. Métodos: Amostras de sangue capilar seco dos recém-nascidos obtidas em papel filtro (SS903) para triagem neonatal de hemoglobinopatias foram analisadas através dos métodos de Cromatografia Líquida de Alta Pressão (HPLC; Bio-Rad Variant Hemoglobin Testing System-Sickle Cell Short Program) e Focalização Isoelétrica (FIE; Perkin Elmer). Após triagem, os RNs foram atendidos no ambulatório e submetidos a análises confirmatórias em sangue total, através das seguintes metodologias: hemograma, HPLC e estudo molecular. O teste molecular foi utilizado como padrão ouro na detecção de 945;-talassemia para todas as amostras analisadas. As amostras foram classificadas como: normais, heterozigotas ou homozigotas para a deleção – 945;3.7 estudada. Resultados: No hemograma os parâmetros que apresentaram diferença significativa entre os grupos foram os valores de eritrócitos, HCM, CHCM e VCM. As três metodologias avaliadas na triagem de talassemia alfa apresentaram diferença





significa entre os grupos estudados. Os valores de área sobre a curva foram de: HPLC PF (0,862); FIE (0,855) e HPLC ST (0,811). Os valores de sensibilidade e especificidade foram de: HPLC PF (91,7 e 70,6); FIE (100 e 76,5) e HPLC ST (95,8 e 64,7) respectivamente. Na análise do índice kappa os valores obtidos foram: quando os três testes foram positivos para talassemia alfa o índice kappa foi de 0,718, dois testes positivos 0,604 e quando somente um teste positivo foi de 0,595. Conclusões: Os métodos para triagem neonatal de 945;-talassemia analisados apresentaram ótimos valores de acurácia, sensibilidade e especificidade. Estes métodos não podem ser utilizado como diagnóstico definitivo, porém, podem auxiliar na triagem neonatal de 945;-talassemia. Para futuros estudos, um aumento no valor do n amostral deve ser levado em consideração.

## **P-143 PERFIL MUTACIONAL DO GENE PAH NOS PACIENTES COM FENILCETONÚRIA DO RIO DE JANEIRO**

*EDUARDO VIEIRA NETO; FRANCISCO LARANJEIRA; DULCE QUELHAS; ISaura RIBEIRO; ALEXANDRE SEABRA; LÚCIA LACERDA; LILIAN DE MATTOS CARVALHO; MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO / AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, RIO DE JANEIRO, BRASIL; CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA JACINTO MAGALHÃES, PORTO, PORTUGAL; INSTITUTO ESTADUAL DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA LUIZ CAPRIGLIONE, RIO DE JANEIRO, BRASIL; INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA - UFRJ, RIO DE JANEIRO, BRASIL*

Objetivo: A população do Rio de Janeiro tem uma ancestralidade tri-híbrida, europeia, africana e ameríndia. Espera-se que a maioria das mutações da PKU nesse estado sejam de origem ibérica. No entanto, é provável que mutações raras de origem europeia, africana ou características da população miscigenada do estado também sejam encontradas. O perfil mutacional da PKU no Rio de Janeiro é ainda desconhecido. Métodos: DNA genômico foi extraído de amostras de sangue em papel de filtro de 102 pacientes. Após a amplificação dos 13 éxons e junções éxon-íntron do gene PAH por PCR, as seqüências foram purificadas e sequenciadas pelo método de Sanger. Deleções e duplicações foram rastreadas por MLPA. Resultados: Foi possível caracterizar o genótipo de todos os pacientes estudados. Uma grande deleção do éxon 5 foi detectada em três pacientes por MLPA. A maioria dos pacientes (91,2) eram heterozigotos compostos. O espectro mutacional abrangeu 37 mutações patogênicas, incluindo uma mutação nova - p.G312C. As mutações mais frequentes foram: p.V388M (12,7), p.R261Q (11,8), IVS10-11GA (10,3), IVS2+5GC (6,4), p.S349P (6,4), p.R252W (5,4), p.I65T (4,4) e p.T323del (4,4). Conclusões: O perfil mutacional observado corroborou a hipótese de que a Península Ibérica é a principal fonte de mutações PAH no Rio de Janeiro. Também foram detectadas mutações com outras origens geográficas, como IVS2+5GC, p.G352Vfs\*48 e IVS12+1GA. A elevada frequência das mutações p.S349P e p.T323del demonstrou a ação da deriva genética e do efeito fundador na conformação do espectro mutacional. Algumas mutações raras (p.Y166\*), ou em novos haplótipos [(p.D84Y) em 15,9; p.R176\* em 7,8], foram observadas em pacientes negros ou mestiços. A presença de uma nova mutação (p.G312C) e de mutações descritas em áreas geográficas com contribuição mínima para o pool gênico da população, provam que eventos autóctones igualmente desempenharam papéis importantes na formação do espectro mutacional do gene PAH no Rio de Janeiro.

## **P-144 CORRELAÇÕES GENÓTIPO-FENÓTIPO EM PACIENTES COM FENILCETONÚRIA DO RIO DE JANEIRO**

*EDUARDO VIEIRA NETO; FRANCISCO LARANJEIRA; DULCE QUELHAS; ISaura RIBEIRO; NICOLE MINEIRO; LÚCIA LACERDA; LILIAN DE MATTOS CARVALHO; MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO / AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, RIO DE JANEIRO, BRASIL; CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA JACINTO MAGALHÃES, PORTO, PORTUGAL; INSTITUTO ESTADUAL DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA LUIZ CAPRIGLIONE, RIO DE JANEIRO, BRASIL; INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA - UFRJ, RIO DE JANEIRO, BRASIL*

Objetivo: Os estudos de correlação genótipo-fenótipo na fenilcetonúria (PKU) utilizam a média de atividade residual de fenilalanina hidroxilase dos dois alelos, correlacionando-a com a concentração de fenilalanina (Phe) pré-tratamento ou tolerância à Phe. Pode-se também utilizar o sistema proposto por Guldberg et al. que atribui um valor arbitrário (AV) à gravidade dos alelos mutantes. Os genótipos previamente determinados pelo nosso grupo para 102 pacientes com PKU do Rio de Janeiro foram





correlacionados com o fenótipo metabólico, determinado pelos níveis de Phe pré-tratamento. Métodos: A atividade residual prevista de PAH para cada combinação genotípica foi calculada como a média das atividades residuais de cada alelo. Os escores AV foram os seguintes: AV=1, para mutações associadas à PKU clássica; AV=2, à PKU moderada; AV=4, à PKU leve; e AV=8, para mutações associadas à hiperfenilalaninemia leve (MHP). A soma dos escores AV dos dois alelos foi correlacionada ao fenótipo do paciente. Resultados: Um total de 77 genótipos foram observados em nossa amostra. Seis de nove (66,7) pacientes homocigóticos apresentaram uma concordância entre o genótipo e o fenótipo. A análise de 66 genótipos com informações sobre AV (89 pacientes) demonstrou que o fenótipo observado correspondeu ao fenótipo previsto em 48,3 dos casos. A utilização da base de dados BIOPKUdb para a estimativa fenotípica fez a concordância subir para 80,3. Conclusões: Várias razões podem ser responsáveis pela alta discordância genótipo-fenótipo do sistema AV. A alta frequência das mutações moderadas, p.R261Q, p.V388M e p.I65T, parece ser a principal. Os fenótipos associados aos genótipos contendo a mutação p.R261Q distribuíram-se ao longo de todo o espectro fenotípico da PKU. Por outro lado, os genótipos com as mutações p.V388M e p.I65T apresentaram um fenótipo mais grave do que o esperado pelo sistema AV. A utilização da categoria fenotípica PKU moderada pode também ter sido responsável pela alta discordância genótipo-fenótipo.

## **P-145 ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I: EXPERIÊNCIA DE UMA DÉCADA DE UM LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA**

*EDUARDO VIEIRA NETO; JACQUELINE HAROUCHE RODRIGUES DA FONSECA; LUIZ NELSON LOPES FERREIRA GOMES; ARMANDO ALVES DA FONSECA / INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA - UFRJ, RIO DE JANEIRO; LABORATÓRIO DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS - DLE, RIO DE JANEIRO; INSTITUTO DE QUÍMICA - UFRJ, RIO DE JANEIRO*

Objetivo: A acidúria glutárica tipo I (GA1) é um erro inato do metabolismo (EIM) causado pela deficiência de glutaril-coenzima A desidrogenase. Sem tratamento, os pacientes sofrem uma crise encefalopática aguda, caracterizada por hipotonia e convulsões, que leva ao desenvolvimento gradual de um distúrbio complexo do movimento. Os ácidos orgânicos (AO) urinários e o perfil de acilcarnitinas (PAC) são os principais métodos diagnósticos. Relatamos os achados bioquímicos de uma série de pacientes sintomáticos que foram diagnosticados com GA1 em um laboratório de referência. Métodos: Amostras de urina foram obtidas de 7.371 pacientes com suspeita diagnóstica de EIM. Os AO urinários foram identificados por cromatografia gasosa/espectrometria de massas (GC-MS). Em alguns pacientes, a investigação foi complementada pelo PAC sanguíneo e/ou urinário por espectrometria de massas em tandem (MS/MS). Resultados: O diagnóstico de GA1 foi realizado em 28 pacientes, 13 femininos e 15 masculinos, com idades entre 7 meses e 26 anos. A maioria dos pacientes foi diagnosticada na fase neurodegenerativa crônica. Os achados clínicos indicativos de GA1 incluíram manifestações extrapiramidais (12 em 28), epilepsia (11 em 28) e macrocefalia (6 em 28). Consanguinidade parental foi informada em 4 pacientes. Picos urinários de ácido glutárico e de ácido 3-hidroxi-glutárico (fenótipo alto excretor) foram encontrados em 26 pacientes. Dois pacientes apresentaram níveis urinários indetectáveis destes ácidos (fenótipo baixo excretor). O diagnóstico foi então realizado pelo achado de um pico de glutarilcarnitina - C5DC em urina ou sangue. Em todos os pacientes com fenótipo alto excretor, em que as acilcarnitinas puderam ser analisadas, foi possível encontrar um pico de C5DC. Conclusões: Os resultados indicam que os AO urinários por GC/MS e o PAC por MS/MS são métodos adequados e sensíveis para o diagnóstico de GA1 e corroboram achados prévios que colocam a GA1 como a segunda etiologia específica mais comum de acidemia orgânica em nosso meio.

## **P-146 ACIDÚRIAS ORGÂNICAS E OUTROS ERROS INATOS DO METABOLISMO DETECTÁVEIS POR ANÁLISE DE ÁCIDOS ORGÂNICOS URINÁRIOS: EXPERIÊNCIA DE ONZE ANOS DE UM LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA**

*JACQUELINE HAROUCHE RODRIGUES DA FONSECA; EDUARDO VIEIRA NETO; LUIZ NELSON LOPES FERREIRA GOMES; ARMANDO ALVES DA FONSECA / LABORATÓRIO DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS - DLE, RIO DE JANEIRO; INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA - UFRJ, RIO DE JANEIRO; INSTITUTO DE QUÍMICA - UFRJ, RIO DE JANEIRO*



**Objetivo:** As acidúrias orgânicas formam um grupo heterogêneo de erros inatos do metabolismo - EIM que envolvem vias metabólicas relacionadas à degradação de aminoácidos, carboidratos e ácidos graxos. A cromatografia gasosa/espectrometria de massas (GC/MS) de amostras de urina é o método preferido para o diagnóstico e seguimento dessas condições. O objetivo deste estudo foi descrever os EIM detectados pela análise de ácidos orgânicos (AO) urinários em um laboratório de referência. **Métodos:** Foram obtidas 7.371 amostras de urina de pacientes com suspeita diagnóstica de EIM. Os AO foram extraídos com acetato de etila/éter etílico em seguida à acidificação da urina e adição de calibrador interno. Após secagem, os AO foram derivatizados com uma mistura reagente MSTFA/TMS-Cl, 100:1 e identificados como compostos trimetilsilil por GC/MS. **Resultados:** Um total de 535 (7,3) amostras de 237 pacientes apresentaram perfis específicos de 33 diferentes EIM, enquanto 835 (11,3) exibiram perfis inespecíficos, como acidúria láctica, acidúria dicarboxílica e cetonúria. A acidemia metilmalônica (141 amostras de 34 pacientes), a acidúria glutárica tipo 1 (90/27), a acidemia propiônica (57/16), os distúrbios do Ciclo da Ureia não especificados (34/28), a acidemia isovalérica (29/11) e a leucinose (29/24) foram os EIM mais frequentes. **Conclusões:** A análise de AO urinários, especialmente quando associada ao perfil de acilcarnitinas sanguíneas, é bastante útil na elucidação diagnóstica de pacientes com suspeita clínica de EIM. O presente estudo corrobora levantamentos anteriores que apontam as acidemias metilmalônica e propiônica como de alta prevalência. Contudo, a acidúria glutárica tipo 1 teve uma prevalência superior às relatadas no Velho Mundo: 11,4 dos pacientes com perfil característico de EIM. A interação entre o clínico e o laboratório é fundamental na interpretação do perfil de AO, levando em consideração que os perfis podem sofrer influência da idade, medicamentos e dieta e suspeitas clínicas específicas podem direcionar a análise para metabólitos patognomônicos.

## **P-147 PERFIL DOS PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE 3-METILCROTONIL-COA CARBOXILASE (MCC) DA TRIAGEM NEONATAL DA SES-DF.**

MARIA TERESA ALVES DA SILVA ROSA; MONIQUE OLIVEIRA Poubel; BÁRBARA CÁTIA MARTINS DA SILVA; SUZIANE ANOZI EMERICH DE ALBUQUERQUE; ROMINA SOLEDAD HEREDIA GARCIA SILVA; JULIANA THOMAS VASCONCELLOS; LÍLLIAN CYBELE DE ABRANTES FRANKLIN DE MEDEIROS; KARINE SANTINELLE PEREIRA MALHEIROS / HAB

A deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase (MCC) é um defeito do metabolismo da leucina e pertence à família de carboxilases dependentes de biotina. É a acidemia orgânica mais comum pelo teste de triagem neonatal. A prevalência é de 1:2.400 a 1:68.000. Os níveis urinários do ácido 3-metilcrotonilglicina (3-MCG) são encontrados na deficiência de MCC e adicionalmente à 3-hidroxiisovalericarnitina (C5OH), está presente no sangue e na urina. Muitos pacientes desenvolvem uma deficiência secundária de carnitina. **Objetivo:** Descrever o perfil dos pacientes com o diagnóstico de deficiência de MCC, nos 6 anos de triagem neonatal ampliada da SES-DF. **Método:** Análise dos prontuários, de 2011 a 2017, com levantamento de dados referentes ao diagnóstico laboratorial e clínico. **Resultados:** 14 pacientes apresentaram alterações na espectrometria de massas para Metilmalonilcarnitina/hidroxi-isovalericarnitina (C4DC-C5OH) e tiveram perfil de ácidos orgânicos urinários alterados, com presença do ácido 3-OH-isovalérico e pico correspondente a 3-MCG, sendo que 01 deles teve a MCC transmitida pelo aleitamento materno. A confirmação diagnóstica foi feita entre 4/5 meses em 02 pacientes e com menos de 2 meses em 12, sendo que em 01 deles, ocorreu com 25 dias. 08 fizeram restrição leve de proteínas, dentre os quais, 02 usaram fórmula metabólica isenta de leucina. 06 fizeram suplementação de carnitina, na quantidade de 50-100mg/kg/dia e 10mg/dia de biotina. Houve relato de inapetência em 06 pacientes e dificuldade de ganho ponderal em 03. 02 pacientes não fizeram teste do pezinho ampliado e tiveram diagnóstico após consulta dos irmãos. **Conclusão:** Os pacientes que iniciaram restrição de proteínas tiveram melhora nutricional. Ainda não houve tempo adequado para verificar melhora neurológica neles e nos irmãos afetados. Não foi constatada deficiência secundária de carnitina e diferenças clínicas no desenvolvimento das crianças com suplementação de carnitina e biotina.

## **P-148 HUNTER SYNDROME: PITFALLS IN THE DIAGNOSIS OF ATTENUATED PATIENT AND POTENTIAL CLUES**



ISABELLA CARRAMONA; GUSTAVO LOPES DO NASCIMENTO; NICOLAS CASSALHO UEMURA; PALOMA BIANCA RAMIREZ URIZZI; TATIANA OLIVEIRA TANACA; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO

**INTRODUCTION:** Attenuated forms of MPS can be easily overlooked because of paucity of clinical signs. Moreover, they are often misdiagnosed as Legg-Calve-Perthes disease or skeletal dysplasia in presence of prominent skeletal abnormalities and lack of involvement of other systems. Cardiovascular findings can be misdiagnosed as valve disease due to “rheumatic fever”. Unlike most patients with mucopolysaccharidoses (MPS), individuals with Hunter syndrome (MPS type II) do not have corneal clouding and can present with normal intelligence (attenuated phenotype) and mild/no organomegaly. **CASE REPORT:** Here we report a 7-year-old boy with normal stature, mild distal fingers stiffness, normal intelligence, mild valve disease whose first diagnosis was rheumatic fever, although no obvious laboratory finding could confirm this hypothesis. Dermatological evaluation for pebbling of the skin over the scapulae also failed in lead to a diagnosis. Clinical evaluation in medical genetics service pointed out to suspicion of mild Hunter syndrome, later confirmed by enzyme assay, GAGs chromatography and molecular analysis of IDS gene. **DISCUSSION:** In addition, relatively late onset of the disease and absent/minimal clinical signs in the attenuated forms pose great difficulties for the clinicians to suspect such condition. Furthermore, the attenuated form is rarer than the severe, which occurs 3–4 times more frequently. Urinary spot test, though cheap and commonly used in resource-restricted setting, has poor sensitivity. So, appropriate patients should ideally be screened either with quantitative measurement of total urinary GAG or qualitative analysis by electrophoresis or chromatography to identify the specific GAG and specif enzyme assay. **CONCLUSION:** Healthcare providers across specialties should have in account that mild Hunter patients can present with non-classical features as mild valve disease or a dermatological condition. Early diagnosis and early treatment significantly improve the clinical outcome and activity of daily living in such patients.

## **P-149 CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA ENZIMA CYP21A2**

REGINALDO PETROLI; DÉBORA DE PAULA MICHELATTO; TAÍS NITSCH MAZZOLA; DIOGO NASCIMENTO; REINALDO LUNA DE OMENA FILHO; SUSANE VASCONCELOS ZANOTTI; MARICILDA PALANDI DE MELLO; ISABELLA LOPES MONLLEÓ / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS; UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS; UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS

**Objetivo:** Apresentar um perfil de mutações no gene CYP21A2 em indivíduos afetados por Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) atendidos no Serviço de Genética Clínica do HUPAA/UFAL. Participaram deste estudo 7 famílias de pacientes diagnosticados clinicamente por HAC por deficiência da CYP21A2. **Método:** O DNA genômico foi obtido a partir de sangue total periférico. O gene CYP21A2 foi amplificado em 2 ou 4 fragmentos dependendo da presença ou ausência da variação c.290-13A/CG. Os fragmentos amplificados foram purificados, quantificados e sequenciados. As sequências obtidas foram analisadas e comparadas com as sequências normais do gene. **Resultados:** Todas as mutações identificadas estão associadas a forma clássica perdedora de sal da HAC. No paciente da família 1 foi identificado uma heterozigose composta c.290-13A/CG/p.Gln318Stop+p.Arg356Trp. Na família 2 a homozigose da alteração rara p.Ser170Lysfs125, na família 3 a heterozigose composta p.Ile172Asn/Gene híbrido CYP21A1P/CYP21A2. A homozigose da alteração c.290-13A/CG foi revelada na família 4, a heterozigose composta p.Arg408Cys (mutação rara)/p.Arg356Trp na família 5, a heterozigose composta p.Gln318Stop+p.Arg356Trp/p.Arg356Trp na família 6 e na família 7, a homozigose da mutação nova p.Ser301Pro. **Conclusão:** A HAC é a forma mais frequente dos casos de distúrbio da diferenciação do sexo e a principal causa de ambiguidade genital. As mutações identificadas neste trabalho representam um perfil inicial das mutações presentes em Alagoas, sendo uma delas nunca descrita anteriormente. A análise por sequenciamento do gene CYP21A2 propiciou a identificação de mutações novas, raras e provenientes do pseudogene CYP21A1P. Em seis famílias foi possível se estabelecer uma correta correlação genótipo-fenótipo e em uma família foi possível estabelecer uma provável correlação genótipo-fenótipo, uma vez que se trata de uma mutação nova. Para essa alteração, estudos funcionais são necessários



para se determinar a atividade residual enzimática e então estabelecer precisamente a correlação genótipo-fenótipo. O diagnóstico molecular foi de fundamental importância para incrementar a abordagem diagnóstica, o tratamento e o aconselhamento genético das famílias analisadas.

## **P-150 TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA: EXPERIÊNCIA DOS PRIMEIROS ANOS DA IMPLANTAÇÃO NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO ES**

*CRISTINA AUGUSTA BRAVIN; CHRISTINA CRUZ HEGNER; DANIELA OLIVEIRA FRANCO LUBE; TEREZINHA SARQUIS CINTRA; SAMIA GOULART; JEAN BARBOSA FRECHIANI FERREIRA; THAINA ALTOE DOS SANTOS / APAE VITORIA*

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo descrever os resultados dos primeiros anos da implantação da triagem neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Espírito Santo (ES). Método: No período compreendido entre agosto de 2014 e dezembro de 2017 foram rastreados 154.254 recém nascidos (RN). O diagnóstico presuntivo foi realizado através da dosagem da 17- OH- progesterona (17OHP) em papel filtro pela metodologia imunofluorimétrica seguido de testes confirmatórios em soro. O valor de referência da 17OHP em RN foi padronizado de acordo com o peso ao nascimento e idade do RN na data de coleta da amostra. Resultados: Vinte e um pacientes foram identificados como possíveis portadores, resultando, após avaliação clínica e dosagens sorológicas, em 13 pacientes com diagnóstico confirmado. Destes 13 pacientes, 8 (61,5) são portadores da forma clássica perdedora de sal e 5 (38,5) portadores da forma clássica virilizante simples. O número de falsos positivos neste estudo representa 38,1, 8 pacientes. Conclusão: A inclusão da Hiperplasia Adrenal Congênita na triagem neonatal no Brasil foi um grande desafio para maioria dos SRTN, pois foi necessário uma criteriosa organização do fluxo de triagem, diagnóstico e tratamento. A padronização dos valores de referência da 17OHP de acordo com o peso ao nascimento foi determinante para evitar reconvocações desnecessárias. A prevalência identificada no SRTN ES foi de 1/11.865, semelhante às estatísticas apresentadas por outros serviços brasileiros.

## **P-151 NOVAS GESTAÇÕES EM CASAS COM FILHOS PORTADORES FENILCETONÚRIA**

*TEREZINHA SARQUIS CINTRA; CRISTINA AUGUSTA BRAVIN; SAMIA GOULART; SARA FARDIM DE OLIVEIRA / APAE VITORIA*

Objetivo: Avaliar o percentual de famílias com filhos portadores de fenilcetonúria, que optaram por nova gestação, após passar pelo aconselhamento genético, tendo o conhecimento que a fenilcetonúria é uma doença de etiologia genética autossômica recessiva, com risco de 25 de recorrência em novas gestações. Metodologia: No Serviço de Referência em Triagem Neonatal da APAE-Vitória, após a confirmação do diagnóstico da fenilcetonúria o paciente é acompanhado por uma equipe multidisciplinar, com acolhimento das famílias e o processo de aconselhamento genético é realizado pelo médico geneticista. Os dados foram coletados no período de 2001 a 2017, a partir do acompanhamento ambulatorial das famílias, reuniões de grupos focais, atendimentos individuais e palestras informativas, com observação se houve a compreensão do risco de recorrência. Resultados: Das 51 famílias de pacientes portadores de fenilcetonúria, 17 (33) tiveram uma nova gestação, sendo 5 (30) gestações planejadas e 12 (70) gestações não planejadas. Cinco famílias tiveram filhos com recorrência da doença. Conclusão: Observamos que 67 das famílias atendidas no ambulatório não optaram por uma nova gestação e 33 fizeram a opção por uma nova gestação. O estudo identificou que predominou a opção de não tentar nova gestação, com influência do risco de recorrência de 25, associado ao alto custo dos alimentos para o preparo do cardápio, que atualmente, não são disponibilizados pela rede SUS.

## **P-152 IDENTIFICAÇÃO E CORRELAÇÃO DO GENÓTIPO-FENÓTIPO DE NOVAS MUTAÇÕES NO GENE DA CBS**

*JOSÉ ARAÚJO DE OLIVEIRA SILVA; DOUGLAS OLIVEIRA FARIA; CAMILA LOPES VERONEZ; BEATRIZ JURKIEWICZ FRANGIPANI; CAIO PEREZ GOMES; VANIA D'ALMEIDA; ANA MARIA MARTINS; JOAO BOSCO PESQUERO / UNIFESP*





**Introdução:** A homocistinúria clássica é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva e causada pela deficiência da enzima cistationina 61538;-sintase, cuja função é converter o aminoácido metionina em cisteína. O gene que codifica a CBS contém 23 exons e 25-30 kb, está localizado no cromossomo 21q22.3, sendo descritas mais de 190 mutações relacionadas à homocistinúria. **Descrição do caso:** A análise molecular de três pacientes com diagnóstico clínico de homocistinúria clássica revelou duas novas mutações (L364V e G351R) não descritas no Human Gene Mutation Database do gene CBS e ambas no exon 12. Paciente 1 e 2, não consanguíneos, apresentaram as mutações novas em heterozigose, enquanto o paciente 3 (consanguíneo) em homozigose. Paciente 1 (G151R/L364V), não responsivo à piridoxina (B6), classificado como fenótipo moderado (luxação do cristalino e alteração de comportamento) e diagnosticado aos 7 anos. Paciente 2 (I278T/G351R) apesar de ser responsivo à B6 e 3 (G351R/G351R) foram classificados como fenótipos graves, pois além dos sintomas supracitados apresentaram trombose venosa cerebral aos 10 e 13 anos, respectivamente. O diagnóstico dos pacientes 1 e 3 foi pela dosagem alterada de homocisteína total (400 e 336 956;mol/L, respectivamente e o 2 pela presença de homocistina 42956;mol/L). **Discussão e Conclusão:** O quadro clínico na homocistinúria é variável e parece ter relação com o genótipo. Uma das mutações mais comuns nessa doença é a (I278T) e que resulta em fenótipo relativamente leve (responsivo à B6), corroborando com os nossos achados, pois o paciente 2 comparado com o 3 (G351R/G351R), apresenta o fenótipo mais leve e responsivo B6. O genótipo do paciente 1 apesar de não responsivo, conferiu um quadro leve da doença, por não apresentar tromboembolismo, fator mais grave na homocistinúria. Nossos resultados permitem concluir que as novas variantes G351R e a L364V conferem fenótipos de homocistinúria grave e moderado, respectivamente.

## **P-153 NEFROLITÍASE EM ERROS INATOS DO METABOLISMO: RELATO DE UM CASO ILUSTRATIVO**

*ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE; RENATA BARRETO TENÓRIO; JOSHUA WERNER BICALHO DA ROCHA; BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA; JONAS ALEX SAUTE DE MORALES; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA; FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR / HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL*

**INTRODUÇÃO:** Apenas 2-3 dos casos de litíase renal ocorrem na infância, sendo ainda mais rara a associação com erro inato do metabolismo (EIM). Entretanto, algumas características como início precoce, recorrência familiar, comprometimento tubular, e cálculos bilaterais múltiplos e recorrentes podem indicar esta suspeita. Descrevemos um caso raro de EIM atendido em um Centro de Referência em doenças raras do Rio Grande do Sul. **CASO:** Paciente masculino, 1 ano, encaminhado para investigação de nefrolitíase, diagnosticada após episódio de dor abdominal. Apresentava também atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e hipotonia axial. Nasceu de cesariana, a termo, sem intercorrências perinatais/neonatais. Ao exame, apresentava microcefalia (p3), baixo peso, hipotonia axial e distonia de mãos. Associado à história clínica, achados de hiperuricemia, hiperuricosúria e nefrolitíase motivaram investigação para síndrome de Lesch-Nyhan (LNS). Em consulta posterior, referido achados adicionais de autoagressividade. Realizamos aconselhamento genético e solicitamos análise molecular do gene HPRT. Identificada deleção de todo gene em hemizigose em análise de variação do número de cópias, confirmada por MLPA, ratificando o diagnóstico. MLPA do HPRT na genitora não identificou a deleção, sugerindo que a mutação tenha ocorrido de novo. **DISCUSSÃO/CONCLUSÃO:** Mutações no gene HPRT, levam a atividade deficiente da enzima hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferase (HPRT) e são responsáveis por um espectro clínico, em que LNS é a forma mais grave. Deleções no gene HPRT são o segundo tipo mais comum de mutações associadas à LNS (30), contudo apenas seis casos foram relatados anteriormente com a deleção completa do gene. LNS é uma doença ligada ao X caracterizada por distúrbios do movimento, principalmente distonia, autoagressividade e elevação de ácido úrico. Avanços no tratamento dos sintomas renais e dos distúrbios de movimento têm ocorrido, embora pouco se progrediu no auxílio aos sintomas neurocomportamentais. Por se tratar de uma forma rara de EIM, acreditamos ter sido uma oportunidade de ampliar o conhecimento dos geneticistas.



## Apresentados no XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MÉDICA

### **P-154 - AVALIAÇÃO DO PAPEL DAS ISOFORMAS SOLÚVEIS DO RECEPTOR DC-SIGN (DENDRITIC CELL-SPECIFIC ICAM-3 GRABBING NON-INTEGRIN) NO PROCESSO DE INTERNALIZAÇÃO DO VÍRUS DA DENGUE**

LUCIANA SANTOS; AMANDA ALVES; LAILAH SALES; DEBORA LOPES; JAQUELINE SIQUEIRA / UFSJ

O objetivo deste trabalho é avaliar o papel das isoformas solúveis do receptor DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific ICAM-3 Grabbing Non-integrin) no processo de internalização do vírus da dengue. A sequência de nucleotídeos das isoformas sDC-SIGN1A tipo III (iso8), sDC-SIGN1B tipo I (iso10) e sDC-SIGN1B tipo III (iso12) foi obtida do GenBank, sintetizada e clonada nos vetores de expressão pJ414-SR, pD454 e pET28a, respectivamente. A expressão heteróloga das isoformas foi realizada a 37°C durante 4 ou 18 horas após indução com IPTG 0,5 mM. Escherichia coli BL21 DE3 Rosetta foi utilizada para expressão heteróloga e os resultados analisados por SDS-PAGE e Western blot. As três proteínas foram purificadas por cromatografia de afinidade numa coluna de cobalto e analisadas por SDS-PAGE. As isoformas foram produzidas e o rendimento foi de 1,09 mg (iso8), 0,81 mg (iso10) e 0,56 mg (iso12). DENV-2 foi cultivado na linhagem celular de Aedes albopictus C6/36 e quantificado pelo ensaio TCID50 em células BHK-21. Células THP-1 foram estimuladas por Myristoyl Acetate (PMA) a 100 ng/mL durante 48 horas para a produção de Mac. Para proceder a diferenciação de células THP-1 em iDC, elas foram estimuladas com IL-4 / GM-CSF (50 ng/mL) por 120 horas. A diferenciação foi analisada por citometria de fluxo através dos respectivos anticorpos nos títulos: CD11c - 1:75; CD80 = 1:75; CD86 = 1:25; CD14 - 1:75 e CD209 - 1:50. Ensaios funcionais in vitro estão sendo realizados na presença e na ausência das proteínas iso8, iso10 e iso12 recombinantes em diferentes concentrações para avaliar a influência das isoformas solúveis no processo de infecção por DENV2.

### **P-155 - QUATROS NOVOS CASOS DE SÍNDROME DA OBSTRUÇÃO CONGÊNITA DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES (CHAOS) E REVISÃO FENOTÍPICA**

LETÍCIA ANTUNES MUNIZ FERREIRA; LEANDRO PEDRO GOLONI BERTOLLO; GLAUCIA MARIA MENDONÇA FERNANDES; ANA LÍVIA GALBIATTI-DIAS; MARCIA MARIA URBAIN CASTANHOLE-NUNES; ÉRIKA CRISTINA PAVARINO; DENISE CRISTINA MÓS VAZ OLIANI; ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO / FAMERP - FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO; FMUSP - FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO PAULO

Objetivo: Apresentar quatro novos casos de CHAOS (Congenital High Airway Obstruction Syndrome – Síndrome de Obstrução Congênita das Vias Aéreas Superiores), enfatizando a evolução, quadro clínico e revisão da literatura. Métodos: Os pacientes foram avaliados em serviço de referência de Genética Clínica em hospital de ensino/terciário do noroeste do Estado de São Paulo e por outras especialidades: Ginecologia e Obstetrícia, Otorrinolaringologia e Radiologia. Realizou-se anamnese, exame físico e exames complementares: Ressonância Magnética Fetal, Ultrassom Obstétrico (US) e cariótipo. O diagnóstico de quatro pacientes foi realizado por equipe multiprofissional, denominados casos I, II, III e IV. Resultados: Todos os pacientes foram diagnosticados entre o segundo e terceiro trimestres gestacionais. Os fetos, três do sexo masculino e um feminino, apresentaram em comum ascite, pulmões distendidos e ecogênicos, alteração de diafragma, traqueia/laringe e brônquios alterados. Os casos I, II e III apresentaram parto prematuro, por cesárea, devido à amniorrexe (aproximadamente 30,7 semanas), distensão líquida da traqueia intratorácica e dos segmentos proximais dos brônquios fontes e hidropsia fetal. Os casos I e II nasceram sem sinais de vitalidade e o cariótipo de um deles foi normal (46, XY). O caso III sobreviveu por 17 dias, cariótipo normal (46, XY), com bradicardia fetal, defeito do septo atrioventricular esquerdo, rins com dimensões reduzidas bilateralmente e ecogenicidade aumentada,



atresia faríngea, necessitando de traqueostomia, microcefalia, micropenis. O caso IV, com 23 semanas de gestação, revelou sinais típicos de CHAOS. O estudo da genealogia não revelou casos semelhantes, pais não consanguíneos e três casos foram primeira gestação. Conclusão: A etiologia e os riscos de recorrência de CHAOS são desconhecidos, é extremamente rara, incompatível com a vida e com poucos casos de sobrevivência curta. O diagnóstico precoce gestacional é relevante para diferenciar de outras condições tratáveis, melhoria na condução dos casos, explorar opções terapêuticas e para o aconselhamento genético dos pais.

## **P-156 - PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE PCR EM TEMPO REAL COM EVA GREEN PARA QUANTIFICAÇÃO DE DENV2 EM CÉLULAS DENDRÍTICAS IMATURAS HUMANAS**

*AMANDA DO CARMO ALVES; LAILAH HORÁCIO SALES PEREIRA; JAQUELINE MARIA SIQUEIRA FERREIRA; LUCIANA LARA DOS SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI*

**OBJETIVO:** Padronizar a reação de PCR quantitativa em tempo real (qPCR) utilizando Sistema EvaGreen, para quantificação de carga viral de células dendríticas (iDCs) infectadas com dengue vírus (DENV) na presença e ausência de isoformas solúveis do receptor DC-SIGN. **METODOLOGIA:** Três isoformas solúveis do receptor DC-SIGN com e sem alterações nos domínios de interação com o DENV foram produzidas em trabalhos anteriores por expressão heteróloga. A taxa de infecção pelo DENV2 nas iDCs diferenciadas a partir de THP, será avaliada por PCR em tempo real após a incubação com as isoformas solúveis produzidas. Para padronização da curva padrão foi estabelecido a concentração de primers mínima na qual seja possível ocorrer à amplificação do fragmento. Foi utilizado um par de iniciadores específicos para DENV2. A extração do RNA viral e a síntese do cDNA foram realizadas por kits comerciais em amostras de soro de pacientes infectados por DENV2. Foi realizada uma PCR seguida de eletroforese em gel de poliacrilamida 8 para confirmação da amplificação do produto de 97pb de DENV2. Esse produto foi diluído em 10 pontos seriados para construção de uma curva padrão para posterior quantificação absoluta das amostras oriundas das iDCs infectadas. A qPCR para padronização da curva foi realizada em duplicata utilizando-se o kit HOT FIREPol EvaGreen qPCR Supermix (Solis Biodyne). **RESULTADOS:** Foi obtido um gráfico de amplificação (8710;Rn x Ct) com valores de Cts (Cycle thresholds) dentro do esperado conforme as concentrações das diluições seriadas. Na curva Melting foi observado um único pico demonstrando inexistência de amplificações inespecíficas e a curva padrão mostrou um R<sup>2</sup> de 0,948 com eficiência de 182. **CONCLUSÕES:** Modificações serão realizadas a fim de melhorar alguns aspectos na padronização da qPCR, como o R<sup>2</sup> e a eficiência.

## **P-157 - REDE BRASILEIRA DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: CRIAÇÃO DE UMA BASE TÉCNICO-CIENTÍFICA**

*BRUNA DE SOUZA PINHEIRO; MARINA BAUER ZAMBRANO; EVELISE BRIZOLA; LILIANE TODESCHINI DE SOUZA; JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR; RENATA LAGO; ERLANE MARQUES RIBEIRO; TÊMIS FÉLIX / HCPA; FIOCRUZ; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS; HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN*

**Objetivos:** Este projeto visa: 1) estruturar uma rede nacional organizada de referência e contra referência para investigação, diagnóstico e tratamento da Osteogênese Imperfeita (OI) no Brasil; 2) estabelecer um Registro Brasileiro de OI, a fim de subsidiar políticas públicas para diagnóstico e acompanhamento dos casos de OI; 3) criar um centro de referência para análise molecular. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, todos os Centros de Referência em Osteogênese Imperfeita (CROIs) foram convidados a participar e indivíduos de qualquer idade e sexo com diagnóstico clínico de OI foram incluídos. Os critérios de exclusão são o diagnóstico clínico não confirmado de OI, outras doenças ósseas e casos de abuso físico infantil. A rede contempla informações demográficas, história natural e progressão da doença avaliados através consultas periódicas onde são coletados dados de exames físicos, densidade óssea e radiografias dos pacientes. Este projeto multicêntrico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Coordenação (Hospital de Clínicas de Porto Alegre / CAAE 47277215.8.1001.5327), e todos os pacientes ou responsáveis assinaram um termo de consentimento informado. **Resultados:** Até o momento, 7 CROIs, de 7 estados diferentes participam do estudo. Cada CROI tem sua própria equipe de trabalho multidisciplinar. Quatro destes CROIs prestam atendimento a crianças e adultos, sendo 2 CROIs atendimento somente pediátrico e 1 para atendimento de adultos. O número de



casos de OI registrados em cada um dos CROIs varia entre 45 e 208, totalizando mais de 700 pacientes com OI. O tempo de atividade desses centros varia entre 8 e 15 anos. Conclusão: Portanto, o desenvolvimento de um registro nacional levará à criação de bases técnico-científicas para políticas de saúde pública e, no futuro, permitirá uma análise internacional conjunta das semelhanças e diferenças entre as populações.

## **P-158 - ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS RS1800497, RS1799732 E RS6280 COM A ESQUIZOFRENIA REFRACTÁRIA**

*LEILIANE RODRIGUES MAGALHÃES; LUCIANA LARA DOS SANTOS; FERNANDA DANIELA DORNELAS NUNES; RICHARDSON MIRANDA MACHADO / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI*

Objetivos: Investigar a frequência dos polimorfismos rs1800497 (TaqIA), rs1799732 (-141 C Ins/Del) e rs6280 nos genes ANKK1, DRD2 e DRD3 respectivamente, em amostras de pacientes com esquizofrenia de Minas Gerais e avaliar a associação dos mesmos com a doença. Metodologia: Trata-se de um estudo genético-molecular do tipo caso-controle. Os participantes da pesquisa (216) foram divididos em três grupos respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa, casos I (72 pacientes com esquizofrenia refratária), casos II (72 pacientes com outros tipos de esquizofrenia) e controles (72 pessoas que não possuíam nenhum tipo de transtorno mental). Foram coletados dados sociodemográficos dos pacientes e aplicado um questionário estruturado. A tipagem dos polimorfismos foi realizada pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase seguida por digestão com enzima de restrição. As frequências alélicas e genotípicas em cada grupo foram estimadas e foi realizado teste de associação por meio do qui-quadrado de Pearson. Em seguida, calculou-se a Odds Ratio comparando cada grupo com os controles. Para todas as análises foi considerado um nível de significância de 5. Resultados: Não foi encontrada nenhuma associação entre os alelos ou genótipos investigados e a esquizofrenia refratária, mas foi verificada associação do alelo -141 Del C no gene DRD2 e a esquizofrenia ( $p=0,03$ ). Modelos genotípicos de dominância e recessividade foram criados, mas nenhuma associação significativa foi encontrada. Realizou-se também uma análise para comparar entre os três grupos aqueles indivíduos que apresentaram mais de um polimorfismo e foi observada uma associação da presença conjunta dos polimorfismos rs1799732 e rs6280 com o grupo caso ( $p$ -valor = 0,049). Conclusão: Foi encontrada associação do polimorfismo rs1799732 e a esquizofrenia e os resultados reafirmam o componente multifatorial da doença e a presença dos alelos de predisposição.

## **P-159 - COMPARAÇÃO DA ANÁLISE DO GENE DMD PELAS TÉCNICAS MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION (MLPA) E SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO (NGS)**

*MARA DELL OSPEDALE RIBEIRO; LUIZA LORENA PIRES RAMOS; ERIKA LOPES FREITAS; GESIELE ALMEIDA BARROS DE CARVALHO; LUCAS MITSUO TANIGUTI; LARISSA ATHAYDE COSTA; JOÃO PAULO KITAJIMA; FERNANDO KOK / MENDELICIS ANÁLISE GENÔMICA*

Objetivo: Comparar a análise molecular da região codificante do gene DMD por MLPA e NGS. Método: Análise de DMD em 682 indivíduos (630 M, 92,4) por MLPA e NGS (incluindo análise de CNV por exon depth). Resultados: Foram identificadas variantes patogênicas em 474 (70,1) e VUS em 10 indivíduos (1,5). Mutações de ponto patogênicas estavam presentes em 172 indivíduos (36,2), CNVs em 301 (63,5) e mutação de ponto e CNV em 1 paciente (0,2). Dentre as CNV, 284 (94,3) tinham extensão idêntica por ambas as técnicas, 8 (2,7) mostravam extensões diferentes, e 9 (3) foram observadas apenas por MLPA (3 envolviam 2 éxons, 5 um éxon e em 1 o NGS não reconheceu uma deleção completa de DMD). Em 6 casos (3,5) em que foram identificadas mutações de ponto, o MLPA apontou uma falsa deleção, provavelmente por pareamento inadequado da sonda na região da variante. Em um indivíduo assintomático em que havia uma deleção conhecida na família, o MLPA apontou uma duplicação com parâmetros limítrofes, enquanto o NGS foi normal. Entre as 474 mutações patogênicas, 79 (16,7) eram do tipo nonsense. Em cerca de 30 desta amostra, não foram identificadas variantes patogênicas. Não foi possível determinar quantos destes pacientes sem mutação identificada tinham distrofinopatia. Embora o número de mulheres analisadas nesta amostra seja reduzido, o desempenho do MLPA e NGS mostrou-se similar ao dos homens. Conclusão: Em casos que o MLPA aponte deleção de um único éxon, deve-se





confirmar o diagnóstico por NGS, pela possibilidade de falso positivo por não pareamento da sonda. O NGS pode não identificar CNVs envolvendo apenas 1 ou 2 éxons. A combinação de MLPA com NGS com análise de CNVs para a investigação de DMD aumenta a precisão diagnóstica, o que é importante em um cenário de novas terapêuticas mutação-específica.

## **P-160 - DETECÇÃO DE CNVS POR NGS: VALIDAÇÃO DE PIPELINE DE BIOINFORMÁTICA PARA PAINÉIS GENÉTICOS**

*GEORGE CARVALHO; WILDER BARBOSA GALVÃO; MARCEL PINHEIRO CARACIOLO; RODRIGO BERTOLLO DE ALEXANDRE; NARA DINIZ SOARES PESSOA; RENATA MOLDENHAUER; JOÃO BOSCO OLIVEIRA / GENOMIKA*

O diagnóstico molecular de doenças genéticas é, atualmente, ferramenta indispensável para o seguimento clínico adequado dos pacientes e para o aconselhamento genético familiar. CNVs (variações em número de cópia) são segmentos do DNA que foram deletados ou duplicados em tamanho maior que 50 pares de bases, que podem representar até 10 dos casos de câncer hereditário e 20 dos casos de doenças genéticas pediátricas. Após validação do pipeline de bioinformática que detecta Variantes de Nucleotídeo Único (SNVs), assim como pequenas Inserções e Deleções (INDELS), nós desenvolvemos um pipeline para detecção de CNVs em painéis multiplex de genes sequenciados por NGS, visando a ampliação da possibilidade de conclusão diagnóstica de testes genéticos. Para a detecção das CNVs, foi utilizado um algoritmo baseado na leitura das coberturas das amostras sequenciadas, em que o modelo estatístico compara o número de sequências mapeadas em determinada região do genoma com a quantidade de sequências esperada pelo modelo. O desvio no padrão esperado é indicativo de uma CNV. Foram analisadas pelo algoritmo 27 amostras com resultados prévios obtidos pela técnica de MLPA. Dessas, 11 (40,7) apresentaram variantes previamente confirmadas nos genes BRCA1, DMD, NF1 e CHECK2; 15 (55,5) foram negativas conforme resultado prévio. Apenas uma amostra com a deleção de exon único em BRCA2 foi identificada como falso-positiva por esta análise. Dentre as variantes confirmadas, foram encontradas deleções pequenas de exon único em BRCA1 até a deleção completa do gene NF1. Assim, obtivemos uma taxa de acerto de 96,3. O estudo está em andamento, necessitando aumentar o número amostral. Apesar disso, nossos achados suportam que a integração de ferramentas para detecção de CNVs na rotina de bioinformática para painéis de genes deve ser adotada pelos laboratórios que realizam NGS, ampliando assim a possibilidade diagnóstica.

## **P-161 - REGULAÇÃO DO GENE VEGFA POR MEIO DO HSA-MIR-637 EM CÉLULAS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR**

*MÁRCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES; NATHALIA MARTINES TUNISSIOLLI; PATRÍCIA MATOS BISELLI-CHICOTE; ROSA SAYOKO KAWASAKI-OYAMA; ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS; GLAUCIA MARIA DE MENDONÇA FERNANDES; ÉRIKA CRISTINA PAVARINO; ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO / FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP*

**OBJETIVOS:** Avaliar e quantificar a expressão do gene VEGFA em relação ao tratamento com miRNA hsa-miR-637 em duas linhagens de carcinoma hepatocelular. **MATERIAIS E MÉTODOS:** As linhagens celulares HuH-7 e HepG2 foram cultivadas com meio DMEM, 10 Soro fetal bovino e 1 antibiótico. A confluência para a realização dos testes foi de 80. Para os testes de transfecção foi utilizado a Lipofectamina RNAiMax, o mirVana™ miRNA Mimic miR-637, e mirVana™ miRNA Mimic miR-1 (controle positivo), mirVana™ miRNA Mimic Negative Control 1 (controle negativo), por 48 horas, em placas de 24 poços. Até o momento foram realizados dois testes independentes. A análise da expressão gênica do gene VEGFA e do miRNA hsa-miR-637 foi realizada por RT-PCR, com os genes de referência GAPDH e RPLPO (gene VEGFA), U6 e RNU48 (miR-637), por meio do método de quantificação relativa ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ). **RESULTADOS:** Utilizando-se as células tratadas com mirVana™ miRNA Mimic Negative Control 1 como calibrador, foi realizado o cálculo da quantificação relativa do gene VEGFA nas células tratadas com o mirVana™ miRNA Mimic miR-637, observou-se uma redução de 72 da expressão do gene VEGFA em células de HepG2. Para a linhagem Huh-7, a redução foi semelhante em 70. Além da expressão do gene VEGFA, verificou-se também a expressão do miR-637 nas duas linhagens, que mostrou uma expressão elevada do miRNA em relação ao controle negativo, sendo 249 vezes maior na HepG2 e 82 vezes maior na linhagem Huh-7. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que, possivelmente, o miRNA miR-637 regula o gene VEGFA nas linhagens de carcinoma hepatocelular.



## **P-162 - DISCORDANT TWINS SHED LIGHT ON THE GENOMICS OF CONGENITAL ZIKA SYNDROME SUSCEPTIBILITY**

*LUIZ CARLOS CAIRES-JÚNIOR; ERNESTO GOULART; UIRÁ SOUTO MELO; LUCAS ALVIZI; GUILHERME LOPES YAMAMOTO; MICHEL SATYA NASLAVSKY; MARIA RITA PASSOS-BUENO; MAYANA ZATZ / HUMAN GENOME AND STEM CELL RESEARCH CENTER, BIOSCIENCES INSTITUTE, UNIVERSITY OF SÃO PAULO*

Congenital Zika syndrome (CZS) causes early brain development impairment by affecting neural progenitor cells (NPCs). Here, we analyze NPCs from three pairs of dizygotic twins discordant for CZS. We compare by RNA-Seq the NPCs derived from CZS-affected and CZS-unaffected twins. Prior to Zika virus (ZIKV) infection the NPCs from CZS babies show a significantly different gene expression signature of mTOR and Wnt pathway regulators, key to a neurodevelopmental program. Following ZIKV in vitro infection, cells from affected individuals have significantly higher ZIKV replication and reduced cell growth. Whole-exome analysis in 18 affected CZS babies as compared to 5 unaffected twins and 609 controls excludes a monogenic model to explain resistance or increased susceptibility to CZS development. Overall, our results indicate that CZS is not a stochastic event and depends on NPC intrinsic susceptibility, possibly related to oligogenic and/or epigenetic mechanisms.

## **P-163 - OSTEOPATIA ESTRIATA COM ESCLEROSE CRANIANA NO SEXO MASCULINO: DESCRIÇÃO DO 14º CASO DA LITERATURA MÉDICA**

*MANUELLA GALVÃO DE OLIVEIRA; RODRIGO ABRÓSIO FOCK; THIAGO CAVOLE; MARIA DE FÁTIMA DE FARIA SOARES; ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ / UNIFESP*

Introdução: Osteopatia estriata com esclerose craniana (OEEC) é uma síndrome ligada ao X (OMIM: 300373) causada por mutação no gene WTX. O fenótipo consiste em estrias escleróticas em ossos longos, esclerose craniana e distúrbios craniofaciais. Homens afetados apresentam esclerose óssea grave, geralmente sem estrias ósseas, mas com um fenótipo mais grave comumente associado a malformações estruturais e alta letalidade perinatal. Descrevemos um paciente com mutação frameshift no gene WTX, nunca antes relatada na literatura que apresenta fenótipo compatível com a OEEC. Descrição do caso: Paciente masculino, de 2 anos, filho de casal não consanguíneo, que no momento da avaliação, apresentava macrocrania, baixa estatura, hipertelorismo ocular, fenda palatina, ânus imperfurado e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Família com história de aborto anterior de feto masculino que apresentava malformação de Dandy-Walker e cardiopatia. Foi identificada, em hemizigose, a mutação c.1384delG no gene WTX, promovendo substituição do aminoácido glutamato na posição 462 por arginina e mudança de matriz de leitura a partir deste ponto com criação de códon de parada prematura (p.Glu462Asn fs\*49). A interrupção precoce da tradução proteica, é um dos mecanismos característico da OEEC. Discussão e Conclusão: Em levantamento bibliográfico em bases de dados de revistas indexadas, identificamos 87 casos de OEEC. Entre os pacientes descritos observamos a descrição de macrocefalia, fenda palatina e malformações gastrointestinais. Os achados radiológicos típicos não estão presentes em todos os casos. Em mulheres, o curso da síndrome costuma ser benigno, mas podem apresentar surdez, deficiência intelectual. O fenótipo hemizigoto masculino, é mais grave o que inclui, adicionalmente às distúrbios encontradas nas mulheres, defeitos cardíacos, gastrointestinais e geniturinários. A mutação encontrada no paciente, em conjunto com o fenótipo, nos permite concluir o diagnóstico. Observamos ainda que a ausência da alteração óssea característica, em especial nessa faixa etária, não afasta o diagnóstico de OEEC.

## **P-164 - DELEÇÃO 2Q36.1Q36.3 E SIMULTÂNEA MICRODUPLICAÇÃO 17Q21.31: UM RELATO DE CASO**

*THÁRSIS GABRYEL GOMES; LUCILENE ARILO RIBEIRO-BICUDO; DEISE HELENA DE SOUZA; DANILO MORETTI-FERREIRA / UNESP – BOTUCATU; UFG - GOIÂNIA*



Deleções na região cromossômica 2q36.1q36 são raras, havendo poucos casos descritos na literatura científica. Entre os casos descritos, destacam-se as seguintes características clínicas relacionadas à alteração: dismorfismos faciais, deficiência intelectual, hipertelorismo, telecanto, fâcies arredondadas, alterações craniofaciais, mal oclusão dentária, entre outros. Já a microduplicação em 17q21.3, também um evento raro com poucos casos descritos, possui características fenotípicas associadas a deficiência intelectual, alterações comportamentais (agressividade, pouca interação social, etc) e dismorfismos craniofaciais. No presente trabalho, descrevemos um indivíduo do sexo feminino que apresentou as seguintes características clínicas: fâcies assimétricas e arredondadas, depressão leve no seio frontal, sobrancelhas esparsas, hipertelorismo, telecanto, nariz em sela, ponte nasal baixa, micrognatismo, retrognatismo, palato alto com linha média profunda, mal oclusão dentária, comunicação interventricular, dedos longos e finos e pectus excavatum. A análise citogenética foi realizada por bandamento GTG na resolução de 550 bandas. Para análise citogenômica, utilizou-se a plataforma OGT Cytosure 8 x 60K Microarray (Oxford, England). Todos os resultados foram analisados utilizando DGV (Database of Genomic Variants), DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources) e UCSC Genome Browser. O resultado do cariótipo foi 46, XX. A análise por array-CGH revelou uma deleção de 7 Mb (arr[hg19] 2q36.1q36.3 (222696924 - 229694835)x1), envolvendo 79 genes. Além disso, evidenciou uma duplicação de 131,25 Kb (arr[hg19] 17q21.31 (44170774 - 44302019) x3), contendo 3 genes. O fenótipo do probando vai de encontro aos casos de deleção em 2q36.1 descritos na literatura, além de envolver 3 genes haploinsuficientes: PAX3, CUL3 e COL4A3. Já a duplicação em 17q21.3, apesar de envolver o gene KANSL1, não parece estar relacionada ao fenótipo observado. Desta forma, é possível sugerir que as anomalias apresentadas pelo presente caso, aliadas às descrições e casos da literatura, tiveram como causalidade a deleção em 2q36.1q36.3.

## **P-165 - SCREENING DE MUTAÇÕES NO GENE DMD EM PACIENTES COM SUSPEITA DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE DA REGIÃO SUL DE MATO GROSSO: UM RELATO DE CASO.**

*CLAUDINÉIA DE ARAÚJO; THIAGO LARA DA ROCHA; LORRAINE PIRES LONDE; VANESSA KELLY RODRIGUES COSTA; LETÍCIA SILVEIRA GOULART; WÂNIA REZENDE LIMA; VANESSA SIANO DA SILVA / UFMT - CUR; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE RONDONÓPOLIS*

Introdução: As distrofias musculares são um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos, bioquímicos e clínicos que compartilham características dependentes de uma avaliação multidisciplinar. Estudos moleculares permitem identificar mutações no gene Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), que codifica a proteína distrofina, como causa destes fenótipos variantes em que se verificam diferentes graus de desenvolvimento dos músculos cardíaco e esquelético. Descrição do caso: Paciente do sexo masculino, 27 anos, procura atendimento médico especializado na cidade de Rondonópolis, Mato Grosso, acompanhado pela mãe, que relata que este apresentou atraso nos marcos do desenvolvimento, evoluiu com perda gradual das aquisições motoras e embora atualmente mantenha funções respiratórias e digestivas preservadas, o paciente se encontra dependente de cadeira de rodas e de cuidador para realização das atividades cotidianas. Ao exame físico observa-se alterações importantes nos sistemas musculoesquelético e neurológico e após a avaliação clínica, foi realizado teste genético, devido a suspeita de distrofinopatia. O resultado do sequenciamento revelou uma deleção dos éxons 45 a 52 do gene DMD, localizado na região Xp21.2. Discussão: A DMD é uma doença multissistêmica e, portanto a realização de testes para detectar mutações no gene DMD torna-se cada dia mais essencial, mesmo que o diagnóstico já tenha sido confirmado pela ausência de expressão da proteína distrofina em uma biópsia muscular, de acordo com relatos na literatura. Conclusões: A análise genômica de biologia molecular indica que o paciente em questão apresenta deleções que resultam na mudança da matriz de leitura (out-of-frame), confirmando o diagnóstico clínico para a DMD e recomenda-se o, aconselhamento genético e acompanhamento específico, na tentativa de auxiliar o paciente e a família quanto à progressão da doença, e questões de hereditariedade relacionadas a esta. Esta é uma investigação inédita na região sul de Mato Grosso o que será estendido à outras famílias com prognóstico semelhante ao apresentado neste relato.



## **P-166 - NOVAS VARIANTES DE NÚMERO DE CÓPIAS (CNVs) NA INFERTILIDADE MASCULINA IDIOPÁTICA POR AZOOSPERMIA NÃO OBSTRUTIVA**

*CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO; JULIANA DOURADO GRZESIUK; TATIANA MOZER JOAQUIM; FLÁVIA GAONA DE OLIVEIRA-GENNARO; JAIR HUBER; JEREMY ANDREWS SQUIRE; LUCIA MARTELLI / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO HC/FMRP; DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (FMRP/USP); DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO*

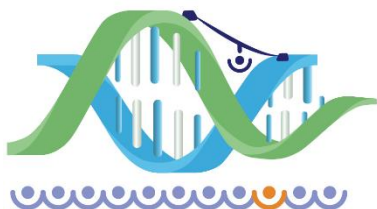
Infertilidade conjugal é uma doença do sistema reprodutivo que acomete cerca de 20 dos casais e na qual o fator masculino responde por metade desses casos. A infertilidade masculina é um fenótipo complexo que abrange fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Os fatores genéticos envolvidos variam desde mutações pontuais, microdeleções no cromossomo Y, até alterações cromossômicas, como na Síndrome de Klinefelter. Mesmo após avaliação clínico-laboratorial detalhada, metade dos pacientes permanece sem a identificação de um fator causal, caracterizando a infertilidade idiopática. Nesse grupo, observamos com maior frequência, os pacientes com falha espermatogênica primária, que clinicamente apresentam oligozoospermia grave ou azoospermia não obstrutiva (ANO) e, no qual, preponderam fatores genéticos ainda desconhecidos. Para auxiliar na compreensão de possíveis alterações genômicas envolvidas com infertilidade masculina idiopática, 16 pacientes com ANO e 6 controles, com fertilidade clínica e laboratorial, foram investigados pela técnica de hibridação genômica comparativa (aCGH) utilizando a plataforma 4x180 CGH+SNP Agilent® com análise dos dados pelo software Nexus 8.0. Não foram observadas diferenças significativas tanto no número como no tamanho das variants de número de cópias (CNVs) em ambos os grupos. Foram descritas 7 novas alterações genômicas raras com efeito sobre a produção espermática, distribuídas na forma de 4 ganhos e 3 perdas. Os ganhos mais significativos para o fenótipo azoospermia não obstrutiva foram descritos em 7q36.3, 17q21.33, Xq21.1 e Yp11.2. Nessas regiões, os genes com maior impacto sobre o fenótipo foram, respectivamente, SHH, COL1A1, COX7B e LINC00279. As perdas em 2q31.1, 3p21.1-21.31 e 15q11.2 foram compartilhadas por indivíduos inférteis e não foram detectadas no grupo controle. Essas regiões continham, respectivamente, os genes DLX1, CACNA2D2 e representantes da família de receptores olfatórios (OR). A descrição dessas alterações genômicas contribui para a compreensão de mecanismos complexos e ainda pouco estudados, que resultam em azoospermia não obstrutiva decorrente da falha espermatogênica primária.

## **P-167 - UM RETRATO BRASILEIRO DO SEQUENCIAMENTO DO EXOMA: 315 CASOS E SEUS DETALHES**

*RENATA MOLDENHAUER MINILLO; PRISCILA DE MEIRA OLIVEIRA; MURILO CASTRO CERVATO; GEORGE CARVALHO; MARCEL CARACIOLO; ROBERTA SITNIK; CRISTÓVÃO LUIS PITANGUEIRA MANGUEIRA; JOÃO BOSCO OLIVEIRA FILHO / HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN; GENOMIKA DIAGNÓSTICOS*

Objetivo: O sequenciamento do exoma é atualmente uma das ferramentas diagnósticas mais eficazes na investigação molecular de doenças genéticas e sua análise é totalmente dependente das informações clínicas fornecidas pelo médico solicitante. Traçamos perfil amostral representativo dos casos de sequenciamento completo do exoma analisados pelo nosso laboratório no decorrer de 37 meses. Método: Análise retrospectiva de 315 casos analisados de janeiro de 2015 a fevereiro de 2018. Resultados: Dos 315 casos analisados, a taxa de positividade foi de 30,15, a taxa de negatividade foi de 30,48 (sendo 19,4 dos casos com nenhuma variante relatada e 11,4 dos casos com uma variante patogênica em heterozigose em gene recessivo) e 39,36 dos casos com resultado inconclusivo (somente com variantes de significado incerto, sendo a média de variantes relatadas por caso 1,08 – variando de 1 a 7). A média da idade dos pacientes foi 5,1 anos (variando de menor de 1 ano a 73 anos). Considerando as indicações clínicas, a mais frequente foi atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (19,04, com a associação mais frequente de distúrbios e malformações (58 dos casos, sendo 5,7 deles positivos), seguido por convulsões (12, com 22,5 de positividade), imunodeficiência (10, com 37,5 de casos positivos), autismo (8,5, com 29,6 de casos positivos) e suspeita de síndrome específica com heterogeneidade genética (5,07 dos casos, com positividade de 38,5). Fenótipo complexo compôs 6,3 dos casos (taxa de positividade de 40, sendo 30 explicando parcialmente o fenótipo). Achados incidentais representaram 0,95 dos casos. Conclusão:





Nossos resultados estão concordantes com a literatura, com exceção da taxa de positividade de fenótipos complexos, e acreditamos que um dos motivos que possa contribuir para esse achado é que 25 desses casos foram solicitados por médicos geneticistas, que tendem a compor as partes constitutivas do fenótipo do paciente de forma mais definida.

## **P-168 - ALTOS NÍVEIS DE MIR-21 E MIR-107 ESTÃO ASSOCIADOS COM AUSÊNCIA DE EXPRESSÃO DE PTEN EM PACIENTES COM CÂNCER DE PÊNIS**

*VANESSA MARINHO DE PAULA; JAQUELINE DINIZ PINHO; FABIANO GOMES DE OLIVEIRA; AMANDA MARQUES DE SOUSA; MARCELLI GEISSE SOUSA DE OLIVEIRA; MARTA REGINA DE CASTRO BELFORT; JULIANA DE MELO MACEDO MENDES; ANDRÉ SALIM KHAYAT / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ; UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO*

Objetivo: Este trabalho objetivou analisar os níveis de expressão de miR-107 e miR-21 e correlacioná-los com a expressão proteica de PTEN. Metodologia: Nesta pesquisa participaram 50 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma espinocelular de pênis, atendidos em hospitais de referência localizados na cidade de São Luis-MA, nos períodos de janeiro de 2013 a janeiro de 2017. A expressão dos microRNAs foi obtida pelo método de qRT-PCR, e a expressão proteica de PTEN com a técnica de imunohistoquímica. Resultados: Os pacientes desta casuística apresentavam uma idade média de 62.3 anos, com lesão localizada na glândula em 92 dos casos, grau histológico II e III (88.4) e tumor primário pT2 e pT3 (80.0). Observou-se que a alta expressão miR-107 e miR-21 foram significativamente maiores do que no tecido adjacente ao tumor, e a ausência de expressão proteica de PTEN foi associada com a expressão elevada destes dois microRNAs. Conclusão: A ausência de expressão proteica de PTEN ser significativamente maior que a expressão dos microRNAs miR-107 e miR-21, revela que estes dois microRNAs podem estar atuando para a baixa expressão deste gene. Além disso, demonstra uma participação no processo de tumorigênese do câncer de pênis, possuindo assim um grande potencial como biomarcadores para o diagnóstico desta neoplasia maligna.

## **P-169 - TRISSOMIA 9 EM MOSAICO: RELATO DE CASO DE CRIANÇA 3 MESES E REVISÃO DA LITERATURA**

*SOFIA SUGAYAMA; ROSANA ALVES / ITACI-DEPTO PEDIATRIA-HCFMUSP; DEPTO NEUROLOGIA INFANTIL-HCFMUSP*

Objetivos: Relatar uma paciente do sexo feminino de 03 meses de idade com trissomia 9 em mosaico e revisão da literatura. Metodologia: Estudo descritivo tipo relato de caso. Resultados: A prole é a 1ª filha de casal (mãe: 35 anos; pai: 32 anos) sadio e não consanguíneo. Na USG (5º mês) foi visibilizado dilatação pielocalicial D; e no 7º mês foi detectado retardo de crescimento intra-uterino. A criança nasceu de parto cesáreo a termo devido apresentação pélvica; Apgar 7-8; PN= 2.700g; C=45,5 cm; PC=34,0 cm. Ao nascimento observou-se luxação do joelho D. Evoluiu com hipotonia, sucção débil sendo transferida para UTI neonatal, teve alta com 16 dias. EF (2m): baixa estatura, fendas palpebrais assimétricas, nariz bulboso, microrretrognatia, orelhas posteriorizadas, tórax estreito, sopro sistólico++/4, hiperextensibilidade articular, subluxação do polegar D, joelho D em extensão, hipotonia axial. Ecocardiograma: FOP; US crânio: cistos periventriculares bilaterais; US rins, v. urinárias: dilatação pielocalicial bilateral; US quadris: luxação quadril E. Cariótipo GTG (50 metáfases): 47, XX, +9 (29)/46, XX, (21). Trissomia mosaico (58). Conclusões: Há poucos relatos de pacientes com sobrevivência na trissomia 9 mosaico. Feingold e Atkins (1973) descreveram o 1º recém-nascido que sobreviveu 28 dias. No TRIS (Tricking Rare Incidence Syndromes) há descrições de 14 indivíduos. Campbell e Bruns (2015) descreveram mais 25 pacientes. Os achados principais são dismorfismos craniofaciais, atraso de DNPM, malformações de múltiplos órgãos, principalmente do SNC, sistema renal e esquelético como na presente paciente. A descrição de novos relatos contribui para delinear a variabilidade fenotípica conforme grau de mosaicismo da linhagem trissômica.



## **P-170 - EFEITOS GENOTÓXICOS DO ANTIVIRAL TENOFOVIR E SUAS PROVÁVEIS RELAÇÕES COM AS REAÇÕES ADVERSAS.**

*YASMIN PACHECO RIBEIRO; JENNYFER DE FÁTIMA ARYADNE SILVA; JONAS ALVES PAIVA; THAMIRES CARVALHO BRANDÃO; NELSON ANTONIO BAILÃO RIBEIRO / FACULDADE INTEGRADA BRASIL AMAZÔNIA; UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ*

Objetivos: Correlacionar as alterações cromossômicas e gênicas ocorridas em leucócitos humanos, provocadas pela ação, in vitro, do tenofovir disoproxil fumarato (TDF), com os efeitos adversos do medicamento, descritos na literatura científica. Metodologia: Foi coletado sangue periférico de vinte voluntários, dez do sexo feminino e dez do sexo masculino, de 18 a 30 anos. O sangue foi submetido a técnica de cultura de linfócitos, com exposição ao TDF, 1,25 mg/ 5 mL. As 330 metáfases G bandeadas foram analisadas para a identificação de alterações numéricas e estruturais. A correlação entre as alterações cromossômicas e os achados clínicos pelo uso do TDF foram feitas com o auxílio do Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. Resultados: Nas 330 metáfases analisadas, foram identificadas 555 alterações cromossômicas numéricas (ACNs) e 61 alterações cromossômicas estruturais (ACEs). As ACNs de maior frequência encontradas foram as monossomias dos cromossomos: 3 (12), 2 (10) e 1 (8); e trissomias dos cromossomos 10 (6), 12 (5), 9 e 11 (4,5 cada). As ACEs de maior representatividade foram as deleções parciais dos braços longos dos cromossomos 4 (3), 2, 3 e 5 (2 cada). Conclusão: Pacientes com hepatite B crônica tratados com TDF apresentaram, disfunção renal relacionada à taxa de filtração glomerular e fragilidade na estrutura óssea. Os genes SPARC, WNT1, LRP5 e CASR, presentes nos cromossomos 5, 12, 11 e 3, respectivamente, poderiam estar relacionados a alterações da estrutura óssea. Enquanto que os genes CD151 e RELB, presentes no cromossomo 11, podem apresentar relação com disfunções renais como nefropatia e glomerulonefrite. Portanto, concluímos que exista a possibilidade de associação entre as alterações cromossômicas encontradas e as manifestações clínicas adversas ao medicamento, descritas na literatura científica.

## **P-171 - SÍNDROME DE BAINBRIDGE-ROPER: RELATO DO PRIMEIRO CASO BRASILEIRO**

*JEVERTON SANTANA SANTOS; CIBELE MACEDO SANTOS; BRUNO LUIZ NASCIMENTO SOUZA; LILIAN ARAUJO MELO MENDES; SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE; EMERSON SANTANA SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO*

Introdução: Mutações no gene ASXL3 foram identificadas pela primeira vez em 2013 por Bainbridge et al. como causa de deficiência intelectual sindrômica em crianças com fenótipos similares usando sequenciamento completo do exoma. Cerca de 30 indivíduos com tais mutações foram publicados na literatura, sendo denominada Síndrome de Bainbridge-Ropers (SBR). Descrição do caso: Lactente, sexo masculino, 1 ano e 2 meses, primeiro filho de casal jovem, hígido e não consanguíneo. Gravidez e parto sem intercorrências. Exame de triagem neonatal evidenciou traço falciforme e hipotireoidismo congênito. Usa levotiroxina sódica 50mcg/dia. Triagem para EIM (cromatografia de aminoácidos), testes do olhinho e orelhinha normais. Evoluiu com ADNPM (sustentou o pescoço com 5 meses, ainda não senta sem apoio). Apresenta hipotonia e discretas dismorfias craniofaciais (face pouco infiltrada, sobrelhas arqueadas, ponte nasal baixa, narinas antevértidas, orelhas com baixa implantação e nistagmo). Apresentou refluxo gastroesofágico no primeiro ano de vida, fez uso de omeprazol com melhora clínica. Cariótipo com bandejamento G, US transfontanela e de quadril normais. Faz acompanhamento com neuropediatra, fisioterapia motora e fonoaudiologia, com boa resposta/evolução. Como genitores desejavam conhecer riscos reprodutivos futuros, foi solicitada análise de microarray cromossômico que mostrou uma deleção em heterozigose de 138.895kb no braço longo do cromossomo 18 (18q12.1), incluindo o gene ASXL3 (OMIM:615115). A deleção afeta os éxons 02-08 e foi confirmada por qPCR. Discussão: Variantes patogênicas em heterozigose na região acima citada têm sido descritas como causativas da SBR (OMIM:615485). Os casos já relatados na literatura também evoluíram com retardo psicomotor severo, problemas de alimentação, retardo de crescimento pós-natal severo, além das dismorfias vistas no paciente em questão como sobrelhas arqueadas, narinas antevértidas. Conclusão: Este caso reforça a importância de prosseguir na investigação etiológica de crianças com ADNPM e dismorfias. Não há registro na literatura médica de outro caso de SBR no Brasil.



## **P-172 - AUTOSOMAL RECESSIVE SPASTIC ATAXIA OF CHARLEVOIX-SAGUENAY (ARSACS): CLUES TO THE DIAGNOSIS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EARLY ONSET ATAXIAS**

*ANDRE MARCILIO RODRIGUES; GLICIANE PRISCILLA BECHELLI AFONSO; RAYANA ELIAS MAIA; THEREZA TAYLANNE SOUZA LOUREIRO; CHRISTIAN JOSEPH SOUZA CARVALHO; CHARLES MARQUES LOURENCO / UNIFENAS - UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO; VIVER CENTRO DE DESHOSPITALIZAÇÃO HUMANA; CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO*

Introduction: Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) was originally described among the inhabitants of the Charlevoix-Saguenay region of Quebec. Clinically, it is characterized by early-onset ataxia, spasticity, peripheral neuropathy, hypermyelination of the retinal nerve fibers. Objectives: To describe 3 Brazilian patients harboring mutations in Sacsin gene. Methods: Retrospective study and review of neuroimaging, neurophysiological, biochemical and molecular studies. Results: All three patients showed early onset cerebellar ataxia with progressive spastic paresis but no cognitive decline or intellectual disability. All patients showed abnormal Nerve Conduction Velocities with sensory-motor neuropathy. Brain MRI only showed progressive cerebellar atrophy (specially of upper cerebellar vermis). Extensive biochemical investigation and molecular studies for Friedreich Ataxia, SPG7, SPG11 and SPG15 genes turned out to be normal. Because of the combination of peripheral neuropathy and a spastic ataxia syndrome, patients were re-evaluated for ARSACS starting with specific eye evaluation. OCT (ocular coherence tomography) showed typical eye findings with the hypermyelinated fibers; brain MRI was reviewed, showing mild T2 linear hypointensities near the pyramidal tract in the pons on transversal slice. Sacsin mutations were identified in all 3 patients. Discussion: Cerebellar Ataxia in children is a diagnostic challenge, there are more than 50 inherited disorders related to ataxia. The broad clinical presentation of ARSACS could make this diagnosis harder to think. Combination of cerebellar ataxia with spastic syndrome and axonal/demyelinating neuropathy, with or without cognitive impairment, should trigger ARSACS evaluation, even with a "normal" eye exam. In this scenario, OCT can be helpful to identify the typical findings and careful brain MRI analysis, looking for pons hypointensities, are extremely helpful for the diagnosis. Conclusion: Despite being very frequent in Quebec, ARSACS may not be so rare in other countries as initially thought and should be investigated in patients with early cerebellar ataxia of early onset of unknown cause

## **P-173 - PRIMEIRA MUTAÇÃO DESCRITA DA SÍNDROME HERMANSKY-PUDLAK (HPS) É IDENTIFICADA EM FAMÍLIA DO CEARÁ, BRASIL**

*MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE; MARCELO ALCÂNTARA; KRISHNAMURTI DE MORAIS CARVALHO; ELLAINE DÓRIS FERNANDES CARVALHO / UFC; UECE; UNICHRISTUS*

A Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por albinismo e episódios hemorrágicos em graus variáveis devido alterações estruturais nas plaquetas. Alguns subtipos podem apresentar comprometimento pulmonar, intestinal e renal. Na literatura se tem reportado várias alterações genéticas relacionadas a esta síndrome rara que afeta 1 em 500 mil aproximadamente. No Ceará reportamos o primeiro caso de mutação da Síndrome mais especificamente o tipo HPS4 caracterizada por albinismo oculocutâneo em associação com hematomas fáceis ou tendência hemorrágica e ausência de corpos densos plaquetários com alguns pacientes afetados também por fibrose pulmonar e / ou colite granulomatosa. Realizamos a genealogia de uma família com 10 (dez) gestações de pais consanguíneos de uma cidade do interior do Ceará onde 4 (quatro) filhos se mostraram afetados com o fenótipo da doença. O nosso caso índice é uma mulher de 48 anos nascida com albinismo oculocutâneo, episódios frequentes de infecções e diarreia. Há um ano, ao apresentar episódios frequentes de dispnéia aos pequenos esforços foi encaminhada ao pneumologista que indicou transplante pulmonar devido quadro de fibrose. Realizou exame genético molecular que evidenciou variante homozigota no gene HPS4. A variante c.51TA p.(Tyr17\*) cria um códon de parada prematuro que está sendo estudada na literatura. Os irmãos apresentam um quadro mais leve do espectro da doença e estão sendo acompanhados, exceto um que faleceu de câncer renal. A probanda está em tratamento com o uso de corticoides apresentando melhora do quadro de dispneia e aguardando transplante.



## **P-174 - EPIDEMIOLOGY OF GASTROINTESTINAL DISEASES IN BRAZILIAN MENNONITE COMMUNITIES**

*LUANA CAROLINE OLIVEIRA; AMANDA COELHO DORNELLES; GABRIELA CANALLI KRETZSCHMAR; CAROLINE GRISBACH MEISSNER; MARIA LUIZA PETZL-ERLER; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*

**Objective:** The Mennonites are a Christian Anabaptist group of low German language, with a history of 20 generations of demographic isolation and at least three bottleneck events. In this work, we aimed to characterize familial aggregation and genetic predisposition for gastrointestinal diseases in the Brazilian Mennonite population, which arrived 1930 in South Brazil. **Methodology:** Using a modified version of the questionnaire of the National Health Plan of 2013, 112 Mennonites from Curitiba (CTB/PR), 142 from Colônia Witmarsum (CW/Palmeira-PR) and 253 from Colônia Nova (CN/Aceguá-RS) were interviewed from 10/2016 to 09/2017. Exomes of 144 CN Mennonites were sequenced to 30x coverage using CGI's combinatorial probe-anchor ligation. **Results:** Eleven individuals from CW and four from CTB had celiac disease (CD); four individuals from CN and CW, and seven from CTB had lactose intolerance; and four individuals from CTB, five from CW and six from CN had irritable bowel syndrome. At least 7 of the participants reported two typical gastrointestinal symptoms, and 13, 21 and 18 individuals from CN, CWI and CTB, respectively, belonging to different families, reported first- and second-degree relatives with CD, but never investigated it, themselves. Common polymorphisms known to be associated with CD, as rs10936599 (MYNN) and rs3748816 (MMEL1) were observed with frequencies similar to those reported in European populations. **Conclusion:** We found familial aggregation of gastrointestinal diseases and 3 CD prevalence (compared to maximal 1 worldwide) in South-Brazilian Mennonites. This is still an underestimation, since most of the participants did never investigate the disease, albeit having affected relatives. The results favor a founder effect in the Mennonite population, rather explained by increased frequency of rare mutations and HLA alleles, not identified in the present study. Identification of specific susceptibility alleles shall help to define the risk of this population, encouraging future strategies of Preventive Medicine.

## **P-175 - RETARDO MENTAL LIGADO AO X, TIPO 102: RELATO DE CASO**

*LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES; JEVERTON DE SANTANA SANTOS; BRUNO LUIZ NASCIMENTO SOUZA; SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE; CIBELE MACEDO SANTOS; EMERSON SANTANA SANTOS / UFS*

**Introdução:** Existem cerca de 100 tipos de retardo mental ligado ao X. O tipo 102 (OMIM 300958) é responsável por 1-3 das causas de deficiência intelectual em mulheres. Também cursa com características neurológicas variáveis, incluindo hipotonia, distúrbios do movimento (discinesia, espasticidade e marcha com base alargada), além de microcefalia, problemas comportamentais (transtorno do espectro do autismo/TEA, hiperatividade e agressão) e epilepsia. **Descrição do caso:** Criança, sexo feminino, 7 anos, filha de união de casal jovem, hígido e não consanguíneo. Gestaçao sem exposiçao teratogênica. US gestacional morfológica evidenciou vermis cerebelar mal definido, não confirmado em USTF após nascimento. Parto normal, a termo, sem intercorrências. Triagens neonatais normais. Evoluiu com irritabilidade e ADNPM: sustentou o pescoço com 10 meses, sentou sem apoio com 1 ano e dois meses. Andou com 2 anos. Não fala, somente emite sons. Tem movimentos repetitivos com as mãos e troncos. Apresenta estigmas de TEA e tem alergia alimentar grave a proteína do leite, ovo, glúten e soja. Cariótipo comum com resultado normal. Foi levantada a hipótese de Síndrome de Rett, porém, optou-se por pedir o sequenciamento completo do exoma, ao invés da pesquisa específica de mutações no gene MECP2. Foi encontrada a variante patogênica c.1000\_1006delGGAAAGAp,Gly334Leufs (em heterozigose) no gene DDX3X (Xp11.4) que está relacionada ao quadro sindrômico chamado retardo mental ligado ao x, tipo 102. **Discussão:** Os achados clínicos na paciente são bastante semelhantes aos já descritos na literatura. Foi solicitado RM de crânio para a criança e sugerido a pesquisa da mutação nos genitores para fins de aconselhamento genético. **Conclusão:** Retardo Mental ligado ao X tipo 102 tem quadro clínico que se sobrepõe a síndrome de Rett. O sequenciamento completo do exoma foi uma ferramenta importante na definição etiológica do caso relatado.





## **P-176 - CENTRO DE REFERENCIA PARA TRATAMENTO DA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (CROI-HCPA): 15 ANOS DE EXPERIÊNCIA**

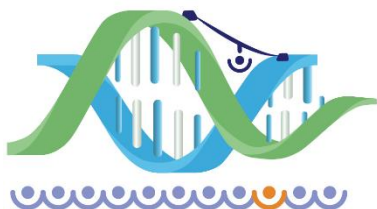
*MARINA BAUER ZAMBRANO; BRUNA DE SOUZA PINHEIRO; EVELISE BRIZOLA; CARLA GIRELLI; SOLANGER GRACIANA PAULÃO PERRONE; TÊMIS MARIA FÉLIX / SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE*

**Objetivos:** O Centro de Referência para Tratamento da Osteogênese Imperfeita do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CROI-HCPA) faz parte da Rede Brasileira de Osteogênese Imperfeita (ReBOI) e tem como objetivo realizar diagnóstico clínico, molecular e tratamento medicamentoso. O objetivo deste estudo é descrever as características do atendimento e a população atendida no CROI-HCPA. **Métodos:** Foi realizada análise descritiva dos atendimentos e casos registrados no CROI-HCPA no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2017. **Resultados:** No CROI-HCPA são realizadas as consultas individuais periódicas e grupos de apoio com acompanhamento multidisciplinar incluindo médico, enfermeira, fisioterapeuta e nutricionista. Apresenta 176 indivíduos registrados no período, destes 80 estão cadastrados na ReBOI. Noventa e oito (55,7) pacientes são do sexo feminino, e 99 (56,3) são pacientes pediátricos (0- 19 anos), contemplando 126 famílias. De acordo com a classificação clínica e radiológica dos pacientes com OI, 117 (66,5) indivíduos são do tipo I, 20 (11,4) do tipo III, 33 (18,8) do tipo IV, 5 (2,8) do tipo V e 1 (0,6) do tipo VIII. Oitenta e sete pacientes possuem história familiar positiva (49,4). Cinquenta e quatro famílias realizaram diagnóstico molecular, 34 (62,9) com mutação em COL1A1, 16 (29,6) em COL1A2, 3 (5,5) com mutação -14CT no IFITM5 e 1 (1,8) com mutação em LEPRE1. **Conclusão:** Estes dados demonstram a importância do atendimento multidisciplinar clínico para OI em Centro de Referência especializado fazendo com que o paciente seja visto por diferentes aspectos, englobando todas as necessidades de tratamento. Dados clínicos e moleculares permitem um melhor conhecimento dos casos na nossa população.

## **P-177 - FOUNDER EFFECT FOR OVARIAN AND BREAST CANCER IN THE MENNONITE COMMUNITY**

*DÓROTY EVA GARCIA FELISBERTO; BEATRIZ MARIA VILAÇA; LUANA CAROLINE OLIVEIRA; CAROLINE GRISBACH MEISSNER; ALESSANDRO MAX; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*

**Objective:** In this study, we screened possible mutations responsible for breast and ovarian cancer (BOC) in two affected unrelated Brazilian Mennonite families, identified within the context of an epidemiological survey, encompassing 332 Mennonites in Curitiba (PR), Colônia Witmarsum (Palmeira-PR) and Colônia Nova (Aceguá-RS), from October/2016 to September/2017. **Methods:** The exomes of two unrelated probands were enriched for predisposing BOC genes and sequenced (Miseq/Illumina). Duplications/deletions in BRCA1/2 (Breast Cancer) genes were screened with MLPA. The statistical analysis was performed with the Sequence Pilot module SeqNext Software (JSI), Exomiser v.8.0.0 (60 codes, allele frequency 10) and Swiss-Model (<https://swissmodel.expasy.org>). **Results:** The probands shared three rare missense mutations, two in ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) and one in CDKN2A (Cyclin dependent kinase inhibitor 2A). The proband with history of melanoma and breast cancer and other 12 affected relatives also presented a possibly damaging mutation in exon 29 of the ATM (Ataxia telangiectasia mutated) gene (according to Mutation Taster, Polyphen and Fathmm algorithms), identified for the first time in South America and in Anabaptist populations. In silico, the mutations were predicted to cause conformational alterations in CDKN2A and ATM. Among 28 identified cancer-related mutations in at least one of the probands, 32.1 break CpG dinucleotides and 35.7 have an eQTL effect. BRCA1/2 genes did not show pathogenic alterations. **Conclusion:** Mutations in the ATM, ALK and CDKN2A genes can be the cause of BOC in these families, being those in the ALK and CDKN2A, possibly the result of a founder effect in the South-Brazilian Mennonite population.



## P-178 - DELEÇÃO EM XQ24Q28 ASSOCIADA A ABORTO RECORRENTE: RELATO DE CASO

*SHEILA JANAÍNA SESTARI; GILVANA FERREIRA VASCONCELOS; MARLENE VIVIANE PIRES FERNANDES SANTOS; FANCIS PATRÍCIO FRANÇA FERREIRA; THAÍS BOMFIM TEIXEIRA; LUCILENE ARILHO RIBEIRO BICUDO; BRUNO FAULIN GAMBA; NÁDIA APARECIDA BÉRGAMO / UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS; HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFG*

O aborto recorrente (AR) é definido como a ocorrência de dois ou mais abortamentos espontâneos em idade gestacional inferior a 20-24 semanas, afetando de 1-3 dos casais. De etiologia multifatorial e complexa, 50 dos ARs permanecem idiopáticos. No presente relato, a avaliação citogenética de uma mulher fenotipicamente normal, 32 anos de idade, com histórico de dois ARs espontâneos durante o primeiro trimestre gestacional revelou o cariótipo 46,X,del(X)(q?24). A região cromossômica foi definida pelo arrayCGH, arr[GRCh37]Xq24q28(118291553-155208244)x1, correspondendo a 36,9 Mb e 223 genes OMIM®. A probabilidade de um fenótipo anormal em mulheres com deleção em Xq é baixa, contudo, quando a deleção envolve a região de Xq23-28, a maioria das mulheres apresenta falha ovariana. Neste relato, o centro de inativação do X (XIC, X-inactivation center) em Xq13, não foi deletado. Sabe-se que o cromossomo X com alteração estrutural é preferencialmente inativado, o que pode ter ocorrido com a paciente deste estudo, preservando o X normal ativo na maioria das células. No caso de gerar um conceito do sexo feminino e, este apresentar um desvio de inativação do X, é bem provável que esta deleção levará a consequências fenotípicas graves terminando em aborto ou nascimento de uma menina com malformações. Ademais, mulheres com deleções em Xq apresentam um risco de 50 de transmitir o X anormal para a prole masculina, com provável aborto ou fenótipo grave dependendo do tamanho e localização da deleção. A perda de 223 genes nesta deleção, nunca antes relatada, leva à perda de genes essenciais ao desenvolvimento tais como o ZIC3, que codifica uma proteína fundamental no estabelecimento da formação do eixo esquerdo-direito. A paciente deve ser informada quanto à possibilidade de futuros abortos, pois esta deleção de 36,9 Mb em Xq24q28 não deve levar ao desenvolvimento viável do conceito, terminando em perdas gestacionais.

## P-179 - FENÓTIPO COMPLEXO ENVOLVENDO SÍNDROME DE GORLIN E CRANIOSSINOSTOSE METÓPICA ASSOCIADAS A DELEÇÃO 9Q22

*BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA; ANA PAULA KURZ DE BOER; MARILUCE RIEGEL; CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO; PATRICIA ASHTON PROLLA / HCPA; UFRGS*

Introdução: Discutimos processo diagnóstico de paciente com síndrome de Gorlin-Goltz, com fenótipo complexo associado a craniossinostose metópica e identificação de microdeleção intersticial 9q. Descrição do caso: Paciente do sexo masculino, 28 anos, avaliado devido a múltiplos carcinomas basocelulares e atraso de desenvolvimento. É o primeiro filho de casal não-consanguíneo, sem recorrência familiar. Teve história perinatal complicada por aspiração meconial e pneumonia. Com 1 ano buscou atendimento devido a estrabismo, atraso de desenvolvimento e craniossinostose metópica, quando teria sido levantada suspeita de síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Evoluiu com alterações comportamentais e significativo atraso de desenvolvimento. Ao exame, apresenta voz anasalada, trigonocefalia, gengiva hipertrófica, tórax estreito, pectus carinatum e múltiplos nevos e carcinomas basocelulares. Considerando-se suspeita clínica de síndrome Gorlin, investigação radiológica complementar demonstrou costelas espaçadas, foice cerebral calcificada e lesões císticas mandibulares. Investigação citogenética demonstrou cariótipo 46,XY,del(9)(q22.1-22.33), complementado por hibridização comparativa por array. Foi realizado aconselhamento genético e seguimento multidisciplinar, com excisão recente de novos carcinomas basocelulares. Discussão: Síndrome de Gorlin ou síndrome do carcinoma basocelular nevoide é caracterizada por múltiplos queratocistos mandibulares e carcinomas basocelulares, macrocefalia, anomalias esqueléticas e calcificações ectópicas, principalmente na foice cerebral. O diagnóstico é estabelecido em um probando que cumpre critérios diagnósticos ou pela identificação de variante patogênica em heterozigose em PTCH1 ou SUFU. Considerando-se o presente caso, há quatro critérios maiores, quais são: Múltiplos carcinomas basocelulares; Ceratocistos odontogênicos; Calcificação da foice e Anomalias costais, além de deleção da região crítica. O tratamento é dirigido para as manifestações, envolvendo fotoproteção, excisão de queratocistos e carcinomas basocelulares. A craniossinostose metópica não



foi associada à síndrome de Gorlin, no entanto já foi descrita em deleções 9q22. Conclusão: Destaca-se a importância do diagnóstico sindrômico para encerrar uma prolongada busca diagnóstica e promover adequado reconhecimento e seguimento de complicações associadas, além do reconhecimento de novo fenótipo associado ao quadro.

## **P-180 - GENETIC EPIDEMIOLOGY OF OVARIAN AND BREAST CANCER IN THE MENNONITE COMMUNITY**

*BEATRIZ MARIA VILAÇA; DÓROTY EVA GARCIA FELISBERTO; LUANA CAROLINE OLIVEIRA; CAROLINE GRISBACH MEISSNER; GABRIELA CANALLI KRETZSCHMAR; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ; HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ*

Objective: To characterize the Brazilian Mennonite population, regarding genetic predisposition for breast and/or ovarian cancer (BOC). Methods: 332 mennonites (M) and 52 non-mennonites (NM) from Curitiba (PR), Colônia Witmarsum (Palmeira-PR) and Colônia Nova (Aceguá-RS), were interviewed, based on a modified version of the “Q” module from the National Health Plan of 2013, between October/2016 and September/2017. From Colônia Nova, the exomes of 144 samples were also sequenced to 30x coverage using CGI’s combinatorial probe–anchor ligation. Results: Among 383 participants, 27.5 reported not having any personal or familiar cancer history, 62.1 had affected relatives and 10.4 developed cancer, of which 24 were women (19 M, 5 NM) and 16 men (15 M, 1 NM). Among the 24 women, 13 M and 0 NM had BOC (68.4 of M women with cancer). Those affected belong to 8 families. Seven had BMI25 and 5 were sedentary, but none smoked tobacco or abused alcohol. Rare cancer-associated variants identified in the exomes (in the CDKN2A, ATM, BRCA1, PMS2, NSD1, ALK, BAP1 and MUTHY genes) were at least twice as frequent, as in the Brazilian population (ABraOM). Conclusion: BOC prevalence was over twice the frequency reported worldwide for women with cancer (33), correlating with the cumulative frequency of rare variants in known cancer-associated genes. Furthermore, over half of the affected have relatives with cancer. The genetic isolation, added to overweight and sedentarism, seem to be responsible for this high prevalence.

## **P-181 - DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E HIPOTONIA RELACIONADAS AO ATRX: NOVA VARIANTE?**

*GABRIELA DIAS NUNES; JULIANA KASTECKAS BIRELLI; MILENY COLOVATI; MIRLENE CECÍLIA SOARES PINHO CERNACH; MARIA CECÍLIA BIASI CRUZ; LETÍCIA DE SOUZA RAMOS CONEJERO / UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS*

Introdução: A síndrome Alfa Talassemia/Deficiência Intelectual Ligada ao X (ATRX – OMIM301040) tem padrão de herança dominante ligada ao X e é causada por mutação no gene ATRX (Xq21.1), caracteriza-se por: microcefalia, face hipotônica, anomalias genitais, deficiência intelectual, ausência de fala e alfa-talassemia (85 dos casos). Descrição do Caso: Probando, sexo masculino, face alongada, fenda palpebral oblíqua descendente, hipertelorismo ocular, lábios grossos e evertidos, criptorquia à direita e hipotonia. US abdome - esplenomegalia, EEG - atividade epileptiforme têmporo-parietal. RM de encéfalo normal. Cariótipo e FRAXA, normais. Sequenciamento do Exoma: variante c.5291AC (p.Lys1764Thr) em hemizigose no gene ATRX. Discussão: Variantes patogênicas em ATRX foram descritas em síndromes com deficiência intelectual e hipotonia, sem alfa-talassemia, atualmente consideradas espectro fenotípico de ATRX. O paciente apresenta fenótipo característico, embora a alteração da hemoglobina não tenha sido evidenciada, e presença de variante no gene ATRX, não descrita anteriormente. Conclusão: Descrevemos um paciente com características clínicas compatíveis com Síndrome ATRX, e variante de significado incerto no gene ATRX podendo corresponder à variante patogênica ainda não descrita.

## **P-182 - ESTUDO DE CORRELAÇÃO ENTRE CARIOTIPO FETAL E AS INDICAÇÕES DE EXAMES INVASIVOS NO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL**

*MARIA DE JESUS CAMILO; MARIA CICERA CAVALCANTI; PEDRO FURLEY; JOFFRE JUNIOR; JAIR BRAGA; CRISTOS PRITSIVELIS; EDSON FALEIRO; FLÁVIA PEREIRA / MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ*



O diagnóstico citogenético pré-natal visa o estudo em material fetal obtido por biópsias do viló corial (primeiro trimestre); amostras de líquido amniótico e cordocentese (segundo trimestre). Este trabalho busca a correlação entre os resultados dos cariótipos fetais e as indicações de exames invasivos. Entre janeiro de 2009 a dezembro de 2017, foram coletadas 307 pacientes oriundas do ambulatório de medicina fetal da UFRJ, sendo realizadas 203 amniocenteses; 45 cordocenteses e 39 biópsia viló corial. Para o método de implante utilizamos nutriente HAM F10 e soro fetal bovino (3:1), AmniogrowPlus; LymphoGrow; 1h de colchicina (16ug/ml) e 30 minutos de hipotonização com KCL (0,0075M), análise cromossômica foi realizada com bandas GTG. Do total de 307 amostras, sendo que em 11,1 (32 amostras) as culturas não cresceram. Foi possível obter resultado citogenético em 275 amostras, sendo que em 163 casos (59) o cariótipo foi normal. E alterado em 112 casos (41). As indicações de maior incidência foram translucência nucal alterada com 147 casos (53) e múltiplas malformações fetais com 76 casos (27); idade materna avançada com 29 casos (10) e higroma cístico 23 casos (8). Em 53 casos (47) trissomia do 21; trissomia do 18 em 34 casos (30); trissomia do 13 em 6 casos (5), aneuploidia 45,X em 13 casos (12). Tais informações citogenéticas são de relevância para os citogeneticistas clínicos, obstetras, profissionais da área de Medicina Fetal e gestantes resultados normais proporcionam maior tranquilidade, enquanto nos resultados citogenéticos alterados o diagnóstico pode contribuir para melhor manejo obstétrico, pediátrico e no psicológico para as gestantes, visando o aconselhamento genético para futura gestações.

## **P-183 - RETARDO MENTAL AUTOSSÔMICO DOMINANTE TIPO 6: RELATO DE CASO**

*SAMANTHA DUARTE; JEVERTON SANTOS; LILIAN MENDES; BRUNO SOUZA; CIBELE SANTOS; EMERSON SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO*

Introdução: O retardo mental autossômico dominante tipo 6 (MRD6) [OMIM 613970] é marcado por déficit cognitivo e ADNPM, cuja apresentação varia amplamente. É possível, nas formas mais graves, haver manifestação de encefalopatia. Convulsões podem estar presentes, como também características do transtorno do espectro do autismo e alteração motora (movimentos anormais e hipotonia). Descrição do caso: Paciente sexo masculino, 17 anos, encaminhado pela psiquiatria infantil para elucidação diagnóstica. É o primeiro filho de casal jovem, hígido e não consanguíneo. Segundo filho tem 15 anos e é saudável. Gravidez não planejada e não desejada. Genitora fez uso de misoprostol no terceiro mês de gestação (dois comprimidos por via oral e dois comprimidos por via vaginal). Parto cesariano, a termo, Apgar 8 e 9. Necessitou de fototerapia no período neonatal. Evoluiu com ADNPM (andou com 1 ano e 8 meses e começou a falar com 6 anos). Apresenta discretas dismorfias crânio-faciais e deficiência intelectual. Cariótipo, pesquisa para X frágil e CGH Array com resultados normais. Genitores desejavam conhecer riscos reprodutivos futuros. Realizou-se, então, o sequenciamento completo do Exoma que mostrou variante patogênica em heterozigose, no gene GRIN2B, localizada em 12p13 e relacionada ao MRD6, com ou sem convulsões. Discussão: Durante 17 anos os genitores conviveram com sentimentos de temor/culpa pelo uso do misoprostol na gestação. A identificação da variante patogênica em heterozigose no cromossomo 12 do gene GRIN2B permitiu o diagnóstico de MRD6, excluindo a possibilidade de causa teratogênica. Conclusão: Os achados clínicos inespecíficos se sobrepõem a outras entidades. Dessa forma, o sequenciamento completo do Exoma foi uma ferramenta fundamental para a definição etiológica precisa do caso relatado e para o aconselhamento genético para os genitores.

## **P-184 - SÍNDROME DE DYKE-DAVIDOFF-MASSON: RELATO DE CASO**

*BRUNO LUIZ NASCIMENTO SOUZA; JEVERTON DE SANTANA SANTOS; LILIAN DE ARAÚJO MELO MENDES; SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE; CIBELE MACEDO SANTOS; EMERSON SANTANA SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO*

Introdução: A Síndrome de Dyke-Davidoff-Masson (SDDM) resulta de insulto no cérebro em crescimento no útero ou na primeira infância. É uma síndrome rara, caracterizada por convulsões, assimetria facial, hemiplegia contralateral e retardo mental. Os achados radiológicos incluem atrofia cerebral unilateral. O diagnóstico é estabelecido com história clínica, exame neurológico e exame de neuroimagem. Descrição do caso: Sexo masculino, 2 anos. Encaminhado pelo pediatra por quadro sindrômico a





esclarecer. É segundo filho de casal jovem, hígido e não consanguíneo. Irmão mais velho tem 15 anos e é saudável. Nasceu de parto normal, a termo, alta com 24 horas. Nas primeiras semanas genitores perceberam hipotonia e movimentos/coordenação motora diferentes em lado direito do corpo. Evoluiu com ADNPM, mesmo com fisioterapia desde o nono mês de vida. Engatinhou com 1 ano e 4 meses e andou com 1 ano e 7 meses. Apresenta hemiparesia/hemiplegia direita e atraso na fala/linguagem. Sem distorções ou malformações externas. Não apresenta convulsões. TC de crânio sem contraste evidenciou assimetria e ectasia dos ventrículos laterais, sendo o esquerdo mais amplo com adelgaçamento do parênquima cerebral correspondente, confirmando o diagnóstico de SDDM. Discussão: Paciente apresenta quadro clínico típico da SDDM, exceto pela ausência de convulsões. Evolui com boa resposta com sessões de fisioterapia motora, terapia ocupacional e fonoaudiologia. Conclusão: Sabe-se que a evolução clínica é diretamente proporcional a extensão do acometimento cerebral que, associado a convulsões recorrentes instaladas antes dos 2 anos de vida, torna o prognóstico da SDDM mais desfavorável. Genitores e profissionais de saúde receberam tais informações sobre esta rara condição.

## **P-185 - VARIANTES EM HETEROZIGOSE EM FN1 EM INDIVÍDUOS COM DISPLASIA ESPONDILOMETAFISÁRIA TIPO "CORNER FRACTURE"**

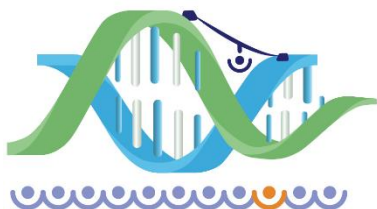
*YESENIA LEDESMA PORRAS; GUILHERME LOPES YAMAMOTO; RACHEL SAYURI HONJO; CHONG AE KIM; MARIA RITA DOS SANTOS E PASSOS BUENO; DÉBORA ROMEO BERTOLA / UNIDADE DE GENÉTICA, INSTITUTO DA CRIANÇA - HC-FMUSP, SÃO PAULO; CENTRO DE PESQUISAS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS -USP, SÃO PAULO*

Introdução: Uma das formas de displasia espondilometafisária (SMD) cuja etiologia molecular não havia sido identificada até 2017 é a SMD tipo corner fracture, de herança autossômica dominante, caracterizada por baixa estatura pós-natal, platispondilia, escoliose, coxa vara, metáfises irregulares com lesões semelhantes a fraturas vistas ao raio-X nos primeiros anos de vida e que desaparecem com a maturação esquelética. Lee et al. (2017) identificaram mutações no gene FN1 como a causa de SMD tipo corner fracture incluindo o caso 1 do nosso serviço. Resultados: Relato de 2 indivíduos confirmados molecularmente pelo sequenciamento do exoma. Caso 1: Paciente feminina de 7 anos, filha de um casal sadio e não consanguíneo, caso único na família. Avaliada aos 3 anos por apresentar baixa estatura desproporcionada, pectus carinatum, escoliose e genu varo. Os achados radiológicos eram compatíveis com SMD tipo corner fracture. A investigação molecular com exoma do trio detectou uma mutação de novo em heterozigose no gene FN1: p.Cys260Gly. Caso 2: Paciente feminina de 22 anos e mãe também afetada. Presença de genu varo a partir dos 18 meses. Avaliada aos 6 anos por baixa estatura, com encurtamento rizomélico e genu varo. A avaliação radiológica após a adolescência não apresentava imagens de corner fracture, mas radiografias da infância mostravam sua presença nas metáfises da tíbia. Evoluiu com dificuldade na marcha e dores articulares, com estatura aos 19 anos de 127cm. Sua mãe apresenta limitação à mobilidade articular e não deambula após cirurgia de coluna, com estatura de 125cm. O sequenciamento do exoma evidenciou uma mutação em missense heterozigose no gene FN1, confirmada por Sanger na paciente e na sua mãe. Conclusão: O sequenciamento de exoma permitiu a identificação de um novo gene associado a SMD e consequentemente auxiliou no diagnóstico de um caso tardio levando a melhor caracterização do fenótipo desta doença.

## **P-186 - DUPLICAÇÃO 9P: RELATO DE CASO**

*ERICA AIRES GIL; JOÃO IVANILDO NERI / LABORATÓRIO DNA CENTER; CLÍNICA DNA CENTER*

Introdução: A duplicação 9p é uma condição já bem conhecida, com mais de 100 casos descritos, sendo seus achados principais a braqui-microcefalia, bossa frontal, olhos fundos, afastados, com fissuras desviadas para baixo, nariz de dorso alto e largo com ponta bulbosa, filtro curto e bem marcado, orelhas em concha, pescoço curto e largo, hipertelorismo mamilar, braquidactilia de mãos e pés com unhas distróficas, especialmente os quintos dedos das mãos e hipogenitalismo (masculino). Fenda labial e/ou palatina estão presentes e são mais comuns quando a trissomia não é completa, como nesse caso. Caso: Y.B.S., nascida em 09/2013, encaminhada aos dois anos por atraso neuropsicomotor leve e deficit ponderoestatural, com suspeita de quadro



sindrômico. Filha única de casal não consanguíneo, que nega casos na família. Gestação e parto sem intercorrências. Ao exame físico, deficit ponderoestatural, cabelos ralos finos e esparsos, nariz de dorso alto e largo, ptose palpebral bilateral, pescoço curto e largo, diástese de retos abdominais, prega palmar única bilateral, clinodactilia de quintos quirodáctilos, fôvea coccígea, hipogenitalismo e hipotonia leve. Foi solicitado exame de cariótipo de sangue periférico com bandeamento G, que revelou presença de cromossomo marcador pequeno (47,XX,+mar). A análise genômica por hibridização comparativa revelou ser material extra (duplicação) de 35,8Mb, correspondente quase todo braço curto do cromossomo 9 (9p24.3-p13.1). Discussão: Com base nos achados, foi realizada a orientação genética dos pais, informando haver risco de recorrência dessa condição em sua prole futura, sendo orientado o acompanhamento das próximas gestações em serviço de pré-natal especializado. Para a paciente, foi indicado realizar atividades de estimulação global para minimizar as alterações apresentadas. Provavelmente por ter sido avaliada ainda muito nova e por não apresentar muitos dos sinais característicos da condição, o caso foi pensado inicialmente como uma síndrome de Turner. Demonstrando a relevância dos exames de citogenética até as técnicas mais avançadas na elucidação dos diagnósticos em genética médica.

## **P-187 - EVIDÊNCIAS DA ASSOCIAÇÃO DE NOVA MUTAÇÃO NA CADEIA PESADA DA BETA MIOSINA COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA E MORTE SÚBITA**

*GLAUBER MONTEIRO DIAS; JULIANNY FREITAS RAFAEL; THAIS NEVES LIMA; FERNANDO EUGÊNIO CRUZ FILHO / INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA*

Fundamentos: A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é caracterizada pela presença de hipertrofia ventricular esquerda inexplicada. É causada por mutações em genes de proteínas sarcoméricas. Mais de 1500 variantes patogênicas já foram identificadas, no entanto novas mutações e genes ainda continuam a ser descobertos. Relato de caso: A família pesquisada possui 12 membros, dos quais cinco indivíduos foram diagnosticados com CMH, destes três tiveram morte súbita cardíaca (MSC). A probanda possui CMH com hipertrofia apical, e um cardioversor desfibrilador implantável (CDI) para prevenção primária. Sua análise genética, por meio do sequenciamento dos genes sarcoméricos MYH7, MYBPC3 e TNNT2, encontrou a variante p.Glu903Gln no gene que codifica a cadeia pesada da beta-miosina (MYH7), além de outras duas variantes com características benignas. Não existem informações sobre a patogenicidade da variante p.Glu903Gln nos bancos de variantes. O filho da probanda não apresenta sinais da doença e tampouco é portador do alelo p.Glu903Gln. A irmã da probanda apresenta CMH com hipertrofia septal assimétrica e é portadora do alelo variante. Seus 3 filhos, menores de 11 anos de idade, foram rastreados geneticamente e o alelo p.Glu903Gln foi detectado em dois deles. Nenhum deles apresentou sinais ecocardiográficos da doença até o momento. Os outros familiares são assintomáticos e não possuem a variante suspeita. Softwares de predição de patogenicidade classificam a variante p.Glu903Gln como provavelmente deletéria. Discussão e conclusão: Este é o primeiro relato de evidências de patogenicidade da variante p.Glu903Gln, por meio da análise de segregação genótipo-fenótipo em uma família com CMH e eventos de MSC. Duas crianças portadoras da mutação, ainda não manifestaram o fenótipo da doença e requerem acompanhamento clínico. A diferença fenotípica entre os indivíduos afetados portadores dessa mutação pode ser explicada pela existência de outros fatores genéticos não avaliados. Este trabalho, também, reforça a importância do diagnóstico molecular no acompanhamento de famílias com CMH.

## **P-188 - TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA NA VISÃO DA NEUROGENÉTICA: UMA EXPERIÊNCIA MULTIDISCIPLINAR NA UNIDADE DE GENÉTICA/HAB/SES/SUS**

*MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO; BIANCA FUJITA DOS REIS; JEANNE ALVES DE SOUZA MAZZA; MELYSSA ANDRADE DE CARVALHO PRADO; LUCIANA CORRÊA MARTINHO; MONIQUE OLIVEIRA POUBEL; SINARA MARQUES DO COUTO / UNIDADE DE GENÉTICA/HAB/SES/DF*

Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma desordem do neurodesenvolvimento, e o advento das tecnologias moleculares colocou em evidência o papel da Genética em sua etiologia, tanto nos casos síndrômicos como não síndrômicos, demonstrando



uma associação em torno de 40-50, afetando 1 da população mundial, na proporção de 3 meninos para 1 menina. Diversas causas genéticas estão associadas ao TEA, incluindo Síndrome do X-Frágil, Síndrome de Down, Esclerose Tuberosa, entre outras. Erros Inatos do Metabolismo são encontrados em pelo menos 5 dos casos e são defeitos metabólicos que necessitam de diagnóstico precoce com intervenção imediata. O diagnóstico precoce, preferencialmente antes dos 3 anos de idade, com um tratamento adequado, realizado por uma equipe multidisciplinar especializada, pode atenuar significativamente os déficits, e alguns pacientes podem alcançar a linha de desenvolvimento normal para sua idade, conforme evidências mundiais recentes. No Distrito Federal, a Unidade de Genética da Rede Hospitalar criou o Ambulatório Multidisciplinar de Diagnóstico Precoce do Transtorno do Espectro Autista, trabalho pioneiro de avaliação de crianças com até três anos de idade, formada por uma equipe composta por neuropediatra, geneticista, psicóloga, fonoaudiólogo, nutricionista, odontopediatra e terapeuta ocupacional. Entre agosto e dezembro de 2017 o ambulatório atendeu 107 pacientes com idades entre um e três anos. Para cada um deles foram solicitados exames de cariótipo, espectrometria de massas para erros inatos do metabolismo, gasometria, PCR para X-frágil e, quando necessário, análise por microarray. Oitenta por cento das crianças tinham idades entre dois e três anos e dez eram do sexo feminino. Uma menina apresentou hiperargininemia, com hiperamonemia; uma, Síndrome de Rett; outra, Cri-du-chat. Dois meninos apresentaram síndrome neurocutânea; um, X-Frágil; e os demais encontram-se em investigação molecular. Evidenciar a diversidade de alterações genéticas precocemente tem contribuído para o planejamento estratégico de abordagens individualizadas e favorecido o Aconselhamento Genético familiar.

## **P-189 - O CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS – UMA IDEIA QUE DEU CERTO NO DISTRITO FEDERAL**

*MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO; BIANCA FUJITA DOS REIS; GISELLE MARIA ARAÚJO FÉLIX ADJUTO; MARIA TERESA ALVES DA SILVA ROSA; RODRIGO DE ARAÚJO DA SILVA; BEATRIZ DE MATTOS SILVA; GERSON DA SILVA CARVALHO; KALLIANNA PAULA DUARTE GAMELEIRA / UNIDADE DE GENÉTICA/HAB/SES/DF; ASSOCIAÇÃO MARIA VITÓRIA*

O atendimento em Doenças Raras infantil iniciou-se no Distrito Federal em 1989 e em 2007 teve início a primeira residência em Genética Médica do Centro-Oeste. A Lei Distrital nº 4.190, de 2008, instituiu a Triagem Neonatal Ampliada, única no País em Sistema Público, triando trinta Doenças Raras e tratáveis, marco fundamental para as Doenças Raras no DF. Com a Coordenação de Doenças Raras, em 2013, a Unidade de Genética do Hospital de Apoio de Brasília foi o primeiro serviço público destinado às Doenças Raras e, em 2016, foi credenciada pelo Ministério da Saúde como Serviço de Referência em Doenças Raras. De 2015 a 2017 o atendimento anual aumentou de 2 mil para 5 mil. O Centro possui trinta ambulatórios semanais, com nove geneticistas e equipe multidisciplinar com aproximadamente 700-800 atendimentos/mês, incluindo enfermarias, UTIs e Emergência, sendo 80 na faixa infantil, realizados nos três eixos de doenças genéticas raras, incluindo doenças neuromusculares, neurodegenerativas e oncológicas. Setenta e nove pacientes adultos estão em Terapia de Reposição Enzimática, sendo sessenta pacientes com Doença de Fabry, seis com Doença de Pompe e treze com Doença de Gaucher. Além de onze crianças, nove com mucopolissacaridose e duas com Doença de Gaucher. A Triagem Neonatal Ampliada avalia, em média, 46 mil crianças por ano nascidas no SUS, cobrindo 100 dos recém-nascidos, fato que colaborou para a redução da mortalidade infantil no DF em 26,4 no ano de 2015. O fluxo de pacientes da atenção básica, em diferentes níveis de complexidade, para o Centro de Referência é direto e, após serem triados pela equipe da Genética, são direcionados para os diferentes ambulatórios. A habilitação como Centro de Referência e a Triagem Neonatal Ampliada vêm contribuindo para a redução da morbimortalidade e dos custos para a Saúde Pública, resultantes das sequelas causadas por diagnóstico tardio.

## **P-190 - ESTUDO DA ASSINATURA MUTACIONAL EM CÂNCER DE BEXIGA**

*DOUGLAS FELIPE DE LIMA SILVA; DANILO LOPES MARTINS; JORGE ESTEFANO SANTANA DE SOUZA; PATRICIA L KANNOUCHE; TIRZAH BRAZ PETTA LAJUS / UFRN; DBG; IMD; INSTITUTE GUSTAVE ROUSSY*



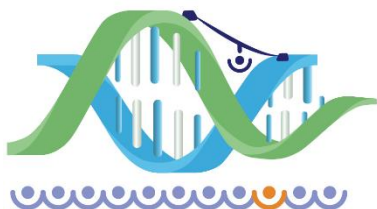
Em todo o mundo, cerca de 400.000 novos casos de câncer de bexiga por ano são registrados. No Brasil, esses números chegam a 9.500 casos aproximadamente. É reportado na literatura que o tabagismo está associado a 50 dos casos. Sabe-se que os carcinógenos presentes no tabaco, principalmente aminas aromáticas (4-Aminobifenil e 2-Naftilamina), são capazes de induzir danos como metilação em metabólitos, quebras de dupla fita e adutos no DNA. Polimerases translesionais especializadas são recrutadas para auxiliar na remoção desses danos durante a fase S, entretanto, tais danos quando mal reparados levam ao surgimento de mutações com assinaturas bastante específicas e relacionadas a exposição aos agentes do tabaco, como as trocas de base do tipo C T e C G que são característicos da família de proteínas que realizam a desaminação das citosinas APOBEC. Há 3 décadas a principal forma de tratamento do câncer de bexiga ainda é baseada no uso de cisplatina, não havendo uma terapia alvo para estes tumores. Dessa forma este trabalho se propõe a elucidar os aspectos moleculares relacionados ao processo de carcinogênese deste câncer. Para isto, foram utilizados dados públicos referentes a 125 pacientes com câncer de bexiga (tabagistas) disponíveis no The Cancer Genome Atlas (TCGA) e dados de expressão de tecido normal extraídos do GeneCards. Foi utilizado o valor FPKM (fragments per kilobase million) para comparação entre expressão de tecido normal e tecido canceroso. Observou-se um aumento na expressão dessas proteínas, onde Rev1 (7x), POLH (7x), REV3L (11x), UNG (19x), APOBEC4B (161x), APOBEC3A (388x), POLQ (458x), e uma redução na expressão das TLS POLI (-3,9x) e POLK (-3,5x). Estes resultados sugerem uma alteração de expressão de proteínas que podem estar envolvidas no aumento das trocas de base do tipo C T e C G.

## **P-191 - HISTÓRIA NATURAL DAS ANORMALIDADES DO MOVIMENTO NAS PARAPRESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS: VALIDAÇÃO DOS INSTRUMENTOS FUNCIONAIS CRONOMETRADOS**

*ANA PAULA JANNER ZANARDI; VALÉRIA FEIJÓ MARTINS; GUSTAVO DARIVA MACHADO; DANIELA BURGUEZ; LAÍS ALVES JACINTO SCUDEIRO; ELREN PASSOS MONTEIRO; LEONARDO ALEXANDRE PEYRÉ-TARTARUGA; JONAS ALEX MORALES SAUTE / LABORATÓRIO DE PESQUISA DO EXERCÍCIO (LAPEX) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS); SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA); PPGCM; UFRGS*

Objetivo: As paraparesias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo de doenças neurodegenerativas cuja história natural (HN) é pouco conhecida. Objetivamos avaliar a HN dos aspectos motores das PEH, e definir a sensibilidade à mudança, a diferença mínima clinicamente relevante (DMCR), e a validade de diferentes instrumentos de avaliação do movimento. Método: O estudo (MOVESPAST), terá 2 fases, a primeira um estudo transversal e a segunda uma coorte. Recrutaremos todos os indivíduos com diagnóstico molecular de PEH acompanhados no ambulatório de Neurogenética do HCPA. A escala Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS), os testes caminhada de 6 minutos (TC6MIN), caminhada de 10-metros (10MWT) e Timed-Up and Go (TUG) e o Índice de Reabilitação Locomotora (IRL) serão aplicados no tempo zero e após 12 e 24 meses. Os resultados dos casos foram comparados com dados de indivíduos saudáveis de acordo com sexo e idade. Resultados: Apresentaremos a análise interina da fase transversal do estudo em que avaliamos 23 pacientes (12 SPG4, 4 SPG11, 4 SPG5, 2 xantomatose cerebrotendínea e 1 SPG7). Dezesete pacientes conseguiram realizar os instrumentos funcionais, sendo a performance no TC6MIN, 10MWT na velocidade autosselecionada e TUG pior nos casos do que nos indivíduos saudáveis ( $p < 0.05$  para todas as comparações). Todos os testes funcionais apresentaram correlações moderadas a muito fortes com a SPRS ( $R = 0,509-0,906$ ) e com o estágio da doença ( $R = 0,570-0,819$ ). Estimamos a DMCR de todos os testes pelo método distributivo. Conclusão: Todos os instrumentos funcionais cronometrados apresentaram adequada validade discriminativa, de face e construto, sendo instrumentos quantitativos, de rápida aplicação e teoricamente sensíveis à mudança. Nossos resultados poderão trazer conhecimentos fundamentais para um melhor entendimento da evolução das PEH e para o adequado delineamento de futuros ensaios clínicos randomizados, e consequentemente poderão acelerar a descoberta de terapias que levem a melhorias no cuidado e na qualidade de vida destas famílias.





## **P-192 - DEVELOPMENT AND VALIDATION OF NEXT GENERATION SEQUENCING PCR-BASED FOR MOLECULAR DIAGNOSIS OF HEREDITARY BREAST CANCER RISK OF MULTIPLE CANDIDATE GENES**

*RENAN GOMES; MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA / INCA*

We propose to develop an approach PCR-based for NGS to screen mutation in nine genes related with hereditary breast cancer. We selected 96 high-risk patients following ASCO criteria divided two groups. A set of 25 samples harboring BRCA1 or BRCA2 polymorphisms and mutations that have undergone mutation screening by Sanger Sequencing composed group 1. A set of 71 samples negative for mutation in BRCA1 and BRCA2 composed the group 2, in which ATM, CHEK2, CDH1, PALB2, PTEN, RAD51D and TP53 will be sequenced. Six LR-PCR were optimized to BRCA1 gene, and six multiplex-PCR for BRCA2 gene. The sequencing was divided in two experiments. The first experiment, a high range of sequence deep-coverage was observed between all amplicons, 7.3 of the amplicons did not meet the deep-coverage for at least 27x. The second experiment, after PCR optimization, just 1.53 of the amplicons did not reach 27x of coverage, and was observed an uniform deep-coverage. To cover the complete coding regions with at least 27x of coverage, 1.120.937 and 5.063.555 reads was necessary for the first and the second experiment, respectively. Of the 247 sequence variants identified by Sanger sequencing, 234 were also identified by NGS. The overall sensitivity and the positive predictive value of NGS were 97.5 and 82.7, respectively. This method demonstrate efficiency for the detection of BRCA1 and BRCA2 mutation and will be beneficial in a clinical diagnosis. Keywords: NGS; HBOC; target sequencing; BRCA1; BRCA2; Illumina HiSeq2500

## **P-193 - PERFIL MUTACIONAL DA SÍNDROME DE CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO (HBOC) NO ESTADO DE MINAS GERAIS**

*NILSON MOREIRA CIPRIANO JUNIOR; AMANDA MARQUES BRITO; ENEIDA SANTOS DE OLIVEIRA; FABIANA CASTRO DE FARIA; SARA LEMOS; ANGÉLICA NOGUEIRA RODRIGUES; DÉBORA DE OLIVEIRA LOPES; LUCIANA LARA DOS SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI (UFSJ); ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER DO CENTRO OESTE DE MINAS GERAIS (ACCCOM)*

O objetivo do trabalho foi rastrear os genes BRCA1/2 em 44 pacientes com critérios clínicos HBOC, e nos pacientes BRCA-negativos, rastrear mutações pontuais no gene TP53 (p.R337H), CHEK2 (c.1100delC, c.470TC e c.444+1GA) e PALB2 (c.1192delG, c.1240CT e c.1633GT), além de fazer predição de patogenicidade de variantes de significado incerto (VSI). Amostras de sangue de 44 pacientes foram coletadas no hospital do câncer de Divinópolis, Minas Gerais, e o DNA extraído pelo método de coluna. As análises moleculares foram realizadas por High Resolution Melt e sequenciamento de Sanger. As variantes encontradas foram confrontadas com o banco de dados CLINVAR e análises de patogenicidades foram conduzidas por programas de bioinformática e determinação da frequência alélica em população controle. Foram encontradas 46 variantes nos genes BRCA1/2, sendo 38 benignas e 8 patogênicas em 12 pacientes (27,3). Dos 12 pacientes com mutações patogênicas, 4 apresentavam a mutação em BRCA1 (9,1) e 8 em BRCA2 (18,2). Dentre as variantes patogênicas, c.4829\_4830delTG no gene BRCA2, foi detectada em 3 pacientes e c.5263\_5264insC em BRCA1 em 2 pacientes. Nos pacientes BRCA-negativos, a mutação p.R337H no gene TP53 foi encontrada em um paciente e nenhuma das variantes pesquisadas em CHEK2 e PALB2 foram encontradas. Entretanto, uma variante nova foi detectada no gene CHEK2, c.485AG. Esta variante é classificada como de significado incerto pelo CLINVAR, e foi predita como patogênica e capaz de alterar o splicing nos 9 programas de bioinformática analisados, além de não estar presente na amostra de 61 indivíduos controle. As mutações patogênicas encontradas foram rastreadas em 71 familiares dos probandos, sendo encontrado 32 positivos. Relatórios foram entregues à equipe médica, que realizou o aconselhamento genético. Os dados apresentados mostram o gene BRCA2 como principal envolvido na patogênese HBOC na região estudada e traz uma variante com alta probabilidade de ser patogênica no gene CHEK2.



**P-194 - ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE ENTEROVÍRUS EM PRIMATAS NÃO-HUMANOS CATIVOS NO ESTADO DO PARÁ**  
*LUIZ VINÍCIUS LEÃO MOREIRA; MARCELLA KATHERYNE MARQUES BERNAL; MÁRCIO ROBERTO TEIXEIRA NUNES; WASHINGTON LUIZ ASSUNÇÃO PEREIRA; EMMANUEL ARTHUR ALBUQUERQUE ARAGÃO; GIULIA LEÃO DA CUNHA BRABO; LETÍCIA GOMES DE OLIVEIRA; REBEKAH MIRA LINO / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ; UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DA AMAZÔNIA; FACULDADE PARAENSE DE ENSINO*

Objetivo: O trabalho teve como objetivo uma análise epidemiológica de enterovírus (viroma de RNA ou DNA) presentes em primatas não-humanos (PNH) a partir de amostras de fezes. Metodologia: Foram obtidas 34 amostras fecais de PNH distribuídos nas famílias: Cebidae, Atelidae e Pitheciidae, advindos de criatórios dos municípios de Belém, Santarém e Capitão Poço. As amostras biológicas foram armazenadas na temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente, foi realizada extração de RNA, com consequente síntese de cDNA de fita simples e fita dupla, além da extração de DNA. O material genético extraído foi então submetido a reação de cadeia da polimerase (PCR) seguido por corrida eletroforética em gel de agarose. Resultados: Das três repetições de análises de PCR realizadas para a detecção da presença da partícula viral para enterovírus no material fecal dos PNH, todos os resultados mostraram-se negativos. Não observando a formação de bandas em gel de eletroforese. Conclusão: Desta forma, conclui-se que apesar dos esforços realizados a partir de testes moleculares os espécimes estudados no presente estudo apresentaram negatividade para partículas de enterovírus nas amostras fecais, permitindo inferir que os presentes animais cativos não estejam eliminando enterovírus em suas fezes, impossibilitando, desta forma, o estabelecimento de um nicho zoonótico aos que compartilham áreas a cerca de seu habitat.

**P-195 - RELATO DE CASO DE UM PACIENTE COM CROMOSSOMO 18 EM ANEL: DA DETERMINAÇÃO DOS PONTOS DE QUEBRA AO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO.**

*CAIO GRACO BRUZACA; MARIANA ANGELOZZI DE OLIVEIRA; DANIEL AQUILINO OLIVEIRA; CAMILA ALVES DE SOUZA; KALINA RENATA NAOMI ENDO; ALEX MARCEL MOREIRA DIAS; GISLAINE SANTOS PEREIRA; CIRO DRESCH MARTINHAGO / CHROMOSOME MEDICINA GENÔMICA*

Introdução: Dentre as anomalias cromossômicas, a presença de um cromossomo em anel é uma das mais incomuns. Frequentemente são alterações de novo. Decorre de quebras em ambos os braços do cromossomo, com a perda do segmento terminal, e posterior fusão das regiões subteloméricas. Dependendo do ponto de quebra, o fenótipo pode-se manifestar um mais brando ou mais grave. O cromossomo 18 em anel apresenta uma variabilidade fenotípica bem extensa. Manifesta-se principalmente com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, atraso no crescimento, microcefalia. Dependendo da extensão do ponto de quebra, pode-se apresentar como uma síndrome polimalformativa. Descrição do Caso: Indivíduo do sexo masculino, com 1 ano e 1 mês, apresentando atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, microcefalia, déficit ponderoestatural e criptorquidia. Realizou-se cariótipo convencional com banda G, de sangue periférico, em que se apresentou com  $46,XY,r(18)(p11.3q23)/46,XY[36/14]$ . Em seguida realizou-se a pesquisa de microrrearranjos utilizando polimorfismos de nucleotídeo único (SNP-Array; Cytoscan 750k Affymetrix) em que observou  $arr[hg19]18q21.2q21.32(51,296,980-57,559,779)3x;$   $arr[hg19]18q21.32q23(57,563,616-78,013,728)1x;$   $arr[hg19]18p11.32p11.31(194,604-5,799,916)1x$ . Ou seja, microdeleções envolvendo as regiões 18q21.32q23 e 18p11.32p11.31 e microduplicação 18q21.2q21.32. Os cariótipos convencionais dos genitores são normais. Discussão: Cromossomos em anel são incomuns, muitos deles são de novo, e apresentam-se com um largo espectro de manifestações mesmo sendo o mesmo cromossomo em questão, com diferentes fenótipos dependendo do ponto de quebra. A presença de cromossomo 18 em anel apresenta-se com fenótipo altamente variável, já descrito inclusive defeitos de sistema nervoso central, alterações endocrinológicas, além de déficit de crescimento e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Este caso apresenta-se com cromossomo 18 em anel, com os pontos de quebra bem definidos, e quadro esperado pela relação fenótipo-genótipo. Conclusão: A utilização do cariótipo convencional pode realizar o rastreamento inicial de uma possível anomalia cromossômica, entretanto apenas utilizando tecnologias moleculares podemos definir uma melhor



caracterização fenotípica. Para fins de aconselhamento genético, necessita-se da realização de cariótipo convencional dos genitores.

## **P-196 - AVALIAÇÃO DE CASAIS COM TRANSLOCAÇÃO BALANCEADA E A ESCOLHA DA TÉCNICA PARA TESTE GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL**

*CAIO GRACO BRUZACA; AUGUSTO DE MELO AZZOLINI; KALINA RENATA NAOMI ENDO; ALEX MARCEL MOREIRA DIAS; GISLAINE SANTOS PEREIRA; MARIANA ANGELOZZI DE OLIVEIRA; PAULA REGINA ESTRADA QUEIROZ; CIRO DRESCH MARTINHAGO / CHROMOSOME MEDICINA GENÔMICA*

**Objetivos:** descrever os casais com translocação balanceada submetidos ao teste genético pré-implantacional – rearranjos cromossômicos estruturais (PGT-SR) em um laboratório de genética médica; e a técnica utilizada para análise embrionária. **Métodos:** estudo retrospectivo dos casais submetidos ao PGT-SR do período de 2014 a 2017, realizados na Chromosome Medicina Genômica. Foram incluídos no estudo: casais submetidos ao PGT-SR por apresentarem cariótipo com translocação balanceada. Foram excluídos os casos em que foi realizada teste genético pré-implantacional para realização de unicamente de exclusão de aneuploidias e casais com microrrearranjo desbalanceado, heteromorfismos, sítios frágeis ou inversões pericêntricas. Não foi avaliado idade dos cônjuges no presente estudo. Posteriormente embriões foram biopsiados; blastocistos; e posterior extração de DNA a partir de células do trofoectoderma, submetido à análise a partir da técnica de pesquisa de microrrearranjos utilizando polimorfismos de nucleotídeo único (SNP-Array; Cytoscan750k, Affymetrix) ou sequenciamento de nova geração (NGS; Ion PGM, IonTorrent). **Resultados:** Observou-se um total de 42 casais que se submeteram ao PGT-SR por translocação em algum dos cônjuges, sendo que 20 (47,6) foram provenientes da esposa, 19 (45,2) do marido; 1 (2,3) de ambos; e 2 (4,6) não foi informado na solicitação do PGT-SR. Observou-se que 27 (64,2) eram translocações recíprocas; 14 (33,3) eram translocações robertsonianas; no casal em que se observou ambos translocados; o marido possuía translocação robertsoniana; a esposa, recíproca. Os embriões foram submetidos à análise de técnica de SNP-Array para as translocações recíprocas; sequenciamento de nova geração (NGS) para as translocações robertsonianas. **Conclusão:** Não houve diferença significativa entre o fator masculino e feminino na decisão de realizar o PGT-SR, entretanto observou-se que as translocações recíprocas foram mais submetidas. A utilização do SNP-array foi melhor para o PGT-SR nas translocação recíproca devido a melhor definição dos pontos de quebra; para as translocações robertsonianas pelo custo-benefício, foi realizado NGS.

## **P-197 - DOENÇA DE PARKINSON DE INÍCIO PRECOCE E TARDIO: HÁ DIFERENÇAS EM RELAÇÃO À PRESENÇA DA HISTÓRIA FAMILIAR?**

*WILLIAM OSAMU TODA KISAKI; SUZANA ZOLNOWSKI; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ; MATHEUS RORIZ-CRUZ / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; INSTITUTO ALZHEIMER E PARKINSON*

**Objetivo:** Comparar, em termos absolutos e relativos, a frequência da história familiar (HF) positiva de indivíduos diagnosticados com doença de Parkinson (DP) até os 64 anos (DP precoce) com o grupo diagnosticado a partir dos 65 anos (DP tardia). **Método:** Entre Janeiro/2012 e Dezembro/2017, todos os pacientes atendidos por uma clínica especializada em doenças neurodegenerativas - localizada em Porto Alegre-RS – foram avaliados por um neurologista especializado nessa área e responderam a um questionário padrão que incluía HF para DP. Definiu-se HF positiva como a presença de ao menos um familiar de primeiro grau (pais, irmãos ou filhos) também diagnosticado com DP. Para o diagnóstico dessa doença, utilizou-se dos critérios do Banco de Cérebros de Londres. O teste exato de Fischer foi utilizado para analisar eventuais diferenças em relação à frequência da HF positiva para DP entre os grupos e a regressão logística para se calcular a razão de chances, em caso de significância. **Resultados:** Um total de 1.156 indivíduos foi avaliado no período. Diagnosticou-se DP em 279 (24,1) indivíduos (43-99 anos). Desses, 28 (10,0) iniciaram a doença até os 64 anos. Dezesete indivíduos (6,1) possuíam HF de DP. Considerando esse subgrupo, oito (47,1) possuíam idade 8804; 64 anos no momento do diagnóstico. Comparado aos casos tardios, os casos precoces foram 7,9





vezes mais prováveis de possuírem HF positiva (28,6 vs 3,6;  $p = 0,001$ ). Entretanto, quando se considerou o número absoluto de casos diagnosticados com DP, não houve diferença entre o número de casos com HF iniciados precocemente (8) versus tardiamente (9) ( $p = 0,9$ ). Conclusão: Em termos relativos, é oito vezes mais provável que alguém diagnosticado com DP 8804; 64 anos possua HF positiva para essa doença, quando comparado ao grupo de início tardio. Não obstante, a chance absoluta de haver HF positiva não difere entre esses diferentes grupos etários.

## **P-198 - PREVALÊNCIA DE FORMAS DEMENCIAIS PRÉ-SENIS E FAMILIARES EM UMA AMOSTRA DE 1156 PACIENTES**

*WILLIAM OSAMU TODA KISAKI; RODRIGO TZOVENOS STAROSTA; SUZANA ZOLNOWSKI; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ; MATHEUS RORIZ-CRUZ / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; INSTITUTO ALZHEIMER E PARKINSON*

Objetivo: Estimar a prevalência dos diferentes tipos de demências pré-senis (início < 65 anos) de etiologia neurodegenerativa, bem como aquelas de padrão familiar, sobretudo autossômico dominantes (AUDOM). Método: Entre Janeiro/2012 e Dezembro/2017, todos os pacientes atendidos por uma clínica especializada em doenças neurodegenerativas - localizada em Porto Alegre-RS - foram avaliados por um neurologista cognitivo e responderam a um questionário padrão que incluía HF para demências. Os diagnósticos específicos de DA e DFT foram realizados segundo os critérios do NIH e do Frontotemporal Dementia Consortium, respectivamente. A presença de ao menos um caso do mesmo fenótipo neurodegenerativo iniciado antes dos 75 anos, em parentes de primeiro grau, foi definida com demência possivelmente familiar, tendo-se procedido à elaboração do heredograma. Utilizou-se do teste exato de Fischer para analisar eventuais diferenças em padrões de herança entre os grupos. Resultados: Um total de 1156 pacientes foram investigados, dos quais 586 (50,7) obtiveram um diagnóstico de demência. O número de casos de DA foi 308 (52,6) e de DFT 48 (8,2). Do total de casos diagnosticados com DA, 12 (3,9) foram de início pré-senil. Desses, apenas um (8,3) foi de padrão AUDOM. Não obstante, identificamos outros 13 (4,2) indivíduos com DA de padrão familiar, porém de início entre 65 e 74 anos. Desses, 6 (46,1) tiveram heredogramas compatíveis com transmissão AUDOM ( $p = 0,046$  para diferença entre os subgrupos DA acima). Identificou-se 8 (16,7) casos de DFT de padrão familiar. Desses, a metade (4) teve início antes dos 65 anos, todos com padrão AUDOM. Conclusão: Diferentemente do reportado na literatura, encontramos uma maior prevalência de herança AUDOM nos casos de DA iniciados entre 65-74 anos (46,1) quando comparados aos casos pré-senis (8,3). Esse achado vai de encontro à atual classificação de casos AUDOM de DA como sendo exclusivamente pré-senis. Ainda não dispomos do diagnóstico molecular dos casos familiares e/ou pré-senis.

## **P-199 - SÍNDROME DE PATAU: RELATO DE CASO COM APRESENTAÇÃO ATÍPICA**

*DALVA LUIZA DE ARAUJO KELLY; GUSTAVO HENRIQUE TORRACA LARANJEIRA; CLAUDIA GOMES ESTEVES; GEORGIA CHALFUN; ANDREA BITTENCOURT GUASTAVINO; MAURA RODRIGUES DE CASTILHO; GUSTAVO GUIDA GODINHO DA FONSECA / MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ; INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-FIOCRUZ; IPPMG- UFRJ*

Introdução: A Síndrome de Patau, descrita em 1960, é a trissomia do cromossomo 13. Trata-se de uma síndrome grave, afetando cerca de 1:10000 nativos. As malformações mais comuns são: microcefalia, aplasia cutis, holoprosencefalia, microftalmia, cardiopatias, fendas lábio-palatinas, polidactilia e atraso do desenvolvimento grave. Em função da alta letalidade, a sobrevivência além do período neonatal configura-se uma apresentação atípica da síndrome. Descrição do caso: Menina de 8 meses, filha de casal jovem não consanguíneo sem antecedentes familiares relevantes, mãe gesta 4 para 1, apresentando 1 aborto e 1 neomorto, gestação sem intercorrências. Paciente nascida pré-termo tardio por parto vaginal com boa vitalidade e medidas antropométricas adequadas. Ao exame físico: fendas palpebrais estreitas, nariz bulboso, palato alto, retrognatia, orelhas displásicas, polidactilia pós axial universal, mãos em garra com sobreposição dos dedos, adução dos polegares, tumoração perianal, calcâneos proeminentes. Cariótipo: 47,XX,+13[20], ecocardiograma: estenose relativa de ramo de artéria pulmonar esquerda, ultrassonografia de coluna: provável teratoma sacrococcígeo, fundo de olho: pigmentação retiniana peridiscal anômala bilateralmente, ultrassonografia transfontanela e abdominal normais. Com 5 meses iniciou quadro epilético, controlado com





anticonvulsivantes e apresentava atraso do desenvolvimento moderado. A tomografia de crânio evidenciou redução volumétrica cortical, ectasia do sistema ventricular supratentorial. Posteriormente, retirada do teratoma sacrococcígeo necessitando de traqueostomia para tal. Discussão: A ausência de defeitos típicos: holoprosencefalia, fendas labio-palatinas e cardiopatia reduz a chance do diagnóstico clínico, reforçando o papel da citogenética convencional na investigação das malformações. Nosso caso reflete a literatura recente, com menor incidência de malformações clássicas e graves, resultando em maior sobrevida para estes pacientes; e a rara associação de teratoma sacrococcígeo. Conclusão: O caso descrito reforça a importância da investigação sistemática de malformações em serviços de neonatologia devido a possibilidade de subdiagnóstico, inclusive das síndromes genéticas clássicas, quando considerado o amplo espectro de malformações possíveis e a ausência de sinais típicos.

## **P-200 - COLESTASE OBSTRUTIVA ABILIAR RECORRENTE EM ADOLESCENTE COM FENDA PALATINA E DÉFICIT COGNITIVO: SÍNDROME DE HARDIKAR OU EXPANSÃO DO FENÓTIPO DA SÍNDROME DE KABUKI?**

*CASSIO LUIZ DE CARVALHO SERAO; MARIANA DE QUEIROZ GOMES GONZAGA; LUIZA LORENA PIRES RAMOS; LAILA MARIA SILVEIRA GALLO DE SOUZA; RAQUEL TAVARES BOY DA SILVA; PEDRO GUIMARÃES COSCARELLI; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ; JUAN CLINTON LLERENA JR / FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS; MENDELICS; INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – FIOCRUZ; UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO*

Introdução: A Síndrome de Hardikar é uma condição sem diagnóstico etiológico definido associado a colestase obstrutiva, fenda labiopalatina, obstrução urinária, retinose pigmentar, cardiopatia e má-rotação intestinal, dismorfias faciais com fendas palpebrais longas, coloboma auris e ponta nasal de inclinação inferior, descrito somente em mulheres, com um relato de colangite primária com falência hepática evoluindo para transplante. A Síndrome de Kabuki é uma condição autossômica dominante com frequência esperada de cerca de 1:50000 nascimentos, associada a mutações nos genes *KMT2D* e *KDM6A*, com dismorfias faciais características com fendas palpebrais longas, ectrópion, columela curta com ponta nasal de inclinação inferior, coxins digitais proeminentes, além de baixa estatura, anomalias esqueléticas, déficit cognitivo, fenda labiopalatina, anomalias endocrinológicas, genitourinárias e gastrointestinais. Descrição do caso: Apresentamos caso de paciente de 18 anos referenciada para seguir acompanhamento clínico em serviço de Doenças Raras em adolescentes e adultos, com diagnóstico clínico na infância de Síndrome de Kabuki com cariótipo normal. Apresentava baixa estatura e déficit cognitivo leve, fenda palatina, perfil facial plano com ponta nasal de inclinação inferior e columela curta, fenda palpebral longa com discreta eversão de pálpebras inferiores, esclera azulada, orelhas e coxins digitais proeminentes, frouxidão ligamentar, braquimesodactilia com encurtamento de quarto metacarpo, cubitus valgo e pés planos. A ultrassonografia abdominal revelou adenoma de suprarrenais, afilamento cortical renal a direita e litíase renal contralateral. À fundoscopia não identificou-se anomalias estruturais. Paciente evoluiu com colestase (4 episódios em 3 anos), com icterícia, prurido significativo, necessitando internação em 2 episódios. Boa resposta clínica com ácido ursodeoxicólico. Exames de imagem sem dilatação em vias biliares. Anticorpo anti-DNA mitocondrial negativo, considerando-se colangite esclerosante primária. Discussão: Não está bem estabelecida em literatura a distinção clínica destas condições, podendo ser corroborada pela pesquisa molecular dos genes descritos. Conclusão: O acompanhamento clínico temporal de pacientes adultos para seguimento pode ampliar a possibilidade diagnóstica etiológica.

## **P-201 SÍNDROME DE ALLAN-HERNDON-DUDLEY E O PAPEL DO PERFIL TIREOIDEANO NA INVESTIGAÇÃO DE DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL (DI) LIGADA AO X**

*MARINA FRANÇA; LUIZA VIRMOND; EDUARDO PERRONE; MARCO CURIATI; MARET HAND; VIVIANE KATZ; MARIA FERNANDA MILANEZI; CARMEN MENDES / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO; LABORATÓRIO SALOMÃO ZOPPI*

Introdução: A Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD), de herança ligada ao X, é decorrente de mutações no gene *SCL16A2*, que codifica uma proteína responsável pelo transporte intracelular de hormônio tireoideano. Os pacientes acometidos apresentam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), hipotonia, atrofia muscular e disfgia. Um dos marcadores



bioquímicos da doença é o aumento de T3 sérico. Descrevemos caso de paciente com SAHD, confirmado molecularmente, e revisamos achados clínicos/moleculares já publicados. Descrição: BCA, masculino, 24 meses, terceiro filho de casal não consanguíneo, sem intercorrências gestacionais ou perinatais, apresentando disfagia e baixo ganho ponderal. Ao exame clínico, apresentava antropometria adequada, hipotonia axial e apendicular, sem sustentação cervical e distonia. Exames complementares revelaram T4 livre no limite inferior e T3 livre elevado com TSH e anticorpos anti-tireoideanos normais, além de RNM de crânio com hipomielinização difusa. O sequenciamento de painel de genes para leucodistrofias mostrou deleção novel em hemizigose no éxon 6 do gene SLC16A2. Discussão: A revisão de 80 pacientes descritos mostrou que os achados mais frequentes foram o ADNPM, hipotonia global ou axial, hipotrofia muscular e disfagia, além de comprometimento da linguagem. A mediana do tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico da doença foi de 4 anos e 4 meses; além disso, 89 dos casos foram herdados. O atraso na mielinização e a elevação de T3 livre foram os principais achados de exames complementares. Mutações missense e deleções foram responsáveis pela maioria dos casos. O quadro clínico, o achado no exame de imagem e a alteração no perfil tireoideano exerceram um papel fundamental na elucidação diagnóstica. Conclusão: O valor de T3 livre é importante marcador para a SAHD. A fim de diminuir o atraso no tempo de diagnóstico desses pacientes e permitir o devido aconselhamento genético, recomenda-se a dosagem de T3 na investigação de meninos com ADNPM e/ou hipotonia.

## **P-202 - EDIÇÃO GÊNICA DE PALB2 NAS LINHAGENS DE CÂNCER DE MAMA T47D E HS578T PARA DETERMINAÇÃO DO SIGNIFICADO BIOLÓGICO DE VARIANTES DE SIGNIFICADO CLÍNICO DESCONHECIDO (VUS)**

*ARIANE STÉFANI PEREIRA; CÍNTIA REGINA NIEDERAUER RAMOS; VIVIANE ALINE OLIVEIRA SILVA; EDENIR INÊZ PALMERO; MATIAS ELISEO MELENDEZ / HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS*

Objetivo: Este trabalho teve como objetivo a construção de ferramentas moleculares (linhagens celulares editadas geneticamente) para determinação do significado biológico de variantes de significado clínico desconhecido (VUS) no gene PALB2, para posterior realização de ensaios funcionais. Metodologia: Para a edição das linhagens, foram escolhidas variantes de PALB2 encontradas em pacientes com câncer de mama em um trabalho anterior do grupo, sendo elas c.2816TG, classificada como VUS, e c.2981TG, nunca reportada na literatura, e uma variante sabidamente patogênica (c.1042CT) que será utilizada como controle positivo nos ensaios funcionais. Nas linhagens T47D e HS578T, ambas de câncer de mama, foi realizado o knockout através do sistema CRISPR/Cas9 para o gene PALB2 e a confirmação se deu por Western Blot. Clones que apresentaram diminuição na expressão da proteína foram isolados por cell sorting. Paralelamente, através da técnica de mutagênese sítio-dirigida, as variantes foram introduzidas em um plasmídeo comercial que contém o gene e a confirmação da inserção foi realizada por sequenciamento de Sanger. A região de PALB2 foi amplificada e o gene, com suas respectivas edições ou sem edição, foi clonado em um plasmídeo de expressão para futura transfecção nas linhagens knockout. Resultados: Dois clones selecionados da linhagem T47D apresentaram significativa diminuição na expressão da proteína. Esses clones foram isolados e passam por expansão. Os clones de HS578T estão em fase de análise. Foram confirmadas as inserções das variantes c.1042CT e c.2816TG no plasmídeo comercial, sendo que c.1042CT está em fase de transfecção nas células knockout e c.2816TG encontra-se no plasmídeo de expressão, assim como PALB2 WT. Conclusão: A criação de ferramentas que permitam analisar o efeito de uma variante genética sobre os diferentes processos celulares é de fundamental importância para que possamos fornecer dados para a classificação dessas variantes através dos ensaios funcionais e, futuramente, realizar outros tipos de ensaios.

## **P-203 - IDENTIFICAÇÃO DE CROMOSSOMOS MARCADORES ATRAVÉS DE HIBRIDIZAÇÃO IN SITU FLUORESCENTE (FISH)**

*MARIA CECILIA MENKS RIBEIRO; MONIQUE OLIVEIRA FREITAS; MARCIA GONÇALVES RIBEIRO; EVELYN KAHN; ISAIAS SOARES PAIVA; SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI; LUCIANA SANTOS BARBOSA; RAQUEL GERMER TOJA COUTO / UFRJ; UNIFESO*



Objetivo: Identificar pela metodologia FISH a constituição e estrutura de cromossomos marcadores (SSMC), a presença de mosaïcismo e descrever repercussão fenotípica do desequilíbrio. Método: Estudo observacional descritivo e transversal em pacientes com sSMC de origem desconhecida. Técnicas utilizadas: bandamento GTG, FISH e avaliação clínica e morfológica para descrição do fenótipo. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Resultados: Foram avaliados 10 pacientes com marcadores, sendo 9 do sexo masculino. Os sSMC foram derivados dos cromossomos 15 (4), 9 (1), 12 (1), 14 (1), 18 (1), 21 (1) e um marcador complexo derivado dos cromossomos X e Y. Seis pacientes apresentam mosaïcismo. A presença dos marcadores esteve associada a atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfias e malformações congênitas. Conclusão: No presente estudo foi possível identificar a origem de 10 sSMC, delineando trissomias ou tetrassomias parciais através de metodologias moleculares como a FISH. Verificamos a maior participação de cromossomos acrocêntricos (60), sendo 4 derivados do cromossomo 15, confirmando o envolvimento preferencial desses cromossomos na origem dos sSMC. A presença de mosaïcismo evidenciou a instabilidade dos sSMC. Ainda não são suficientemente compreendidos os segmentos cromossômicos críticos para os fenótipos observados e os processos envolvidos na formação dos sSMC e a variabilidade fenotípica é influenciada pelo tamanho, origem da eucromatina, a ocorrência de mosaïcismo, proporção de células com o sSMC e presença ou ausência de dissomia uniparental. A avaliação de pacientes com a mesma alteração contribui para delinear mais precisamente o fenótipo associado, o que pudemos observar no caso do comprometimento do cromossomo 15. A continuidade da investigação delimitando a região envolvida e a origem parental pode preencher essas lacunas.

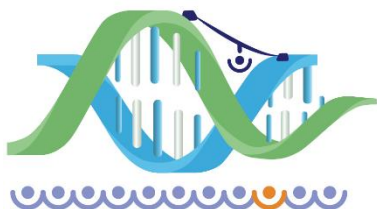
## **P-204 - A INFLUÊNCIA DO GENE IGF-1 NA FERTILIDADE EM CASAIS SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA**

*RAFAELA NASSER VEIGA; MARIA DA GRAÇA BICALHO; JOSÉ SAMUEL DA SILVA; GEÓRGIA FERNANDA GELMINI; ALESSANDRO SCHUFFNER / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ; LABORATÓRIO DE IMUNOGENÉTICA E HISTOCOMPATIBILIDADE; CLÍNICA CONCEBER*

Estima-se que entre 10 e 15 dos casais em idade reprodutiva são inférteis. Desses casais, entre 15 e 20 dos casos a causa da infertilidade é desconhecida. O IGF-1 é um fator de crescimento que vem sendo associado com o sucesso reprodutivo. Ele atua de modo parácrino e endócrino por meio da interação com o receptor IGF1R, e exerce funções importantes, tais como mitogênese, proliferação, crescimento, diferenciação, angiogênese e indução de sobrevivência celular com o controle da apoptose. Essas atividades são de extrema importância para a gametogênese e para o desenvolvimento e manutenção da gestação a termo, incluindo a fase de implantação do embrião. Diversos estudos associaram os níveis sorológicos ou plasmáticos de IGF-1 em mulheres submetidas ao tratamento de reprodução assistida (TRA) com o resultado de gravidez; mas nenhum deles investigou o polimorfismo no gene IGF-1. Assim, o objetivo desse trabalho foi verificar se existe associação entre a variabilidade genética dos éxons 3, 4 e 5 do gene IGF-1, bem como de suas regiões flanqueadoras, e a fertilidade. Para isso, foi realizado um estudo caso-controle com uma amostra paciente de 49 casais submetidos ao TRA e 123 casais controle nos quais as mulheres possuíam ao menos duas gestações naturais, a termo e sem complicações. Após extração do DNA pelo método salting-out, o gene IGF-1 foi amplificado por PCR. A genotipagem foi realizada por sequenciamento baseado na metodologia de Sanger. As análises estatísticas, por meio de modelos de regressão logística binária, revelaram que indivíduos do sexo masculino portadores de genótipos IGF-1 com SNP rs11111267(C) apresentam tendência de aumento no risco de infertilidade [ $P = 0,078$ ; OR = 2,296; IC = 95 (0,912-5,785)], possivelmente pela atuação do IGF-1 na espermatogênese. Por fim, a idade da mulher foi caracterizada como um fator de risco para o sucesso reprodutivo ( $P = 0,005$ ).

## **P-205 - COCORRÊNCIA DE DISPLASIA ECTODÉRMICA E MUTAÇÃO C.2111DEL C NO GENE BRCA2**

*MARIANNA DE SOUZA NEVES CRUZ PEDREIRA; GABRIELA RAMOS VARRONE; DIONE FERNANDES TAVARES; JOANNA GOES CASTRO MEIRA; LARISSA SOUZA MARIO BUENO / UNIFACS; UFBA; MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA; CENTRO DE HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA*



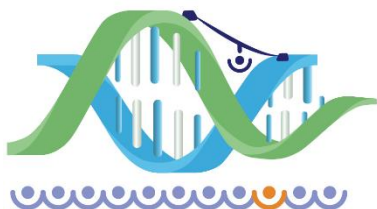
**INTRODUÇÃO:** A Displasia Ectodérmica (DE) hipohidrótica é caracterizada por hipotricose, hipohidrose e hipodontia. O Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC) é caracterizado por mutações em BRCA1 ou BRCA2 elevando o risco para câncer em homens e mulheres. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Paciente, 22 anos, filho de casal não consanguíneo, com dificuldade escolar, acompanhado desde o nascimento devido hipohidrose e intolerância ao calor. Ao exame: hipotricose; alopecia parcial; presença de pêlos em pequena quantidade em barba, axilas, e sobrelhas e pêlos pequenos em cílios; hipodontia com 4 dentes cônicos; pele seca, fina, frágil, sem pêlos em MMSS, MMII, e dorso; presença de finas rugas ao redor dos olhos; discreta mancha hiperocrômica ao redor de olhos, nariz e boca; lábios protusos; orelhas com hélice discretamente mais dobrada que normal; unhas ligeiramente baqueteadas; e prega palmar única. Teste de QI de 76, limítrofe. O diagnóstico de DE foi realizado clinicamente e com provável padrão de herança AR, pois prima materna filha de uma também apresenta hipodontia, porém em maior número e os pais não são afetados. Devido a diagnóstico de HBOC na família foi realizada a pesquisa de mutação c.2111delC no gene BRCA2, cujo resultado foi positivo. **DISCUSSÃO DO CASO:** O quadro do paciente é sugestivo para Displasia Ectodérmica 10b/11b, tipo hipohidrotica/cabelo/dente, autossômica recessiva, provavelmente decorrente de endogamia, sem relato de consanguinidade, mas clinicamente não podemos afastar herança autossômica dominante ou ligada ao X. O HBOC é a forma mais comum de câncer de hereditário com prevalência de mutações patogênicas em BRCA1/2 na população geral de 1-5 / 10 000, mesma prevalência estimada para DE hipohidrótica. **CONCLUSÃO:** Embora estas condições genéticas sejam relativamente frequentes isoladamente, não há relato da coocorrência. Dada a singularidade deste achado, faz-se necessário este relato e o acompanhamento clínico atento para variações nas manifestações clínicas.

## **P-206 - SÍNDROME DA LEIOMIOMATOSE E CARCINOMA DE CÉLULAS RENAI HEREDITÁRIO COM MUTAÇÃO FUNDADORA HOLANDESA NO GENE FH**

*LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO; JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO; SERVIÇO DE ONCOGENÉTICA DO HOSPITAL ERASTO GAERTNER*

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome de Leiomiomatose e Carcinoma de Células Renais Hereditário (SLCCRH) é uma síndrome hereditária autossômica dominante causada por mutações germinativas no gene FH que codifica a enzima fumarato hidratase (FH). **DESCRIÇÃO DO CASO:** Paciente S.T.G.V., natural de Carambeí/PR, colônia holandesa, sexo feminino, 34 anos, com história pessoal e familiar de câncer. Aos 23 anos foi diagnosticada com neoplasia de mama. Sua investigação no serviço de oncogenética iniciou através de um irmão mais velho que acompanha por quadro de tumor renal aos 38 anos e realizou exoma que mostrou mutação patogênica no gene FH E404X em heterozigose. Considerando o resultado, foi solicitado que toda a família realizasse pesquisa de mutação pontual do gene. A paciente tornou a consulta com resultado positivo. **DISCUSSÃO:** A mutação FH E404X consiste na inserção de um códon de terminação prematuro. Dessa forma, faltam 106 aminoácidos para que a enzima seja codificada corretamente, sendo altamente sugestiva de patogenicidade. É descrito que essa mutação específica apresenta origem holandesa, o que corrobora com o fato da paciente ser oriunda de uma colônia holandesa, e compõe o quadro de mutações do gene FH que levam ao quadro da SLCCRH. Indivíduos com essa síndrome estão predispostos a desenvolver leiomiomas cutâneos, múltiplos fibromas uterinos sintomáticos em mulheres jovens e tumores renais precoces. Outras manifestações menos frequentes são descritas, porém a associação entre SLCCRH e câncer de mama ainda não foi corroborada. **CONCLUSÃO:** Esse caso relata uma paciente com diagnóstico molecular para SLCCRH e ainda assim desenvolveu câncer de mama precoce, associação descrita uma única vez na literatura até então, reforçando a necessidade da avaliação familiar. Além disso, a identificação de uma mutação holandesa no Brasil indica a necessidade de estudar a população da cidade.





## **P-207 - ISODISSOMIA UNIPARENTAL ASSOCIADA A ISOCROMOSSOMO 15Q EM PACIENTE COM ATRASO DO DESENVOLVIMENTO E MICROANOFTALMIA BILATERAL**

JOANA R. MARQUES PROTA; ANTONIA PAULA MARQUES-DE-FARIA / DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

A maioria dos casos de dissomia uniparental é segmentar, envolve o cromossomo 15 e se relaciona às síndromes de Prader Willi e Angelman, já bem caracterizadas no âmbito clínico e molecular. Rearranjos cromossômicos incluindo translocações Robertsonianas, isocromossomos e marcadores supranumerários favorecem a ocorrência de dissomia uniparental, que conforme o cromossomo envolvido pode causar distúrbios relacionados ao imprinting genômico, ou ainda levar ao desenvolvimento de condições recessivas, na eventualidade do genitor apresentar alguma variante patogênica em heterozigose. Nesse contexto, relatamos o caso de um menino de seis anos, filho de casal jovem e não consanguíneo, sem antecedentes gestacionais ou neonatais relevantes, com microanftalmia bilateral, sem outros defeitos congênitos ou dismorfismos relevantes. Na evolução, observado atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, sobretudo de fala, alterações de comportamento sugestivas de transtorno do espectro autista, crises ocasionais de riso imotivado e epilepsia (crises atônicas). O exame de cariótipo com bandamento G e C identificou um isocromossomo dicêntrico de braço longo do 15 [45,XY, idic(15)(q10) de novo]. A hibridização genômica em arrays evidenciou perda de heterozigose de toda a região 15q, arr[hg19]15q11.2q26.3(22817870-102397317)hmz, confirmando a dissomia uniparental do braço longo do 15, de provável origem paterna, com padrão de metilação do éxon 1 do gene SRNP indicativo de síndrome de Angelman. Isocromossomos dicêntricos de 15q em geral são supranumerários, detectados durante a investigação de um cromossomo marcador e determinando tetrassomia 15q. No presente caso, o fenótipo pode ser atribuído à isodissomia uniparental do 15, com manifestações relacionadas ao imprinting e à perda de heterozigose em gene relacionado a condição de herança autossômica recessiva. Como não há registro anterior de microanftalmia em indivíduos com dissomia uniparental do 15, é plausível supor que a manifestação ocular se relacione à homozigose de uma variante patogênica no gene STRA6, localizado em 15q24 e associado a formas sindrômica e isolada de microanftalmia bilateral.

## **P-208 - VARIÁVEIS CLÍNICAS E GENÉTICAS ASSOCIADAS À NEUROPATIA DIABÉTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

RAQUEL GARCIA ROCCO DA SILVA; MARCELO A. COSTA LIMA; MARCIA GONÇALVES RIBEIRO; CLAUDIA DE MELO MOURA; JORGE LUIZ LUESCHER; LUDMILA NASCIMENTO RODRIGUES CAMPOS; EDUARDO JORGE ROSA DÂMASO / IFRJ; UERJ

**OBJETIVO:** Analisar a associação entre variáveis clínicas e a neuropatia diabética (ND) e investigar o papel do polimorfismo MTHFR c.677CT na ocorrência de ND em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1). **MÉTODO:** Estudo seccional com 198 crianças e adolescentes com DM1. Foi utilizado questionário com informações clínicas e dois protocolos de avaliação da neuropatia diabética: Escore de Sintomas Neuropáticos e Diabetic Neuropathy Examination. Análise de variância para comparar médias. Significância estatística avaliada pelo teste Qui-quadrado para proporções e Kruskal Wallis para médias. Genotipagem através de PCR-RFLP e determinação de proporção de chances. **RESULTADOS:** A ND foi prevalente em 11,3 da amostra e esteve associada com idade, tempo de diagnóstico, hemoglobina glicada, peso, dislipidemia e poliúria. Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre ND e hipoglicemia ( $p=0,49$ ), hipoglicemia grave ( $p=0,11$ ), cetoacidose ( $p=0,55$ ), polidipsia ( $p=0,59$ ), polifagia ( $p=0,08$ ) e emagrecimento ( $p=0,41$ ). Também não encontramos associações de ND com sedentarismo ( $p=0,45$ ). A neuropatia puramente sensorial foi prevalente em 40 da amostra e associada ao sexo feminino (OR= 1,91;  $p$  valor=0,01). A câimbra (35) e o formigamento (31) foram os sintomas mais frequentes. Não foi observada associação do polimorfismo 677 CT com a ocorrência de ND na amostra analisada (OR 0,87; IC 95 0,60-1,27/  $P = 0,52$ ). **CONCLUSÃO:** A identificação de variáveis clínicas associadas ao maior risco para ND podem ajudar na identificação de indivíduos suscetíveis e permitir a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes na redução de seu desenvolvimento e/ou progressão.



## P-209 - PERFIL NOSOLÓGICO DE UM SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA EM INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR

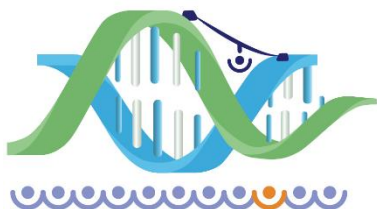
SARA GOMES ANTUNES; MARCIA GONÇALVES RIBEIRO; MARCELO PAULA COUTINHO; SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI; MARIA CECILIA MENKS RIBEIRO; EVELYN KAHN / UFRJ; SERVIÇO DE GENÉTICA DE CAMPOS DOS GOYTACAZES

Objetivo: Conhecer a população atendida pelo Serviço de Genética Médica (SGM) de uma instituição universitária em relação a faixa etária, sexo e diagnóstico. Método: Estudo descritivo e transversal, com coleta retrospectiva de informações do banco de dados do SGM existente em um website, que serve como plataforma interativa sobre doenças genéticas e banco de dados com informações relevantes sobre os indivíduos cadastrados. Resultados: Foram identificados 3.953 indivíduos: 2185 (55) do sexo masculino e 1768 (45) do sexo feminino. Em relação ao sexo masculino, a distribuição por faixa etária foi a seguinte: 0-9 anos: 326 pacientes (15); 10-19 anos: 627 (29) pacientes; 20-29 anos: 262 pacientes (12); 30-39: 43 pacientes (2); 40-49: 26 pacientes (1). No sexo feminino: 0-9 anos: 222 pacientes (13); 10-19 anos: 501 pacientes (28); 20-29 anos: 217 pacientes (12); 30-39 anos: 44 pacientes (2,5); 40-49 anos: 28 pacientes (1). O diagnóstico mais frequente foi de Síndrome de Down: 865 pacientes (21,8). Entre outros dados obtidos, podemos destacar: malformações: 306 (8); síndrome de Turner: 134 (3) e 175 pacientes distribuídos dentro das 4 seguintes síndromes (4,5): Neurofibromatose 1, Síndrome de Klinefelter, Atraso de DNPM e Síndrome de Prader Willi. Outros 71 pacientes (2) estão distribuídos entre Síndrome de Kabuki, Williams e Noonan. Conclusões: Com os dados devidamente avaliados é possível traçar metas e direcionar o atendimento para melhor atender a população. Importante ressaltar que além da importância clínica destas informações, há ainda a importância em nível de pesquisa, pois dentre os casos menos comuns há doenças pouco estudadas e/ou pouco abordadas pela comunidade médica que podem ter importância clínica futuramente. Importante destacar também a eficiência e organização do website como uma ferramenta que permite a fácil e rápida visualização de prontuários e dados gerais da população atendida.

## P-210 - NKX2-1 GENE MUTATION: UNRAVELING BRAIN-LUNG-THYROID SYNDROME IN A BRAZILIAN PATIENT

CAMILLA MESQUITA DA SILVA; LUCAS LUÍS VARUSSA CLARO; DÂNAE VON HOLLEBEN; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO

INTRODUCTION: Defects in NKX2-1 on chromosome 14q13, which encodes thyroid transcription factor 1, produce a concurrent clinical manifestation of chorea, respiratory distress, and hypothyroidism known as "brain-lung-thyroid syndrome." CASE REPORT: Male patient, 4 years, born to non consanguineous parents, after an uncomplicated pregnancy was referred for evaluation of hypotonia. He was under treatment of congenital hypothyroidism with low doses of levothyroxin. His parents noted hypotonia and delayed motor development in first 2 years of life. Language and social development were normal. No report of respiratory problems at birth was reported. His investigation for causes of hypotonia (both central and neuromuscular hypotonia), including CK, lactate, acylcarnitine profile, organic acids chromatography and muscle biopsy turned out to be normal. Progressively, patient got better of his hypotonia, but developed irregular trunk and limb movements later recognized as chorea. The combination of extrapyramidal movement disorder and hypothyroidism pointed out to NKX2-1 gene as cause of patient's phenotype which was later confirmed by molecular analysis. DISCUSSION: NKX2-1-related disorders range from benign hereditary chorea (BHC) to choreoathetosis, congenital hypothyroidism, and neonatal respiratory distress (also known as brain-lung-thyroid syndrome). Childhood-onset chorea, the hallmark of NKX2-1-related disorders, may or may not be associated with respiratory distress syndrome or congenital hypothyroidism. Chorea generally begins in early infancy or about age one year (most commonly) or in late childhood or adolescence, and progresses into the second decade after which it remains static or (rarely) remits. CONCLUSION: Neurological phenotype is prominent in this condition and that many patients with NKX2-1 mutations may show hypotonia as main presentation and never fully develop the classic triad of brain-lung-thyroid syndrome



## P-211 - TRISSOMIA PARCIAL 9P: RELATO DE DOIS CASOS

MONIQUE OLIVEIRA FREITAS; MARIA CECÍLIA MENKS RIBEIRO; MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO; ISAIAS SOARES PAIVA; SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI; EVELYN KAHN; AMANDA OLIVEIRA DOS SANTOS; MIRIAM BEATRIZ GOULART / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO; UFRJ - POLO XEREM; UFRJ -IPPMG

Introdução: A síndrome de trissomia 9p é relativamente rara em nascidos vivos. Clinicamente é caracterizada por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e alterações morfológicas como microcefalia, baixa estatura, anomalias faciais, escoliose e, menos frequentemente, cardiopatia, malformações esqueléticas, renais e do sistema nervoso central. Descrição dos casos: Foram avaliados dois indivíduos com trissomia parcial do braço curto do cromossomo 9. Caso 1: GSV, sexo masculino, 24 anos com deficiência intelectual moderada (idade funcional 6 anos); e distúrbio de comportamento. Apresentando ao exame físico: microcefalia, hipertelorismo ocular, puffy-eyes, base nasal quadrada, filtrum curto, palato ogival, fenda labial bilateral incompleta, úvula ectópica e hipoplásica, hipoplasia de unhas e hiperlordose lombar. Cariótipo: 47,XY,+mar.ish der(9)(wcp9+, 9ptel30+, D9Z1-). Caso 2: RSS, sexo feminino, 13 anos, com deficiência intelectual profunda (idade funcional menor que 1 ano) ausência de controle esfinteriano, e distúrbio de comportamento. Apresentando ao exame físico: hipertelorismo ocular, puffy-eyes, base nasal quadrada, filtrum curto, palato ogival, hiperlordose lombar e hipoplasia de unhas. Cariótipo: 46,XX,-15,+der(9)t(9;15)(9pter8594;9q22::15q11.18594;15qter).ish t(9;15)(wcp9+,D9Z1+,9ptel30+;D15Z1-, SNRPN+)pat. Discussão: Os indivíduos avaliados apresentaram desequilíbrios envolvendo uma região comum do braço curto do cromossomo 9. As dismorfologias observadas e dificuldades sociocognitivas em ambos concordam com as características clinicamente descritas para a síndrome 9p. Entretanto, no paciente 1, mesmo a trissomia envolvendo somente o braço curto, foram observadas características como atraso puberal, fenda labial bilateral incompleta e hipoplasia da úvula, descritas em alterações 9q. Além disso, foi observada uma repercussão fenotípica mais grave na paciente 2, que pode ser devido à maior amplitude da região trissômica. Conclusão: Os pacientes apresentaram fâcies característica e fenótipo concordante ao descrito na literatura. O detalhamento da repercussão fenotípica contribuiu para delinear o espectro fenotípico da trissomia 9p e as regiões críticas para o fenótipo observado na síndrome.

## P-212 - ALTERAÇÕES DO CROMOSSOMO 15 E SUA REPERCUSSÃO FENOTÍPICA

MONIQUE OLIVEIRA FREITAS; MARIA CECÍLIA MENKS RIBEIRO; MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO; ISAIAS SOARES PAIVA; SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI; EVELYN KAHN; AMANDA OLIVEIRA DOS SANTOS; MIRIAM BEATRIZ GOULART / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO; UFRJ - POLO XEREM; UFRJ -IPPMG; UNIFESO

Introdução: Desequilíbrios envolvendo o cromossomo 15 são frequentes e, geralmente, envolvem a região 15q11-q14, região complexa propensa a rearranjos, sendo recorrente sua participação em cromossomos marcadores (sSMC). Pacientes com sSMC(15) apresentam hipotonia muscular, atraso de desenvolvimento, deficiência intelectual e distúrbios de comportamento. O idic(15) é o rearranjo mais comum e acarreta tetrasomia parcial 15q. Descrição dos casos: Avaliação clínica e laboratorial de quatro indivíduos com sSMC(15). Caso 1: MLSS, masculino, 14 anos, deficiência intelectual e epilepsia; fâcies sindrômica com hipertelorismo ocular, fissura palpebral alongada, palato ogival, lábios grossos e evertidos, macrodontia, macrotia. Cariótipo: 46,XY/ 47, XY,+mar. ish der (15) (D15Z1+, SNRPN+, PML-). Caso 2: IPC, masculino, 8 anos, deficiência intelectual, distúrbio de comportamento e epilepsia; macrocefalia, fâcies sindrômica com hipertelorismo ocular, fissura palpebral alongada, palato ogival, lábios grossos e evertidos, macrodontia, macrotia. Cariótipo: 46,XY, 16qh+/ 47,XY, 16qh+, +mar. ish der(15)(D15Z1+, SNRPN+, PML-). Caso 3: RMRC, masculino, 7 anos, deficiência intelectual e distúrbio de comportamento; braquicefalia, fâcies sindrômica com hipertelorismo ocular, fissura palpebral alongada, palato ogival, lábios grossos e evertidos, macrodontia, macrotia; braquidactilia. Cariótipo 47,XY,+mar. ish idic(15)(D15Z1++, SNRPN++,PML-). Caso 4: OFVJ, sexo masculino, 10 anos, deficiência intelectual, epilepsia de difícil controle, macrocefalia relativa, orelhas grandes, pé torto congênito, falecido em decorrência de pneumonia e hepatite medicamentosa. Cariótipo: 47,XY,+mar.ish idic(15) (D15Z1++,SNRPN++, PML-). Discussão: Os indivíduos



avaliados apresentaram desequilíbrios da mesma região cromossômica. A variabilidade fenotípica encontrada é importante para delinear as regiões críticas relacionadas ao quadro clínico, que nesse caso também pode ser influenciado pela origem parental, uma vez que pode ocorrer imprinting nesta região. Conclusão: Técnicas moleculares são determinantes para caracterizar o desequilíbrio. O fenótipo dos pacientes foi similar ao descrito na literatura, salientando-se alterações neurológicas, convulsões, hipotonia, deficiência intelectual e distúrbios comportamentais.

## **P-213 - CROMOSSOMO MARCADOR COMPLEXO DERIVADO DOS CROMOSSOMOS X E Y EM DOIS PACIENTES**

*MIRIAM BEATRIZ GOULART; MONIQUE OLIVEIRA FREITAS; ISAÍAS SOARES PAIVA; MARILIA MARTINS GUIMARÃES; EVELYN KAHN; SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI; MARCIA GONÇALVES RIBEIRO; MARIA CECILIA MENKS RIBEIRO / SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA; SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA; POLO XERÉM -UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO*

**Introdução:** Os cromossomos marcadores supernumerários complexos constituem um dos menores subgrupos dos cromossomos marcadores (sSMC). Os sSMC complexos podem ser derivados de mais de um cromossomo. Ainda não foram descritos sSMC complexos derivados dos cromossomos X e Y. **Descrição do caso:** Foram avaliados dois pacientes através de bandeamento GTG, incorporação da 5-BrdU, FISH e análise molecular por PCR para regiões do cromossomo Y. **Caso 1:** paciente de 33 anos com Síndrome de Turner (ST) apresentando dismorfias faciais, malformações esqueléticas, numerosos nevos melanocíticos, unhas hiperconvexas, obesidade e DI. **Caso 2:** paciente do sexo masculino com 12 anos apresentando anomalias faciais, hipertelorismo mamilar, prega palmar única e DI. Ambos apresentaram mosaicismo 45,X/46,X,+mar. O cromossomo marcador apresentou replicação precoce e marcação simultânea para wcpX e wcpY. A FISH foi positiva para SRY, SHOX, DY23 e negativa para XIST. A PCR para as sequências específicas do cromossomo Y foi positiva para TSPY, AMGY, SRY, DY23 e negativa para DY21. A sequência DAZ4 estava presentes apenas na paciente com ST. **Discussão:** Estes resultados evidenciam a presença de sSMC complexo com regiões dos cromossomos X e Y, não encontramos na literatura registro de sSMC similares. A ausência de XIST e a replicação precoce sugerem dissomia funcional da região do cromossomo X mantida no sSMC. A participação do cromossomo Y foi confirmada pela hibridação da região centromérica do cromossomo Y (DY23), do gene SRY. E pela PCR. A paciente 1 apresentou heterogeneidade de populações celulares, algumas com rearranjo críptico para os cromossomo X e Y. **Conclusão:** A descrição destes dois casos pode sugerir que os SMCs complexos podem ser mais frequentes que o relatado na literatura.

## **P-214 - ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS POUCO FREQUÊNTES EM CASOS DE LEUCEMIA.**

*LUCAS BRABO ROTELLA; LUIZ VINICIUS LEÃO MOREIRA; NELSON ANTONIO BAILÃO RIBEIRO / DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS DA UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ*

**Introdução:** As leucemias pertencem a um grupo heterogêneo de patologias neoplásicas, sendo caracterizadas por uma multiplicação clonal de células hematopoiéticas que sofreram mutações durante o processo de diferenciação, apresentando grande variabilidade genética e molecular. A citogenética tem grande importância no estudo das leucemias, pois auxilia na compreensão de quais mutações estão ocorrendo e correlacioná-las com o quadro clínico do paciente. **Descrição do caso:** Paciente deu entrada em um centro de hemoterapia para realização de diagnóstico de leucemia, o mesmo foi realizado a partir outras técnicas apropriadas e citogenética. Para a obtenção de cromossomos, utilizou-se a técnica de cultura de linfócitos e a análise diagnóstica se baseou na técnica de citogenética clássica, por bandeamento G. Durante a análise das metáfases foram encontradas as seguintes alterações cromossômicas: diversas metáfases poliploides, monossomia do cromossomo 17, e deleção no braço longo do cromossomo 16. **Discussão:** As alterações encontradas apresentam relatos escassos na literatura científica, sendo assim um caso esporádico. As poliploidias são pouco comuns em pacientes leucêmicos. Dentre as metáfases analisadas, encontrou-se variações cromossômicas numéricas de até 92 cromossomos. Segundo os dados da literatura, nas leucemias, as alterações estruturais encontradas no cromossomo 17, para a leucemia mieloide aguda são translocações recíprocas ou não recíprocas,





enquanto que na leucemia linfóide crônica, são frequentes as pequenas deleções no braço longo. Entretanto, neste estudo foi identificado uma monossomia do cromossomo 17, pouco relatado na literatura. Encontram-se poucos relatos também de alterações no cromossomo 16, tornando a deleção identificada neste caso um fato raro, apesar de outros estudos apontarem a relação desta alteração com um prognóstico intermediário do paciente. Conclusão: A importância clínica deste caso se dá devido à escassez de relatos semelhantes na literatura, sendo assim oportunidade para melhor compreensão das mutações nas leucemias, em especial as descritas neste trabalho, e suas consequências no quadro clínico do paciente.

## **P-215 - AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO TP53 P.ARG337HIS EM SARCOMAS NUMA POPULAÇÃO DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DE CÂNCER.**

*CÍNTIA REGINA NIEDERAUER RAMOS; SÁHLUA MIGUEL VOLC; ALINE SILVA COELHO; CRISTINA DA SILVA SÁBATO; NATALIA CAMPACCI; SERGIO VICENTE SERRANO; HENRIQUE DE CAMPOS GALVÃO; EDENIR INÊZ PALMERO / CENTRO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA MOLECULAR, HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS; DEPARTAMENTO DE ONCOGENÉTICA, HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS*

Objetivo: Avaliar a presença e frequência da mutação p.Arg337His no gene TP53 em sarcomas diagnosticados no Hospital de Câncer de Barretos entre os anos de 2007 a 2012, independente de história familiar, como também, correlacionar o perfil molecular com as características histopatológicas, clínicas e de prognóstico. Metodologia: A análise da presença da mutação p.Arg337His foi feita por PCR-RFLP. Os casos positivos foram confirmados por sequenciamento Sanger. Resultados: Foram incluídos 350 pacientes, sendo 188 (53,7) do sexo masculino e 162 (46,3) do sexo feminino. Os participantes eram provenientes principalmente da região sudeste (42,3 SP e 17,7 MG). A idade média ao diagnóstico de sarcoma foi de 40,5 anos (DP=20,9). O tipo mais frequente de sarcoma identificado foi Osteossarcoma (21,1), seguido de Sarcoma Sinovial (11,7) e Lipossarcoma (11,5). De todos os pacientes incluídos, 31 (8,9) eram mutados. Para 27 (7,71) casos foi possível a confirmação de que a mutação tinha origem germinativa (dois casos eram de mutação somática e para dois casos não havia material suficiente para a análise germinativa). Dentre os casos com mutação, o principal tipo tumoral foi Leiomiossarcoma (38,7), seguido de Sarcoma Pleomórfico (12,9) e Lipossarcoma, Sarcoma Fusocelular e Osteossarcoma (9,6). A maioria dos tumores, dentre os pacientes mutados, foi diagnosticada com idade superior a 40 anos. Conclusão: O presente trabalho avaliou uma casuística de pacientes com história pessoal de sarcomas, não selecionados por história familiar, e identificou que 8,9 deles apresentavam a mutação patogênica p.Arg337His no gene TP53. Nesse sentido, é possível sugerir que a realização do teste para esta mutação seja feita em todos os pacientes diagnosticados com sarcoma independente do subtipo e da história familiar, permitindo que os mesmos possam ser encaminhados para serviços especializados e acompanhados, assim como seus familiares, através de condutas de manejo personalizadas de acordo com o risco conferido por essa mutação.

## **P-216 - VARIABILIDADE FENOTÍPICA INTRAFAMILIAR DA SÍNDROME DA MICRODELEÇÃO 1Q21.1, UM RELATO DE CASO**

*IVO PEIXOTO BARBOSA JUNIOR; LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO; MARIANA LUIZA JUNTA FERRO; THEREZA TAYLANNE SOUZA LOUREIRO CAVALCANTI; RAYANA ELIAS MAIA; LISANDRA MESQUITA BATISTA; JOÃO MONTEIRO DE PINA NETO / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO*

INTRODUÇÃO: A síndrome da microdeleção 1q21.1 apresenta padrão de herança autossômica dominante e expressividade muito variável. Mutações de novo ocorrem em 18-50 dos casos, enquanto que a herança familiar ocorre de 50-82. DESCRIÇÃO DE CASO: Paciente feminino, aos 19 anos, primeira filha de casal não consanguíneo, apresentando deficiência intelectual leve, baixa estatura, hipoplasia de face média, fenda palpebral oblíqua para cima, encurtamento de terceiro, quarto e quinto metacarpos à esquerda e de quarto e quinto metacarpos à direita, deformidade de Madelung, valgismo cubital, pés com encurtamento de quarto e quinto metatarsos, limitação a dorsiflexão de pé esquerdo. Mãe, G8P8, com baixa estatura, hipoplasia de face média,



hipoplasia de lóbulos de orelhas, braquidactilia em mãos e pés, obesidade centrípeta. Possui três irmãos hígidos, uma natimorta; e quatro meio-irmãos maternos, dentre os quais: o primeiro apresenta pés tortos; e as gêmeas com superposição de artelhos. A probanda foi acompanhada inicialmente por suspeita de síndrome de Albright-like ou pseudo-acondroplasia. O diagnóstico etiológico da microdeleção 1q21.1 foi identificado pelo exame de SNIP array, compatível com a avaliação familiar. **DISCUSSÃO:** Isoladamente, os membros da família não apresentam tantas características da síndrome, porém, quando avaliados em conjunto, sim. Os achados característicos desta síndrome são: microcefalia (50), deficiência intelectual leve a moderada (30), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfias faciais e anormalidades oculares (26). Outras características menos frequentes incluem manifestações neurológicas e malformações no sistema cardiovascular, genitourinário e esquelético. Devido à grande variabilidade fenotípica e expressividade variável, o exame molecular para identificação de microdeleções torna-se necessário na rotina clínica. **CONCLUSÃO:** O caso reforça a importância de associar o exame clínico individual ao familiar para suspeição diagnóstica, reforçando a variabilidade fenotípica inter e intrafamiliar dos afetados, além da importância do exame molecular.

## **P-217 - POLYMORPHISMS IN THE CIITA GENE (-168A/G AND +1614G/C) AND THEIR ASSOCIATION WITH BRAIN LESION IN MULTIPLE SCLEROSIS**

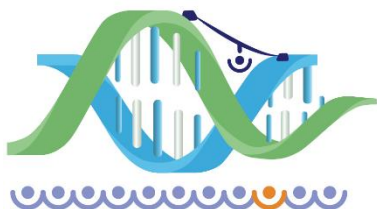
*FÁBIO NORO; INGRID MENDES PASCHOAL; FABRÍCIA LIMA FONTES-DANTAS; VALÉRIA COELHO SANTA RITA PEREIRA; FABÍOLA RACHID MALFETANO; SIMONE BATISTA SCHERPENHUIJZEN; EDUARDO RIBEIRO PARADELA; SONIZA VIEIRA ALVES-LEON / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO; UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO*

Objectives: Brain magnetic resonance imaging (MRI) is widely used as a diagnostic and monitoring tool in multiple sclerosis and provides a non-invasive, sensitive and reproducible way to track the disease. It is currently unknown how genetic components influence the clinical course of multiple sclerosis (MS). The HLA class II transactivator gene (CIITA in humans and C2TA in mice), loci 16p13, encodes an important transcription factor that has been described as the master control factor of HLA II gene expression. Thus, CIITA is a strong candidate for genetic studies of autoimmune diseases for which HLA associations have been well established. As follow, we aimed to explore the association between CIITA -168A/G (rs3087456) and CIITA +1614G/C (rs4774) polymorphisms and total injury load on the brain in multiple sclerosis patients at Rio de Janeiro. Methodology: Genomic DNA was extracted from blood samples. We used ABI3730xl DNA Analyzer (Applied Biosystems) and GeneMapper v.4.0 software (Applied Biosystems) for genotyping to identify genotype variations. All patients were followed up and clinically reassessed at three-month intervals and magnetic resonance imaging scans were used to estimate the symptoms and the level of brain damage. As a comparison parameter, we used the mean of the lesion load in the brain as a cut off (8805; 1415 and 1415). One hundred and twenty-seven patients were included in this study, of which 54 had high brain injury burden (1415). Results: We did not find significant association between the CIITA -168A/G and CIITA +1614G/C and total injury load on the brain. Conclusion: Our work is limited by the low number of patients; therefore, collaborative studies conducted in different populations are necessary.

## **P-218 - REVERSÃO SEXUAL COMPLETA (HOMEM 46,XX) EM PACIENTE COM PAQUIONIQUIA CONGÊNITA TIPO II (SÍNDROME DE JACKSON-LAWLER)**

*CASSIO LUIZ DE CARVALHO SERAO; CARLA MUTTO FERREIRA PONTES NEVES; CLÁUDIO BAPTISTA SCHMIDT; GUSTAVO GUIDA GODINHO DA FONSECA; RAQUEL GERMER TOJA COUTO; PATRÍCIA SANTANA CORREIA; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ; JUAN CLINTON LLERENA JR / FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS; CEGEMERJ; UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO; DASA; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO; INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - FIOCRUZ*

Resumo: Introdução: Paquioníquia congênita é um distúrbio genético causado por desregulação de síntese proteica e crescimento celular de tecidos dérmicos, com consequente distrofia hipertrófica de unhas, hiperqueratose palmoplantar por vezes dolorosa e leucoceratose oral. Foram descritos alguns genes de regulação da queratina associados ao quadro (KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16 e KRT17), tendo havido propostas terapêuticas de inibição deste hiper crescimento através de interferência de RNA. Correlação



genótipo-fenótipo ocasionalmente é possível considerando-se a presença de dentes neonatais aos achados da paquioníquia congênita, associação praticamente exclusivamente relatada em pacientes com mutação no gene KRT17 (17q21.2) descrita como tipo II. Descrição do caso: Paciente de 2 anos encaminhado para avaliação por neurologista, com atraso leve do desenvolvimento e distúrbio comportamental associado a lesões ungueais e 4 culturas negativas de fungos. A história familiar de casal não consanguíneo, com relato de 2 primos da mãe do paciente, filhos de tia materna do ramo materno da família com micropênis e criptorquidia. Ao exame físico paciente normocefálico com sequela de exérese de dentes neonatais em incisivos centrais inferiores, cabelos secos sem alterações significativas, sem lesões leucoceratóticas orais, orelhas normoimplantadas, hiperkeratose palmoplantar, distrofia hipertrófica ungueal significativa em todos os dedos, apresenta poucas manchas hipocrômicas em tronco seguindo as linhas de Blaschko. Genitália masculina com testículos tópicos, sem anomalias estruturais. A citogenética revelou cariótipo 46,XX. Perfil hormonal esperado para menino da faixa etária. Exames de imagem e investigação fundoscópica não revelaram anomalias estruturais internas. Aguardamos resultado de micro-Array CGH e pesquisa de SRY, a fim de corroborar com investigação etiológica específica. Discussão: A proximidade de KRT17 com SOX-9 em 17q24.3 pode sugerir desbalanceamento com efeito de dosagem gênica ou evento envolvendo região pseudoautosômica de X e lesões hipocrômicas podem representar algum mosaïcismo não identificado à citogenética. Conclusão: O quadro clínico apresentado possivelmente representa a concomitância de dois eventos raros independentes.

## **P-219 - DISPLASIA ECTODÉRMICA COM FENÓTIPO LEVE? UM RELATO DE CASO**

*RAFAEL RUBINHO; CARLOS EUGENIO FERNANDEZ DE ANDRADE; MELISSA YOSHIMI SAKAMOTO MAEDA NISIMOTO; MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES / FACULDADE SANTA MARCELINA; HOSPITAL SANTA MARCELINA*

**INTRODUÇÃO:** O termo displasia ectodérmica (DE) refere-se a um grupo de desordens que inclui mais de 100 variações diferentes desta condição, as quais são caracterizadas por um conjunto de anormalidades envolvendo pelo menos duas ou mais estruturas derivadas do ectoderma embrionário. A displasia ectodérmica está presente em todas as etnias, e estima-se que sua prevalência seja de 1:10.000-1:100.000 nascimentos, embora seja uma condição subdiagnosticada. Este é um relato de caso com fenótipo leve com suspeita desta condição. **RELATO DE CASO:** Sexo Feminino, 6 anos, branca. Alopecia percebida aos dois meses de vida, o aparecimento de fios de cabelo frágeis e de coloração clara iniciou aos 2 anos de idade, associado a formação dentária deficitária. Ao exame físico inicial, realizado aos 6 anos, apresenta cabelos finos e esparsos, sem alterações ungueais e cognitiva, suspeita de hipohidrose em investigação. Após excluídas outras hipóteses, levantou-se a hipótese diagnóstica de Displasia Ectodérmica. O tratamento realizado foi de suporte, com shampoo fortificante anti seborreico, com pouca melhora do quadro. **DISCUSSÃO:** O quadro clínico característico da DE inclui sinais principais: hipotricose, hipohidrose, oncodisplasia, alterações de dentição e outros sinais: algumas dismorfias craniofaciais tais como proeminência frontal e de maxilar superior; podem apresentar maior suscetibilidade à alergias e dermatites e manifestações cutâneas. Há descrição de casos na literatura com todos os padrões de herança mendelianos. **CONCLUSÃO:** No presente caso, a paciente apresentou apenas dois dos principais sinais: a evidente tricodisplasia e a alteração dentária, e permanece ainda a dúvida quanto a hipohidrose. A definição do diagnóstico é essencial para o adequado aconselhamento genético desta família, porém a investigação molecular desta condição ainda não se encontra disponível através do Sistema Único de Saúde, o que dificulta ter um diagnóstico definitivo destes casos com fenótipo mais brando.

## **P-220 - RECONHECENDO HISTÓRIAS: O CONHECIMENTO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE SOBRE CÂNCER HEREDITÁRIO – DADOS PRELIMINARES.**

*ANDRÉIA STRINGHETTA PARDINHO DE ALMEIDA; NATALIA CAMPACCI; EDENIR INÊZ PALMERO / FACULDADES DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE BARRETOS- DR. PAULO PRATA; CENTRO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA MOLECULAR-HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS*

**Objetivos:** Avaliar o conhecimento sobre o câncer hereditário entre os profissionais de saúde da atenção primária (unidades de saúde básicas de Barretos-SP) e de cuidados terciários (Hospital de Câncer de Barretos-SP). **Métodos:** o estudo envolve a aplicação



de um questionário sobre noções básicas relacionadas ao câncer hereditário e aspectos gerais relacionados à oncogenética. Este instrumento é aplicado anonimamente em médicos e enfermeiros de diferentes especialidades do Hospital Câncer de Barretos e de unidades de cuidados primários de Barretos. Além disso, os agentes comunitários de saúde de unidades de saúde primária foram incluídos, uma vez que são o primeiro acesso à população ao serviço público de saúde. Resultados: Até o momento 149 profissionais responderam ao questionário, sendo 29 (19,4) de atendimento primário (8 médicos, 3 enfermeiros e 18 agentes de saúde comunitários) e 120 (80,5) de cuidados terciários (95 médicos de diversas especialidades e 25 enfermeiros). Quando questionados se possuem o hábito de perguntarem sobre a história de câncer na família, 130 (87,2) responderam afirmativamente. Os resultados mostraram que 12 (8,1) médicos fazem o heredograma de seus pacientes e 24 (16,1) participantes não sabem o que é um heredograma. Quanto aos critérios que podem levar à suspeita de câncer hereditário, a maioria dos participantes não consideram tanto a presença de câncer raro na história da família (81,9) quanto um caso de câncer diagnosticado com idade inferior a 55 anos (79,9) suficientes para o diagnóstico de câncer hereditário. Com relação ao questionamento sobre a história da família, 47 (31,5) perguntam aos pacientes até a terceira geração. Conclusão: Os dados obtidos mostram que há uma necessidade de profissionais de saúde receberem orientações para identificar corretamente pacientes em risco de câncer hereditário e encaminhá-los para o serviço de Oncogenética, assim esses pacientes poderão se beneficiar com orientações adequadas sobre prevenção e controle do câncer.

## **P-221 - ANALYSIS OF HLA SPATIAL GENETIC STRUCTURE AND ITS CORRELATION WITH AUTOIMMUNE DISEASES IN RIO GRANDE DO SUL**

*JULIANO BOQUETT; MARCELO ZAGONEL DE OLIVEIRA; LUIS FERNANDO JOBIM; MARIANA JOBIM; NELSON FAGUNDES; LAVÍNIA SCHULER-FACCINI / UFRGS; UNISINOS; HCPA*

HLA genes are the most polymorphic of the human genome and have distinct allelic frequencies in populations of different geographical regions of the world, serving as genetic markers in ancestry studies. In addition, specific HLA alleles may be associated with various autoimmune and infectious diseases. The bone marrow donor registry in Brazil (REDOME) is the third largest in the world, and it counts with genetic typing of HLA-A, -B, and -DRB1. Since 1991 Brazil has maintained the DATASUS database, a system fed with epidemiological and health data from compulsory registration throughout the country. In this work, we perform spatial analysis and georeferencing of HLA genetic data from more than 86,000 bone marrow donors from Rio Grande do Sul (RS) and data of hospitalization for rheumatoid arthritis (RA), multiple sclerosis (ME) and Crohn's disease (CD) in RS, comprising the period from 1995 to 2016 obtained through the DATASUS system. The results indicate a HLA genetic structure compatible with the history of RS colonization, where it is possible to observe differentiation between regions that underwent different colonization processes, such as the southwest and metropolitan regions in relation to the central and northwest regions. Spatial analyzes of autoimmune disease hospitalization data were performed revealing clusters for different regions of the state for each disease analyzed. The correlation test between allelic frequency and the occurrence of autoimmune diseases indicated a significant correlation between the HLA-B\*08 allele and rheumatoid arthritis. Genetic mapping of populations and the spatial analyzes such as those performed in this work have great economic relevance and can be very useful in the formulation of public health campaigns and policies, contributing to the planning and adjustment of clinical actions, as well as informing and educating professionals and the population.

## **P-222 - PACIENTE COM REARRANJO CROMOSSÔMICO COMPLEXO (2P+ ; 13Q-) DE ORIGEM PATERNA**

*MILENA CRISTINA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA CRUZ; LIVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO; RODRIGO REZENDE ARANTES / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS*

Introdução: A translocação recíproca de autossomos tem prevalência 1:500 na população, geralmente acarretando aumento do risco de prole com anomalia congênita. Relatamos fenótipo de criança com rearranjo cromossômico de origem paterna. Descrição





do caso: Trata-se do único filho de casal não consanguíneo, sendo ambos os pais jovens e sadios à época do nascimento. A ultrassonografia pré-natal revelou crescimento fetal restrito. Ele nasceu por parto cesáreo, pré-termo limítrofe, pesando 2.200g, medindo 45 cm e com perímetro cefálico de 31,5cm. Permaneceu em Hood por um dia, apresentou hipoglicemia e recebeu alta no terceiro dia de vida, apresentando sucção ineficaz. Foi reinternado devido a crises convulsivas e apneia. Recebeu alta em uso de fenobarbital. Foi avaliado por geneticista aos quatro meses de vida, pesando 5.200g, medindo 58,5cm e com perímetro cefálico de 37,7cm, todos abaixo do percentil 3. Apresentava hipotonia global, blefarofimose, plagiocefalia, fendas palpebrais inclinadas para cima, aletas nasais pouco desenvolvidas, dentes cônicos e pequenos, malformação capilar extensa em nádega e coxa. O pênis é embutido e o escroto em xale com testículos no canal inguinal. Ele evoluiu com infecções recorrentes do trato urinário. A ultrassonografia do aparelho urinário não mostrou alteração. O desenvolvimento neuropsicomotor foi lento, apresentou sustento cefálico aos onze meses, aos dois anos não se mantinha assentado sem apoio, não falava, apenas acompanhava com o olhar. Ecocardiograma: persistência do canal arterial corrigida e miocardiopatia hipertrófica. Ressonância do encéfalo: atrofia óptica e coloboma de nervo óptico. Radiografias de corpo inteiro, eletroencefalograma, triagem neonatal e auditiva não mostraram alteração. Cariótipo: 46,X,Yqh+, add (13)(q32). Cariótipo do pai: 46,X,Yqh+, t(2;13)(p21;q32). Cariótipo da mãe: 46,XX. Array CGH [hg18] 2p25.3p23.2 x3 13q33.3q34x1. Conclusão: É imprescindível documentar o fenótipo de pacientes com rearranjo cromossômico complexo com o intuito de se avaliar prognóstico no futuro e rastreamento de malformações associadas e salienta-se a importância da realização do cariótipo dos genitores.

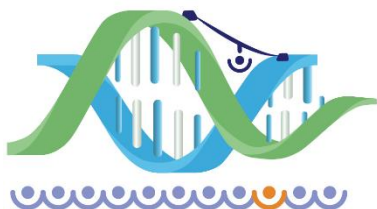
## **P-223 - DISPLASIA TORÁCICA ASFIXIANTE DE JEUNE: MUTAÇÕES ASSOCIADAS COM FENÓTIPO LEVE**

RODRIGO REZENDE ARANTES; MILENA CRISTINA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA CRUZ; LIVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO; EUGENIA RIBEIRO VALADARES / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS; HOSPITAL DA BALEIA

Introdução: A displasia torácica asfíxica (síndrome de Jeune) é uma osteocondrodisplasia caracterizada por alterações esqueléticas como tórax estreito, membros e arcos costais curtos, polidactilia, podendo estar associadas a complicações renais, hepáticas, pancreáticas e retinianas. Descrevemos caso de paciente com fenótipo leve e mutações sem descrição prévia na literatura no gene IFT80. Descrição do caso: Trata-se de único filho de casal jovem, não consanguíneo, hígidos. A ultrassonografia pré-natal revelou encurtamento de ossos longos. Nasceu por parto cesáreo, com 40 semanas, pesando 3195 g, medindo 47 cm e com perímetro cefálico de 37 cm, nota de Apgar 4/9. Apresentava bossa frontal, tórax estreito e rizomelia dos membros. As radiografias evidenciaram fêmures curtos sem epífises visualizáveis, alargamento metafisário e íliacos curtos e espiculados com aspecto em tridente. A suspeita inicial de acondroplasia foi descartada pela análise molecular. Evoluiu com crescimento, ganho ponderal dentro das curvas normais. Apresenta macrocrania, bossa frontal, pregas epicantais, tórax curto e em sino, dedos em tridente, rizomelia de membros superiores, lordose lombar acentuada. Seu desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado para a idade. Sem alteração auditiva, oftalmológica e à ultrassonografia de abdome total. Diante da suspeita de displasia torácica asfíxica foi realizado estudo molecular. O sequenciamento do gene IFT80 identificou duas mutações em heterozigose: c.1052CT e c.1868TC (ambas de significado incerto), até então não descritas na literatura. Solicitada a pesquisa das mutações nos pais para estudo de fase (em andamento). Discussão e conclusão: As variantes encontradas no gene IFT80 foram descritas como VUS provavelmente deletérias por promoverem substituição de aminoácidos e estarem em região altamente conservadas nas espécies biológicas, mas o fenótipo do paciente é compatível com manifestação leve da displasia torácica asfíxica.

## **P-224 - PITT-HOPKINS SYNDROME: UNRAVELING A RARE DYSMORPHIC ENCEPHALOPATHY**

JULIANA MARIA DINIZ FERREIRA; KIMBALI ANDREA VENTURELI; KAIO AUGUSTO MAGALHAES SILVA; LETICIA SOARES GOULART; MARIANA TEIXEIRA RODRIGUES; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO



**INTRODUCTION:** Pitt–Hopkins syndrome is a rare dysmorphic mental retardation syndrome marked by daytime spells of overbreathing interrupted by apnoea. The dysmorphism consists of a large beaked nose, cup-shaped ears with broad helices, a wide mouth, Cupid’s bow upper lip, wide and shallow palate and broad or clubbed fingertips. The four patients described so far have been sporadic and represented both sexes. In addition, a pair of sibs with atypical features has been reported as possible Pitt–Hopkins syndrome cases. **CASE REPORT:** Female patient, born to healthy, unrelated parents after an uneventful pregnancy was referred for evaluation of epileptic encephalopathy of early onset. During the first year of her life, a severe developmental delay became increasingly apparent. She could not sit until 12 months, was unable to walk at that period of time, and her language abilities had not developed. Some stereotypical hand movements were present and led to a suspicion of “autism”. Seizures appeared in the first year of life characterized by cyanosis, eye staring, and loss of muscle tone with or without apnea were frequently occurring. Some dysmorphic features could be noticed in the patient raising the suspicion of Angelman syndrome. A complete metabolic screening and chromosome analysis (including SNP-array analysis and methylation studies for Angelman syndrome) revealed nothing abnormal. Neuroimaging (including brain MRI and CT), ocular examination, and sonography for his abdomen and heart all presented negative results. Whole exome sequencing was performed identified a novel mutation in the TCF4 gene. **CONCLUSION:** Pitt-Hopkins syndrome (PHS), caused by a TCF4 gene mutation, is a condition characterized by intellectual disability and developmental delay, breathing anomalies, epilepsy, and distinctive facial dysmorphism. Its diverse clinical appearance causes pediatricians to confuse it with Angelman syndrome, which is considered one of the family members of Angelman-like syndrome.

## **P-225 - SÍNDROME DE KLEEFSTRA: RELATO DE CASO**

*MARCIAL FRANCIS GALERA; CARLA BIANCA DA SILVA SANTOS; EVERTON KOJI KIDO; MARJORIE NAJELA PERIN; IRIS DE SOUZA GÓIS AKITA; LOHAYNE LOPES DE FREITAS VOIGT; RAFAELA BARBOSA DA SILVA SANTOS / FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DE CACOAL; HOSPITAL REGIONAL DE CACOAL*

**INTRODUÇÃO:** A síndrome de Kleefstra (SK) é uma rara doença genética, caracterizada por deficiência intelectual e características faciais distintas. As características clínicas adicionais incluem defeitos cardíacos, urogenitais, epilepsia e distúrbios comportamentais. Este relato descreve um caso da SK confirmado pela Hibridação Genômica Comparativa. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 9 anos, encaminhada para investigação de dismorfias faciais, atraso global no desenvolvimento e epilepsia. É filha única de um casal não consanguíneo. Não há outros relatos semelhantes na família. Ao exame clínico constatou-se: microcefalia, braquicefalia, sinófris, fendas palpebrais oblíquas para baixo, hipertelorismo ocular, nariz curto com narinas antevertidas, língua protusa, prognatismo. Cariótipo com banda G: 46,XX. Hibridação Genômica Comparativa em microarranjos: Deleção em 9q34.3, de aproximadamente 2,3 Mb, e uma Duplicação em 11q25, de aproximadamente 1,3 Mb. **DISCUSSÃO:** A etiologia da SK ocorre por uma deleção no cromossomo 9q34.3, em particular do gene EHMT1, que está relacionado aos principais sinais e sintomas da síndrome. O prognóstico encontra-se incerto, contudo o conhecimento da causa genética é fundamental para identificar comorbidades associadas tais como problemas cardíacos e renais, sendo necessário o acompanhamento multidisciplinar, com a pediatria, neurologia e cardiologia, bem como propor o aconselhamento genético, já que um dos pais pode apresentar uma translocação ou mosaicismo cromossômico. **CONCLUSÃO:** Os fenótipos faciais auxiliam na identificação inicial de muitas doenças genéticas, o estudo deste caso possibilitou a divulgação das características faciais da SK, suas manifestações físicas, cognitivas e o estudo molecular que confirmou a síndrome e correlacionou com os poucos casos relatados na literatura. Importante ressaltar que os novos métodos de testes genéticos moleculares nos permitem estabelecer o diagnóstico nos casos em que anteriormente não era possível. O diagnóstico precoce, torna possível uma intervenção adequada.

## **P-226 - REARRANJO COMPLEXO DO CROMOSSOMO 8 – RELATO DE CASO.**

*ISAÍAS SOARES DE PAIVA; GLEYSON DA CRUZ PINTO; CAROLINE GRAÇA DE PAIVA / UNIGRANRIO; HOSPITAL DE BASE DE BRASÍLIA*

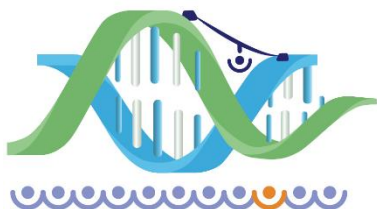


**Introdução:** Rearranjos cromossômicos complexos (RCC) são mutações raras que envolvem a troca de material genético entre cromossomos, ou rearranjos em um único cromossomo, que resultam de translocações, inserção e inversão, podendo ser familiar ou evento de novo. Aproximadamente 255 casos de RCC foram descritos até 2017, envolvendo o cromossomo 8. O fenótipo varia de normal a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual, dismorfias (microcefalia e polidactilia) e abortos espontâneos. **Objetivo:** relatar um lactente com rearranjo complexo do cromossomo 8. **Descrição do Caso:** DCF, 1 ano, referido por cardiopatia congênita e dismorfias. Pais não consanguíneos. Mãe 36 anos, Gesta V/Para II/Aborto III. Parto cesáreo, no termo, sem asfixia. Adequado para Idade Gestacional. Evolução com atraso do DNPM e hipotonia. **Morfológico:** estatura normal, fenótipo marfanóide; braquicefalia; face assimétrica, estreitamento bifrontal, sobrancelhas finas, base nasal elevada e fina, columela espessa, filtro apagado, microstomia, lábios finos, micrognatia; pescoço alongado; camptodactilia (3°, 4° e 5° quirodáctilos); hálux alargado. **BERA:** hipoacusia esquerda. **Ecocardiografia CIA e CIV.** Cariótipo: 46,XY,add(8)(p23) [20]. **Array-CGH:** seis alterações no cromossomo 8, sendo duas deleções (6,84 Mb em 8p23.3p23.1, três genes associados a doenças; 549 Kb em 8q11.21, sem genes associados à doença) e quatro com aumento do número de cópias (três duplicações: 6,98 Mb em 8p23.1p21.3, oito genes associados à doença; 2,8 Mb em 8q24.23, sem genes associados à doença; 6,0 Mb em 8q24.3, com genes associados à doença; e uma tetrassomia de 8,2 Mb em 8p12p11.1, com 15 genes associados à doença). Cariótipo Mãe: 46,XX [100]. Cariótipo Pai: 46,XY [100]. **Discussão e Considerações Finais:** O probando apresenta atraso do DNPM, hipotonia, surdez neurossensorial, cardiopatia congênita, dismorfias faciais e camptodactilias. O rearranjo complexo do cromossomo 08 com deleções e duplicações, envolvendo cerca de sete quebras e mais de 23 genes associados à doença, correlaciona-se diretamente com o fenótipo.

## **P-227 - SÍNDROME DE DUPLICAÇÃO 4Q35.1 – RELATO DE CASO COM EXPANSÃO DO FENÓTIPO.**

*ISAÍAS SOARES DE PAIVA; CAROLINE GRAÇA DE PAIVA; GLEYSON DA CRUZ PINTO; LUANA DELLE DITZEL; MARIANA RANGEL COUTINHO CUNHA; JUAN LLERENA JUNIOR / UNIGRANRIO; HOSPITAL DE BASE BRASÍLIA; INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA*

**Introdução:** A Síndrome de duplicação parcial 4q35.1 (Dup 4q35.1) ou trissomia 4q35.1, é uma condição cromossômica rara, com apenas 13 relatos, resultantes de duplicação simples, inserção parental e translocação acrocêntrica. O fenótipo é variável devendo estar relacionado ao tamanho do segmento duplicado. A trissomia 4q pura é a mais descrita na literatura, sendo as características fenotípicas mais frequentes, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual, microcefalia e dismorfias faciais (epicanto, ptose palpebral, ponte nasal alta, hipertelorismo ocular, displasia auricular). **Objetivo:** relatar um paciente com síndrome Dup 4q35.1 e fenótipo com achados adicionais, herdada da mãe. **Descrição do Caso:** MAO, 12 anos, referido aos 2 anos de idade por atraso do DNPM. Filho de pais não consanguíneos. Mãe 45 anos na gestação. Gesta V. Para III. Aborto II. Parto cesáreo, no termo, sem asfixia e Adequado para Idade Gestacional. Evolução com atraso global do DNPM, distúrbio de comportamento e hipotireoidismo. **Morfológico:** baixa estatura, macrocefalia, assimetria facial, fronte ampla e proeminente, telecanto, filtro longo, orelhas displásicas com microtia grau II esquerda, microstomia, pescoço curto, pectus excavatum, hipertelorismo mamilar, prega única palmar esquerda, hipoplasia tenar esquerda, cifoescoliose torácica. **TCC** hidrocefalia supratentorial. **Ecocardiografia Ventrículo Esquerdo (VE)** trabeculado. Cariótipo: 46,XY [20] e com Diepoxibutano normal. **Array-CGH:** arr 4q35.1 (185559581 - 186166391)x3 - dup 4q35.1 de 0,7 Mb. **Ecocardiografia do pai** normal. **Ecocardiografia da mãe** VE trabeculado. **Array-CGH (Pai):** normal. **Array-CGH Mãe:** arr(hg19) (4q35.1)x3 com duplicação de 0,7 Mb em 4q35.1. **Discussão e Considerações Finais:** O probando apresenta baixa estatura, atraso do DNPM, macrocefalia, hidrocefalia, miocardiopatia não compactada, defeito vertebral, microtia, defeito membros superiores e dismorfias faciais. A miocardiopatia, o defeito vertebral e a macrocefalia não foram descritas previamente, podendo ser expansão do fenótipo. A mãe tem a mesma duplicação e apresenta miocardiopatia não compactada, deficiência cognitiva leve e dismorfias faciais, mesmo assim achamos necessário realizar Exoma.



## **P-228 - COOCORRÊNCIA DE ANEMIA FALCIFORME, NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E MALFORMAÇÃO DE ARNOLD-CHIARI TIPO 1: RELATO DE CASO.**

*HELEN VALESCA DE SANTANA SILVA LOPES; HATILLA DOS SANTOS SILVA; DIONE FERNANDES TAVARES; GABRIELA RAMOS VARRONE; ESMERALDA SANTOS ALVES; LARISSA SOUZA MARIO BUENO / FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - FMB/UFBA; INSTITUTO DE BIOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - HUPES/UFBA*

**INTRODUÇÃO:** A Anemia Falciforme (AF), doença hematológica caracterizada pela deformação das hemácias por mutação em HBB, (11p15.4), tem prevalência de 1-5/10000 e padrão de herança autossômico recessivo. A Neurofibromatose tipo 1 (NF1), condição autossômica dominante com diversas manifestações clínicas neurocutâneas, causada por mutação em NF1 (17q11.2), tem prevalência de 1-5/10000. A Malformação de Arnold-Chiari tipo I (MAC1 [MIM:118420]), anomalia do desenvolvimento, com prevalência desconhecida, em que ocorre herniação das tonsilas cerebelares através do forame magnum com manifestação clínica geralmente na terceira década, pode ocorrer isoladamente com padrão de herança autossômica dominante. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Menino, 3 anos, com diagnóstico de AF por eletroforese de hemoglobina, NF1 por critérios clínicos e ressonância magnética de crânio evidenciando UBOS e MAC1 e atrasado no desenvolvimento neuropsicomotor. História familiar: filho único de casal não consanguíneo não avaliado para NF1 e MAC1; pai com traço falcêmico e prima do pai com AF; mãe sem eletroforese de hemoglobina teve irmã falecida aos 3 anos com hipótese diagnóstica de AF e sobrinho (filho de um irmão) com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor sem investigação. Ao exame: atraso na fala, peso, estatura, perímetro cefálico e pressão arterial normais, mais de 6 manchas café-com-leite maiores que 1,5cm e efélides axilares. Ecodopplercardiograma e ultrassonografia de abdome normais. Aguarda oftalmologista, otorrinolaringologista e cariótipo. **DISCUSSÃO:** Existem raros casos de associação entre MAC1 e NF1 e relatos da coexistência de MAC1 e AF. A MAC1 pode ser assintomática e evidenciada apenas pela ressonância magnética, nem sempre realizada em pessoas com NF1 e AF. O exame de cariótipo é fundamental devido ao atraso no desenvolvimento, que pode estar relacionado a deleção do gene NF1. **CONCLUSÃO:** Embora estas condições genéticas sejam relativamente frequentes isoladamente, não houve relato da coocorrência. Dada a singularidade deste achado, faz-se necessário o acompanhamento cuidadoso.

## **P-229 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN COM ACHADOS INCOMUNS.**

*LAURA ANDRADE; MÍRIAM MELQUÍADES; RAFAEL BALCEIRO; LUIZ FERNANDO LOPES; HENRIQUE GALVÃO / HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS*

**Introdução:** A interface entre oncogenética e oncopediatria permite identificação e manejo ágil de casos raros. Descrição do caso: Descrevemos paciente de quatro anos encaminhado por tumoração em parede torácica, de crescimento rápido. O oncopediatria solicitou interconsulta com a genética devido a deficiência intelectual, distúrbios de crescimento e história de onfalocele. Trata-se do terceiro filho de casal jovem, sadio e não consanguíneo. Durante a gestação identificou-se polidrâmnio, placentomegalia e onfalocele. Ao exame, observamos microcefalia (-3dp), fissuras longitudinais nas hélices, macroglossia, macrostomia, cicatriz de correção de onfalocele, criptorquidia bilateral, atraso na fala e deficiência intelectual. Definimos então diagnóstico da síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS). Reforçamos também a possibilidade de tratar-se de rabdomiossarcoma, que pode ser observado na síndrome. Realização de biópsia confirmou rabdomiossarcoma alveolar. Foi realizada então a ressecção da lesão, seguida por quimioterapia e radioterapia. Durante os tratamentos, ele apresentou taquicardia supraventricular em três ocasiões, sendo necessária reversão com adenosina. Ecocardiograma não evidenciou alterações. O cariótipo é 46,XY. **Discussão:** O paciente apresenta quadro clínico compatível com BWS, porém com características atípicas. Os casos de microcefalia até então descritos na síndrome referem-se ao valor relativo do perímetro cefálico comparado à macrosomia. Porém, no caso apresentado, a microcefalia é franca. Apesar de a alteração cardíaca apresentada poder estar relacionada à quimioterapia, há raros relatos de ocorrência na BWS. **Conclusão:** Não encontramos relato de apresentação semelhante na literatura, porém mantivemos a hipótese de SBW já que o paciente





apresenta características chave da doença. O diagnóstico sindrômico direcionou a classificação histopatológica da neoplasia, demonstrando a importância da atenção multi-especialista à criança com câncer.

## P-230 - FREQUÊNCIA DE MUTAÇÕES PARA O GENE FMR1 EM MULHERES EM UM LABORATÓRIO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE GRANDE PORTE

PATRÍCIA YOSHIE NISHIMURA; DANIELE COSTA ABREU; MAÍRA CICERO FERREIRA; PRISCILA VASCON MACEDO; ALLINE TURBIANI ZILLOTTO; ANDRÉA ALFIERI; LUIZ MARIO RAMOS JANINI; NELSON GABURO / DB MOLECULAR, DB DIAGNÓSTICOS DO BRASIL

Objetivo: A Síndrome do X-frágil é caracterizada pelo aumento no número de repetições do trinucleotídeos CGG no gene FMR1, presente no cromossomo X. De acordo com o número de repetições os indivíduos podem ser classificados em: normal (5-44 repetições), intermediário (45-54), pré-mutado (55-200) e mutação completa (200). Esta síndrome é a principal causa herdada de atraso mental e no desenvolvimento, e de transtornos do espectro autista. O objetivo do trabalho foi determinar a frequência de alterações nas repetições CGG no gene FMR1 em mulheres, no período de dois anos, no Laboratório DB Molecular, Diagnósticos do Brasil. Método: Durante o período de janeiro de 2016 a 2018, foram executadas 465 amostras para a Pesquisa de X-frágil. A extração foi realizada pelo kit Biopur e o DNA foi amplificado e analisado na plataforma de sequenciamento 3500 da Thermo Fisher. Os resultados foram analisados de acordo com o procedimento operacional padrão do laboratório. Resultados: Das 465 amostras analisadas, 71 eram do gênero feminino. Dentre as mulheres estudadas, obteve-se 1 resultado intermediário (1,41), 3 resultados pré-mutados (4,22), 1 resultado mutado completo (1,41) e 66 resultados na faixa normal (92,95). A idade das mulheres analisadas variou entre 3 a 50 anos, sendo que entre as mulheres com resultado pré-mutado duas se encontravam no período fértil (32, 33 anos). Conclusão: Pode-se concluir que o teste de detecção de X-frágil, além de ajudar na investigação de eventos relacionados à falência prematura de ovário e síndrome de tremor e ataxia, também pode ser usado como ferramenta para aconselhamento genético em mulheres com aumento no número de repetições CGG no gene FMR1, pelo risco de expansão (mutação completa) para as futuras gerações.

## P-231 - RECORRÊNCIA FAMILIAL DE TETRASSOMIA 8P

LUCIANA MOTA BISPO; JOANA ROSA MARQUES PROTA; CARLOS EDUARDO STEINER; ANTONIA PAULA MARQUES-DE-FARIA / FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS- UNICAMP

INTRODUÇÃO: A tetrassomia 8p foi descrita em menos de 20 indivíduos até o momento, geralmente se apresenta em mosaico, sendo associada a considerável variação fenotípica. Relatamos uma família com recorrência dessa alteração, identificada por análise citogenômica, a partir da detecção de cromossomo marcador no cariótipo. DESCRIÇÃO DO CASO: O caso-índice é um menino de nove anos, encaminhado por atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, predominantemente de fala. É o segundo filho de casal hígido e não consanguíneo; a única irmã, de 20 anos, tem quadro semelhante; referidos ainda três tios (lado materno) com déficit intelectual. Ao exame físico, exceto por alguns dismorfismos faciais discretos, não observadas alterações. Pela recorrência de deficiência intelectual na linhagem materna e relato de menopausa precoce na avó materna, considerada a hipótese de síndrome do X frágil, afastada por análise molecular específica. O exame de cariótipo convencional do paciente e sua irmã mostrou um cromossomo marcador nas 50 metáfases analisadas, enquanto no cariótipo paterno foi detectado mosaicismo, com presença do mesmo marcador em 18 das células. Realizada análise citogenômica por SNP-array dos irmãos, que revelou material adicional no cromossomo 8, com extensão de 12,4 Mb, indicativa de tetrassomia 8p23.3p23.1 em ambos. DISCUSSÃO: Sendo condição rara, com parte dos casos estudados apenas por análise cromossômica convencional, a identificação de novos indivíduos com tetrassomia 8p merece registro. Entre as principais manifestações, destacam-se atraso do desenvolvimento neuropsicomotor em graus variados e especialmente de linguagem, agenesia de corpo caloso, anomalias cardíacas como defeito septal ou persistência de canal arterial, costelas extranumerárias e alterações vertebrais, além de sinais minor faciais, pouco evidentes em alguns pacientes. Considerando tais aspectos, é plausível supor que essa alteração cromossômica venha sendo



subdiagnosticada e que com a aplicação das técnicas atuais de análise citogenômica outros pacientes possam ser identificados, permitindo melhor caracterização dessa alteração cromossômica e do quadro clínico a ela associado.

## **P-232 - THE POLYMORPHISM OF KIR AND THEIR HLA LIGANDS IN THE SUSCEPTIBILITY TO SPORADIC BREAST CARCINOMA**

*LEONARDO MALDANER AMORIM; ENILZE MARIA RIBEIRO DA FONSECA; MARIA LUIZA PETZL-ERLER; DANILLO GARDENAL AUGUSTO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*

Killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIR) are molecules expressed on the surface of natural killer cells that recognize human leukocyte antigens (HLA) and modulate immune responses. KIR-HLA combinations have been associated with several diseases, including cancers, autoimmunity, and infection. Here, we evaluated if KIR genes presence/absence polymorphism, and HLA ligands, are associated with breast cancer (BC) susceptibility and severity by analyzing a well-characterized cohort of breast cancer patients (n = 348) and controls (n = 402). KIR and HLA genotyping was performed by PCR-SSP (polymerase chain reaction with specific sequence primers) multiplex followed by melting curve analysis. We show that the presence of KIR2DL3 increased the susceptibility to BC (OR = 2.33 p = 0.002). Associations were also found for the presence of ligands HLA-A Bw4 (OR = 3.83 p 10<sup>-5</sup>) and HLA-B Bw4-80T (OR = 0.44 p = 0.003). When subdividing the patients based on different outcomes, we observed that KIR2DS5 was less frequent in patients with metastatic breast cancer (OR = 0.57, p = 0.04) and that KIR2DS1 was decreased in patients with grade 3 BC when compared to grade 1 BC (OR = 0.35, p = 0.03). Additionally, triple negative patients exhibited a decreased presence of KIR2DS2 (OR = 0.12; p = 0.003) and KIR2DL2 (OR = 0.21; p = 0.02) when compared to luminal A patients. This is the first study of KIR polymorphism and BC that analyze a well-characterized cohort combined with progression and tumor molecular characterization. The results point to an import role of the KIR presence and absence polymorphism for BC susceptibility as well as the HLA ligands for KIR. In addition, among women who have breast cancer, KIR2DS5, KIR2DS1, KIR2DS2 and KIR2DL2 could be used as markers of disease progression and aggressiveness for personalized medicine application.

## **P-233 - DELINEADO O FENÓTIPO DA ASSOCIAÇÃO RETARDO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO (RCIU)-HIPOSPADIA**

*LUCIANA MOTA BISPO; CAROLINA ARAUJO MORENO; ARTHUR ANTOLINI TAVARES; DENISE PONTES CAVALCANTI / UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP*

Uma correlação entre RCIU e hipospádia tem sido relatada sugerindo que a hipospádia pode ter uma relação com insuficiência placentária. Objetivo: Avaliar uma coorte de recém-nascidos e suas respectivas placentas. Métodos: Avaliação genético-clínica retrospectiva de recém-nascidos (RN) com RCIU associado à hipospádia avaliados pelo Programa de Genética Perinatal da Unicamp por meio da revisão das fichas clínicas do programa, bem como das fotos clínicas e dos cortes histopatológicos das respectivas placentas. As variáveis clínicas e histopatológicas foram anotadas e analisadas a partir de uma planilha previamente construída. Resultados: Foram identificados 10 recém-nascidos com a associação RCIU-hipospádia no programa. O cariótipo realizado em sete crianças foi normal em todas elas. Os principais antecedentes gestacionais foram hipertensão materna com alterações no doppler pré-natal (40). A maioria dos RN eram prematuros (80) com idade gestacional média de 33,8±2,8 semanas, com peso médio de 1353±441,2 g e comprimento médio de 38,3±2,8 cm. A hipospádia era peniana ou penoescrotal na maioria dos pacientes (70). Além disso, pôde-se observar um fenótipo facial característico com face triangular, retrognatia, hipoplasia malar (60) e orelhas em abano e olhos amendoados (40). Malformações internas foram observadas em 80 dos RN, sendo as mais comuns alterações renais (30), e de SNC (30). O exame da placenta, realizado em oito casos mostrou placentas pequenas com peso médio de 281,67±100,06 g, sinais de hipóxia crônica útero-placentária (66,6), sobretudo por hipertensão arterial sistêmica e alterações de maturação placentária com trombos e lesões vasculares fetais tipo hipóxia (16,7). Conclusão: A placenta extremamente pequena poderia ser considerada um fator causal nessa pequena coorte. Além disso, a reavaliação do fenótipo



sugere que a associação RCIU-hipospadia pode se acompanhar também de uma face típica, caracterizada sobretudo por face triangular com retrognatia, hipoplasia de face média e olhos amendoados com fendas inclinadas para baixo.

## **P-234 - DOENÇA RARA ONCOGENÉTICA: RELATO DE FAMÍLIA PORTADORA DE MUTAÇÃO GERMINATIVA NO GENE MET**

THAIS TEIXEIRA; LAURA ANDRADE; EDENIR PALMERO; RUI REIS; ROBERTO MACHADO; ANA KARINE JUNQUEIRA-NETO; SANDRA SILVA; HENRIQUE GALVÃO / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFG; HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

Aproximadamente 3 dos carcinomas renais (CR) associam-se a síndromes hereditárias de predisposição ao câncer (SPHC). Descreveremos uma família com recorrência de carcinoma renal papilífero e discutiremos rastreamento diagnóstico molecular: trata-se de paciente de 54 anos, sexo feminino, com dores em flanco direito e ultrassonografia relatando nódulos renais bilateralmente. Tomografia confirmou múltiplos nódulos, tendo a paciente sido submetida a nefrectomia parcial bilateral (anatomopatológico revelou carcinoma renal papilífero tipo 1 - CRP1). Tomografia de controle mostrou nódulos pequenos esparsos pelos rins. Acompanhamento desde então não mostrou alterações das lesões remanescentes. Em consulta de aconselhamento genético, paciente relatou que mãe faleceu por CR, além de uma filha e um irmão apresentarem “problemas renais”. Convocamos tais familiares. O irmão, de 61 anos, já compareceu com hematúria e tomografia evidenciando múltiplos nódulos renais, além de linfonodomegalia. Encaminhado para a urologia, foi proposta nefrectomia radical bilateral. Ele optou por acompanhamento em outro serviço, vindo a falecer em quatro meses. Para a filha, com 34 anos, foi solicitada tomografia, que revelou nódulos renais. Ela foi submetida a nefrectomia parcial esquerda (CRP1) e mantém acompanhamento do rim direito, cujas lesões permanecem estáveis. Posteriormente, pudemos oferecer painel para SPHC (40 genes) para a probanda. O exame detectou mutação c.3328GA em MET. A filha afetada também é portadora. Dois outros familiares testados são não portadores. Esta é a primeira descrição, na América Latina, de mutação germinativa em MET, síndrome descrita em apenas 25 famílias [Nguyen, 2017]. Ao investigarmos indivíduo de 61 anos, detectamos neoplasia em estágio avançado. Por outro lado, mesmo antes do teste molecular disponível, conseguimos detectar neoplasia precocemente, apenas com suspeição clínica aventada pela história familiar. A identificação de famílias com recorrência de CRP1 permite detecção precoce de neoplasias em indivíduos assintomáticos. A pesquisa de mutação em MET esclareceu o diagnóstico e permite aconselhamento genético acurado.

## **P-235 - DESCRIÇÃO DE CASO RARO DE PACIENTE COM TRISSOMIA DOS CROMOSSOMOS 11 E 13**

ALICE AGUIAR CRISPIM; ANA CAROLINA RATSHAM LEITE; CARINE LASSANCE; GABRIELLE DIEHL ROSS; SINARA MARQUES COUTO; BEATRIZ RIBEIRO VERSIANI; CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA; GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI / SECRETARIA DE SAUDE DO DISTRITO FEDERAL-UNIDADE DE GENÉTICA

Introdução: Cerca de 4 a 8 das malformações congênitas são causadas por alterações cromossômicas visíveis ao cariótipo. A trissomia do cromossomo 13, com incidência de 1:12.000nv, não é rara em hospitais terciários, entretanto a trissomia do 11 é incomum e relatada apenas em mosaicismos ou em trissomias parciais. Neste trabalho apresentamos o primeiro caso descrito com duas trissomias completas (cromossomos 11 e 13) em um paciente recém-nascido. Descrição do Caso: Paciente do sexo masculino com exame físico evidenciando epicanto bilateral, fendas palpebrais curtas, coloboma de pálpebra inferior esquerda, ponta nasal bulbosa, narinas antevertidas, microtia e apêndices pré-auriculares bilateralmente, pescoço curto e alado, camptodactilia e sobreposição de quirodáctilos, calcâneos proeminentes. Exames pós-natais evidenciaram defeito do canal átrio-ventricular, dilatação pielocalicial à direita e agenesia de corpo caloso. Cariótipo mostrou 48,XY,+11,+13[17]/47,XY,+11[3]. Paciente faleceu com 5 semanas. Discussão: A clínica da trissomia do 13 está bem estabelecida, entretanto a maioria dos casos descritos de trissomia do 11 se referem à trissomia parcial deste cromossomo, especialmente em pacientes nascidos vivos. Na trissomia do braço longo do cromossomo 11 foram descritos holoprosencefalia, orelhas displásicas e baixo implantadas, cardiopatia, alterações vertebrais e hérnia diafragmática. A ocorrência simultânea de duas cromossomopatias é extremamente rara e, geralmente, a



gestação não chega a termo, observada em 2,2 dos casos de abortamento. No presente caso, a trissomia do 13 em mosaico pode explicar a sobrevivência do feto. Da mesma forma, o cariótipo em sangue periférico não permite descartar um mosaicismo do cromossomo 11 em outros tecidos. Conclusão: O presente caso é o primeiro a relatar uma trissomia dupla dos cromossomos 11 e 13 e pode ajudar a delinear a participação de cada uma das anomalias cromossômicas no fenótipo dos pacientes. O cariótipo, apesar de suas limitações, é indicado para investigação de pacientes polimalformados sendo fundamental para o diagnóstico e consequente aconselhamento genético da família.

## **P-236 - MUTAÇÕES P.N370S E P.L444P NO GENE GBA ESTÃO ASSOCIADAS COM DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES NO NORTE DO BRASIL**

*CARLOS EDUARDO DE MELO AMARAL; PATRICK FARIAS LOPES; JULIANA CRISTINA CARDOSO FERREIRA; ERIK ARTUR CORTINHAS ALVES; MARCELLA VIEIRA BARROSO MONTENEGRO; EDMAR TAVARES DA COSTA; ELIZABETH SUMI YAMADA; LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA / FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ; UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ*

Mutações no gene GBA têm sido reportadas em pacientes com doença de Parkinson (PD) em diferentes países, incluindo o Brasil. Com o objetivo de confirmar esse padrão em uma amostra de pacientes com PD provenientes do Norte brasileiro nós conduzimos um estudo de caso controle da frequência duas mutações mais comuns do gene GBA (c.1226G; p.N370S e c.1448TC; p.L444P) num grupo de 81 pacientes com PD e 81 sujeitos controle, usando PCR-RFLP, confirmado pelo sequenciamento direto de produtos de PCR. No grupo experimental, três pacientes (3,7) foram heterozigotos para a mutação c.1226AG; p.N370S e três (3,7) para a mutação c.1448TC; p.L444P. Nenhuma das duas mutações foram detectadas no grupo controle (P=0,0284). Pacientes com a mutação c.1448TC; p.L444P apresentaram uma tendência a ter os sintomas mais precocemente, porém um número amostral maior é necessário para confirmar essa observação. Nossos resultados sugerem uma associação entre essas duas mutações do gene GBA e o desenvolvimento da doença de Parkinson no grupo de pacientes do Norte do Brasil analisados.

## **P-237 - IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES NO GENE PET100 PELO SEQUENCIAMENTO DO EXOMA EM UM PACIENTE COM DEFICIÊNCIA DO COMPLEXO IV MITOCONDRIAL**

*NATÁLIA DUARTE LINHARES; EUGÊNIA RIBEIRO VALADARES; RODRIGO REZENDE ARANTES; SERGIO DANILO JUNHO PENA / UFMG*

Introdução: A deficiência do complexo IV mitocondrial (OMIM#220110) é uma doença causada por mutações em genes mitocondriais ou nucleares. Esta heterogeneidade genética, aliada à ausência de sinais e sintomas específicos, cria um desafio para o seu diagnóstico, e a análise do sequenciamento do exoma é considerada uma abordagem mais prática, sendo que são analisados múltiplos genes simultaneamente. Descrição do caso: O paciente é filho único de casal não-consanguíneo, nasceu a termo, com peso de 3290 g, e hemangioma plano na face. O paciente foi internado com 11 dias devido à desidratação, hipoglicemia, acidose metabólica e hipotonia. Com dois meses apresentou com crise convulsiva, que evoluiu para estado epiléptico, sendo intubado e conectado a ventilação mecânica (VM). Exame de microscopia eletrônica em biópsia muscular realizado com quatro meses mostrou acúmulos de mitocôndrias com variação de forma e tamanho, além de depósitos moderados de lipídeos e glicogênio. Atualmente o paciente é dependente de VM, foi submetido à gastrostomia e traqueostomia e está em uso anticonvulsivantes. Foi realizado o sequenciamento do exoma, que revelou que o paciente é heterozigoto composto para as variantes c.3G>C (p.Met1?, herdada do pai) e c.50C>G (p.Pro17Arg, herdada da mãe) no gene PET100. Discussão: A proteína codificada pelo gene PET100 se localiza na membrana mitocondrial interna, e está envolvida na biogênese do complexo IV mitocondrial. Pacientes com variantes neste gene apresentam distúrbio neuromuscular grave, que se manifesta por epilepsia de início precoce como característica proeminente. A variante c.3G>C foi reportada em homozigose em dez pacientes libaneses, já a variante c.50C>G nunca foi antes reportada em pacientes portadores de deficiência do complexo IV mitocondrial. Conclusão: O sequenciamento do exoma se mostrou um método eficiente para diagnóstico deste paciente com mitocondriopatia.





## P-238 - O QUE DIZEM AS MULHERES SOBRE O ACONSELHAMENTO GENÉTICO?

VANESSA COSTA; MÁRCIA REGINA COSTA; ANNA CLAUDIA EVANGELISTA / INCA

O desenvolvimento da biologia molecular e as cadeias de DNA orientam a filiação e a herança de uma doença com a intenção vinculada à questão da prevenção ou detecção precoce. Além disso, podem produzir um status simbólico capaz de engendrar e mediar sentidos para se falar do corpo, da família e da vida. Em se tratando do câncer, que não só envolve uma multiplicidade de genes, como variáveis ambientais, a história e o estilo de vida, é também um adoecimento carregado de representações e significados. Para tal, a oncogenética avalia as possibilidades de risco podendo se deparar com a subjetividade inerente à prática clínica. No aconselhamento genético, há o encontro com o paciente, com o que ele tem de singular, com o que precisa e o que pode ser oferecido, com sua vulnerabilidade ou seu desamparo, com a possibilidade, ou não, de encontrar saídas. O trabalho desta pesquisa buscou conhecer as mulheres que se submetem à testagem genética para o câncer de mama e ou ovário no período de seguimento ou controle. Através de entrevistas, a partir de um olhar da Psicologia, almejou ouvir suas expectativas, conhecer o impacto da testagem nos laços familiares e descrever os efeitos na vida. A pesquisa apontou para ambiguidades, incertezas e fantasias que aparecem ancoradas no temor da recorrência da doença e a testagem como uma tentativa de controlar os possíveis riscos de adoecimento. O auto cuidado se intensifica e se estende aos familiares e o teste genético figura como direcionador de medidas de cuidado e intervenções no corpo e na vida. Assim, com o avançar da ciência, diante dos limites e alcances, num exercício ético, acena-se para a evidência do sujeito como exceção ao universal, em favor do particular.

## P-239 - EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME: RELATO DE CASO

DIONE FERNANDES TAVARES; LUAN CEZAR CORTÊS SILVA; MARCIA GABRIELLI BONFIM; GABRIELA RAMOS VARRONE; CARLOS LEONARDO MARTINS GUIMARÃES; CRISTIANA SILVEIRA SILVA; LARISSA SOUZA MARIO BUENO / FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA; HOSPITAL SÃO RAFAEL; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS

**INTRODUÇÃO:** Epidermodisplasia Verruciforme (EV, MIM 226400) é uma genodermatose rara, predominantemente autossômica recessiva, com perda de função em TMC6 ou TMC8 em ~75 dos pacientes, porém com variantes atípicas esporádica, autossômica dominante e ligada ao X. Há suscetibilidade à infecção crônica pelo papilomavírus humano, predispondo ao carcinoma espinocelular. Geralmente surgem na infância múltiplas lesões polimórficas, incluindo pápulas verrucosas planas, especialmente em áreas fotoexpostas, máculas no tronco e queratose palmoplantar, podendo evoluir para placas verrucosas e nódulos. O diagnóstico é por biópsia de pele ou exame molecular nas formas clássicas. Acompanhamento dermatológico visando evitar câncer de pele e diagnóstico e tratamento precoces estão indicados. O tratamento conservador das lesões cutâneas tem efetividade variável. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Paciente feminina, 15 anos, pais primos de primeiro grau, sem casos similares na família. Aos 3 anos, lesões crostosas na face evoluindo para manchas hipocrômicas disseminadas, com eritema após exposição solar. Posteriormente surgiram lesões verrucosas assimétricas nas palmas das mãos e crostas em couro cabeludo. Após uso de sapatos fechados, apresentou descoloração lilás das unhas dos pododáctilos seguida de onicoptose. A biópsia de pele confirmou o diagnóstico de EV e aguardamos exoma. Ao exame, pápulas verrucosas em palmas e dorso das mãos e pápulas hipocrômicas pouco elevadas em face, dorso e membros, poupando mucosas. Foram prescritos protetor solar, sulfato de zinco oral, imiquimode tópico, combinação tópica de ácido salicílico e ácido láctico, com melhora discreta das lesões, e eventuais sessões de aplicação de ácido nítrico fumegante em verrugas vulgares. **DISCUSSÃO/CONCLUSÃO:** Com cerca de 500 casos descritos, a maioria esporádicos, o relato de provável transmissão autossômica recessiva é relevante para o desenvolvimento do conhecimento científico. A divulgação científica pode fomentar a suspeição clínica para o diagnóstico da EV, favorecendo o tratamento e acompanhamento oportunos desses indivíduos, e aprimorar a investigação da etiologia genética, parcialmente incerta.



## **P-240 - RADIOGRAFIA DO ENSINO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA NAS UNIVERSIDADES FEDERAIS DO BRASIL**

*DIONE FERNANDES TAVARES; VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ; ANGELINA XAVIER ACOSTA / FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA; FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO*

Introdução: a Genética Médica é uma das áreas de maior avanço em medicina, exigindo que os médicos possuam conhecimentos básicos sobre os princípios da genética, e sua aplicação numa ampla variedade de problemas clínicos. As doenças genéticas tem apresentado um papel crescente no perfil de morbi-mortalidade da nossa população. Entretanto, o Brasil possui atualmente apenas 241 especialistas em genética médica cadastrados no conselho de classe, concentrados na sua grande maioria nas regiões Sul e Sudeste, havendo uma expressiva necessidade de formação de médicos especialistas nessa área. Portanto, os conhecimentos em genética médica devem ser indispensáveis às práticas do médico generalista pelas justificativas já demonstradas. Diante desse contexto, o Ministério da Educação (MEC) publicou em 2014 as novas Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina (DCN), havendo dentre as competências na subseção da atenção às necessidades individuais de saúde, conhecimento sobre as indicações de realização de aconselhamento genético. Objetivos: Verificar o cenário em relação ao ensino de genética médica nas Universidades Federais do Brasil à luz das DCN do curso de Medicina. Metodologia: A partir da lista de Universidades Federais disponibilizada pelo MEC, utilizou-se o sistema e-MEC como base de dados de informações sobre os cursos de graduação. Nesse sistema foram consultados: os cursos de graduação em funcionamento e suas respectivas instituições; quantidade de vagas; existência de mais de um campus com oferta do curso e suas avaliações, mantendo na amostra apenas as universidades que ofertavam a graduação em medicina. Utilizou-se como referencial o Projeto Pedagógico dos cursos para avaliação da existência de disciplinas obrigatórias, optativas, eletivas ou a presença de conteúdo de genética médica presente em módulos. Resultados e conclusões: O levantamento de dados incluiu todas as 63 Universidades Federais do país. Dentre elas, 53 oferecem a graduação em Medicina, totalizando 76 cursos em um ou mais campi, 04 cursos foram excluídos por ausência de informações. Nos cursos avaliados, 21 ofertam Genética Humana Básica, 19 Genética Médica, 05 ofertam simultaneamente Genética Humana Básica e Genética Médica, 04 possuem rodízios de genética médica no internato, 12 ofertam disciplinas optativas e 29 escolas ofertam conteúdos de maneira transversal ao longo do currículo presentes em módulos. Constatou-se, ao avaliar as variáveis acima mencionadas, uma grande heterogeneidade quando a oferta de disciplinas de genética humana e médica. Ressalta-se a necessidade de se garantir competências mínimas em genética na formação dos médicos generalistas, por demanda da própria DCN.

## **P-241 - COMPLEXO DE CARNEY: RELATO DE CASO NA BAHIA**

*BRIANG AARON MANUEL SEGÜIR IBARRA; DIONE FERNANDES TAVARES; GABRIELA RAMOS VARRONE; JOANNA GOES CASTRO MEIRA; LARISSA SOUZA MARIO BUENO / UNIFACS; FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS*

INTRODUÇÃO: O Complexo de Carney (CC), caracterizado por tumores mixomatosos cardíacos, endócrinos, cutâneos e neurais além de lesões pigmentadas em pele e mucosas, apresenta padrão de herança autossômico dominante, ligado aos loci 17q22-24 (gene PRKAR1A) ou 2p16. Cerca de 160 casos índice foram descritos até o momento no mundo. DESCRIÇÃO DO CASO: Paciente, sexo feminino, 13 anos, pais não consanguíneos. Aos três anos, apresentou tumoração em hemiface direita e hemitórax esquerdo que recorreram após exérese. Aos 8 anos, foi detectada tumoração em joelho direito, em calcanhar esquerdo e duas nas costas e, aos 10 anos, tumoração cardíaca operada. Exame físico: manchas hipercrômicas irregulares pelo corpo e tumorações em hemiface direita e tórax à esquerda. Ultrassonografia (USG) de partes moles: processo expansivo complexo na interface de planos musculares na região dorsal superior esquerda. USG de coxa direita: imagem cística septada, contornos irregulares, medindo 2x1,2cm. Ecocardiograma: sugestivo de mixoma atrial volumoso. Ressonância de crânio: lesão sequelar na região nucleocapsular esquerda na topografia do corpo/cauda do núcleo caudado. Biópsias evidenciaram: (1) melanocitoma em tumoração paravertebral torácica; (2) Schwannoma melanocítico psamomatoso (schwannoma pigmentado) em tumoração paravertebral



torácica; e (3) Schwannoma pigmentado em tumores de coxa direita e pé esquerdo. **DISCUSSÃO:** O diagnóstico precoce permite a prevenção secundária para tumores e melhora na qualidade de vida. Embora haja indicação de teste genético, a avaliação clínica juntamente com exames de imagens e anatomopatológicos confirmaram o diagnóstico por critérios clínicos. O teste genético, indisponível nos serviços públicos, estão alterados em cerca de 70 dos casos. O aconselhamento genético deve ser realizado para parentes de primeiro grau, nem sempre com manifestações evidentes. Os pais da paciente serão avaliados em próximas consultas, entretanto, não há relato de tumorações nos mesmos até o momento. **CONCLUSÃO:** Havendo poucos casos índices relatados, este relato de CC na Bahia torna-se significativo.

## **P-242 - SÍNDROME DE PRUNE BELLY COM FÍSTULA VESICOCUTÂNEA CONGÊNITA.**

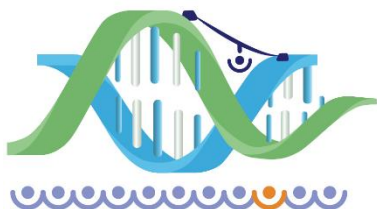
*LÍVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO; BÁRBARA DE CASTRO VENUTO; MILENA CRISTINA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA CRUZ; MELISSA MACHADO VIANA; MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR; THIAGO ROBERTO DA SILVA; LIGIA REIS MIGUEL DA SILVA / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS*

**Introdução:** A Síndrome de Prune Belly é uma doença genética rara que afeta cerca de 1 em 40.000 nascimentos, sendo que cerca de 97 dos indivíduos afetados são do sexo masculino. É caracterizada por agenesia ou hipoplasia congênita da musculatura da parede abdominal, criptorquidia bilateral e malformações do trato urinário. Apresentação clínica desta doença com fistula vesicocutânea congênita é uma condição incomum. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, nascido a termo (39 semanas), pesando 3325 g (AIG), medindo 46,5 cm, perímetro cefálico igual a 35 cm, segundo filho de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. Ultrassonografias pré-natais evidenciaram megabexiga com parede espessada, megaureter bilateral e pé torto congênito bilateral. Após nascimento, foram observados dismorfismos faciais, abdome em ameixa, drenagem da diurese por orifício infraumbilical, criptorquidia bilateral e defeito de redução transversal membro inferior direito. Radiografia evidenciou hipoplasia de fêmur e tíbia rudimentar à direita. Ultrassonografia renal mostrou dilatação leve do sistema pielocalicial e hidronefrose moderada bilateral, além de fistula vesicocutânea exteriorizando em hipogástrio a direita. Recebeu alta clinicamente estável com seis dias de vida. **Discussão:** O diagnóstico clínico é sugestivo de Síndrome de Prune Belly associada a malformação em membro inferior e fistula vesicocutânea congênita. O envolvimento musculoesquelético é relatado em 45 dos afetados, incluindo pés tortos, defeitos de membros, displasia de quadril e malformações vertebrais. Já a ruptura espontânea da bexiga com a formação da fistula foi relatada pela primeira vez em 1993 e há poucos relatos desta apresentação. Há indícios de que a fistula confere bom prognóstico a pacientes que apresentam hipoplasia ou atresia uretral. **Conclusão:** Por se tratar de apresentação clínica rara, é importante a descrição de casos como este para ampliação do espectro de malformações congênitas associadas à Síndrome de Prune-Belly.

## **P-243 - RELATO DE CASO: PROVÁVEL HIPOPLASIA DÉRMICA FOCAL ASSOCIADA A SÍNDROME DO CORAÇÃO ESQUERDO HIPOPLÁSICO**

*BÁRBARA DE CASTRO VENUTO; LÍVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO; ISABELLA CRISTINA MENDES DE SÁ E SILVA; ERIKA LIMA DOLABELLA TEIXEIRA DA COSTA; HENRIQUE VALLADÃO PIRES GAMA; SARA ZUCULIN; MELISSA MACHADO VIANA / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS*

**Introdução:** A Hipoplasia Dérmica Focal (HDF) é uma genodermatose rara, com acometimento multissistêmico e variabilidade clínica considerável. Há alterações cutâneas (presentes ao nascimento, que incluem áreas atróficas/hipotróficas, aplasia cutis, alterações pigmentares, papilomatose), esqueléticas (oligo/sindactilia, mãos e pés em fenda), oftalmológicas (anoftalmia/microftalmia, colobomas, anormalidades de canal lacrimal) e dismorfismos faciais (assimetria, fendas e queixo proeminente). Há poucos relatos de malformações cardiovasculares associadas a HDF. Tem herança dominante ligada ao X e é relacionada a mutações no gene PORCN. Seu diagnóstico é baseado em achados clínicos. **Descrição do caso:** Sexo feminino, nascida a termo (38 semanas), pesando 1559g (PIG), medindo 42cm, perímetro cefálico de 27cm, primeira filha de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. Ultrassonografias pré-natais evidenciaram cardiopatia, crescimento intra-uterino restrito e oligoidrânio.. Após



nascimento, foram observadas lesões cutâneas disseminadas em tronco e membros, seguindo as linhas de Blaschko, semelhantes a aplasia cutis, que evoluíram para bolhas e atrofia. Apresentava ainda microftalmia e microtia à direita, mão esquerda e pé direito em fenda, pele com aspecto envelhecido. Cariótipo pós-natal foi normal (46,XX). Ultrassonografia de vias urinárias evidenciou hidroureteronefrose moderada à direita. Ecocardiograma pós-natal revelou síndrome do coração esquerdo hipoplásico. A biópsia de pele evidenciou atrofia dérmica acentuada, com substituição por tecido adiposo, achados da HDF. Ocorreu óbito no décimo dia de vida em virtude da gravidade da cardiopatia. Discussão: Os achados clínicos são sugestivos de HDF, apesar de a paciente não preencher os critérios estabelecidos para diagnóstico. No entanto, é preciso levar em consideração o falecimento no período neonatal. Há poucos relatos de HDF associada a malformações cardiovasculares, mas não hipoplasia de ventrículo esquerdo. Conclusão: Trata-se de paciente com provável HDF e associação incomum com cardiopatia congênita grave. Por se tratar de uma doença rara, é importante a descrição de casos e discussão do diagnóstico, visando ampliar a gama de alterações clínicas possíveis.

## **P-244 - SÍNDROME DE MICRODELEÇÃO 9Q21.13 – RELATO DE CASO**

*ROGÉRIO ALVES PEREIRA; GLEYSON DA CRUZ PINTO; AMANDA BRAGA MOREIRA; CARLA BEATRIZ DOS S LIMA; FAUSTO YUDI SAITO; MARA FLÁVIA LIMA DA SILVA; ISAÍAS SOARES DE PAIVA / UNIGRANRIO*

Introdução: A síndrome de microdeleção 9q21.13 (Del 9q21.13) é uma condição rara, com apenas 11 casos descritos. O segmento cromossômico deletado variou de 2.2 a 12.6 Mb com correspondente número variado de genes. O menor segmento deletado tinha tamanho de 750 Kb, incluindo quatro genes, sendo o gene RORB (RAR-related orphan receptor b) como o candidato para o fenótipo neurológico. O fenótipo descrito caracteriza-se por deficiência intelectual (DI), atraso na fala, epilepsia, transtorno do espectro autista (TEA) e dismorfias faciais (hipertelorismo ocular, filtro apagado e lábio superior fino). Objetivo: relatar um paciente com síndrome Del 9q21.13, descrevendo achados adicionais. Descrição do Caso: RFS, masculino, 14 anos, branco. Referido por DI, baixa estatura, TEA e dismorfias faciais. Mãe 37 anos, Gesta II. Para I. Aborto I. Sem exposição a teratógenos na gestação. Nasceu de parto cesáreo, no termo, pesando 3,6 Kg, medindo 49 cm. Adequado para Idade Gestacional. Morfológico: baixa estatura proporcional, macrocefalia com dolicocefalia, face assimétrica e alongada “coarse face”, cílios longos, distiquiase, telecanto, epicanto, orelhas em abano, base nasal plana e alargada, filtro alongado, dentes espaçados e prognatismo. Tórax quadrado e mamilos umbilicados, escoliose com desvio pélvico, atenuação de pregas palmares, braquidactilia e criptorquidia à direita. Cariótipo 46, XY, 9qh+ [20], FRAXA normal. Array-CGH microdeleção 9q21.11-q21.32 de cerca de 14,5 Mb que envolve a região crítica em torno de 750 Kb. Discussão e Considerações Finais: O probando apresentava fenótipo descrito nos casos relatados de Del 9q21.13 como DI, TEA, dismorfias faciais (alterações do filtro). Adicionalmente apresentava baixa estatura, macrocefalia e dismorfias faciais não descritas previamente (distiquiase, telecanto, epicanto, prognatismo) e a DI era severa. O tamanho da deleção de 14,5 Mb neste caso não correlaciona-se com o fenótipo, por conter a região crítica de 750 Kb, contendo o gene RORB e o restante ser constituído por heterocromatina.

## **P-245 - SÍNDROME DE HURIEZ COM DÉFICIT COGNITIVO: RELATO DE DOIS CASOS E REVISÃO DE LITERATURA**

*FRANKLIN JORGE LIMA MAGALHÃES; DIONE FERNANDES TAVARES; MILENA LEITE DE MAGALHÃES; PAULA BRITO CORREA; GUSTAVO BAPTISTA DE ALMEIDA FARO; JULIANA DUMET FERNANDES; CRISTIANA SILVEIRA SILVA; LARISSA SOUZA MARIO BUENO / INSTITUTO DE BIOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA; FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS*

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Huriez (SH) é uma doença rara, autossômica dominante, locus em 4q, caracterizada por queratose palmoplantar associada a escleroatrofia, hipoplasia das unhas e risco elevado para câncer de pele e intestino, sendo o diagnóstico clínico. A deficiência intelectual (DI) afeta aproximadamente 1 da população mundial, possui etiologia complexa e quadro clínico heterogêneo, mas não há relato de DI na SH. RELATO DE CASOS: Caso I: sexo feminino, 36 anos, com dificuldade de aprendizado. Aos 2 anos foi observada queratose palmoplantar com placas amarelas e sem fundo vermelho intercalada por área sem queratose





ao centro, unhas de tonalidade discretamente acinzentada não homogêneas e unhas dos pés hiperconvexas. Antecedente de leiomioma operado. Ao exame: altura, peso e perímetro cefálico normais, sem dismorfias significativas, esclerodactilia, hiperqueratose palmar moderada sem rachaduras e fissuras, hiperqueratose plantar grave com calosidades e déficit intelectual moderado. Possui duas filhas, das quais a mais nova apresenta quadro semelhante ao seu (Caso II). Caso II: sexo feminino, 16 anos, com dificuldade de aprendizado e lesões de pele de evolução semelhante ao de sua mãe. Ao exame: altura, peso e perímetro cefálico normais, sem dismorfias significativas, hiperqueratose palmar leve, sem rachaduras ou fissuras, hiperqueratose plantar moderada/grave, com calosidades e fissuras, e déficit intelectual moderado. O diagnóstico de SH foi clínico e as pacientes aguardam resultado de cariótipo. DISCUSSÃO: A incidência e prevalência da SH é desconhecida, com poucos relatos de caso sem menção quanto à presença de DI, embora existam condições associadas a DI em 4q. Há famílias com SH com haploinsuficiência em SMARCAD1, locus 4q, mas nesta família é fundamental realizarmos outros métodos diagnósticos, nem sempre facilmente disponíveis, para excluir cromossomopatia e/ou síndrome de genes contíguos. CONCLUSÃO: Este são os primeiros casos de SH associados a DI relatados.

## **P-246 - SÍNDROME DE DELEÇÃO TERMINAL 14Q32 – RELATO DE CASO E REVISÃO DO FENÓTIPO**

*ROGÉRIO ALVES PEREIRA; GLEYSON DA CRUZ PINTO; FAUSTO YUDI SAITO; CAROLINE GRAÇA DE PAIVA; ANA CAROLINA BONINI DOMINGOS; ISAÍAS SOARES DE PAIVA / UNIGRANRIO*

Introdução: As deleções da banda cromossômica 14q32 são relativamente raras com cerca de 12 pacientes relatados com pontos de quebras proximais e distais na banda 14q32. O fenótipo descrito é caracterizado por atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), hipotonia e face particular. As dismorfias faciais comuns, observadas em pelo menos 50, dos casos, incluem: fronte proeminente, ponte nasal plana e ampla, telecanto, palato alto e arqueado, filtro longo, lábio superior fino, blefarofimose, microstomia, fissuras palpebrais descendentes, queixo pontiagudo e orelhas malformadas. Objetivo: descrever o fenótipo de uma criança com síndrome de deleção 14q32.2. Descrição do Caso: MDS, 2 meses. Referido por face síndrômica. Filho de pais jovens não consanguíneos. Mãe 23 anos, Gesta II. Para II. Gestação sem intercorrências e Pré-Natal completo. Nascimento de parto normal, no termo, sem asfixia, pesando 3,2 Kg, medindo 51 cm. Adequado para Idade Gestacional. Episódio de Sepsis na segunda semana de vida. Evoluindo com hipotonia e atraso do DNPM. Exame Morfológico: estatura normal; fronte ampla, estreitamento bifrontal, sobrancelhas finas, fissuras palpebrais curtas, cílios longos, epicanto e telecanto, base nasal plana, dorso nasal curto e convexo, narinas antevertidas, filtro longo, microstomia com lábios finos, dimple horizontal em mento, hipertrofia gengival superior, microretrognatia; pescoço curto; prega transversa palmar; clinodactilia do 5º quirodáctilo, polegar e hálux alargados; terceiro pododáctilo cavalgado pelo 2º e 4º, clinodactilia do 5º pododáctilo; bolsa escrotal com aspecto em xale; diástase de retos abdominais. USG-Transfontanela normal. USG-Abdome normal. Cariótipo 46,XY,del(14)(q32.2). Discussão e Considerações Finais: o probando apresenta fenótipo facial com dismorfias descritas na síndrome de deleção 14q32 como fronte ampla, fissuras palpebrais curtas, telecanto, base nasal plana, filtro longo, microstomia com lábios finos, além de hipotonia e atraso do DNPM. Não apresentava queixo pontudo, blefarofimose e displasia das orelhas, comumente descritos. Adicionalmente apresentava dismorfias faciais e corporais menores não descritas previamente.

## **P-247 - RELATO DE CASO DE UMA NOVA DELEÇÃO NO GENE UBE3A EM UMA PACIENTE COM SÍNDROME DE ANGELMAN E CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO**

*DEIVID CALEBE DE SOUZA; THALIANE BURANELLO; LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO; GREICE ANDREOTTI DE MOLFETTA; WILSON ARAUJO SILVA JUNIOR; VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HCFMRP)*

Introdução: Os pacientes com síndrome de Angelman (SA) apresentam tipicamente deficiência intelectual severa com comprometimento ou ausência da fala, ataxia, marcha de base alargada, alteração comportamental característica e dismorfias



craniofaciais. A SA é causada pela perda de função do gene UBE3A devido à deleção materna; dissomia uniparental paterna, mutação no centro de imprinting da região 15q11-13 e mutação no gene UBE3A. Descrição do caso: MSB, gênero feminino, encaminhada aos 4 anos de idade do setor de Neurologia para o serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP, com história de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, comprometimento importante da fala e marcha de base alargada. Foi realizado inicialmente avaliação do padrão de metilação na região promotora do gene SNRPN, o qual apresenta metilação diferencial para as síndromes de Angelman e Prader-Willi. Como esse teste apresentou resultado normal, foi realizado o sequenciamento Sanger do gene UBE3A, o qual identificou a mutação c.2572-2577delCTTAAA. Essa mutação ainda não foi descrita pela literatura e seu caráter foi definido como patogênico. A pesquisa da mutação nos pais foi negativa. Discussão: Na literatura, a correlação genótipo-fenótipo entre as subclasses moleculares mostra que os pacientes com deleção materna apresentam um fenótipo mais grave em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, enquanto que os pacientes com mutação no gene UBE3A e dissomia uniparental paterna têm propriedades linguísticas significativamente melhores. Apesar da paciente ter uma mutação no gene UBE3A, que teoricamente estaria relacionado à um fenótipo mais leve, a mesma apresenta atraso de fala e do desenvolvimento neuropsicomotor importante. Conclusão: Apesar de menos frequente, variantes patogênicas no gene UBE3A representam uma parcela dos pacientes com síndrome de Angelman que permanecem sem diagnóstico genético. É de extrema importância a triagem de mutações no gene UBE3A quando há suspeita clínica bastante forte de SA em pacientes com padrão de metilação normal.

## **P-248 - RELATO DE CASO: EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA GRAVE GENERALIZADA**

MELISSA YOSHIMI SAKAMOTO MAEDA NISIMOTO; RAFAEL RUBINHO; CARLOS EUGENIO FERNANDEZ ANDRADE; MIREILLE CAROLINA SILVA DE MIRANDA GOMES / HOSPITAL SANTA MARCELINA; FACULDADE SANTA MARCELINA

**INTRODUÇÃO:** As Epidermólises Bolhosas (EB) são um grupo de genodermatoses bolhosas hereditárias. A sua incidência, segundo dados dos Estados Unidos, é de 50 casos para cada 1.000.000 nascidos vivos, destes 92 EB simples, 5 distrófica, 1 juncional e 2 não classificadas. Este é um relato de paciente com EB Distrófica Recessiva. **RELATO DE CASO:** Sexo feminino, 30 anos, branca, nos primeiros meses de vida apresentou lesões cutâneas bolhosas generalizadas, realizada biópsia com diagnóstico de Epidermólise Bolhosa Distrófica (EBD). Pais hígidos, e história prévia de irmão mais novo com óbito aos 2 anos de idade por uma síndrome hemorrágica por EB, levantou-se a hipótese de EBD de herança recessiva. Evolui com quadro de Sindactilia em mãos (mãos em “luvas de boxe”) e pés, perda das unhas, atraso do crescimento, cicatrizes atróficas generalizadas secundárias às bolhas, e hipercromia pós inflamatórias; e posteriormente desenvolve placas exuberantes vegetantes em membros, com diagnóstico de Carcinoma Espinocelular (CEC). **DISCUSSÃO:** A clivagem das bolhas ocorrendo na sublâmina densa é o que faz a diferenciação entre EBD e outras variantes da EB, bem como demais doenças bolhosas. O quadro clínico dermatológico é caracterizado por bolhas generalizadas, cutâneas e/ou mucosas, manifestações em outros sistemas, desde o nascimento, geralmente evoluindo com formação de graves cicatrizes atróficas, sindactilia e anoníquia, e o desenvolvimento de CECs em regiões de erosões recorrentes. **CONCLUSÃO:** A EBD grave generalizada é a variante mais mutilante entre as EB, provocando grave prejuízo psicossocial para o paciente. Os serviços de saúde que acompanham esses pacientes devem possuir treinamento especializado, multidisciplinar, tratando-os como grandes queimados, com a realização de banhos delicados e curativos não aderentes. Além disso, o geneticista tem papel fundamental no aconselhamento genético, avaliando a possibilidade de terapia gênica que pode melhorar o prognóstico desde o nascimento.

## **P-249 - MUTAÇÃO EM MED12 ALTERA AS VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR E CAUSA SÍNDROME DE HARDIKAR**

EUGENIA RIBEIRO VALADARES; NATÁLIA DUARTE LINHARES; ELIZABETH BHOJ; DONG LI; SÉRGIO DANILO JUNHO PENA / HOSPITAL DA BALEIA; LABORATÓRIO DE GENÔMICA CLÍNICA - FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG; CENTER FOR APPLIED GENOMICS - CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA



**Introdução:** A síndrome de Hardikar (OMIM 612726), descrita em 1992, com apenas quatro pacientes do sexo feminino relatados na literatura, é caracterizada por anomalias hepáticas ou biliares, má-rotação intestinal, anormalidades genitourinárias, fissuras orofaciais e retinopatia pigmentar. **Descrição do caso:** Primeira filha de casal jovem não-consanguíneo, com diagnóstico ultrassonográfico pré-natal de fenda labial, dilatação da pelve renal e megaureter à esquerda. Nasceu de parto cesareana a termo com apgar 9 e 9, peso=2840g, comprimento=48cm e perímetro cefálico=32,5cm. Apresentava fenda labial, fosseta pré-auricular e estruturas branquiais, coarctação da aorta, cisto colédoco, hérnia diafragmática, má-rotação intestinal, hidronefrose congênita e fibrose hepática, sem alterações oftalmológicas. O sequenciamento do exoma revelou heterozigose para a variante c.2204\_2207delCCAC no gene MED12, ligada ao X, de novo na paciente. **Discussão:** A mutação apresentada é fortemente patogênica, já que a deleção das bases CCAC causa uma mudança de matriz de leitura (frameshift) que resulta em uma proteína truncada. Esta variante não foi descrita anteriormente em populações mundiais, de acordo com o banco de dados gnomAD. O gene MED12 codifica uma proteína chamada Complexo Mediador Subunidade 12 que regula a atividade gênica, ligando fisicamente fatores de transcrição com a enzima RNA polimerase II. Uma vez que os fatores de transcrição são ligados, esta enzima inicia a transcrição do gene. A proteína MED12 faz parte de várias vias de sinalização química dentro das células. Essas vias ajudam a direcionar uma ampla gama de atividades celulares, como crescimento celular, movimento celular (migração), e o processo pelo qual células amadurecem para realizar funções específicas (diferenciação). Variantes truncantes no gene MED12 foram encontradas também em pacientes do sexo feminino com Síndrome de Hardikar estudadas por pesquisadores do Children's Hospital of Philadelphia (comunicação pessoal, ainda não publicada). **Conclusão:** Variantes truncantes em MED12, ligada ao X, causam síndrome de Hardikar em pacientes do sexo feminino.

## **P-250 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM UM CASO DE SÍNDROME DE VOHWINKEL**

*RAFAEL RUBINHO; MELISSA YOSHIMI SAKAMOTO MAEDA NISIMOTO; MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES; CARLOS EUGENIO FERNANDEZ DE ANDRADE / FACULDADE SANTA MARCELINA; HOSPITAL SANTA MARCELINA*

**INTRODUÇÃO:** As ceratodermias palmoplantares hereditárias representam um grupo de doenças que se caracterizam pelo espessamento cutâneo das regiões palmares e plantares. A ceratoderma hereditária mutilante ou síndrome de Vohwinkel (SV) é de herança autossômica dominante com poucos casos relatados na literatura médica. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Sexo feminino, 23 anos, há 15 anos em acompanhamento em outro serviço sem diagnóstico definitivo, vem encaminhada por quadro de hiperqueratose palmoplantar em favos de mel, pseudoainhum em pododáctilos, placas ceratóticas em dorso das mãos e pés, ictiose em tronco e coxas, surdez neurosensorial unilateral e artralgia. Quadro compatível com os critérios clínicos da SV. Gestante, em crise depressiva associada a ansiedade sobre possibilidade de hereditariedade de sua condição, e o casal deseja a investigação pré-natal. Foi realizado o aconselhamento genético com o diagnóstico clínico da condição, e a orientação sobre os riscos para prole. Oferecemos tratamento de suporte com hidratantes para a pele, e acompanhamento regular para seu quadro depressivo. **DISCUSSÃO e CONCLUSÃO:** O diagnóstico pré-natal é uma possibilidade caso a mutação materna já tenha sido identificada. A maioria dos casais que fazem investigação pré-natal são hígidos em busca de mutações em heterozigose para doenças autossômicas recessivas, com história de filho previamente afetado para tal condição. Menos frequentemente vemos casos de genodermatoses autossômicas dominantes em busca deste exame. O procedimento é indicado apenas após aconselhamento genético discutidos riscos, benefícios e possibilidades após um diagnóstico pré-natal. O diagnóstico de mutações em DNA fetal no pré-natal nas genodermatoses no Brasil é ainda pouco utilizada, pelo pouco conhecimento dos procedimentos e custos envolvidos. O diagnóstico pré-natal é uma opção a ser considerada, caso seja o desejo do casal, embora não haja nenhuma medida efetiva a ser realizada neste período.



## **P-251 - SÍNDROME DE DUPLICAÇÃO 19P13 - RELATO DE CASO COM EXPANSÃO DO FENÓTIPO**

*ISAÍAS SOARES DE PAIVA; GLEYSON DA CRUZ PINTO; MARIANNA ALVES MOLINA; MATHEUS GASPAS DA SILVA AFFONSO PEREIRA; DUAN CAÍQUE RIBEIRO LEDO; ANDRÉ LUIS MIRANDA DE OLIVEIRA; PÂMELLA GABRIELE FREITAS DA SILVA / UNIGRANRIO; UNIFESO*

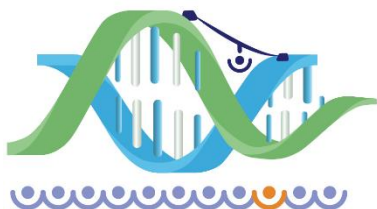
Introdução: A síndrome de microduplicação 19p13 (Dup 19p13) é rara. Entre 1980 e 2010, um total de 17 pacientes com trissomia parcial 19p13 foram relatados. As duplicações descritas variam em tamanho de 0,83 a 8,9 Mb com média aproximada de 1,9 Mb em 19p13.2-p13.12. Os achados fenotípicos mais descritos são retardo do crescimento intra-uterino, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual, hipotonia, dificuldades de alimentação, microcefalia, baixa estatura proporcional, anomalias de ouvido e dismorfias faciais (fronte alta ou proeminente, ponte nasal larga), sindactilia. Raramente são relatadas anormalidades cardíacas, malformações esqueléticas e puberdade precoce. Objetivo: relatar um paciente com Dup 19p13 descrevendo achados adicionais com expansão do fenótipo. Descrição do Caso: CHJS, masculino, 6 anos, pardo, procedente do município de Duque de Caxias. Referido por deficiência intelectual (DI) grave, baixa estatura, transtorno do espectro autista (TEA) e dismorfias faciais. Pais não consanguíneos. Mãe 22 anos, Gesta II. Para I. Aborto I. Uso de drogas durante a gestação. Nascimento de parto cesáreo, no termo, pesando 2,4 Kg, medindo 44 cm. Pequeno para Idade Gestacional. Morfológico: baixa estatura proporcional, face triangular, cabelos esparsos e secos com implantação alta na fronte, fronte proeminente, estrabismo, epicanto leve à esquerda, orelhas displásicas e baixo implantada à esquerda, nariz bulboso com columela espessa, filtro curto, proeminência maxilar, macrostomia com lábios evertidos, micrognatia, pectus carinatum, aumento do espaço entre o 2° e 3° quirodáctilos, hálux grande, dimple sacral e macrogenitalismo. Cariótipo 46,XY [20], FRAXA normal. Array-CGH: arr(19p13.12p12)3x. Discussão e Considerações Finais: O probando apresenta deficiência de crescimento (intrauterino e pós-natal), DI e dismorfias faciais descritas na literatura no fenótipo da síndrome de Dup 19p13, enquanto o TEA e algumas dismorfias faciais (epicanto, filtro curto, displasia das orelhas, macrostomia, micrognatia) e corporais (pectus carinatum, hálux grande) não foram descritas previamente, podendo representar expansão do fenótipo.

## **P-252 - AVALIAÇÃO NEUROPSIQUIÁTRICA E DO SONO EM UMA FAMÍLIA BRASILEIRA COM DOENÇA DE SEGAWA**

*AILTON CEZÁRIO ALVES JÚNIOR; ALEXEI MANSO CORREA MACHADO; MAURÍCIO VIOTTI DAKER; ALAN SAITER LUNA; DIRCEU CAMPOS VALLADARES NETO; EUGÊNIA RIBEIRO VALADARES / FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG; CLÍNICA DO SONO, NOVA LIMA - MG*

Objetivo: Avaliar sintomas neuropsiquiátricos e do sono em pacientes com Doença de Segawa (distonia responsiva a dopa, DRD clássica, DYT5a), autossômica dominante, previamente identificados numa família com mutação IVS5+3insT em GCH1. Método: Avaliados dezessete pacientes com a mutação IVS5+3insT em GCH1, tendo como controle pessoas da família sem a mutação. Testes aplicados: Inventário de Depressão de Beck - II, Teste de Matrizes de Viena 2, Escala de Sonolência de Epworth, Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, M.I.N.I./M.I.N.I. PLUS e Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde. Resultados: Dentre os testes aplicados, apenas na avaliação do M.I.N.I./M.I.N.I. PLUS e do Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida se evidenciou diferenças estatisticamente significantes, sendo encontrados nos indivíduos com DYT5a: pior percepção sobre o quão seguro se sentem em suas vidas diárias, menor grau de satisfação consigo mesmos e com suas relações pessoais, e mais elevada prevalência de passado de episódio depressivo maior. Mais altas prevalências de transtorno de ansiedade generalizada (23,81, p=0,0500) e de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância (28,57, p=0,0241) foram observadas no grupo controle, com ocorrência dessas condições apenas em indivíduos sem DRD. Alguns achados sugerem possíveis associações entre o grupo Segawa e maior prevalência na utilização de medicamentos crônicos (94,12) e psicotrópicos (52,94, excetuando-se a L-Dopa) e elevadas prevalências de sintomas de quadro depressivo atual (41,18), sonolência excessiva diurna (47,06) e qualidade de sono pobre (58,82). Conclusão: Manifestações neuropsiquiátricas e do sono precisam ser consideradas para o manejo clínico dos pacientes com DYT5a. A ocorrência de





ansiedade generalizada e de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância apenas em indivíduos sem DRD sugere possivelmente mais resiliência para esses transtornos no grupo com DYT5a, ou viés pelo maior uso de psicofármacos e de L-Dopa nessa população.

## **P-253 - VALIDAÇÃO DE INICIADORES E OTIMIZAÇÃO DA PCR PARA ESTUDO DO GENE IRS1 DE HUMANOS**

*RICARDO CORDEIRO LYRA JÚNIOR; LUCIVANA PRATA DE SOUZA MOURÃO; ADOLFO JOSÉ DA MOTA; MARJORY XIMENES RABELO / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS*

A Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizada por defeitos na secreção e atividade da insulina e suas complicações como disfunções no coração e rins. Dentre os tipos de DM, o tipo 2 é o mais frequente na população, tem padrão de herança poligênica e multifatorial. Uma das causas da DM2 pode ser a perturbação das vias de sinalização da insulina. Estudos genéticos em diferentes populações, mostram que alterações no gene IRS1 que produz o substrato receptor de insulina 1 e cria sítios de reconhecimento de moléculas para o transporte intracelular da glicose, pode alterar essa sinalização. A PCR é uma técnica que amplifica um fragmento específico de DNA e, portanto, possibilita o estudo de genes. Fatores como sequência dos iniciadores, temperatura de anelamento, concentração do íon Magnésio e DNA molde interferem na eficiência da PCR. O objetivo deste trabalho foi validar iniciadores e padronizar um protocolo de amplificação do gene IRS1 em humanos. A construção dos iniciadores foi feita utilizando a Sequência Referência para o gene IRS1 disponível na plataforma GenBank. Foram definidos 3 novos pares de iniciadores, analisados pelos programas PrimerQuest e Oligoanalyzer. Para a validação e otimização foi realizada a análise das condições ideais da PCR onde foram adaptados do protocolo inicial a Temperatura de anelamento, a enzima Taq DNA polimerase, a concentração de MgSO<sub>4</sub> e DNA molde. Os produtos de PCR foram aplicados em gel de agarose 1 utilizando o marcador molecular DNA Ladder 1Kb e fotodocumentados. Constatou-se que os pares de iniciadores F1/R1, F2/R2 e F3/R3 são adequados para o estudo deste gene, assim como os protocolos de amplificação estabelecidos para cada par de iniciadores. O presente estudo permitirá trabalhos posteriores para amplificação e/ou sequenciamento do gene IRS1 em humanos, contribuindo para melhor compreensão da genética da DM2.

## **P-254 - PERFIL DE PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN E SUAS MÃES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

*MÁRCIA RODRIGUES AMORIM DOS SANTOS; HAZEL NUNES BARBOZA; JOISSY APRÍGIO DE OLIVEIRA; MARCELO AGUIAR COSTA LIMA; MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO / UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE; UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO*

**OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi descrever o perfil dos pacientes com síndrome de Down (SD) e de suas mães atendidos no ambulatório de genética médica de um hospital universitário no Rio de Janeiro. **MÉTODO:** A metodologia utilizada para descrição do perfil foi baseada na análise de prontuários e em entrevistas com as mães de pacientes com SD. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade materna, doenças e hábitos maternos na gestação, realização do pré natal e período de início, época de diagnóstico da SD, idade do paciente, realização de exames para diagnóstico, presença de cardiopatias e outras alterações. **RESULTADOS:** Quanto ao perfil dos 107 pacientes, a média das idades foi 11,6 anos. O diagnóstico da síndrome somente foi feito após o nascimento em quase 70 dos pacientes. Cerca de 87 tiveram o exame de cariótipo realizado e a trissomia livre do cromossomo 21 foi a etiologia mais comum, seguida por 4 de mosaicismo e 2 de translocação. Com relação às alterações associadas a SD 20 apresentaram cardiopatias congênitas e 13 das mães dos pacientes relataram outras patologias associadas. Quanto ao perfil materno, 53 apresentavam na gestação idade igual ou superior a 35 anos; 95 realizaram pré-natal, das quais 86 (n=86) teve início no primeiro trimestre. A maioria das gestantes não foi exposta a agentes teratogênicos e utilizou vitaminas durante a gestação. **CONCLUSÃO:** A alta incidência de SD conforme a idade materna (35 anos) ratifica a importância do aconselhamento genético. Apesar de 95 das mães terem realizado o pré-natal (com US de rotina), a maioria dos pacientes só



foram diagnosticados ao nascimento; o que ressalta a necessidade de um melhor acompanhamento das gestações. O diagnóstico precoce possibilita a realização de exames e tratamentos específicos, fundamentais no cuidado com a saúde da pessoa com SD.

## **P-255 - ANÁLISE DE EXOMAS NA IDENTIFICAÇÃO DE POSSÍVEIS VARIANTES CAUSAIS DA DISTROFIA COROIDE AREOLAR CENTRAL**

ALESSANDRO MAX; ROBERTO ROSATI; MÁRIO TERUO SATO; BIANCA PIZZATO; FERNANDA DEL CASTANHEL; MARIA LUIZA PETZLERLER; NAOYE SHIOKAWA; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ; INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE E FACULDADE PEQUENO PRÍNCIPE, CURITIBA, BRASIL; CLÍNICA DE OLHOS VITREO E CONSULTORIA DE CURITIBA, CURITIBA, BRASIL

**Introdução:** A distrofia coroide areolar central (CACD) é uma doença hereditária rara caracterizada por alterações atróficas progressivas, levando a degeneração de fotorreceptores e epitélio pigmentar da retina, particularmente na região da mácula, iniciando entre a terceira e quinta décadas de vida. Com uma incidência estimada de 1-9/100.000 indivíduos, CACD normalmente tem herança autossômica dominante, causada por mutações em PRPH2 e GUCY2D. **Descrição do caso:** Uma família com sete afetados diagnosticados com CACD apresentou casos precoces atípicos. Um paciente apresentou os primeiros sintomas aos 8 anos, e teve dois filhos diagnosticados aos 28 e 29 anos. As coletas e extrações de DNA foram feitas para 14 membros da família, sendo que para dois dos pacientes, mais distantemente relacionados (tio e sobrinho), foi feito o sequenciamento do exoma através da plataforma IonProton, usando kitAmpliseq para preparação da biblioteca, alinhamento e mapeamento com o software TMAP. **Discussão:** Empregando anotações para doenças retinianas fornecidas pelo banco Human Phenotype Ontology no programa Exomiser e excluindo as variantes em regiões reguladoras, intergênicas e sinônimas e com frequência do alelo menos comum 1, identificamos variantes raras em comum entre os probandos, potencialmente patogênicas segundo PolyPhen-2, SIFT e MutationTaster, relacionadas a várias doenças da retina, nos genes AIPL1, IMPDH1, HGSNAT, CLN5 e GUCA1A, todos expressos na retina, onde desempenham um papel fundamental na sua homeostase. O gene AIPL1, já associado a amaurose congênita de Leber, atua na manutenção da citoarquitetura retiniana e fototransdução visual, é um forte candidato causal. Estas variantes serão avaliadas nos familiares, através das técnicas ARMS-PCR e sequenciamento de Sanger. **Conclusão:** Espera-se que estes resultados subsidiem o aconselhamento genético que deve ser fornecido à família e ajudem a definir novos alvos para edição e terapia gênica, direcionando e aprimorando estratégias terapêuticas, uma vez que atualmente não há cura para a CACD.

## **P-256 - DEFICIÊNCIA DO ANTAGONISTA DO RECEPTOR DA INTERLEUCINA-36 (DITRA): UMA NOVA ENTIDADE AUTOINFLAMATÓRIA**

ANA CECÍLIA VERSIANI DUARTE PINTO; FERNANDA CASEMIRO; ANA CRISTINA WESTPHALIA BIRAL; JOÃO BOSCO PESQUERO; RENATA FERREIRA MAGALHÃES / UNICAMP; UNIFESP

**INTRODUÇÃO:** A psoríase pustulosa generalizada pode ser manifestação de uma nova entidade autoinflamatória chamada DITRA (do inglês deficiency of the IL-36R antagonist), distúrbio genético que se caracteriza por mutações patogênicas no gene IL36RN. Esse gene é expresso primariamente na pele e codifica o antagonista da IL-36, citocina inflamatória da família da IL-1. Os pacientes com mutações no IL-36Ra apresentam ativação não controlada da via inflamatória da IL-36 e manifestam-se com febre, queda do estado geral e erupção pustulosa generalizada. O quadro clínico é grave e potencialmente fatal, uma vez que a doença pode cursar com complicações do estado eritrodérmico, como sepse. **METODOLOGIA:** Pacientes com diagnóstico de psoríase pustulosa generalizada foram selecionados. O DNA genômico foi extraído do sangue total, os exons do gene IL36RN foram amplificados por PCR e sequenciados por Sanger. **RESULTADOS:** Trata-se de uma série de oito casos, sendo 62,5 do sexo feminino, com idade mínima registrada ao diagnóstico de doze anos e idade máxima de sessenta e dois anos. Dentre os pacientes analisados, todos apresentaram a mutação c.1-535CT na região 5' do gene e as mutações intrônicas c.116-165AG e c.116-87TC (6 em homozigose e 2 em heterozigose). Além disso, dois pacientes apresentaram a mutação p.S113L em homozigose. **DISCUSSÃO:** A DITRA foi



descrita em casos familiares e casos isolados de psoríase pustulosa generalizada, sendo menos prevalente em psoríase pustulosa palmo-plantar, acrodermatite contínua de Hallopeau e pustulose exantemática aguda generalizada. Dentre as alterações encontradas nesta população tem-se a p.S113L em homozigose em dois pacientes, a qual é descrita na literatura como patogênica para psoríase, podendo auxiliar o médico com relação ao diagnóstico e tratamento. CONCLUSÃO: A implementação de testes genéticos que identifiquem os pacientes com DITRA é o primeiro passo para a melhor caracterização dessa nova entidade genética e autoinflamatória com grave manifestação cutânea, implicando inclusive na decisão terapêutica.

## **P-257 - FENÓTIPO LEVE DA SÍNDROME DE ARTROGRIPOSE, DISFUNÇÃO RENAL E COLESTASE 1 CAUSADA POR VARIANTES NOVAS EM VPS33B IDENTIFICADAS POR SEQUENCIAMENTO DE EXOMA**

*NATÁLIA DUARTE LINHARES; ELEONORA DRUVE TAVARES FAGUNDES; SERGIO DANILO JUNHO PENA / LABORATÓRIO DE GENÔMICA CLÍNICA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMG, BELO HORIZONTE, MG; DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMG, BELO HORIZONTE, MG; DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E IMUNOLOGIA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFMG, BELO HORIZONTE, MG*

Introdução: A síndrome de artrogripose, disfunção renal e colestase 1 (ARCS1, OMIM 208085) é uma doença autossômica recessiva causada por variantes patogênicas no gene VPS33B. A ARCS1 é caracterizada clinicamente por anormalidades tubulares renais, colestase, hipotonia e deficiência de armazenamento de plaquetas. Descrição dos casos: Estudamos quatro pacientes (três famílias) com colestase, transaminases aumentadas e atraso do desenvolvimento e linguagem. Foi realizado o sequenciamento do exoma, que identificou as seguintes variantes: os pacientes 1 e 2 apresentaram uma nova variante homozigota em c.1148TA (p.Ile383Asn); o paciente 3 era heterozigoto composto para as variantes c.1148TA e c.940-2AG (que é uma variante truncante removendo um sítio aceptor de edição); e o paciente 4 era heterozigoto para a variante c.1519CT (p.Arg507\*, que ocasiona um códon anormal de parada). Não foi encontrada pelo sequenciamento do exoma a segunda variante no paciente 4, que tinha exatamente o mesmo fenótipo dos outros. Discussão: O quadro da síndrome de ARCS1 é compatível com a sintomatologia exibida pelos pacientes estudados. Porém, todos os pacientes analisados na literatura apresentaram dificuldades de ganhar peso e a maioria dos pacientes veio a óbito nos primeiros seis meses de vida. Deste modo, acreditamos que os pacientes estudados apresentam um fenótipo leve da ARCS1, possivelmente por um viés de averiguação, já que pacientes com fenótipo grave serão diagnosticados clinicamente, sem depender do sequenciamento do exoma. Adicionalmente, sendo a ARCS1 uma doença autossômica recessiva, esperávamos encontrar uma segunda variante deletéria em VPS33B no paciente 4, o que não foi observado. Fizemos estudos semi-quantitativos do número de leituras feitas no sequenciamento do exoma do paciente e obtivemos evidências sugestivas de possível deleção de alguns exons do gene VPS33B. Será realizado estudo quantitativo pela técnica denominada MLPA para confirmar esta hipótese. Conclusão: A análise molecular do gene VPS33B deve ser considerada em todos os pacientes com colestase.

## **P-258 - CLUSTERIN GENE POLYMORPHISMS IN LATE-ONSET ALZHEIMER'S DISEASE IN BRAZIL**

*CAMILA FEIJÓ MINKU; TAMYRES MINGORANCE CARVALHO; GABRIELA CANALLI KRETZSCHMAR; NINA MOURA ALENCAR; RICARDO LEHTONEN RODRIGUES DE SOUZA; IARA JOSÉ TABORDA MESSIAS-REASON; MARIA LUIZA PETZL-ERLER; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ; HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive dementia, depriving its carrier from independence within two decades. Neurodegeneration involves cerebral deposition of  $\beta$ 42; amyloid, whose aggregation and depuration are mediated by clusterin. There is proved influence of genetic variations in this disease, especially APOE and CLU. Objective: The aim of this study was to evaluate association between selected polymorphisms of the CLU gene and susceptibility to late onset AD in South-Brazilian population: rs11136000, rs2279590, rs3087554, rs7982 and rs4732729. Methods: Up to 126 elderly controls and 171 AD carriers from Clinical Hospital UFPR and Neurology Institute of Curitiba were genotyped, and serum clusterin levels were measured in 39





controls and 40 patients. Results and discussion: We found that homozygous rs2279590\*A/A (OR=0.10 [95CI=0.012-0.90], p=0.04) have higher resistance, while heterozygous A/G have increased susceptibility (OR=2.46 [95CI=1.26-4.78, p=0.008] to AD. Homozygous rs2279590\*A\_rs3087554\*A present protection (OR=0.11 [95CI=0.013-0.90], p=0.04), as well as carrying CG (OR=0.445 [95CI=0.217-0.913], p=0.027) or TT (OR=0.40 [95CI=0.19-0.86], p=0.02) in rs7982\_rs4732729 haplotype. rs2279590 lodges in a regulatory region of CLU, while rs7982 is a synonymous mutation that might enhance alternative splicing. Associations were APOE\*949;4 independent, supporting CLU's regulatory role on disease's predisposition, and qualifying clusterin as potential therapeutic target in Brazilians.

## **P-259 - POLYMORPHISMS COMPROMISING LECTIN PATHWAY ACTIVATION MODULATE SUSCEPTIBILITY TO LEPROSY AND HEPATITIS B COINFECTION**

ANGELICA BEATE WINTER BOLDT; GABRIELA CANALLI KRETZSCHMAR; HELLEN CHRIS WEINSCHÜTZ MENDES; SÉRVIO TULLIO STINGHEN; FABIANA ANTUNES ANDRADE; EWALDA VON R S STAHLKE; LETÍCIA BOSLOOPER GONÇALVES; IARA JOSÉ TABORDA MESSIAS-REASON / LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, UFPR; LABORATORY OF MOLECULAR IMMUNOPATHOLOGY, UFPR; SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ, CURITIBA

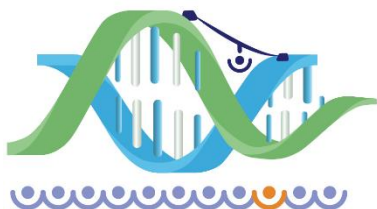
Objectives: Thousands of leprosy patients in Brazil and India, not only suffer of physical deformities, but also either have or had HBV (hepatitis B virus) coinfection. Polymorphisms of the complement system modulate susceptibility to leprosy, but genetic susceptibility to coinfection is first explored in this study. Methods: We used sequencing and multiplex sequence-specific PCR to genotype 57 functional/tag-SNPs of nine complement genes, being six of the lectin pathway (MBL2, FCN1, FCN2, FCN3, MASP1, MASP2), one encoding a central activation component (C3), and two encoding soluble complement receptors (CR1, VSIG4) in up to 190 patients (61 lepromatous), 74 co-infected (positive for HBsAg and/or Anti-HBc). We also measured serum concentrations of mannan-binding lectin (MBL), ficolin-3, MBL-associated proteins (MASPs), soluble complement receptor 1 (sCR1) and MBL mediated C4 activation (MBL-C4) in up to 167 patients by ELISA. Statistical analysis was performed by multivariate logistic regression. Results: Polymorphisms associated with low levels of MBL, FCN-2, FCN-3, MASP-1 and MASP-2 were associated with susceptibility to leprosy-HBV coinfection: MBL2\*LYQC (OR=3.5, p=0.03), FCN2\*GGGCAC (OR=3.6, p=0.01), FCN3+1637delC (OR=19.3, p=0.01), MASP1\*ACCA (OR=4.4, p=0.001), MASP2\*p.126L+p.377A (OR=4.6, p=0.013). The MASP2\*2B1-I haplotype, causing intermediate MASP-2 levels (OR=6.1, p=0.01), as well as, VSIG4 genotypes most probably producing a short form of the CRIg macrophage receptor (OR=18.8, p=0.01) and CR1\*p.1208Arg, possibly associated with CR1 function (OR=2.5, p=0.02) also showed strong association with leprosy-HBV coinfection. Those associations were independent of age, gender, ethnicity, institutionalization and lepromatous state, and did not increase susceptibility to leprosy per se. In addition, FCN3, MASP1, MASP2 and VSIG4 associations were also independent of each other. Moreover, no association was observed for SNPs of FCN1 and C3 gene with leprosy-HBV coinfection. Conclusion: polymorphisms affecting the lectin pathway activation, as well as modulating the abundance or protein structure of phagocytic receptors, may contribute to susceptibility to leprosy-HBV coinfection, by facilitating virus replication.

## **P-260 - EPIDEMIOLOGIA GENÉTICA DA DEPRESSÃO NA POPULAÇÃO MENONITA**

MICHELE BOLDT; ROBERTO ROSATI; LUANA OLIVEIRA; MARIA LUIZA PETZL-ERLER; ANGELICA BOLDT / LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UFPR; INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ E FACULDADE PEQUENO PRÍNCIPE

Objetivo: A população menonita originou-se do movimento anabatista da segunda metade do século XVI. Devido a intensa perseguição religiosa, foram forçados ao isolamento, que persistiu por quatro séculos e promoveu o compartilhamento de muitos fatores genéticos e ambientais. Neste trabalho, pretende-se identificar variantes genéticas associadas ao Transtorno Depressivo, nesta população. Método: Realizou-se um levantamento epidemiológico baseado no Plano Nacional de Saúde de 2013 em 85 indivíduos de Colônia Nova (RS), cujos dados foram analisados por regressão logística binária. Em estudo anterior, avaliou-se os





exomas de 144 menonitas da mesma colônia, filtrados para polimorfismos identificados em estudos de associação genômica ampla, como associados a depressão. Resultados: dentre os participantes, 26 reportaram diagnóstico com depressão por profissional de saúde, sendo a prevalência no Brasil, de apenas 6. Houve uma associação independente para uma pior autopercepção de saúde e depressão (OR=3,21 [IC95=1,24-8,33] P=0,016). De 518 SNPs associados a depressão em estudos genômicos de associação ampla, foram encontrados 4 no exoma. São os seguintes: rs11191580 (NT5C2), rs2715148 (PCLO), rs1065852 (CYP2D6) e rs2252865 (RERE). Este último foi o único que apresentou uma frequência ~2x aumentada na população menonita, comparada à britânica (65vs.36). O gene RERE (Re Repeats-Encoding Gene), quando sobreexpresso, desencadeia a apoptose. A variante menos comum está associada com menor expressão do gene no cérebro, e predispõe ao transtorno do espectro do autismo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior e esquizofrenia (combinados). Conclusão: Observou-se uma frequência aumentada de depressão na população, com frequência elevada de apenas um polimorfismo conhecidamente associado a esta doença. O estado de depressão aumenta em cerca de três vezes a chance do indivíduo considerar sua saúde inferior a de pessoas do mesmo sexo e idade. É possível que variantes raras, ainda não identificadas, contribuam para a propensão observada, juntamente com efeitos ambientais.

## **P-261 - LENNOX-GASTAUT SYNDROME: EXOME ANALYSIS OF TWO AFFECTED CHILDREN**

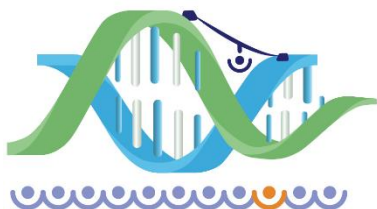
*VIKTORIA WEIHERMANN; ROBERTO ROSATI; ALESSANDRO MAX; LUANA CAROLINE OLIVEIRA; MICHELE CHRISTIE BOLDT; MARIA LUIZA PETZL-ERLER; ANGELICA BEATE WINTER BOLDT / LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ; INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE E FACULDADE PEQUENO PRÍNCIPE, CURITIBA*

Objectives: Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) is a multifactorial severe childhood epileptic encephalopathy, with 15/100.000 prevalence. In this study, we screened possible causal mutations in a Mennonite family with two affected children. Methods: DNA was extracted and exomes sequenced with the Ion Proton platform, using an Ampliseq technology to prepare the library. Alignment and mapping were performed with TMAP software. Using the IonReporter and Exomiser programs, we evaluated mutations in all candidate genes and applied standard filtering steps (no variant in regulatory regions, no intergenic, synonymous variants, and with allele frequency 1). Results were compared to those of 144 exomes from Brazilian Mennonites of the same community, all formerly sequenced to 30x coverage using CGI's combinatorial probe-anchor ligation. Results: After data filtering and analysis, we identified a mutation in the LBR (Lamin B receptor) gene (rs200180113). The frequency of the minor variant (p.Arg372Cys) in the genetically isolated Mennonites was 20 times the one found in Europeans (0.0049 vs.0.0002). This is a missense variant (variant score: 0.984), already related to Reynolds Syndrome and Pelger Huet anomaly (cc. 30 of patients with LGS have this anomaly). Another two variants were identified in the ADAR (Adenosine Deaminase, RNA specific) gene (variant score: 0.95). ADAR is highly expressed in the central nervous system, and mutations in this gene contribute to Aicardi-Goutieres syndrome (a disorder that mainly affects the brain, causing early-onset encephalopathy and epileptic seizures) and dyschromatosis symmetrica hereditaria (a disease which has already been associated to neurological disorders). Both are frameshift mutations without frequency or pathogenicity data in the literature. Conclusion: the variants described are possibly related to LGS in this family. In the next phase, PCR and Sanger sequencing will be performed to confirm the variants in the children and their relatives.

## **P-262 - ECTRODACTILIA PODE FAZER PARTE DA SÍNDROME DE SILVER RUSSEL (SSR)?**

*JOSÉ FRANCISCO SILVA FRANCO; RAFAEL DE MORAES AMENDOLA / PUCCAMP; IPEN-USP; HIS*

Introdução: A SSR é uma síndrome genética caracterizada por assimetria do corpo, face triangular restrição no crescimento intrauterino (RCIU), baixo peso e comprimento pós natal dentre outras características. Há heterogeneidade da condição e o imprinting genômico, relacionado à diferença de expressão gênica de alelos maternos e paternos foi apontado também como um dos mecanismos etiológicos da SSR que envolvem genes localizados na região 7p11.2-p13 e 7q31-qter 15-17. A Ectrodactilia



também conhecida por SHFM apresenta ausência congênita dos raios centrais, formados pelo segundo, terceiro e quarto raios, gerando uma grande fenda mediana na mão ou pés, associada à aplasia/hipoplasia de metacarpos ou metatarsos e/ou falanges. Algumas vezes pode ser causa de mutações em SHFM1 em 7q21-q22, SHFM2 (Xq26), SHFM3 (FBXW4/DACTYLIN em 10q24), TP63, entre outros. Nesse relato, apresentamos um paciente que possui SSR com ectrodactilia, ainda não descrita na literatura. Descrição do caso: RTC, filho de pais não consanguíneos, sem história familiar para ectrodactilia, RCIU, sexo masculino, 6 meses de vida, internado na UTI pediátrica por um quadro de sepse. Ao exame apresentou microssomia e assimetria corporal (DE), face triangular, hipertelorismo ocular, desproporção crânio-corpo, ectrodactilia mãos bilateral e hipospádia. Cariótipo Banda G, pesquisa de microARRAY, dissomia uniparental do cromossomo 7 e exoma não mostraram evidência para diagnóstico para a SSR ou SHFM. Análise por MLPA mostrou hipometilação para ICI (H19) em 11p15, confirmando o diagnóstico. Discussão: Não há relatos na literatura da ectrodactilia associada a alterações fenotípicas clássicas da SSR. Investigação familiar e molecular para SHFM foram negativas. Acompanhamento de crianças com SSR inclui medidas como a administração do hormônio do crescimento, investigação imunológica, planos individualizados de terapia e ensino, abordagens clínicas e cirúrgicas, acompanhamento de múltiplas especialidades além do aconselhamento genético. Conclusão: Devido a condição da SSR e SHFM serem heterogêneas, mais estudos para essa possível associação são necessários.

## Apresentados no VII CONGRESSO BRASILEIRO DA SBTEIM

### P-263 GALACTOSEMIA: UM CLÁSSICO NÃO TÃO CLÁSSICO

PATRÍCIA BRAGA; BEATRIZ AZEVEDO; LORENA ANTÔNIO; ELEONORA FAGUNDES; ANA CRUZ; VIVIANE KANUFRE; RODRIGO ARANTES / HC - UFMG

Introdução: A galactosemia clássica é um erro inato do metabolismo da galactose, causada pela deficiência da enzima galactose-1-fosfato-uridil-transferase (GALT). O quadro clínico típico inicia-se no período neonatal. Os sinais e sintomas mais comumente encontrados são colestase, hepatomegalia, vômitos, diarreia e dificuldade alimentar. O tratamento consiste em dieta com restrição de ingestão de lactose e galactose. Descrição de caso: Trata-se de 3º filho de casal não-consanguíneo. A gestação evoluiu sem intercorrências anormais, ou exposição a teratógenos. Nasceu por parto vaginal a termo, pesando 3620g, medindo 49 cm e com perímetro cefálico de 34cm. Evoluiu bem até 04 meses de idade, quando apresentou baixo ganho ponderal e hepatomegalia. Nos meses subsequentes, surgiram hipocalcemia, proteinúria, hipotonia e houve regressão do desenvolvimento neurospicomotor (DNPM), com perda do sustento cefálico, sendo então internado no Hospital das Clínicas-UFMG para investigação. Não apresentou colestase ou alteração no coagulograma. O paciente estava em aleitamento materno complementado. Foi firmado o diagnóstico de Galactosemia, após dosagem de GALT (valor de 3,0 mmol/h/g hb – valor de referência: 37 a 66). Após dieta com restrição de lactose e galactose, houve recuperação do desenvolvimento e diminuição da hepatomegalia. Discussão: O fenótipo clínico e as alterações laboratoriais do paciente são compatíveis com o diagnóstico de galactosemia, entretanto não é comum a descrição de regressão do DNPM. Este último achado está comumente relacionado às doenças de depósito lisossomais, não sendo comuns nos erros inatos do metabolismo de açúcares. Conclusão: Manifestações atípicas da galactosemia, como a regressão do DNPM, podem confundir a investigação clínica e atrasar o diagnóstico de uma doença que tem tratamento dietético capaz de melhorar a evolução do paciente.

### P-264 LIPOFUSCINOSE CEROIDE NEURONAL TIPO 8: RELATO DE CASO

SAMANTHA DUARTE; JEVERTON SANTOS; LILIAN MENDES; BRUNO SOUZA; CIBELE SANTOS; EMERSON SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO



**Introdução:** Lipofuscinoses ceroides neuronais (LCNs) constituem um grupo de doenças hereditárias, neurodegenerativas, de depósito lisossômico. São divididas em 14 subtipos com base na idade de início dos sintomas e características clínicas. A LCN tipo 8 [OMIM 600143] cursa com regressão do desenvolvimento neuropsicomotor, com início entre 2 e 7 anos de idade, apresentando ataxia, convulsões, alterações de fala e perda progressiva da visão. **Descrição do caso:** Criança, 8 anos, sexo feminino, terceira filha de casal hígido e consanguíneo (primos em primeiro grau). As duas outras irmãs, de 24 e 10 anos, são saudáveis. Gravidez e parto sem intercorrências. DNPM normal até os cinco anos de idade. Apresentou, aos seis anos, episódios de convulsão, que se repetiram ocasionalmente, e aos sete anos necessitou de internação por 4 dias devido a convulsões recorrentes. Evoluiu com dificuldades de aprendizagem, diminuição da acuidade visual e mudança de comportamento. Ao exame físico não apresenta distormfias. Peso, altura e perímetro cefálico adequados para idade. Avaliação oftalmológica mostrou degeneração da retina, distrofia de cones e bastonetes. Exames de neuroimagem (TC e RM de crânio) evidenciaram discreta atrofia cerebelar. Levantou-se a hipótese de LCN e no sequenciamento completo do Exoma foi encontrada uma variante patogênica, c.792CG (p.Asn264Lys) no gene CLN8, em homozigose. **Discussão:** Os achados clínicos e de neuroimagem sugeriam o diagnóstico sindrômico de LCN. A variante patogênica em homozigose no gene CLN8 confirmou o diagnóstico de LCN tipo 8. A consanguinidade parental foi considerada fator de risco para surgimento desta rara doença cujo padrão de herança é autossômico recessivo. **Conclusão:** O presente caso demonstra a importância de se investigar as LCNs nos casos de convulsões, associadas a regressão neurológica e perda visual. O diagnóstico precoce se torna ainda mais relevante para o tipo 2, cujo tratamento específico já está disponível e pode interromper a evolução da doença.

## **P-265 ANÁLISE DE POLIMORFISMOS EM GENES RELACIONADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E OBESIDADE EM FAMÍLIAS DA BAIXADA FLUMINENSE - RIO DE JANEIRO**

*CAROLINA AQUINO LIMA GOMES; RAISA DA SILVA MARTINS; KATIA MARIA AQUINO LIMA GOMES; DANIELLE DUTRA VOIGT; PEDRO HERNAN CABELLO; VIVIANNE GALANTE RAMOS / LABGEN; UNIGRANRIO; UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DE CABUÇU - NOVA IGUAÇU*

A obesidade e o sobrepeso acometem atualmente mais de 50 da população mundial. Já se reconhece o aumento de peso como fator de risco para diversas patologias, sobretudo hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e dislipidemias. **Objetivo:** Analisar polimorfismos relacionados aos genes AGTR1 e RENBP, relacionados à HAS, e FTO, relacionado à obesidade e suas comorbidades. Bem como o perfil clínico dos pacientes examinados. **Método:** Avaliação de 332 pacientes oriundos de Unidade Básica de Saúde, em Nova Iguaçu, através de questionário sobre estilo de vida, dados antropométricos (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço), coleta de sangue para análise de glicemia de jejum, colesterol total e frações (HDL, LDL e VLDL) e triglicerídios, índices de Castelli I e II, e extração de DNA e PCR em tempo real para averiguar as relações genéticas. **Resultados:** Observou-se que polimorfismos do RENBP apresentaram associações: rs2269371 associou-se com HDL reduzido ( $p=0,00$ ); rs5945377 com aumento da circunferência abdominal ( $p=0,59$ ), aumento de pressão arterial (PA) ( $p=0,008$ ) e HDL reduzido ( $p=0,001$ ); e o rs2269372 com aumento de PA ( $p=0,019$ ) e HDL reduzido ( $p=0,000$ ). O gene FTO associou-se com HDL reduzido ( $p=0,058$ ) pelo rs1121980. Notou-se que os grupos de obesos e pessoas com sobrepeso, e eutróficos, apresentaram valores médios de glicemia de jejum acima de 100 mg/dL. **Conclusão:** Os dados observados sobre os polimorfismos até o momento corroboram com o que há descrito na literatura. Enquanto o aumento da glicemia em ambos os grupos estudados sugere uma migração da população eutrófica, a qual está exposta aos mesmos fatores alimentares e psicossociais que os demais, para uma condição de hiperglicemia e possível síndrome metabólica.



## **P-266 EFEITOS DO PROGRAMA DE PROMOÇÃO DA SAÚDE BASEADA EM MINDFULNESS (PSBM) NA QUALIDADE DE VIDA DE FAMILIARES CUIDADORES DE PACIENTES COM A SÍNDROME GENÉTICA RARA MUCOPOLISSACARIDOSE**

*LETÍCIA SOUZA OLIVEIRA; PRISCILA PALOMO; VICENTE SARUBBI JUNIOR; SHIRLENE APARECIDA LOPES; DANIELA RODRIGUES DE OLIVEIRA; JAIR DE JESUS MARI; CHONG AE KIM; MARCELO MARCOS PIVA DEMARZO / UNIFESP; CASA HUNTER; INSTITUTO DA CRIANÇA - HC FMUSP*

Cuidadores familiares são descritos na literatura como população vulnerável a elevados níveis de estresse e prejuízo na qualidade de vida. Por outro lado, o treinamento em Mindfulness tem se mostrado muito eficaz para melhora de qualidade de vida em diferentes populações clínicas. **Objetivo:** a pesquisa tem por objetivo verificar os efeitos do programa de Promoção da Saúde Baseada em Mindfulness (PSBM) na qualidade de vida de familiares cuidadores de pacientes com a síndrome genética rara Mucopolissacaridose (MPS). **Método:** será realizado um estudo controlado e randomizado, com medidas pré-pós intervenção e follow up após seis meses do fim da intervenção. O grupo intervenção terá duração de 8 semanas, conforme o PSBM, mesmo período que o grupo controle, que irá participar de uma atividade de escuta ativa de uma história com a utilização de audiobook. **Amostra:** de conveniência, será composta por 40 familiares cuidadores de pacientes com a síndrome rara MPS que recebem infusão de enzima em São Paulo, no Instituto de Genética e Erros Inatos do Metabolismo da UNIFESP, excluindo aqueles que tiverem qualquer problema psiquiátrico em fase aguda e menores de idade, ou que tenham prática regular de mindfulness ou meditação nos últimos 6 meses. **Desfechos e Instrumentos a serem utilizados:** Como desfecho primário será observado a qualidade de vida do cuidador familiar e como desfecho secundário será observado a sobrecarga do cuidador. Como variáveis explicativas serão consideradas: ansiedade, depressão e nível de atenção ao presente momento (mindfulness). Realizaremos entrevista por grupo focal e utilizaremos: questionário Sociodemográfico, Escala de Avaliação de Incapacidades da Organização Mundial de Saúde – WHODAS 2.0, Hospital Anxiety and Depression Scale HADS, Escala de Estresse Percebido, Escala WHOQOL-bref, Escala MAAS, Escala QAQ-SE e Questionário QASCI. **Hipóteses e resultados esperados:** Espera-se que mindfulness colabore para a melhora da qualidade de vida desta população, e assim possamos contribuir para o incremento científico no tema, já que não foram encontradas medidas efetivas neste sentido na literatura.

## **P-267 ASSOCIAÇÃO DOS SÍTIOS POLIMÓRFICOS ATxTY E XMN1 COM OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA FETAL EM INDIVÍDUOS BETA TALASSÊMICOS DO ESTADO DO PARÁ.**

*RAFAEL RODRIGO LIEUTHIER DA SILVA; AYLLA NUBIA LIMA MARTINS DA SILVA; SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE; MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO; FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT FIGUEIREDO; GREICE LEMOS CARDOSO COSTA; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UFPA; HEMOPA*

O presente estudo teve como objetivo associar a mutação Xmn1 no gene HBG2, e as variações de repetições ATxTy, localizado na região proximal do gene da globina beta, com os níveis de hemoglobina fetal em pacientes portadores de talassemia beta do estado do Pará. O polimorfismo Xmn1 foi genotipado por meio da técnica de PCR em tempo real e os motifs foram identificados por sequenciamento direto do DNA, pelo método de Sanger. Os níveis de hemoglobina fetal foram dosados por técnica de Cromatografia Líquida de Alta Performance. As frequências genotípicas e alélicas foram estimadas por simples contagem e uma análise multivariada foi realizada para determinar se os níveis de HbF variavam de acordo com a presença do polimorfismo investigado. Entre os 33 indivíduos analisados o motif AT7T7 apresentou a maior frequência seguido do AT8T5, com frequência alélica de 0,67 e 0,137 respectivamente. Os motifs AT8T4 e AT9T4 apresentam frequências de 0,064 e a configuração AT6T9 apresentou frequência de 0,045. Para o polimorfismo Xmn1 a frequência foi de 0,863 para o alelo G e 0,137 para o alelo A, com a ausência de homocigotos mutantes. Não foi observado desequilíbrio de ligação entre o polimorfismo Xmn1 e os motifs. Apenas o motif AT9T4 foi associado com a variação nos níveis de HbF, sendo esta configuração responsável por um percentual de 0,098 no aumento desta hemoglobina. O estudo mostrou desequilíbrio de ligação entre a mutação beta talassêmica que deleta o nucleotídeo 88 proximal ao gene com os motifs ATxTy. Os portadores desta mutação foram os únicos que apresentaram a





configuração AT9T4, sugerindo, para esse motif a maior média de HbF observada nesses indivíduos. O presente trabalho mostrou distribuição diferente dos motifs em relação a literatura e apresentou uma nova configuração ATxTy associada aos níveis de Hemoglobina fetal em pacientes com talassemia beta.

## **P-268 SANFILIPPO SYNDROME: THE CHALLENGES OF EARLY DIAGNOSIS FOR CLINICIANS**

*LETICIA SOARES GOULART; KIMBALI ANDREA VENTURELI; GIULIANNA BALDINI; JULIANA MARIA DINIZ FERREIRA; MARIANA TEIXEIRA RODRIGUES; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO*

**INTRODUCTION:** Mucopolysaccharidosis type III (MPS III; Sanfilippo Syndrome) belongs to a group of genetic lysosomal storage disorders characterized by a deficiency in 1 of 4 enzymes involved in the degradation of heparan sulfate. Four subtypes of MPS III (A–D) have been identified based on the enzyme deficiency. **OBJECTIVES:** To report 12 Brazilian MPS III patients ( 5 MPS IIIA and 7 MPS IIIB) and their “journey to diagnosis”. **METHODS:** Clinical, biochemical and neuroradiological data retrospective analysis. **RESULTS:** Symptoms generally begin between the ages of 2 and 6 years and include developmental and language delays, hyperactivity unresponsive to medication, aggressive behavior and sleep disorders. All patients – but one – showed the typical progression of the disease, divided into 3 phases: phase I with developmental and language delays, frequent ear and respiratory infections; phase II with progressive cognitive deterioration, behavioral difficulties, and sleep disturbances was present in all 12 patients; phase III with dementia, motor function decline, swallowing difficulties, and spasticity was seen in 10 patients. **DISCUSSION:** Patients with Sanfilippo B can also present with symptoms that masquerade as a behavioral disorder. All of our patients showed behavior problems in some point of the disease (attention deficit disorder and autism were the first diagnosis in 9 out of 12 patients). In our cohort, patients with MPS IIIA showed earlier onset of the disease, but no other clinical features that could differentiate it from MPS IIIB patients. Nevertheless, MPS IIIB patients showed wide range of clinical presentation with some early onset presentations (under 1 year of age) to the classical childhood presentation. **CONCLUSION:** The attenuated phenotype that is often presented by patients with Sanfilippo B involves a more gradual progression of the disease as compared to other forms of MPS III, which prolongs life but makes early diagnosis challenging.

## **P-269 STROKE IN A PATIENT WITH HUNTER SYNDROME: NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT AND BEHAVIORAL PROFILE**

*GLICIANE PRISCILLA BECHELLI AFONSO; ANDRE MARCILIO RODRIGUES; MARIA CAROLINA FONTANA ANTUNES; CHRISTIAN JOSEPH SOUZA CARVALHO; CHARLES MARQUES LOURENCO / VIVER CENTRO DE DESOSPITALIZAÇÃO HUMANA; UNIFENAS - UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO; CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO*

**INTRODUCTION:** Mucopolysaccharidosis (MPS) type II (HUNTER SYNDROME ) is an X-linked genetic disease, caused by the deficiency of an enzyme called iduronate-2-sulfatase, which leads to the accumulation of glycosaminoglycans (GAGs) in the lysosome, resulting in multisystemic organic dysfunction. **CASE REPORT:** Male, 38 years old, full high school, technical course, single, retired with a previous diagnosis of Hunter syndrome, developed a Cerebral Vascular Stroke (CVS) of Right Middle Cerebral Artery, with acute left hemiparesis on the left. He presented decreased visual acuity with retinal mapping, showing papilla paleness. He reports difficulty in reasoning and maintenance of attentional focus with a history of severe depression two years ago. After the stroke, worsening of anxiety and depressive symptoms was seen (sadness, insomnia, decreased appetite and suicidal ideation). He was referred for neuropsychological evaluation after stroke and the results showed decrease in executive functions of abstraction and susceptibility to distractors in the monitoring of rules. Attention appeared to be deficient, demonstrating slowness in the processing of information and losses in sustained attention. Depression and anxiety may aggravate the impairment of the evaluation. **DISCUSSION:** Cerebral infarction is not as common in MPS disorders as in other lysosomal storage diseases; however, only 1 case of cerebral infarction in a patient with Hunter disease has been reported previously. Patients with Hunter



syndrome are theoretically at risk for ischemic stroke from cardiomyopathy and vasculopathy. In the case of four patients, carotid dissection was the underlying cause which is possible related to the arterial stiffness seen in MPS patients. **CONCLUSION:** Patients with MPSII should be monitored for cognitive and behavioral aspects due to the direct and indirect impact of the disease. We understood that these patients, in addition to presenting delays in neuropsychomotor development, are more likely to present secondary comorbidities, such as stroke.

## **P-270 HIPOFOSFATASIA INFANTIL: RELATO DE DOIS CASOS ATENDIDOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS NO SUL DO BRASIL**

*ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE; JOSHUA WERNER BICALHO DA ROCHA; CARLA BLOM; TÊMIS MARIA FÉLIX / HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE*

**INTRODUÇÃO:** Hipofosfatase (HPP) é uma doença rara, causada por mutações no gene ALPL levando a deficiência da fosfatase alcalina. A sintomatologia abrange perda dentária precoce, baixa densidade óssea, fraturas, artropatia e nefrocalcinose. Descrevemos 2 casos com diagnóstico de HPP, com ênfase na história natural da doença. **DESCRIÇÃO:** Caso 1: feminina, primeira filha de casal não consanguíneo, observado encurvamento femoral ao nascimento. Aos 15 meses iniciou com perda dentária precoce, necessitando prótese dentária. Na terceira década de vida, apresentou fraturas não traumáticas em metatarso e escafoide. Aos 6 anos de idade diagnóstico de HPP foi realizado por fosfatase alcalina sérica baixa, hiperfosfatemia e fosfoetanolamina plasmática e urinária elevada. Recentemente, sequenciamento do gene ALPL, demonstrou: p.Glu191Lys/p.Asn417Ser. Caso 2: feminina, segunda filha de casal não consanguíneo, desenvolvimento neuropsicomotor adequado, exceto pelo atraso de marcha. Apresentou fratura de clavícula com 12 meses e aos 17 meses, perda dentária. Aos 2 anos, apresentava craniossinostose coronal direita, face plana com proptose ocular e ausência de dentes. Submetida à cranioplastia aos 4 anos. Evoluiu com várias fraturas e fadiga crônica. Exames laboratoriais confirmaram HPP aos 4 anos de idade por fosfatase alcalina sérica baixa, hiperfosfatemia e fosfoetanolamina elevada. Sequenciamento do gene ALPL demonstrou p.Ala33Pro/p.Arg136His. **DISCUSSÃO/CONCLUSÃO:** HPP é uma doença multissistêmica com diversas formas clínicas. As duas pacientes apresentam a forma infantil, com manifestações clínicas diversas. O caso 1 inicialmente forma dentária que evoluiu para fraturas na vida adulta, evidenciando que muitos casos sugestivos de odontoHPP evoluem com fraturas na vida adulta. O caso 2, com perda precoce de dentes, craniossinostose, fraturas de repetição e fadiga crônica. Tratamento com asfotase alfa foi indicado para ambos os casos com evidências de mudança na história natural da doença.

## **P-271 DOENÇA DE DANON: UMA CAUSA POTENCIAL DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA DE INÍCIO PRECOCE ASSOCIADA A SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE**

*ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE; ANA PAULA CHEDID MENDES; DIANA BRACHO; LÍVIA ADAMS GOLDRACH; RICARDO STEIN; NADINE CLAUSELL; ROBERTO GIUGLIANI; JONAS ALEX MORALES SAUTE / HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE*

**INTRODUÇÃO:** A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é considerada rara em crianças e adolescentes, porém apresenta grande morbidade, podendo evoluir para insuficiência cardíaca e óbito precoce se não tratadas. Grande parcela têm etiologia genética, sendo os erros inatos do metabolismo (EIM) responsáveis por aproximadamente 1/4 destes casos. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Homem, 16 anos, encaminhado para investigação genética por MCH grave associada a síndrome de Wolff-Parkinson-White, refratária à ablação e com dificuldades escolares. Segundo filho de casal não consanguíneo, sem casos semelhantes na família. Quadro iniciou com dispneia aos 12 anos, com piora progressiva mesmo depois de otimizado o tratamento clínico, culminando em transplante cardíaco aos 16 anos. Ao exame (pré-transplante), apresentava discreta dificuldade para entender comandos, fraqueza muscular proximal de membros inferiores e ritmo cardíaco irregular. Exames evidenciaram elevação de transaminases e creatinofosfoquinase. Quadro clínico e laboratorial considerado sugestivo de DD ou MCH associada ao gene PRKAG2, após descartarmos as hipóteses de Pompe e de defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos. O sequenciamento do gene LAMP2 (lon



Torrent PGM) indicou a presença da variante patogênica c.741+1GA em hemizigose, confirmando o diagnóstico de DD. A variante não foi encontrada na genitora, sugerindo uma mutação de novo. **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:** DD é um EIM, com padrão de herança ligado ao X, causada por mutações no gene LAMP2. A proteína LAMP2 é essencial para o funcionamento do lisossomo. A tríade clássica em meninos é caracterizada por miopia, MCH e deficiência intelectual, tendo mais de 70 mutações descritas. A definição diagnóstica é fundamental para o manejo e seguimento do paciente, para permitir o rastreio de novos casos na família e para o aconselhamento genético. Por serem casos graves, com alta letalidade e necessidade de transplante cardíaco, acreditamos que o relato deste caso poderá ser útil para o diagnóstico e manejo de futuros pacientes.

## **P-272 MODELO DE ATENDIMENTO INTERDISCIPLINAR PARA DOENÇAS GENÉTICAS RARAS: O PROJETO DAY HUNTER**

*REGINA KHOURY; LETÍCIA OLIVEIRA; LUCIANA BENEDETTO; LARISSA SALUSTIANO; ANDREA RODOLPHO; CLAUDIA MELLO / CASA HUNTER; FM/USP; EPM/UNIFESP; DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA/EPM UNIFESP*

Este trabalho tem por finalidade apresentar o modelo de atendimento interdisciplinar para doenças genéticas raras (Projeto Day Hunter) fornecido gratuitamente pela instituição Casa Hunter. Adicionalmente pretende detalhar o plano de expansão do projeto. A Casa Hunter é uma organização não governamental, que desenvolve projetos para facilitar os meios de diagnóstico, assim como proporcionar o tratamento e a promoção assistencial aos pacientes e seus familiares, visando a melhoria da qualidade de vida de todos. O projeto Day Hunter possui protocolos específicos para realizar avaliação diagnóstica dos pacientes e acolhimento psicológico aos familiares, em um único dia, por meio de atuação de equipe interdisciplinar, que atende no mesmo espaço, tornando o processo de avaliação mais rápido, eficiente e possibilitando a discussão de caso entre os profissionais. O acolhimento psicológico aos responsáveis e cuidadores é realizado no mesmo período da avaliação do paciente. Ao final do processo de avaliação, há discussão de caso pela equipe, seguindo o modelo da Classificação Interdisciplinar de Funcionalidade (CIF), e elaboração de laudo, incluindo orientações e encaminhamentos indicados. Sempre que necessário e especialmente para bebês, realizamos avaliações sequenciais de acompanhamento, visando diagnóstico diferencial e planejamento de estimulações. A expansão do projeto Day Hunter implica na preparação de outras equipes de serviços de saúde, de localidades diversas, para utilização do modelo de atendimento Day Hunter em suas cidades. Para tal, é necessário que estes serviços possuam os profissionais que compõem a equipe básica para funcionamento do Day Hunter: equipe médica especializada, neuropsicólogo, fonoaudiólogo, fisioterapeuta e dentista. Serão equipados com protocolos de avaliação das áreas médicas e não médicas e terão a retaguarda da Casa Hunter para realização de alguns exames e fornecimento de materiais necessários. Projetos como este são importantes tanto para auxiliar o tratamento de pacientes portadores de síndromes genéticas raras, bem como para propiciar estudos clínicos.

## **P-273 REDE DXB: UMA FERRAMENTA EFICIENTE NA IDENTIFICAÇÃO, TRATAMENTO E MONITORAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO NO BRASIL**

*FERNANDA HENDGES BITENCOURT; TASSIA TONON; LUIZ FELIPE PORTELA; FRANCIETE BARBOSA TRAPP; CAROLINA FISCHINGER SOUZA; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / UFRGS; HCPA*

**Objetivo:** Este trabalho apresenta um panorama geral do funcionamento da Rede da Doença da Urina do Xarope do Bordo (Rede DXB, [www.redexaropedobordo.com.br](http://www.redexaropedobordo.com.br)), desde sua criação em 2014. **Metodologia:** Estudo transversal retrospectivo baseado em informações retiradas de um banco de dados no período junho de 2014 a fevereiro de 2018. **Resultados:** No período analisado, a Rede DXB registrou 133 pacientes, sendo 81 do sexo feminino, provenientes de todas as regiões do país, e 13 submetidos a transplante hepático. A média de idade da primeira amostra analisada pelo laboratório foi de 9 meses, e do primeiro valor de Leucina de 1.033,87 ( $\pm 1.172,34$ , VR= 49-216  $\mu\text{mol/L}$ ). No ano de 2017, uma média mensal de 26 análises quantitativas de aminoácidos em sangue foram realizadas mensalmente para fins de diagnóstico e acompanhamento. **Conclusão:** Esta é a primeira



Rede nacional de assistência e pesquisa para a DXB. Os dados apresentados nesse trabalho tornam-se uma importante ferramenta para levantamentos epidemiológicos no Brasil.

## **P-274 TESTE DE RESPONSABILIDADE À TETRAHIDROBIOPTERINA EM PACIENTES BRASILEIROS COM FENILCETONÚRIA** *TÁSSIA TONON; TATIÉLE NALIN; LUCIANA GIUGLIANI; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / UFRGS; HCPA*

Objetivo: Relatar a experiência com o teste de responsividade à Tetrahydrobiopterina (BH4) em pacientes com Fenilcetonúria (PKU), tratados em um Centro de Referência em Doenças Metabólicas. Metodologia: Atualmente fazem acompanhamento 85 pacientes com PKU. Dois protocolos diferentes foram utilizados para avaliar a responsividade ao cofator BH4: um baseado no teste com administração única de BH4 e o outro baseado na administração combinada de L-Phe + BH4 (Giugliani et al., 2011; Nalin et al., 2011). O ponto de corte considerado para a presença de responsividade foi de 30. Foram incluídos no teste pacientes com idade superior a 4 anos e que não possuíam envolvimento neurológico importante. Resultados: Trinta e oito pacientes foram avaliados, sendo 14 responsivos. Nenhum paciente apresentou evento adverso importante durante o teste. Em dois pacientes, um do sexo masculino, de 6 anos de idade e outro, do sexo feminino, de 10 anos de idade, não foi possível analisar a responsividade ao medicamento, visto que os mesmos apresentaram dificuldades na adesão ao teste. Conclusão: Nossos achados estão de acordo com a literatura e indicam que um número relevante de pacientes brasileiros com PKU são responsivos ao BH4. As dificuldades relacionadas a execução do teste parecem estar relacionadas principalmente a adesão as recomendações, e parecem ser mais frequentes em crianças.

## **P-275 INTOLERÂNCIA A PROTEÍNA LISINÚRICA: PROCESSO INVESTIGATIVO E DESCRIÇÃO DE NOVA VARIANTE EM SLC7A7**

*BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA; MANUELA SCHUBERT BALDO; DANIELLA DE MOURA COELHO; ANGELA SITTA; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA / HCPA; UFRGS*

Introdução: Discutimos o processo diagnóstico de paciente com hepatoesplenomegalia, restrição de crescimento e dislipidemia, com diagnóstico clínico e genético de intolerância a proteína lisinúrica. Descrição do caso: Paciente do sexo feminino, 10 anos, com histórico de consanguinidade parental, encaminhada para avaliação devido a suspeita de glicogenose. Aos 6 meses observou-se hepatoesplenomegalia, evoluindo com baixo peso e estatura, diarreia crônica, aversão proteica, vômitos e otites de repetição. Aos 5 anos realizou biópsia hepática compatível com glicogenose e, apesar de nunca ter apresentado hipoglicemias, teria sido instituída dieta para glicogenose. Teria recebido também diagnóstico de hemocromatose. Aos 9 anos apresentava fadigabilidade e trofismo muscular reduzido, e teve fratura patológica de tíbia associada a osteoporose. Foram solicitados laboratoriais evidenciando hiperferritinemia, dislipidemia e hiperlactacidemia leve; Investigação para doenças lisossômicas foi normal; Dosagem de aminoácidos mostrou aumento de alanina e glutamina e redução de lisina. Procedeu-se então à dosagem urinária, com aumento significativo de lisina, alanina e glutamina, associada a hiperamonemia pós-prandial, confirmando o diagnóstico de Intolerância a proteína lisinúrica. Sequenciamento de SLC7A7 identificou variante c.1109\_11333del p.(Leu370Serfs\*141), provavelmente patogênica, em homozigose. Discussão: Intolerância a proteína lisinúrica ou Hiperaminoaciduria dibásica tipo 2 é um erro inato do metabolismo de herança autosômica recessiva caracterizado pela deficiência no transportador luminal de aminoácidos dibásicos (SLC7A7). Cursa com disabsorção, hiperamonemia, vômitos e hepatoesplenomegalia. O diagnóstico é realizado por hiperexcreção urinária de lisina, arginina e ornitina, redução de lisina plasmática, hiperamonemia pós-prandial, hiperferritinemia e dislipidemia. O tratamento de manutenção envolve restrição de proteínas e administração de citrulina. Conclusão: Destaca-se a importância do diagnóstico para encerrar uma prolongada busca diagnóstica e permitir adequado manejo em um erro inato do metabolismo raro porém tratável, e que deve ser considerado como diagnóstico diferencial frente a casos complexos como este, principalmente quando associado a baixa estatura. Destacamos também a descrição de uma nova variante no gene SLC7A7.





## **P-276 PSEUDOALBINISMO, HEPATOMEGALIA E ATRASO NO DESENVOLVIMENTO EM LACTENTE COM DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12**

*ANA CAROLINA RATHSAM LEITE; ALICE AGUIAR CRISPIM; GABRIELLE ROOS DIEHL; CARINA ALBUQUERQUE LASSANCE; GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI; ROMINA SOLEDAD HEREDIA; CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA / HBDF; HAB*

**Introdução:** A deficiência de vitamina B12 é uma causa tratável de déficit de crescimento, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e anemia megaloblástica, quadro clínico que se assemelha ao dos erros inatos do metabolismo (EIM). O diagnóstico e tratamento precoces permitem a prevenção de danos neurológicos e óbito. **Descrição do caso:** Segundo filho de casal hígido, não consanguíneo, com ADNPM desde os 6 meses de idade associado a despigmentação de fâneros. Aos 21 meses foi internado por hipotonia, pancitopenia, anemia macrocítica e hepatomegalia. Foram solicitados exames complementares, com pesquisa de EIM, incluindo a forma infantil da doença do ácido siálico livre, diagnóstico diferencial de EIM com hipopigmentação. Os resultados evidenciaram deficiência de vitamina B12, hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo, afilamento do corpo caloso, sinais de desmielinização, redução volumétrica do tronco cerebral, atrofia cerebral, cerebelar e do nervo óptico à direita. Foi iniciado o tratamento com reposição de vitamina B12 intramuscular. Após administração da primeira dose, evoluiu com desvio de olhar, movimentos tônicos-clônicos em membros superiores e dessaturação, quadro interpretado e tratado como convulsões refratárias. Após realização de EEG e avaliação por neuropediatra, o diagnóstico foi de discinesia por reposição da vitamina B12. Atualmente recebe cianocobalamina via oral, em dose diária, com melhora clínica progressiva e repigmentação de pele e fâneros. **Discussão:** A cianocobalamina é uma vitamina hidrossolúvel que atua como cofator enzimático em reações de síntese de ácidos nucleicos, e interferem no ciclo de Krebs e na biossíntese de heme. Na sua deficiência, estas reações ficam prejudicadas mimetizando quadros de EIM. **Conclusão:** Descrevemos o caso de um lactente com hipótese de EIM e diagnóstico posterior de deficiência de vitamina B12 desde o período pré-natal. Este diagnóstico diferencial deve ser considerado nos casos de suspeita de EIM, ADNPM e anemia, para início precoce do tratamento e prevenção de sequelas e óbito.

## **P-277 AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES NO ESTADO DO PARÁ.**

*MISLENE CISZ; RAFAELA VALMONT; LUCAS FERNANDES; CAMILA RIBEIRO; ANTONETTE EL HUSNY; HELENA FEIO; ISABEL SOUZA; LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA / LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO - ICB/UFGA; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA - UFPA*

**OBJETIVO:** Analisar o perfil epidemiológico de pacientes com Mucopolissacaridoses (MPS) no Estado do Pará. **MÉTODO:** Estudo estatístico, observacional e epidemiológico de pacientes atendidos no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da Universidade Federal do Pará no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2018. **Critério de inclusão:** Paciente encaminhado com suspeita clínica ou laboratorial de MPS. As variáveis analisadas foram dados de identificação, idade de início das investigações laboratoriais, alterações laboratoriais, situação atual da investigação diagnóstica e história familiar. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva e exploratória dos dados. **RESULTADOS:** No período de estudo foram atendidos no LEIM 55 pacientes com suspeita de MPS. 50,9 tiveram diagnóstico confirmado para uma das formas de MPS, 20 homens e 8 mulheres. Apresentando 3 famílias com mais de um caso (2 MPSII e 1 MPSVI). Idade média de 8,2 anos e mediana 7 anos (21ano, 55 anos, 1410 e 8 entre 10 – 20 anos). 17,2 são naturais da capital. Destes 28,6 (8/28) fazem terapia de reposição enzimática (4 com MPSII, 2 com MPSVI, 1 com MPSI e 1 com MPS IVA). Dois casos de MPSII foram identificados em uma tribo indígena e a investigação molecular levou a detecção de uma mutação nova nestes pacientes. **CONCLUSÃO:** Mesmo que as MPS comecem a apresentar seus sintomas com a faixa etária inferior a 1 ano, o diagnóstico tem ocorrido em média aos oito anos de idade, o que é considerado um diagnóstico tardio e prejudicial ao tratamento considerando-se a evolução progressiva da doença. O diagnóstico tardio pode está vinculado também ao fato de que a maioria dos pacientes é natural do interior do Estado do Pará, limitando o acesso ao



atendimento especializado. Ressalta-se a importância de uma investigação minuciosa nas famílias indígenas onde os casos de MPS II foram detectados.

## **P-278 PERFIL DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE (MPS) EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA PEDIÁTRICA**

*MARIA DO ESPÍRITO SANTO ALMEIDA MOREIRA; REGILANE SILVA BARROS; ANDRESSA DANIELA DE SOUSA; JOSÉ HERMÍNIO ROCHA MAGALHÃES SANTOS; SHEYLA REJANE SANTOS MOREIRA DA SILVA; AMANDA KAROLINY MENESES RESENDE; HENRIQUE CESAR SARAIVA DE AREA LEÃO COSTA FILHO / HOSPITAL INFANTIL LUCÍDIO PORTELLA; UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ; UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ*

**OBJETIVO:** Relatar o perfil de pacientes diagnosticados com Mucopolissacaridose em hospital de referência pediátrica no Piauí. **MÉTODOS:** Análise dos prontuários de 15 pacientes atendidos em ambulatório de gastroenterologia pediátrica no período de julho de 2005 a março 2017 com diagnóstico confirmado de Mucopolissacaridose. Avaliadas as variáveis: classificação da MPS, sexo, procedência, idade ao diagnóstico, principais manifestações clínicas ao diagnóstico. **RESULTADOS:** A classificação da MPS predominou o tipo II (40), seguido por MPS VI (26,6), MPS I (20) e MPS VII (13,3). A idade ao diagnóstico variou entre um mês a 17 anos, com mediana de 5anos e meio. Em relação ao gênero, 60 eram do sexo masculino e 40 do sexo feminino. Quanto a procedência, 12 (80) eram do Piauí e 3 (20) de outros estados. As principais manifestações clínicas no diagnóstico foram: face infiltrada (86,6); hepatomegalia (86,6); limitações articulares (73,3); déficit de crescimento (73,3); macroglossia (66,6); hérnia umbilical (66,6); infecção/obstrução respiratória (60); mãos em garra (60); macrocefalia(60); alterações cardíacas (46,66); opacidade de córnea (26,66). **CONCLUSÃO:** O tipo de MPS mais frequente foi a II, e conseqüentemente predominou o sexo masculino por ser este tipo ligado ao X. A procedência foi maior no estado investigado. A idade média do diagnóstico ficou em torno de 5 anos e meio. O perfil clínico dos pacientes investigados foi concordante com a literatura.

## **P-279 MUTAÇÕES FREQUENTES EM PACIENTES COM HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA – UMA REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

*GIOVANA REGINA WEBER HOSS; FERNANDA SPERB-LUDIWG; KARINA COLONETTI; IDA VANESSA SCHWARTZ / UFRGS; HCPA*

**Introdução:** Homocistinúria clássica (HCU, OMIM 236200) é a causa mais comum de homocistinúria, causada por variantes deletérias no gene da cistationina beta-sintase (CBS). Caracteriza-se por aumento da homocisteína e metionina e diminuição dos níveis de cisteína. As principais complicações clínicas incluem sistema ocular, esquelético, sistema nervoso central e sistema vascular. Pouco menos de 200 variantes patogênicas foram descritas até o momento, no entanto grande parte dessas são variantes raras e privadas. **Objetivo:** Identificar as variantes patogênicas mais frequentes no gene CBS, e a sua variação geográfica e populacional. **Métodos:** Revisão não sistemática de literatura utilizando os termos-chave “CBS mutation” e “Classical homocystinuria mutation” no PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) e através de referências citadas em artigos relacionados. Analisamos os genótipos de pacientes com HCU apresentados em 39 estudos publicados, entre os anos 1993 e 2018, abrangendo todos os continentes e 1010 alelos independentes. **Resultados:** As cinco variantes patogênicas mais frequentemente observadas foram: 1) p.Arg336Cys - é a variante mais comum no Catar (97 dos alelos), que possui alta incidência de HCU, mas também encontrada em pacientes europeus e asiáticos; 2) p.Ile278Thr, é a variante mais dispersa pelo mundo, estando associada à responsividade a piridoxina; 3) p.Gly307Ser, presente em pacientes dos Estados Unidos, Europa, Austrália e Catar; 4) p.Thr191Lys, presente em pacientes da Península Ibérica e América Latina e 5) p.Trp323Term, presente em pacientes da Árabia Saudita (77 dos alelos) e Brasil. **Conclusão:** O conhecimento sobre as variantes patogênicas mais frequentes, e o background genético da HCU é importante para permitir análises genéticas mais rápidas, melhorar o gerenciamento de pacientes e auxiliar no desenvolvimento de novas terapias.



## **P-280 GLICOGENOSSES HEPÁTICAS: DIAGNÓSTICO DE PACIENTES BRASILEIROS ATRAVÉS DE SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO**

*FERNANDA SPERB LUDWIG; TATIELE NALIN; MALU BETTIO SOARES; FRANCIELE CABRAL PINHEIRO; CAROLINA FISHINGER MOURA DE SOUZA; CARLOS STEINER; EUGÊNIA VALADARES; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UFRGS; PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS – UFRGS; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE; UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS; COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL*

Glicogenoses hepáticas (GSD) são distúrbios genéticos raros nos quais o glicogênio não pode ser metabolizado em glicose no fígado, devido a deficiências enzimáticas ao longo da via glicogenolítica. A suspeita de GSD é tipicamente feita quando da ocorrência hi-poglicemia, hepatomegalia, baixa estatura e alterações no perfil bioquímico, entretanto elas podem ocorrer sem espectro clínico completo e com sobreposição nos sintomas. Objetivos: Desenvolver um painel de genes para diagnóstico genético de pacientes brasileiros com GSDs através de Sequenciamento de Nova Geração (NGS). Materiais e Métodos: O painel foi projetado no software Ion Ampliseq Designer. Amostras de DNA foram extraídas com kit Easy-DNA e sequenciadas na plataforma Ion Torrent PGM, incluindo regiões codificantes e junções éxon-intron dos 11 genes envolvidos na doença. Os softwares Enlis, VEP e Ion Reporter foram utilizados para detectar variantes patogênicas. Resultados: Foram incluídos no estudo 105 pacientes. Foram identificadas 58 mutações, sendo 29 delas novas. A cobertura de sequenciamento foi de ~200X e a cobertura de genes de 99,67. Ambas mutações patogênicas foram identificadas em 95 pacientes, apenas uma em 6 pacientes e nenhuma alteração foi encontrada em 4 pacientes. As variantes mais comumente encontradas foram p.L348Vfs e p.V236del no gene SLC37A4 e p.R83C e p.Q347\* no gene G6PC. Considerando apenas pacientes com ambas as mutações identificadas, 44 têm GSD Ia, 19 GSD Ib, 11 GSD III, 1 GSD VI, 9 GSD IXa, 6 GSD IXb, 4 GSD IXc, 1 GSD XI e 1 GSD 0. Conclusões: Este trabalho destaca a importância do uso de painéis de NGS em pacientes com suspeita de GSD, que reduzem o atraso no diagnóstico em casos de sintomas não específicos. A biópsia do fígado, método diagnóstico invasivo e arriscado, pode ser evitada através desse método. Os resultados moleculares são uma ferramenta importante para estimar o curso clínico da doença, aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

## **P-281 DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE HIPERFENILANINEMIAS E DA DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO ATRAVÉS DO USO DE PAINEL DE GENES POR SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO**

*RAFAEL HENCKE TRESBACH; FERNANDA SPERB-LUDWIG; TÁSSIA TONON; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFRGS; LABORATÓRIO BRAIN, CPE, HCPA; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE*

Hiperfenilalaninemias genéticas (HPA) podem ser causadas por variantes patogênicas no gene codificador da fenilalanina hidroxilase (PKU, gene PAH) ou em genes que participam do metabolismo do seu cofator, a tetrahydrobiopterina (deficiência de BH4, genes PTS, GCH1, GCHFR, QDPR, PCBD1 e SPR). A doença da urina do xarope do bordo (DXB) caracteriza-se por atividade reduzida da desidrogenase dos alfa-cetoácidos de cadeia ramificada, que é codificada pelos genes BCKDHA, BCKDHB e DBT. O presente estudo visa a validar o diagnóstico genético de HPA por PKU ou deficiência de BH4 e DXB através de sequenciamento de nova geração. Foram incluídos 13 pacientes não relacionados com diagnóstico bioquímico de PKU (n=7), def. BH4 (n=2) e DXB (n=4); desses, 8 tinham adicionalmente o diagnóstico genético realizado por Sanger. O DNA foi sequenciado em plataforma IonTorrent (Thermo Fisher), utilizando painel que inclui os genes envolvidos com a HPA e DXB. Variantes foram filtradas com o software Enlis Genome Research (Enlis). O sequenciamento por NGS apresentou cobertura de 50 mil a 170 mil reads por amostra. A análise de bioinformática foi realizada de forma cegada em relação ao diagnóstico bioquímico e genético prévio. Dos 13 pacientes analisados, onze tiveram ambas mutações identificadas, e em todos os casos o diagnóstico genético estava de acordo com o diagnóstico bioquímico; em um paciente somente uma mutação foi identificada (def. BH4) e em outro, nenhuma (DXB).





Um paciente apresentou genótipo discordante em relação ao diagnóstico por Sanger, os demais foram concordantes. Considerando a amostra total, foram identificadas 15 diferentes mutações, sendo uma delas nova (c.392GT no gene BCKDHB). No gene PAH foram encontradas 8 mutações, sendo as mais frequentes, c.1222CT (n=4/14 alelos) e c.1315+1GA (n=3/14). Resultados serão validados por sequenciamento de Sanger nos pacientes sem diagnóstico genético prévio.

## **P-282 BROWN-VIALETTA-VAN LAERE SYNDROME: UNRAVELING A TREATABLE NEUROMETABOLIC DISORDER**

*ISADORA LIMA XAVIER ANDRADE; RIVER GUILHERME RIBEIRO; JACQUELINE H. R. FONSECA; ARMANDO A. FONSECA; RAYANA ELIAS MAIA; THEREZA TAYLANY SOUZA CAVALCANTI; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO; DLE - GENÉTICA HUMANA E DOENÇAS RARAS; USP - RIBEIRAO PRETO*

**INTRODUCTION:** Brown—Violetto—Van Laere syndrome (BVVLS) is characterised by progressive pontobulbar palsy, typically preceded by sensorineural deafness. In its most severe form, death occurs in infancy. Milder phenotypes do occur, but rarely present past the third decade. **CASE REPORT:** 26-year-old female patient born to non-consanguineous parents, with normal milestones. whom presented symptoms since childhood. At 11 years old, she started to develop gait changes, unbalance and frequent joint twists, progressing in two years with bilateral hearing loss and abnormal speech, attributed to this disability, as well as occasional liquid dysphagia. At 21 years old, she received a cochlea implant and multiprofessional team therapy.. Extensive biochemical, neuroradiological and neurophysiological studies pointed out to BVVLS, which was confirmed by molecular analyses of the gene SLC19A3. Riboflavin supplementation was started two years ago with normalization of abnormal organic acids and acylcarnitine profile. Although she still complains about weakness and pain in limbs, she keeps at university, completely independent to instrumental daily activities. **DISCUSSION:** Brown-Violetto-Van Laere syndrome represents a phenotypic spectrum of motor, sensory, and cranial nerve neuropathy, often with ataxia, optic atrophy and respiratory problems leading to ventilator-dependence. Loss-of-function mutations in two riboflavin transporter genes, SLC52A2 and SLC52A3, have recently been linked to Brown-Violetto-Van Laere syndrome. Both SCL52A3 and SCL52A2 are riboflavin transporters. Since the description of these 2 genes related to riboflavin transporter deficiency, the perspective about this disease has changed significantly. **CONCLUSION:** As result of pontobulbar palsy, people with BVVLS can have breathing and swallowing problems, slurred speech and muscle weakness in the face, neck shoulders and limbs. Hypoacusia can precede the other symptoms in many years. Since the disorder is caused by a defect in riboflavin transporters in the small intestine, use of high-dose oral riboflavin therapy may prevent the progression of this neurodegenerative condition.

## **P-283 GENETIC DIAGNOSIS OF BRAZILIAN PATIENTS WITH HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE**

*FRANCIELE CABRAL PINHEIRO CABRAL PINHEIRO; FERNANDA SPERB-LUDWIG; KARINA COLONETTI; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA; AMAURI FÉLIX DE LIMA; MARIA LÚCIA ALVES PEDROSO; ELEONORA DRUVE TAVARES FAGUNDES; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / UFRGS; HCPA; UFG; UFPR; HC-UFGM*

**Objective:**To identify the pathogenic mutations in ALDOB gene found in Brazilian patients with hereditary fructose intolerance (HFI; aldolase B deficiency). HFI is an inborn error of metabolism associated with hypoglycemia crisis after fructose consumption. **Methodology:**DNA samples from 13 unrelated individuals with clinical suspicion (n=11) or previous genetic diagnosis of HFI performed by Sanger sequencing (n=2) were analyzed by next-generation sequencing (NGS) using the Ion Torrent PGM platform (Life Technologies). The high quality of reads and the coverage of base pairs were considered in the bioinformatic analyses. Results were confirmed by Sanger sequencing method. **Results:** NGS confirmed the diagnosis of IHF in 6/13 (including both individuals with previous genetic diagnosis). In 7/11 patients with clinical suspicion, no mutation was detected. Four genotypes and three different mutations were found: c.[448GC;360\_363delCAAA] (n=3); c.[448GC; 178CT] (n=1); c.[448GC;448GC] (n=1) and c.[360\_363delCAAA;178CT] (n=1). No novel mutation was identified. **Conclusion:**Our data suggests that the panel used is an efficient tool for the confirmation of the diagnosis of HIF in Brazilian patients.





## **P-284 ASSOCIAÇÃO DA MUTAÇÃO RS8050136 NO GENE FTO COM OS PARÂMETROS: GLICEMIA E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL EM POPULAÇÕES INDÍGENAS DA AMAZÔNIA BRASILEIRA.**

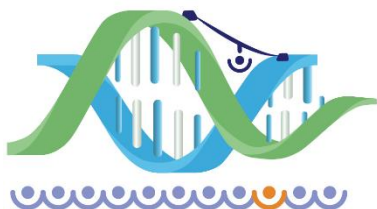
*MATHEUS CAETANO EPIFANE DE ASSUNÇÃO; DENNYSON LEANDRO MATHIAS FONSECA; AYLLA NÚBIA LIMA MARTINS; GREICE DE LEMOS CARDOSO COSTA; FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT FIGUEIREDO; ISABELA GUERREIRO DINIZ; JOÃO FARIAS GUERREIRO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ; UNIVERSIDADE DA AMAZÔNIA*

O estudo teve como objetivo investigar associações entre o polimorfismo rs8050136 do gene FTO, responsável pela regulação metabólica e acúmulo de gordura corporal, com o Diabetes Mellitus tipo 2 em populações indígenas da Amazônia brasileira. Foi utilizado como parâmetro antropométrico e bioquímico, o IMC e a glicemia, respectivamente. Foram estabelecidos como valores alterados para IMC os iguais ou maiores que 25 kg por m<sup>2</sup> e para glicemia, os maiores que 100 mg por dL. Foram genotipados 590 indivíduos por meio de qPCR, sendo 284 homens e 306 mulheres com idade maior ou igual a 18 anos, de 11 aldeias indígenas. Podemos observar alteração no IMC em 70 homens e 90 mulheres, e na glicemia, em 20 homens e 30 mulheres. Estatisticamente foi aplicado o teste do qui-quadrado e, embora não tenha sido observado diferenças estatisticamente significativas entre os parâmetros IMC, glicemia e a presença da mutação em ambos sexos, foi constatado que mulheres detentoras de pelo menos um alelo mutante, CA ou AA, apresentaram maior taxa glicêmica quando comparadas com as possuíntes do genótipo selvagem, CC, expondo frequência de 18,8 e 8,8 por cento, respectivamente, indicando uma possível associação entre a mutação e o risco para desenvolver DM2 em mulheres indígenas. Alguns estudos observaram associação significativa entre o alelo A do FTO rs8050136 e o risco aumentado de Diabetes Mellitus. Porém, é necessária uma investigação mais detalhada acerca dessa interação. Sabemos que a DM2 e a obesidade são doenças de caráter multifatorial, com padrões complexos de herança, onde a contribuição de diversos genes resulta em maior ou menor suscetibilidade do indivíduo a certos fatores ambientais. Portanto, devemos considerar outros fatores genéticos e ambientais que possam estar contribuindo para a transição epidemiológica e nutricional que essas populações têm vivenciado, resultando na emergência dessas doenças crônicas não transmissíveis.

## **P-285 POLIMORFISMO RS9939609A NO GENE FTO E OBESIDADE: ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO E AVALIAÇÃO DE RESPOSTA APÓS INTERVENÇÃO FÍSICA**

*LAÍS DANIELA DE OLIVEIRA MARQUES; WENDELL COSTA BILA; MARIA EMÍLIA SOARES MARTINS DOS SANTOS; MÁRCIA CHRISTINA CAETANO ROMANO; KARINA PRIMER; EDUARDO FERRIOLLI; LUCIANA LARA DOS SANTOS; JOEL ALVES LAMOUNIER / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO*

**OBJETIVOS:** Avaliar a composição corporal em adolescentes/ jovens com sobrepeso ou obesos, mediante intervenção com programas diferenciados de atividade física e a associação dos resultados com o polimorfismo rs9939609A do gene FTO. **MÉTODO:** Foram avaliados por meio de antropometria, 347 alunos com faixa etária de 16 a 19 anos, estudantes do ensino médio de escolas públicas estaduais de Divinópolis, MG. Amostras de sangue e saliva foram coletadas para obtenção da composição corporal pela técnica de diluição de óxido de deutério e análises moleculares. A prevalência de sobrepeso e obesidade foi estimada através da aferição do Índice de Massa Corpórea (IMC). Intervenções sob dois enfoques metodológicos de treinamento físico (aeróbico e resistido) estão sendo realizadas. Concomitantemente, o perfil lipídico, a glicemia, a avaliação genética do polimorfismo rs9939609A do gene FTO e a composição corporal destes indivíduos estão sendo avaliados, enquanto o polimorfismo, avaliado pela técnica de PCR seguida por digestão enzimática. **RESULTADOS:** Na amostra de 347 alunos foi encontrada uma prevalência de 13,8 de sobrepeso e 7,5 de obesidade. Todos com excesso de peso foram convidados a participar do programa de intervenção. Na avaliação genética, até o momento 141 indivíduos foram analisados, dentre eles aqueles com excesso de peso e eutróficos, e as frequências genotípicas encontradas foram: AA = 0.213 TT = 0.34 e AT = 0.447. Após a finalização da análise genética serão realizados os testes de associação entre os alelos e genótipos encontrados, entre os grupos formados. Por fim, será avaliado se as alterações na composição corporal obtidas por meio dos modelos de treinamentos físicos distintos estão relacionados com a



caracterização genética do polimorfismo. **CONCLUSÃO:** O estudo permitirá o entendimento da participação de fatores genéticos envolvidos na obesidade e sua influência no estilo de vida desses indivíduos, podendo facilitar a implementação de ações preventivas.

## **P-286 REVISÃO DE CASOS ATENDIDOS NO AMBULATORIO DE NEUROGENÉTICA/ERROS INATOS DO METABOLISMO DO HOSPITAL INFANTIL WALDEMAR MONASTIER**

*JOSIANE SOUZA; CAROLINE MAGNABOSCO; SANDRA LUCIA SCHULER; RITA DE CASSIA RODRIGUES SILVA PELLIZARI; MARCELLA RABASSI LIMA; FERNANDA PFAU FERNANDA PFAU; MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS / HOSPITAL INFANTIL WALDEMAR MONASTIER; HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE*

Foi realizada uma revisão de casos atendidos no Ambulatório de Neurogenética/Erros inatos do metabolismo do Hospital Infantil Waldemar Monastier no ano de 2016. Neste ano, 429 consultas foram feitas, de um total de 214 pacientes. Foi estabelecido o diagnóstico etiológico de 71 (33,2) destes pacientes que incluía doenças cromossômicas numéricas, como tetrassomia do cromossomo X, várias síndromes de microdeleção (deleção cromossomos 2, 7, 15, 17, 18, 22), síndromes com alteração de imprinting como síndrome de Prader Willi, mutação de gene específico como osteogenese imperfeita, Pelizaeus Merzbacher; vários erros inatos do metabolismo como adrenoleucodistrofia, tirosemia, galactosemia, glicogenose, mucopolissacaridose, hipofosfatase, alteração do metabolismo da homocisteína etc. Foi solicitado o sequenciamento completo de exoma (WES) para somente 12 pacientes (9 famílias, 3 casos de irmãos). Destes, 5 pacientes realizaram o exame através de formas alternativas que não disponibilizadas pelo sistema de saúde, e em 4 deles houve o diagnóstico etiológico (80 de diagnóstico). Apesar deste número de casos ser pequeno, pode-se demonstrar que a seleção de casos de forma apropriada é essencial nesta solicitação, o que aumenta o poder diagnóstico de tal exame. Entretanto, essa seleção extrema também pode prejudicar pacientes que se beneficiariam do exame e ainda não tiveram diagnóstico.

## **P-287 HURLER SYNDROME: DIAGNOSTIC JOURNEY IN A ORPHAN DISEASE**

*LUCAS LUÍS VARUSSA CLARO; DANAE VON HOLLEBEN; CAMILLA MESQUITA DA SILVA; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; REGINA PROSPERO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO; INSTITUTO VIDAS RARAS*

**INTRODUCTION:** Mucopolysaccharidosis I (MPS I) is a life-threatening disease resulting from deficiency of 945;-L-iduronidase (IDUA), a lysosomal enzyme responsible for glycosaminoglycans (GAGs) dermatan and heparan sulfate metabolism. Disease phenotypes range from severe (Hurler syndrome) to attenuated (Hurler-Scheie and Scheie syndromes) depending on presence or absence of neurocognitive involvement and rate of disease progression. **METHODS:** Retrospective review of clinical, biochemical and neuroimaging features of patients with diagnosed with MPS I (Hurler phenotype). **DISCUSSION:** Median age at symptom onset for Hurler was 6 months; median age at treatment initiation was 2.5 to 3.0 years. Coarse facial features and corneal clouding were among the most common symptoms, however corneal clouding was not properly recognized by the ophthalmologist as a feature of specific group of genetic disorders. Only one patient was referred for Hematopoietic Stem Cell Therapy (HSCT) before 2 years of age, but unfortunately did not survive to the procedure. All patients – but one - started on enzyme replacement therapy (ERT) older than 3 years of life. **CONCLUSIONS:** Early diagnosis is crucial for the best therapeutic outcomes with both ERT and HSCT. The present study demonstrates that diagnosis of MPS I is often delayed, even in patients with early features of the disease and that MPS I is under-recognized.



## **P-288 DIAGNOSING GAUCHER DISEASE: A NEED FOR INCREASED AWARENESS AMONGST HAEMATOLOGISTS AND ORTHOPEDISTS**

*MARIANA CURY GOMES; RAYSSA CARNEIRO DOS SANTOS; RAFAELA LOPES ROZANI; CAMILLA MESQUITA DA SILVA; PAULO FERNANDO ALEIXO DA CRUZ; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO*

**INTRODUCTION:** Gaucher disease (GD) is a lysosomal storage disorder, impairing glucosylceramide catabolism. Macrophages with accumulation of glucosphingolipids transform into Gaucher cells and are responsible for the major GD symptoms (tissue infiltration, organomegaly, bone lesion) and other signs of the disease such as anemia, vascular occlusion, spleen and bone infarcts. **METHODS:** Clinical, biochemical and radiological features of a sample of patients with Gaucher disease types 1 and 3. **DISCUSSION:** Most patients were referred after the suspicion of Gaucher disease. The commonest symptoms at presentation were related to splenomegaly and cytopenias. Few patients present primarily with bone pain, however, on initial evaluation over 50 of patients had bone disease severe enough to warrant enzyme replacement therapy. One patient was diagnosed on family screening. Median time to diagnosis was 2 - 4 years after start of the symptoms. The commonest diagnostic modality was bone marrow biopsy/aspirate, consistent with the commonest diagnosing speciality being haematology. A few patients presented to hepatologists and orthopaedic surgeons. Outside the context of family screening, enzyme assays were performed for confirmation rather than as the initial diagnostic test. **CONCLUSION:** The majority of patients present to haematologists with symptoms of bruising or related to splenomegaly. In contrast to patients with haematological malignancies, the history was prolonged with an absence of constitutional symptoms such as weight loss and fevers. Despite the establishment of a few specialist centres, patients continue to experience long delays between the onset of symptoms and diagnosis. Although leucocyte enzyme assays have been available for over four decades, these are rarely utilised since tissue biopsies are undertaken to exclude other diagnoses. Increasing awareness of Gaucher disease as a differential of splenomegaly and cytopenias amongst haematologists and avascular femoral head necrosis and "odd fractures"/multiple myeloma-like fractures could shorten the diagnostic time course and reduce the number of unnecessary tissue biopsies.

## **P-289 MUTAÇÕES NO GENE NARS2 (ASPARAGINIL-TRNA SINTETASE 2): DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NA ENCEFALOPATIA EPILÉPTICA PRECOZE.**

*GUSTAVO LOPES DO NASCIMENTO; ISABELLA CARRAMONA; NICOLAS CASSALHO UEMURA; PALLOMA BIANCA RAMIRES URIZZI; TATIANA OLIVEIRA TANACA; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO*

**INTRODUÇÃO:** O impacto do sequenciamento de exoma na investigação da encefalopatia epiléptica de início precoce permitiu a identificação de diversos genes mitocondriais como causadores de quadros clínicos caracterizados principalmente por epilepsia grave e refratária como manifestação neurológica predominante, entre eles o gene conhecido como NARS2. **RELATO DE CASO:** Paciente do sexo masculino, filho de pais não consanguíneos, história pré-natal e neonatal sem intercorrências. Aos quatro meses, iniciaram-se episódios recorrentes de crise atônica. Aos cinco meses, após vacinação, apresentou crise tônica com versão ocular. Inicialmente responsivo a drogas antiepilépticas, porém aos 12 meses houve aumento da frequência das crises, sendo admitido em status epiléptico. Apresentava microcefalia, sem contato visual, tetraespástico com liberação piramidal. Exames bioquímicos, investigação para erros inatos do metabolismo e microscopia eletrônica de pele sem alteração. Vídeo-EEG evidenciando crises subentrantes tônicas, mioclônicas e clônicas, de início focal sobre regiões temporo-parietais bilaterais. RM de encéfalo com parênquima cerebral afilado, com redução volumétrica cortical e da substância branca. Realizou triagem para erros inatos do metabolismo negativa e biópsia de pele normal. Avaliação genética por sequenciamento do exoma evidenciou heterozigose composta para mutação no gene NARS2. **DISCUSSÃO:** Defeitos da cadeia respiratória mitocondrial, particularmente na fosforilação oxidativa, representam um grande e heterogêneo grupo de distúrbios genético-metabólicos. Mutações no gene



NARS2 (mitochondrial asparaginyl-tRNA synthetase) foram inicialmente associadas a quadros de surdez neurosensorial não síndrômica e síndrome de Leigh clássica, porém, mais recentemente, casos de pacientes com mutações nesse gene apresentando encefalopatia epiléptica grave e refratária aos tratamento antiepilépticos convencionais vêm sendo descritas, o que amplia ainda mais o leque de manifestação desse grupo de doenças mitocondriais. **CONCLUSÃO:** Variantes patogênicas no gene NARS2 estão associados aos defeitos na fosforilação oxidativa mitocondrial com importante variabilidade fenotípica, podendo manifestar-se como doença neurodegenerativa, caracterizando-se como encefalopatia epiléptica, regressão do desenvolvimento e atrofia cortical difusa como relatado neste caso.

## **P-290 'GROWING PAINS': THE CHALLENGES OF GETTING OLDER WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSES**

*KAIO AUGUSTO MAGALHAES SILVA; CAMILLA MESQUITA DA SILVA; KIMBALI ANDREA VENTURELI; JULIANA MARIA DINIZ FERREIRA; LETICIA SOARES GOULART; MARIANA TEIXEIRA RODRIGUES; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO*

**INTRODUCTION:** The mucopolysaccharidoses are caused by deficiencies in enzymes involved in the sequential degradation of glycosaminoglycans (GAGs), which are ubiquitous in connective tissues. The resulting impaired degradation of GAGs in cells and tissues leads to substrate accumulation causing progressive multi-organ dysfunction. Seven types of mucopolysaccharidosis (MPS) disorders have been described, with MPS III and MPS IV each having two or more biochemical subtypes. **METHODS:** Clinical, biochemical and radiological features of 13 adult patients with MPS ( 6 males; 7 females). **DISCUSSION:** MPS disorders are multi-organ diseases that require multi-disciplinary management involving clinical geneticists, metabolic physicians, orthopedists, general surgeons, neurosurgeons, pulmonologists, cardiologists, neurologists, anesthesiologists, otolaryngologists, ophthalmologists, dentists, transplant physicians, psychiatrists, and physiotherapists. Skeletal and joint abnormalities are observed in all patients but one (an adult with MPS III), most complaints were from hip pain, and difficulties to walk longer distances (mainly patients with MPS VIA). Most patients remain unemployed, living with their relatives and without going to college. Depression and anxiety were common features, in particular in two patients with MPS VI and MPS II, both with normal IQ. All patients referred that adult clinics were not aware of MPS disorders and multidisciplinary care was not possible. **CONCLUSION:** The management of MPS in an adult clinical setting creates challenges due to the patients' short stature and medical complexity, the fact that most internists are unfamiliar with MPS disorders, and the limited availability of assistance for multi-disciplinary patient care (coordination of timely, patient-friendly, integrated care by different specialists) in adult clinics.

## **P-291 SOBREVIDA E MORTALIDADE NA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II**

*MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO; MÁRCIA RODRIGUES AMORIM DOS SANTOS; RAQUEL GERMER TOJA COUTO; NATHÁLIA CORREIA KRAUSE DOS SANTOS; ANA CAROLINA ESPOSITO; GUSTAVO GUIDA GODINHO DA FONSECA; EDUARDO VIEIRA NETO; EDUARDO JORGE ROSA DAMASO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO; UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE*

**OBJETIVO:** Descrever o perfil de pacientes com Mucopolissacaridose tipo II (MPS II) cadastrados em um serviço de genética médica. **MÉTODO:** Estudo descritivo, transversal. Amostra de conveniência dos pacientes com MPS II diagnosticados e cadastrados no banco de dados de um serviço de genética médica. Período: desde 1995 até o momento. Variáveis estudadas: sexo, idade atual (indivíduos vivos), comprometimento do sistema nervoso central, idade do óbito, causa do óbito, terapia de reposição enzimática (TRE) e tempo de TRE. Análise descritiva com distribuição de frequências, medidas de tendência central e de dispersão. **RESULTADOS:** Foram identificados 17 pacientes, quatro vivos e 13 falecidos, sendo que não conseguimos dados de dois pacientes falecidos; ao longo do período de acompanhamento destes pacientes, obtivemos óbito em torno de 76,5 dos casos. Todos pacientes do sexo masculino e somente dois pacientes com a forma não neuronopática (dentre os falecidos). Idade atual: mediana = 6 anos (limites: 5 a 10); média = 6,75 anos ( $\pm 2,04$ ). Idade do óbito: mediana = 16 anos (limites: 8 a 37); média = 17,7 anos ( $\pm 7,59$ ). Todos os indivíduos vivos realizam TRE; dentre os falecidos, 63,6 (7/11) fizeram TRE por tempo médio de 5,14 anos ( $\pm 3,09$ ). A





idade média do óbito no grupo que fez TRE foi de 18,57 anos ( $\pm 8,68$ ) e no grupo que não fez TRE foi de 16,25 anos ( $\pm 4,81$ ). A causa do óbito foi a própria evolução da doença e suas complicações, sendo que em um dos pacientes foi decorrente de intercorrência cirúrgica. **CONCLUSÃO:** A TRE colaborou para prolongar a sobrevida em dois anos, quando comparamos os dois grupos. Estes resultados refletem uma pequena amostra, mas em publicação recente pode-se observar aumento da sobrevida em torno de 10 anos, cujo diferencial foi a TRE. Acreditamos que esta e outras ações estão mudando a história natural desta doença.

## **P-292 PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS IDENTIFICADAS A PARTIR DO TESTE DO PEZINHO EM GOIÁS**

*ISADORA CRISTINA MENDES; ROSÁLIA SANTOS AMORIM JESUINO; ANA CRISTINA SILVA REBELO; DENISE DA SILVA PINHEIRO; JAIME CUSTODIO DA SILVA FILHO; FLAVIANE MARCÍLIA PEDATELLA JAIME; TAIS PIRES TERRA ARAÚJO; ELIANE PEREIRA DOS SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS; ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE ANÁPOLIS*

Objetivo: Estimar a prevalência das doenças identificadas pelo teste do pezinho em Goiás e avaliar a cobertura do programa de triagem neonatal neste estado. Método: Este trabalho foi realizado utilizando dados obtidos de relatórios fornecidos pelo banco de dados do Serviço de Referência em Triagem Neonatal de Goiás (SRTN - GO), entre os anos de 2012 e 2016. Os resultados de exames alterados de acordo com os valores de referência praticados pelo SRTN-GO foram confirmados por consulta a registros do laboratório referentes a resultados de coleta e encaminhamento para consulta médica para cada distúrbio avaliado. O número de nascidos vivos em Goiás foi obtido por pesquisa no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Para análise de dados, os valores obtidos foram tabelados em planilha eletrônica do Microsoft Office Excel. As prevalências das patologias foram calculadas dividindo-se o número de casos identificados pelo número total de recém-nascidos triados, multiplicando-se este resultado por 10.000. A cobertura do Programa de Triagem Neonatal (PNTN) em Goiás foi avaliada dividindo-se o número de recém-nascidos triados pelo número de nascidos vivos no período de estudo, sendo esse valor multiplicado por 100. Resultados: Entre os anos de 2012 e 2016, foram realizados 369.917 testes, sendo que 643 destes tiveram resultados alterados. O hipotireoidismo congênito foi a doença com maior prevalência (7,6 por 10.000 recém-nascidos triados), seguido pelas hemoglobinopatias (6,2 por 10.000 recém-nascidos triados). A deficiência da biotinidase foi a doença com menor prevalência (0,29 por 10.000 recém-nascidos triados). A cobertura do PNTN em Goiás foi de 76,48. Conclusão: Por meio do rastreio inicial das doenças identificadas a partir do teste do pezinho, conclui-se que o hipotireoidismo congênito aparece como doença mais prevalente entre os resultados alterados.

## **P-293 PORFIRIAS AGUDAS: AVALIAÇÃO CLÍNICA E BIOQUÍMICA EM AMOSTRA DE PACIENTES BRASILEIROS**

*PALOMA BIANCA RAMIREZ URIZZI; ISABELLA CARRAMONA; NICOLAS CASSALHO UEMURA; TATIANA OLIVEIRA TANACA; GUSTAVO LOPES DO NASCIMENTO; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; IEDA BUSSMANN; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO; ABRAPO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORFIRIA*

**INTRODUÇÃO:** As porfirias são um complexo grupo de erros inatos do metabolismo caracterizados por alteração da rota biossintética do heme. As porfirias agudas podem levar a graves descompensações metabólicas e constituem um verdadeiro desafio para o clínico, visto que o diagnóstico precoce é crucial para o correto manejo do paciente. **MÉTODOS:** Foram estudados retrospectivamente os dados clínicos de vinte pacientes com diagnóstico de porfiria aguda atendidos em centro de referência nos últimos cinco anos. **DISCUSSÃO:** A idade dos pacientes (15 mulheres e 5 homens) variou entre 15 e 48 anos. A faixa etária na qual ocorreu o maior número de crises foi a terceira década. As manifestações clínicas iniciais mais frequentes foram: dor abdominal (100 dos pacientes), alteração da cor da urina, mudança no ritmo intestinal, déficit motor ou sensitivo-motor, vômitos, alteração do nível de consciência/confusão mental, crises convulsivas, quadros disautonômicos e distúrbios psiquiátricos. Em média, o diagnóstico era firmado em torno de um mês após o aparecimento dos sintomas iniciais quando o paciente já se encontrava hospitalizado na maioria dos casos. Todos os pacientes tiveram níveis elevados do ácido deltaaminolevulínico e do porfobilinogênio urinários. Os tratamentos mais utilizados nos surtos foram a administração de glicose, aumento da ingestão de



carboidratos, uso de fenotiazínicos e, quando disponível, infusão com hematina. **CONCLUSÃO:** A demora para se chegar ao diagnóstico, associada a sintomatologia pouco específica da apresentação inicial da doença na maioria dos casos, é um fator preocupante, pois a crise porfírica geralmente se torna uma emergência médica confundida com outras doenças mais comuns, o que pode comprometer bastante o tratamento correto dos pacientes. As porfirias agudas devem entrar no diagnóstico diferencial de pacientes que apresentem quadros polimórficos com sintomas disautônômicos associados a dor abdominal com ou sem neuropatia motora.

## **P-294 ESTEATOCISTOMA MÚLTIPLO E HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NÃO CLÁSSICA: UM RELATO DE CASO**

*RAFAEL RUBINHO; CARLOS EUGENIO FERNANDEZ DE ANDRADE; MELISSA YOSHIMI SAKAMOTO MAEDA NISIMOTO; MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES / FACULDADE SANTA MARCELINA; HOSPITAL SANTA MARCELINA*

**INTRODUÇÃO:** O esteatocistoma múltiplo (EM) é uma genodermatose autossômica dominante que se caracteriza pelo aparecimento de múltiplos cistos dérmicos polimórficos. A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é uma condição de herança autossômica recessiva com predomínio das manifestações androgênicas. A principal causa de HAC é a deficiência da 21-hidroxilase, e tem duas formas principais: a clássica perdedora de sal, ou apenas virilizante, e a não clássica, acometendo apenas 0,1 a 0,2 da população caucasiana. Este é um relato de caso de uma paciente com diagnóstico de Esteatocistoma múltiplo e Hiperplasia Adrenal Congênita Não-Clássica. **RELATO DE CASO:** Sexo feminino, 25 anos, diagnóstico de HAC não-clássica aos 12 anos devido a elevação da dosagem de 17-Hidroxiprogesterona. Ao exame dermatológico inicial, 25 anos: hirsutismo, nódulos hipocrômicos em região facial, cervical, pré-esternal, e abdome superior. O diagnóstico de EM realizado por biópsia: cisto originado do ducto pilosebáceo. Tratamento com ácido retinóico, sem resultados. Desconsiderou-se a exérese de todos os nódulos pela alta reincidência e pela formação de cicatrizes inestéticas. **DISCUSSÃO e CONCLUSÃO:** A EM está mais frequentemente relacionada a mutações no gene KRT17 (17q21.2), suas lesões costumam ter seu aparecimento na adolescência, com múltiplos cistos na face e outras regiões. Enquanto que a HAC está mais frequentemente relacionada a deficiência enzimática da 21-hidroxilase, relacionada ao gene CYP21A2 (6p21.33). A forma não clássica pode provocar manifestações cutâneas androgênicas como hirsutismo, alopecia e erupção acneicas, podendo também iniciar na fase da adolescência. O relato apresenta uma associação de duas doenças genéticas raras, a HAC Não-Clássica e o Esteatocistoma múltiplo. Ambas identificadas na adolescência, com um importante fator inestético que potencialmente afetam a qualidade de vida, principalmente nesta faixa etária. O tratamento multidisciplinar é essencial, incluindo aconselhamento genético; tratamento dermatológico e endocrinológico visando amenizar lesões; bem como auxílio psicológico para lidar com ambos diagnósticos.

## **P-295 MITOCHONDRIAL FUSION DISORDER: NEUROLOGICAL CONSEQUENCES OF OPA1 MUTATIONS**

*NICOLAS HENRIQUE CASSALHO UEMURA; ISABELLA CARRAMONA; GUSTAVO LOPES DO NASCIMENTO; PALLOMA BIANCA RAMIRES URIZZI; TATIANA OLIVEIRA TANACA; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO*

**INTRODUCTION:** The OPA1 gene, encoding a dynamin-like mitochondrial GTPase, is involved in autosomal dominant optic atrophy (ADOA). ADOA affects retinal ganglion cells and the axons forming the optic nerve, leading to progressive visual loss. OPA1 gene sequencing in patients with hereditary optic neuropathies indicates that the clinical spectrum of ADOA is larger than previously thought. **CASE REPORTS:** Patient 1, Male patient, 16 years presented with visual loss, by optic atrophy, mild neurosensory deafness and recurrent falls with 3years. Besides the progression of the disease, he developed nystagmus and squint. A novel OPA1 variant mutation in exon 14 (c.1327GA) was described as pathologic. It was the first case in the family and no other affected individuals were identified. Patient 2 Male patient, 14years, was diagnosed with 9 years, after diagnosis of a family member. Although the symptoms started at the first year of life, only after genetic sequencing the cause for his severe visual loss and strabism was identified. The mutation at Exon 16 (C.1558\_1560del p.Glu521del) was found in his mother, aunt, grandmother and



three great uncles. **DISCUSSION:** Specific OPA1 mutations are responsible for several distinct clinical presentations, such as ADOA with deafness (ADOAD), and severe multi-systemic syndromes, the so-called “ADOA plus” disorders, which involve neurological and neuromuscular symptoms similar to those due to mitochondrial oxidative phosphorylation defects or mitochondrial DNA instability. The study of the various clinical presentations of ADOA in conjunction with the investigation of the impact of OPA1 mutations in the cell metabolism will provide new insights into the pathophysiological mechanisms of the disease while underscoring the multiple physiological roles played by OPA1 in energetic metabolism, mitochondrial structure and maintenance, and cell death. **CONCLUSIONS:** OPA1 represents an important new paradigm for emerging neurodegenerative diseases affecting mitochondrial structure, plasticity and functions.

## **P-296 FABRY DISEASE: THE “GREAT PRETENDER”**

*TATIANA OLIVEIRA TANACA; GUSTAVO LOPES DO NASCIMENTO; NICOLAS HENRIQUE CASSALHO UEMURA; ISABELLA CARRAMONA; PALLOMA BIANCA RAMIRES URIZZI; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO*

**INTRODUCTION:** Fabry disease (FD) is a genetic glycosphingolipid storage disorder that is caused by a deficiency of the lysosomal enzyme  $\alpha$ -galactosidase A, leading to progressive abnormal accumulation of neutral glycosphingolipids, primarily globotriaosylceramide (Gb3), in lysosomes of various cells and tissues. Excessive storage of Gb3 specially affects renal epithelial cells, myocardial cells, dorsal root ganglia and cells of the autonomic nervous system and vascular endothelial cells. Probably because of the various types of affected cells, FD have a broad range of phenotypic presentations, so misdiagnosis of other more common diseases is common in patients with FD. **METHODS:** Medical records of 32 patients (20 males and 12 females) with a diagnosis of Fabry disease established by biochemical enzymatic test or molecular genetics analysis of GLA gene were analyzed retrospectively (including neuroimaging studies previously done). **DISCUSSION:** The majority of the patients have classical signs of Fabry disease (acroparesthesias, abdominal pain, angiokeratomas, hypoidrosis), but in none of them the hypothesis of FD was considered – and most of them remained years with “vague” diagnosis such as chronic “arthritis” or “intermittent labyrinthitis”; interestingly, many patients had a diagnosis of a genetic disorder as acute porphyria, familial dysautonomia, hypoidrotic ectodermal dysplasia as cause of their symptoms. Four patients have features of cardiovascular dysfunction and concomitant renal disease but were followed in separate clinics with different diagnosis. Irritable bowel syndrome, fibromyalgia, exercise intolerance were other common diagnoses reported. **CONCLUSION:** Unfortunately, Fabry disease is generally not known by most of the physicians working in strategic clinical specialities - internal medicine, pediatrics, rheumatology, neurology, cardiology, gastroenterology – misdiagnosis in Fabry disease not only leads to a delay in diagnosis but also can be a great obstacle to treat properly the patients before major organs are affected by the disease.

## **P-297 WHAT LIES BENEATH: BONE INVOLVEMENT IN GAUCHER DISEASE**

*RAFAELA LOPES ROZANI; MARINA CURY GOMES; RAYSSA CARNEIRO DOS SANTOS; PAULO FERNANDO ALEIXO DA CRUZ; LINDAMAR MARIA DE SOUZA; ORIVALDO PEREIRA RAMOS; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO*

**Introduction:** Gaucher disease (GD) is a lysosomal glycolipid storage disorder characterized by the accumulation of glucosylceramide (glucocerebroside). The skeletal manifestations are probably the most disabling aspect of the disease. Patients commonly experience bone pain, some suffer bone crises, and up to 20 have impaired mobility. Radiological findings include Erlenmeyer flask deformity, osteopenia, osteosclerosis, osteonecrosis, fractures and bone marrow infiltration. **Methods:** Clinical retrospective data from eleven patients with GD1, nine males and two females were evaluated. **Results:** The patients had the confirmation of GD based on enzyme deficiency in leukocytes and all they but two were compound heterozygous for the glucocerebrosidase gene alleles N370S and L444P. Six patients were under 18 years and all had bone involvement at time of the





diagnosis. The most frequent bone manifestations reported were osteopenia ( all patients) , osteoporosis (four patients) , bone pain (three patients) and avascular necrosis of femur (one patient). In the pediatric group, the two most common radiologic manifestations were Erlenmeyer flask deformity (100) and bone marrow infiltration (40). Only one patient has had splenectomy. Ten patients received enzyme replacement therapy (ERT) and one patient has switched to substrate reduction therapy (SRT). None of the patients have received bisphosphonate treatment. Conclusion: Skeletal manifestations occur in 80 of the patients with GD, with serious complications in about half of those affected. Most pediatric patients have evidence of significant skeletal manifestations of disease, which may not be evident on physical examination and may require radiologic examination for detection. All physicians who take care of children with GD should be aware of the early assessment and routine monitoring of growth parameters and skeletal involvement (even if asymptomatic).

## **P-298 LYSO-GB1 AS A GAUCHER-SPECIFIC BIOMARKER: FOLLOW-UP OF SIX BRAZILIAN PATIENTS**

*RAYSSA CARNEIRO DOS SANTOS; MARINA CURY GOMES; RAFAELA LOPES ROZANI; PAULO FERNANDO ALEIXO DA CRUZ; SUSANNE ZIELKE; ANNE-KATRIN JOHN; ARNDT ROLFS; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO; ALBRECHT-KOSSEL-INSTITUTE FOR NEUROREGENERATION, UNIVERSITY OF ROSTOCK, ROSTOCK, GERMANY*

INTRODUCTION: Gaucher disease (GD), an autosomal recessive lipid storage disorder, arises from mutations in the GBA1 (946;-glucocerebrosidase) gene, resulting in glucosylceramide accumulation in tissue macrophages. Lyso-Gb1 (glucosylsphingosine, lyso-GL1), a downstream metabolic product of glucosylceramide, has been identified as a promising biomarker for the diagnosis and monitoring of patients with GD. METHODS: Clinical and biochemical retrospective analysis of lysoGb1 measurements in 6 Brazilian patients and correlation with chitotriosidase levels. DISCUSSION: The advent of effective therapies for GD has highlighted a need for specific, sensitive biomarkers to aid diagnosis and disease management and monitor responses to treatment. Although chitotriosidase and CCL18, the two most established biomarkers for GD, can offer useful guidance, these biomarkers are not involved in the pathophysiology of the disease and therefore do not offer a true reflection of disease progression or response to therapy. Further, no biomarkers in routine use in the clinical setting are specific to GD. Lyso-Gb1 is being explored as a potential biomarker for GD diagnosis and response to treatment based on evidence for its specificity, even in patients that were not naïve to enzyme replacement therapy (ERT) as in 5 out of 6 patients. Two Patients with “normal” chitotriosidase levels had increased lysoGb1 levels and would be picked up for diagnosis if this biomarker was used as screening tool. Nevertheless, in all patients, besides ERT , lysoGb1 were increased although showing stable levels. CONCLUSION: the utility of plasma lysogB1 as a biomarker of GD is underscored by its biological role and impressive associations with indicators of disease severity as well as treatment status. Its involvement in the disease pathology directly correlates with disease burden and clinical severity.

## **P-299 ESTUDO DE CASO DE DOIS PACIENTES COM GLICOGENOSE HEPÁTICA E SARCOPENIA**

*MARCO ANTÔNIO BAPTISTA KALIL; BRUNA BENTO DOS SANTOS; TATIELE NALIN; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA; POLI MARA SPRITZER; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE*

Introdução: As Glicogenoses hepáticas (GSDH) são um conjunto de doenças metabólicas hereditárias associadas à hipoglicemia ao jejum, cujo tratamento é essencialmente dietético através da alimentação e da administração frequente e regular de amido de milho cru (AMC). Por razões provavelmente associadas à terapia dietética, as Glicogenoses hepáticas parecem estar associadas ao excesso de peso. Entretanto, pouco está descrito na literatura sobre o conteúdo muscular esquelético destes pacientes. Estudamos a composição corporal de 7 adultos pacientes com GSDH através de Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia. Utilizamos Baumgartner (2004) como referência para a classificação de sarcopenia associada à obesidade. Entre esses pacientes, dois (caso 1 e 2) apresentavam sarcopenia. Caso 1: administradora, 33 anos, com GSDH Ib, diagnosticada com 4 meses, em tratamento há 31,7 anos, apresenta artrite gotosa e doença inflamatória intestinal como comorbidades. Pesa 72kg, 1,61m de





altura e IMC (índice de massa corporal) 27,8kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso), recebendo 4,74g/kg/dia de AMC. Apresentou porcentagem de massa gorda (FM) de 58,4 e Índice de Musculo Esquelético Relativo (RSMI) de 4,99, tendo assim obesidade sarcopênica. Caso 2: estoquista, 29 anos, com GSDH IXa, diagnosticado com 18 meses, em tratamento há 4,2 anos, apresenta depressão como comorbidade. Pesa 59kg, 1,69m de altura e IMC 20,7kg/m<sup>2</sup> (eutrófico). Recebe 1,27g/kg/dia de AMC. Apresentou FM de 13,9 e RSMI de 7,17, sendo considerado sarcopênico sem associação com obesidade. Discussão e Conclusão: O excesso de peso em pacientes com GSDH concentram os esforços da equipe assistencial no emagrecimento desta população. Entretanto, os dois casos relatados mostram que IMC igual ou maior a eutrofia não significa que os pacientes tenham adequado índice de massa magra. Salienta-se, portanto, a importância de se avaliar a composição corporal com métodos mais precisos, como a DXA, inclusive para análise se não há excesso de tratamento e atentar-se ao consumo calórico total e proteico.

### **P-300 COMPROMETIMENTO CARDIOLÓGICO EM PACIENTES COM HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA**

MARCO ANTÔNIO BAPTISTA KALIL; KARINA CARVALHO DONIS; BRUNA BENTOS DOS SANTOS; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Objetivo: Descrever os achados de ecocardiogramas (ECO) e eletrocardiogramas (ECG) realizados em pacientes com Homocistinúria Clássica (HCU). Métodos: Estudo retrospectivo, de base ambulatorial, com amostragem por conveniência. Os dados foram obtidos a partir de revisão de prontuário. Foram incluídos 13 pacientes com HCU. Todos os ECO e ECG com laudo completo entre 1997 e 2018 foram avaliados (intervalo de idade=4,3-40,8 anos no momento da realização do exame). Resultados: No ECG, dois pacientes, ambos do sexo masculino (18 e 30 anos, respectivamente), apresentaram sobrecarga em Ventrículo Esquerdo, sendo que o último também apresentou repolarização ventricular precoce. Uma paciente (19 anos) teve intervalo PR encurtado e sobrecarga em átrio esquerdo; outra (32 anos), bloqueio incompleto do ramo direito. Um paciente do sexo masculino (25 anos) apresentou bloqueio do fascículo ântero-superior esquerdo. Nos ECO, dez pacientes apresentaram alterações - regurgitação mitral e tricúspide em 10 (a maioria fisiológica ou leve), regurgitação em válvula aórtica em 2, regurgitação fisiológica na válvula pulmonar em um; e malformações cardíacas em 2 (comunicação interventricular muscular trabecular e forame oval patente aos 6 e 22 anos, respectivamente). Uma paciente (25 anos), com regurgitação mitral e tricúspide em grau leve, apresentou aumento de câmara em átrio esquerdo aos 25,8. Conclusão: Apesar de eventos trombo-embólicos serem causa maior de morbimortalidade na HCU, outras alterações cardíacas parecem ser frequentes. As alterações em encontradas em ECO e ECG não foram graves, mas refletem o comportamento do tecido conectivo associado a esta doença.

### **P-301 AVALIAÇÃO DO TESTE DO PEZINHO EM UMA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA ESTADUAL**

REGILANESILVA BARROS; ANANDA MADEIRA MOURA FÉ AGUIAR; MARIA ELIANE MARTINS OLIVEIRA DA ROCHA; AMANDA KAROLINY MENESES RESENDE; RAVENA DE SOUSA ALENCAR FERREIRA; MARIA DO ESPÍRITO SANTO ALMEIDA MOREIRA; JUSSAMEA SANZIA EVANGELISTA NOGUEIRA BARROS / HOSPITAL INFANTIL LUCÍDIO PORTELLA; UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ

Objetivo: Analisar o programa de triagem neonatal em uma maternidade de referência para o Estado do Piauí, situada na cidade de Teresina, no ano de 2014. Método: Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, abordagem quantitativa, desenvolvido em uma Maternidade Estadual de referência situada no município de Teresina-PI. Os participantes do estudo foram elencados a partir do arquivo do setor de triagem neonatal, que contém livros de registro dos recém-nascidos, cujos exames foram coletados entre janeiro a junho de 2014. O estudo também envolveu dois profissionais que trabalham na coleta das amostras biológicas para a realização do teste de triagem neonatal. A pesquisa foi aprovada com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (número 42305114.1.0000.5209). Resultados: 1.897 recém-nascidos estudados: 1.454 (77) eram procedentes de Teresina e 23 dos outros municípios do Piauí ou interior do Estado. Quanto à coleta, 1.355 testes (71) foi no prazo de 8 a 30 dias de vida e 377 (20) ocorreu do 3º ao 7º dia de vida de nascimento. O intervalo entre a coleta e entrega para e envio ao laboratório: 46 enviou em



até 5 dias após a coleta e 1.022 (54) de 6 a 14 dias 1.022. Quanto à entrega dos exames aos pais e/ou familiares observou-se que a proporção de testes arquivados pela não busca foi de 37 (710 exames) do total de 1.897 exames realizados. Quanto à entrevista, foi informado que são feitos os cuidados preconizados no manual do Ministério da Saúde (2004), que independentemente do resultado, o mesmo deve ser levado ao pediatra, etc. Conclusão: A maternidade em estudo atende aos requisitos recomendados pelo Ministério da Saúde, porém há alguns pontos importantes que devem ser considerados para que o programa possa atender em plenitude ao que demanda o Ministério da Saúde.

### **P-302 SANFILIPPO SYNDROME TYPE B: A SNAPSHOT OF PATIENTS DIAGNOSED BY THE MPS BRAZIL NETWORK**

*LUCIANA GIUGLIANI; MARINA ZAMBRANO; FRANCIELE BARBOSA TRAPP; MAIRA GRAEFF BURIN; KRISTIANE MICHELIN-TIRELLI; SANDRA LEISTNER-SEGAL; ANA CAROLINA BRUSIUS FACCHIN; ROBERTO GIUGLIANI / NATIONAL INSTITUTE OF POPULATION MEDICAL GENETICS (INAGEMP), PORTO ALEGRE, BRAZIL; MEDICAL GENETICS SERVICE, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PORTO ALEGRE, BRAZIL; MPS BRAZIL NETWORK, MEDICAL GENETICS SERVICE, HCPA, PORTO ALEGRE, BRAZIL*

Introduction: MPS Brazil Network (MBN) was created to improve diagnosis and management of MPS diseases in Brazil. So far, 1,582 MPS patients were identified, being 103 (6.5) diagnosed as having MPS IIIB. Methods: We were able to retrieve data from 91 Brazilian MPS IIIB patients were retrieved, in an attempt to draw a picture of the disease in the country. Data reviewed included: date of birth, date of diagnosis, Brazilian region of origin, gender, race, parental consanguinity and diagnostic hypothesis indicated by the referring physician. Results: From the 91 patients, 47 were female and 44 male. Age of patients at diagnosis was, in average, 7.1 years (median was 6.3 years; range from 0.6 to 25.5). Race was reported only for 16 patients, being 11 classified as White and 5 as African Brazilian. Information regarding parental consanguinity was reported for 45 patients (49). Of these, 27 couples were not consanguineous and 18 were consanguineous (40). Regarding the region of origin of the patient, information was available for 89 patients: 41 (46) came from Southeast region, 27 (30) from the South region, 10 (11) from the Northeast region, 7 (8) from the Center-West region, and 4 (4,5) from the North region. The most frequent diagnostic hypotheses indicated by the referring doctors were: MPS 27; MPS III 22; IEM 13; MPS I 12; MPS II 7; and MPS IIIB 6. Conclusions: The disease seems to be underdiagnosed in Brazil, at least in the Northeast, North and Center-West regions. Diagnosis in Brazil occurs late in the course of the disease, being a diagnostic suspicion raised more commonly only when somatic manifestations become apparent. There is a need to increase awareness of health professionals about the early manifestations of MPS IIIB, especially as specific therapies are being developed for this disease.

### **P-303 MUTAÇÃO “NOVEL” NO GENE C12ORF65 EM PACIENTE COM SÍNDROME DE LEIGH**

*THIAGO RODRIGUES CAVOLE; EDUARDO PERRONE; CARMEN SILVIA CURIATI MENDES; MARET HOLANDA RAND; ARIANE FALCONI; VIVIANE NAKANO KATZ; SIMONE BRASIL DE OLIVEIRA IGLESIAS; CECILIA MICHELETTI / CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO; CENTRO DE REFERÊNCIA EM ERROS INATOS DO METABOLISMO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO; SALOMÃO ZOPPI DIAGNÓSTICOS; DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO*

Introdução: A deficiência combinada de fosforilação oxidativa tipo 7 (COXPD7) é um erro inato do metabolismo envolvendo os complexos I, III, IV e V da cadeia respiratória mitocondrial recentemente associado a Síndrome de Leigh. Até o momento foram descritos menos de 20 casos na literatura. Relatamos um caso diagnosticado submetido à avaliação clínica, neuro radiológica, bioquímica e molecular apresentando o fenótipo grave da doença. Descrição de caso: Menina, 2 anos de idade, filha de casal consanguíneo, nascida prematura por sofrimento fetal, sem desvios fenotípicos, internada em UTI pediátrica por insuficiência respiratória e rebaixamento do nível de consciência associados a hipotonia global e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Apresentou episódios recorrentes de hiperlactecemia sérica com dosagem de ácidos orgânicos urinários sem alterações, ressonância magnética de crânio com hipersinal bilateral e simétrico em T2/flair em substância branca, cinzenta, gânglios da base



e tronco encefálico sugerindo diagnóstico de Síndrome de Leigh. Realizado sequenciamento de Exoma Clínico, encontrada variante patogênica novel c.207\_220del, em homozigose, no gene C12orf65, resultando na alteração p.Pro70asnfsTer28 (NM\_001143905), compatível com o diagnóstico de COXPD7 e o fenótipo de Síndrome de Leigh apresentado. A paciente evoluiu mantendo necessidade de suporte ventilatório mesmo após instaurar terapia com co-fatores sem melhora clínica relevante. Discussão: A COXPD7 é uma doença autossômica recessiva com espectro variado de gravidade causada por mutações no gene C12orf65 sem terapêutica eficaz no controle da doença até momento. A evolução clínica da paciente é compatível com os casos mais graves descritos na literatura em que a mutação envolve o éxon 2 do gene C12orf65, uma região codificante importante na manutenção da função proteica. Conclusão: Relatamos o caso de uma paciente com COXPD7 apresentando variante patogênica novel no gene C12orf65 manifestando-se como fenótipo mais grave da Síndrome de Leigh, indicando a necessidade de ser cogitada no diagnóstico diferencial da Síndrome.

## **P-304 ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO**

*FABIANA VARGAS-FERREIRA; NATÁLIA CRISTINA RUY CARNEIRO; TAHYNÁ DUDA DEPS ALMEIDA; HELOÍSA VIEIRA PRADO; SUÉLEN ALVES TEIXEIRA; FLÁVIA RABELLO; LIA SILVA CASTILHO; ANA CRISTINA BORGES-OLIVEIRA AC / UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS*

Objetivo: Descrever a rotina de atendimento dos pacientes com erros inatos do metabolismo na disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência” da Faculdade de Odontologia da UFMG (FO-UFMG). Metodologia: Frente à demanda de assistência odontológica para indivíduos com erros inatos do metabolismo, em 2011 a Faculdade de Odontologia firmou parceria com o Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas da UFMG e passou a atender os pacientes assistidos pelo ambulatório em questão. Com a reforma curricular da FO-UFMG, em 2014 foi criada a disciplina optativa “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”. A coleta de dados refere-se ao período de março de 2014 a dezembro de 2017. Trata-se de uma disciplina teórico-prática que oferta, a cada semestre, 20 vagas para alunos de graduação e 5 vagas para alunos de pós-graduação. Os dados foram obtidos por meio dos prontuários. Resultados: Das 1392 consultas odontológicas realizadas, 143 delas foram em pacientes com erros inatos do metabolismo na faixa etária de dois a 29 anos. O número de faltas foi de 10. Foram realizados 174 procedimentos. Os mais frequentes foram: polimentos coronários, raspagens supragengivais, restaurações provisórias/definitivas e exodontias. Alguns pacientes receberam contenção física durante o atendimento. Nenhum paciente precisou ser encaminhado para anestesia geral. Conclusão: A maior demanda foi por tratamento “curativo”, confirmando a maior vulnerabilidade do grupo para as doenças bucais e também a necessidade de assistência odontológica. Os pais/responsáveis mostraram-se participativos com o atendimento. A maioria dos alunos valorizou a experiência e o aprendizado adquiridos. Relataram vontade de continuarem no atendimento de pacientes especiais ao longo do curso e na vida profissional. A cada semestre a disciplina consolida-se como uma atividade de extrema relevância, tanto no aspecto assistencial quanto no âmbito do ensino e da pesquisa.

## **P-305 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM DOENÇA DA URINA DO XAROPE DE BORDO ACOMPANHADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM ERROS INATOS DO METABOLISMO**

*MARINA FRANÇA; MARCO CURIATI; RENATA BERNARDES OLIVEIRA; BEATRIZ FRANGIPANI; SANDRA KYOSEN; ANA MARIA MARTINS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO*

Objetivo: Avaliar os achados clínicos iniciais de um grupo de pacientes brasileiros diagnosticados com Doença da Urina do Xarope de Bordo (MSUD) e acompanhados no Centro de Referência de Erros Inatos do Metabolismo (CREIM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Método: Estudo observacional retrospectivo de dados de prontuário da primeira consulta ambulatorial no CREIM (aprovação CEP-UNIFESP 2007/11). Resultados: Treze pacientes (9M/4F) foram avaliados no estudo, com mediana de idade de início dos sintomas, de diagnóstico e de primeira consulta no CREIM de 7 dias de vida (3-13 dias), 0,8 meses (0,4-11 meses) e



4 meses (0,5-92 meses), respectivamente. Dos sintomas iniciais referidos, a sucção débil foi o mais frequente (11/13), seguido de sonolência (7/13) e presença do odor característico (7/13). Entre aqueles com diagnóstico até 1 mês de vida ( $n=8$ ), a mediana de idade do primeiro exame neurológico foi de 2,6 meses (0,5-10,8 meses) e este identificou atraso neuropsicomotor (ADNPM - 3/8), hipertonia apendicular (5/8), hipotonia axial (4/8) e irritabilidade (3/8). Nos demais pacientes ( $n=5$ ), a mediana da idade da primeira avaliação neurológica foi de 66 meses de vida (3,5-92 meses) e esta apontou a presença de hipertonia apendicular (5/5), hipotonia axial (5/5), hiperreflexia (4/5), irritabilidade (3/5), ADNPM (3/5) e deficiência intelectual (2/5). Conclusão: Os resultados demonstram atraso entre o diagnóstico e a primeira avaliação em centro de referência. Além disso, destaca-se que os pacientes diagnosticados após o primeiro mês de vida apresentaram maior prevalência de alterações ao exame neurológico inicial, quando comparados ao grupo com diagnóstico mais precoce. Estes dados reforçam que deve-se investir em treinamento médico de forma a capacitar os profissionais para a suspeita diagnóstica e investigação de MSUD, uma vez que o prognóstico neurológico dos pacientes está diretamente relacionado à precocidade do manejo dietético.

## Apresentados no IV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM GENÉTICA E GENÔMICA

**P-306 PERFIL DOS PARTICIPANTES DE AÇÕES DE EDUCAÇÃO PERMANENTE EM FENDAS ORAIS NO SUS-ALAGOAS**  
*CHRISTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES; MARSHALL ITALO BARROS FONTES; SUSANE VASCONCELOS ZANOTTI; ISABELLA LOPES MONLLEÓ / SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES/ EBSERH/UFAL; HUPAA/EBSERH/UFAL, NUSMIAD/CCS/UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS; INSTITUTO DE PSICOLOGIA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS; FACULDADE DE MEDICINA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS*

Descrever o perfil dos profissionais do SUS participantes de oficinas de capacitação sobre cuidados básicos de saúde e alimentação da criança com fenda oral no período pré-cirúrgico em Alagoas. Utilizou-se questionário anônimo, semi-estruturado, contendo perguntas sobre formação, área de atuação, conhecimento pessoal e experiência profissional sobre fendas orais. Participaram 136 profissionais indicados pelas secretarias municipais de saúde de sete municípios de Alagoas, com atuação em maternidades e atenção básica. Os dados foram tabulados em planilha Excel, foi realizada análise descritiva da amostra utilizando o programa Epi-Info. O questionário foi respondido por 121 (98) participantes, com predomínio do gênero feminino (84), sendo enfermeiros (43), odontólogos (14) e médicos (13) os mais frequentes. A média de idade foi 34 anos (DP  $\pm 8,47$ ) e de tempo de formado, 11 anos, (DP  $\pm 8,51$ ). Os mais altos graus de formação foram pós-graduação lato sensu (60), nível superior (28), mestrado e nível técnico (6 para ambos). As áreas de atuação mais frequentes foram saúde da família (16), UCI e UTI neonatal/pediátrica (13) e neonatologia (12). As principais fontes de conhecimento sobre fendas orais foram experiência profissional (15), rádio, televisão e internet (12) e aulas teóricas (6). Quanto à experiência prática, 34 afirmaram nunca ter atendido pacientes com fendas orais. As oficinas de capacitação compuseram um conjunto de ações de ensino e extensão desenvolvidas no âmbito da pesquisa intitulada Consolidação de estratégia para referência e contra-referência de pacientes com fendas orais no SUS em Alagoas. Os resultados revelaram um grupo de participantes predominantemente jovens, constituído por profissionais essenciais na atenção básica, mas com pouca experiência profissional e prática em fendas orais a despeito da alta prevalência desta anomalia congênita. O conhecimento deste perfil fornece subsídios para melhorar e intensificar ações de educação permanente em genética para profissionais da rede SUS, em Alagoas. Financiamento: PPSUS/FAPEAL/SESAU-AL (processo 60030 000856/2016).





## **P-307 AGAINST ALL ODDS: ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN A NON-AMBULATORY AND AMBULATORY MORQUIO A PATIENTS**

*MARIANA TEIXEIRA RODRIGUES; LETICIA SOARES GOULART; KIMBALI ANDREA VENTURELI; KAIO AUGUSTO MAGALHAES SILVA; JULIANA MARIA DINIZ FERREIRA; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO*

**INTRODUCTION:** Mucopolysaccharidosis IVA (MPS IVA; Morquio A syndrome, OMIM 253000) is an autosomal recessive lysosomal storage disorder (LSD) caused by deficiency of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS). Deficiency of the enzyme leads to a progressive accumulation of the glycosaminoglycans (GAGs): chondroitin-6-sulfate (C6S) and keratan sulfate (KS). C6S and KS are synthesized primarily in cartilage, and sequentially, these GAGs are stored in lysosomes of chondrocytes, their associated ligaments, and the extracellular matrix (ECM). Accumulation of undegraded C6S and KS triggers progressive systemic skeletal dysplasia. **OBJECTIVES:** To report 4 Brazilian patients (one ambulatory male, 3 non-ambulatory females) under ERT for a period of 1-year with elosulfase alfa. **METHODS:** Clinical, biochemical and radiological data retrospective analysis, including the following items: demographic characteristics, genetic profile, ERT dose, and clinical manifestations. **RESULTS:** Enzyme Replacement Therapy (ERT) with elosulfase alfa was well tolerated in all 4 patients with no adverse events reported. Because of the possibility of potential hypersensitivity adverse events, special attention is needed when using ERT in Morquio A patients, in particular the ones with respiratory disorders (all infusions were performed in hospitals and medical facilities). Our patients showed respiratory improvement after starting ERT, better endurance and one out of the two non-ambulatory patients started to walk again without support. No obvious improvement was seen in hearing loss or corneal opacity in our patients. **CONCLUSIONS:** ERT with elosulfase alfa is the only specific approved therapy for patients with Morquio A syndrome. Initial clinical trials have not shown ERT experience in severely affected, non-ambulatory patients. Our report shows that ERT with elosulfase alfa can be used safely with appropriate multidisciplinary care in patients with Morquio A syndrome.

## **P-308 DEFICIÊNCIA DE NGLY1: RELATO DO PRIMEIRO PACIENTE BRASILEIRO COM DISTÚRBO DE 'DESGlicosilação'**

*KIMBALI VENTURELI; MARIANA TEIXEIRA RODRIGUES; LETICIA SOARES GOULART; KAIO AUGUSTO MAGALHAES SILVA; JULIANA MARIA DINIZ FERREIRA; ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO; CHARLES MARQUES LOURENCO / CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO*

**INTRODUÇÃO:** Deficiência de NGLY1 é Um novo erro inato do metabolismo recentemente descrito, envolvendo o ciclo de glicosilação/desglicosilação, decorrente da falha no mecanismo de transporte de proteínas do retículo endoplasmático ao citosol para posterior desglicosilação. É caracterizada por manifestações multissistêmicas: hepatopatia, deficiência intelectual, neuropatia periférica, hipo/alacrimia, distúrbio de movimento, crises convulsivas. **RELATO DE CASO:** Paciente, sexo masculino, filho de casal não consanguíneo, com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia neonatal, apresentando elevação de enzimas hepáticas com esteatose macronodular e fibrose periportal. Leves dismorfias faciais foram observadas (fenda palpebral oblíqua para cima, cílios longos, narinas antevertidas), além hipolacrimia. Paciente evoluiu com piora motora, apresentando neuropatia periférica e síndrome extrapiramidal com distonia cervical, ataxia, atetose e movimentos discinéticos, além de paralisia do olhar vertical conjugado. Fez-se extensa avaliação laboratorial (cariótipo, ressonância magnética de encéfalo, biópsia de músculo e de fígado, além de diversos testes metabólicos, entre os quais isoeletrofocalização da transferrina sérica e pesquisa da transferrina deficiente em hidrato de carbono por espectrometria de massas, teste de filipin, painel peroxissomal). Diante da normalidade e/ou inespecificidade dos achados, optou-se por realizar seqüenciamento de exoma, o qual evidenciou mutações patogênicas no gene NGLY1. **DISCUSSÃO:** Deficiência de NGLY1 é uma doença recentemente descrita, cuja fisiopatologia aponta para um novo grupo de distúrbios metabólicos envolvidos não com o processo de glicosilação, mas sim com o processo de desglicosilação. Usualmente testes para distúrbio de glicosilação (CDG) são normais em pacientes com deficiência NGLY1, o que



se verificou em nosso paciente, reforçando a importância de prosseguir-se com testes moleculares direcionados em pacientes com clínica compatível com CDG mas sem confirmação bioquímica. **CONCLUSÃO:** A natureza multissistêmica dessa doença e sua sobreposição com outras enfermidades neurometabólicas aponta para a necessidade do diagnóstico diferencial para essa enfermidade em pacientes com combinação de achados hepáticos e neurológicos como neuropatia periférica, ataxia e distonia.

## **P-309 “PORPHYRIA NURSE”: THE ROLE OF GENETICS NURSING IN THE CARE OF PATIENTS WITH A COMPLEX HEREDITARY METABOLIC DISORDER**

*GLICIANE PRISCILLA BECHELLI AFONSO; CHRISTIAN JOSEPH SOUZA CARVALHO; IEDA MARIA SCANDELARI BUSSMAN; CHARLES MARQUES LOURENCO / VIVER CENTRO DE DESOSPITALIZAÇÃO HUMANA; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORFIRIA (ABRAPO); CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRÃO PRETO*

**INTRODUCTION:** The porphyrias comprise a clinically and genetically heterogeneous group of diseases mostly arising from a genetically determined dysfunction of specific enzymes along the pathway of heme biosynthesis. Based on the occurrence or absence of cutaneous symptoms and life threatening acute neurological attacks, the different types of porphyrias can either be classified into cutaneous and acute forms. **OBJECTIVES:** To present the role of genetics nursing in the care of patients under investigation of porphyria. **METHODS:** Clinical, biochemical and genetic data retrospective analysis of 10 patients followed by a nurse in a reference center for porphyrias. **RESULTS:** Patients were referred for evaluation of acute porphyria by their primary physician or by medical intensive unit. The role of the “porphyria nurse” was collecting all the biochemical and clinical data from the patients for further discussing with a metabolic geneticist, reviewing of possible drugs exacerbating porphyria symptoms, facilitate the communication process between general physicians and patient’s families and guidance to the general physician (not expert in porphyrias) regarding the biochemical confirmatory testing for the affected patients. **DISCUSS:** Being challenging inherited metabolic disorders, thorough understanding of porphyrias is essential to accurately assess the patient, guide the confirmatory testing and develop an effective plan of care. The nursing care required by patients with porphyria is similar to that needed by patients suffering from chronic illnesses, including pain management, management of nutrition, the recognition of possible complex neurological manifestations, and psychosocial support. **CONCLUSION:** Nursing has a long tradition in caring for individuals, families, and communities who have or are at risk to diseases that are genetically mediated. Genetics has been important to the role of nurses in specialties for some years, furthermore specific nursing experience in helping the management and diagnosis of porphyria patients expands the field of genetics nursing in rare inherited metabolic disorders.

## **P-310 IDENTIFICAÇÃO DO PERFIL DE RESISTOMA DE UMA BACTÉRIA RESISTENTE A BETA-LACTÂMICOS ISOLADA DO LAGO BOLONHA, MANANCIAL DE BELÉM DO PARÁ**

*GIULIA LEÃO DA CUNHA BRABO; JORIANNE THYESKA CASTRO ALVES; ADRIANA RIBEIRO CARNEIRO FOLADOR; LUIZ VINÍCIUS LEÃO MOREIRA; EMMANUEL ARTHUR ALBUQUERQUE ARAGÃO; ARTHUR LUIZ SILVA / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ*

Resistência microbiana é uma das principais ameaças à saúde em âmbito mundial, sendo encontradas em diversos tipos de ambientes. Ambientes aquáticos são conhecidos por facilitar a troca de material genético entre bactérias, podendo resultar no surgimento de cepas multirresistentes. O Lago Bolonha, principal sistema aquático que abastece a população da região metropolitana de Belém, tem sofrido impactos e degradação ambiental devido à ocupação e expansão urbana no entorno, o que pode contribuir para a disseminação dessa resistência. Assim, este trabalho visa identificar o perfil do resistoma, que consiste em um conjunto de genes que conferem resistência, de uma cepa resistente a Cefotaxima isolada do Lago Bolonha, a partir da bacterioteca disponível em acervo do Laboratório de Genômica e Bioinformática na UFPA. Esta foi cultivada em meio Caldo Soja Trypticaseína (TSB) suplementado com antibiótico Cefotaxima e posteriormente submetida a antibiograma por método de Kirby Bauer, com aplicação de 16 discos de antibióticos sob a amostra semeada. O DNA genômico foi extraído por fenol:clorofórmio:álcool isoamílico, e a identificação dos genes de resistência foi realizada através da técnica de PCR. Como



resultado, constatou-se a presença dos genes de resistência blaIMP e blaCTX, caracterizados pela codificação de proteínas responsáveis pela degradação de antibióticos, além do integron int1. A análise do antibiograma demonstrou resistência a 13 antibióticos testados, resultado compreendido em conformidade com parâmetros estabelecidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI, designando a cepa enquanto bactéria multirresistente. Uma vez que genes de resistência a antibióticos originários de estirpes ambientais apresentam potencial de disseminação a nível clínico, o presente estudo permitiu ilustrar a problemática incidente justamente no fato de estes microrganismos apresentarem resistência a medicamentos de comum recorrência, além de propor informações acerca dos fatores que podem determinar a disseminação de resistência a antibióticos, porquanto abrange o tema sob a perspectiva de sistemas degradados.

## **P-311 DESCRIÇÃO E AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS MÉTODOS MOLECULARES UTILIZADOS NA IDENTIFICAÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA EM MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**

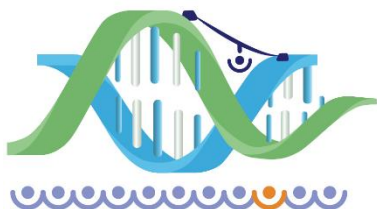
*GIULIA LEÃO DA CUNHA BRABO; LUIZ VINÍCIUS LEÃO MOREIRA; EMMANUEL ARTHUR ALBUQUERQUE ARAGÃO; NELSON ANTÔNIO BAILÃO RIBEIRO / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ*

Segundo boletim epidemiológico publicado em 2017 pelo Ministério da Saúde referente ao acompanhamento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose (TB) como Problema de Saúde Pública no Brasil, apenas no Estado de São Paulo, em 2016, foram diagnosticados 1.044 casos de tuberculose drogarresistente. Pacientes infectados com cepas amplamente resistentes às fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, Rifampicina e Isoniazida apresentam taxas extremamente elevadas de mortalidade, apesar dos regimes de tratamento estendidos e intensivos. Dado que o controle final de agravos provenientes da resistência a medicamentos exige sobretudo uma abordagem individualizada, este trabalho visa expor e comparar as principais estratégias usadas na atualidade para a identificação de genes de resistência em estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas, em sua maioria, dentre pacientes em situação de terapia prolongada. O estudo foi realizado a partir de análise bibliográfica, utilizando as bases de dado Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) e Biblioteca Virtual em Saúde, além de arquivos disponibilizados em endereço eletrônico pelo Ministério da Saúde. Como resultados, destacou-se o uso do Método Molecular para Diagnóstico da TB – capaz de detectar sensibilidade a Rifampicina –, amplificação de genes com primers específicos, a análise completa de genoma e transcriptoma além do possível uso de chips de DNA personalizados, como descrito em 2017 por Tang e colaboradores. Todas as metodologias apresentaram relevância conforme sua circunstância de aplicação, no entanto divergiram quanto efetividade no que diz respeito a relação custo e benefício, aplicabilidade clínica e efetividade quanto a demonstração de multirresistência. Conclui-se que é necessário compreender a resistência bacteriana, especialmente no caso crescente encontrado em pacientes de TB, não somente a nível de detecção imediata para diagnóstico, mas principalmente em suas características genômicas e os mecanismos por elas regidos, afim de que se use este conhecimento no controle do surgimento de novas cepas mais resistentes.

## **P-312 DAY HUNTER COMO MODELO DE ATENDIMENTO PARA DOENÇAS RARAS**

*JOSÉ FRANCISCO SILVA FRANCO; VANESSA CARNIER / PUCCAMP; CASA HUNTER*

**INTRODUÇÃO.** O modelo Day Hunter é uma proposta de atendimento interdisciplinar oferecido ao paciente com doença rara e sua família, com o objetivo de ampará-los em sua totalidade. É um modelo de avaliação e diagnóstico, de informação e acolhimento aos pais ou responsáveis, assim como de orientação ao paciente e seus familiares para um tratamento adequado. É um projeto elaborado pela Casa Hunter, Associação Brasileira dos Portadores da Doença de Hunter e outras Doenças Raras, baseado no trabalho desenvolvido no Instituto Erasmus MC de Medicina, de Roterdã, Holanda. **OBJETIVOS** possibilitar o diagnóstico ou hipóteses diagnósticas a pessoa suspeita de doença rara através de uma abordagem de equipe interdisciplinar médica e não médica de forma rápida e completa, permitindo seu seguimento no local de origem. **METODOLOGIA** Inicialmente o paciente deverá ser triado por equipe de acordo com a realidade local, podendo ser um geneticista de preferência, seguido por



**XXX Congresso Brasileiro de Genética Médica**  
Sociedade Brasileira de Genética Médica  
**VII Congresso Brasileiro da SBTEIM**  
Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo  
**IV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Genética e Genômica.**

---

De 15 a 18 de maio de 2018  
Centro de Convenções Sul América  
Rio de Janeiro-RJ

# ANAIS DO CONGRESSO

uma enfermeira e/ou assistente social. Os atendimentos deverão ser realizados no mesmo dia, É recomendável que todo o processo de avaliação dure, no máximo, quatro consultas, atendimentos necessários para elucidação do caso e que o espaço de tempo entre os retornos seja o menor possível. O projeto inicialmente poderá atender 12 pacientes/mês ou 3 atendimentos/semana e será desenvolvido nas instalações do Hospital da PUCAMP. Para que seja possível a implantação do modelo Day Hunter, é necessário que a instituição tenha uma equipe básica, de acordo com a realidade local, constituída de alguns profissionais da área não médica (enfermeira, assistente social, psicologia, fonoaudiologia e equipe médica (geneticista, neurologista, cardiologista (equipe mínima), entre outros). Dentro da realidade brasileira, a Casa Hunter pretende implantá-lo em diferentes serviços dentro do país para, assim, descentralizar os locais de atendimento a esta população e alcançar um maior número de pacientes.



**XXX Congresso Brasileiro de Genética Médica**  
Sociedade Brasileira de Genética Médica  
**VII Congresso Brasileiro da SBTEIM**  
Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo  
**IV Congresso Brasileiro de Enfermagem em Genética e Genômica.**

---

De 15 a 18 de maio de 2018  
Centro de Convenções Sul América  
Rio de Janeiro-RJ