



CBGM2019

**XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA**

DO SINGULAR AO PLURAL

Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019

ANAIIS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019



**TEMAS
LIVRES**



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-001 - TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO PARA O PORTUGUÊS DO BRASIL DE INSTRUMENTO PARA O EXAME MORFOLÓGICO APLICADO A CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

Autores: THAIS ARBOCESE ZANOLLA (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP), RODRIGO AMBROSIO FOCK (UNIFESP), DANIELA BORDINI (UNIFESP), HELENA PAULA BRENTANI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ (UNIFESP), DECIO BRUNONI (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE)

O TEA caracteriza-se por uma síndrome do neurodesenvolvimento heterogênea ainda sem etiologia patológica ou neurológica reconhecidas. Crianças com autismo foram reconhecidas inicialmente sem distorções, porém evidências posteriores mostraram que crianças com TEA apresentam mais anomalias menores quando comparadas com controles com desenvolvimento típico e irmandade. No Brasil não há instrumento de exame físico morfológico padronizado e validado. O objetivo é traduzir para o português do Brasil e adaptar culturalmente os sinais clínicos descritos no “Medidas Dismórficas do Autismo” proposto por Miles et al. (2008), assim como validar o instrumento, entre outros objetivos propusemos um algoritmo simplificado para classificação dos indivíduos em dismórficos e não-dismórficos. Métodos: foi realizado a tradução e a adaptação cultural do instrumento original. Para validação do método foi realizado a avaliação da consistência interna, consistência externa e avaliação da validade. Foram incluídos na amostra 110 crianças com QI entre 50-69, de ambos os sexos, com idade cronológica entre 3 e 12 anos. Para a confecção do novo algoritmo foi realizado a análise CART. RESULTADOS: Foram utilizados 82 sinais descritos no instrumento original e realizado o processo de validação do instrumento. Para avaliar a consistência interna foi utilizado o 120572, de Cronbach (0,7), a consistência externa foi avaliada através da confiabilidade entre observadores (maioria dos sinais kappa0,4) e confiabilidade teste-reteste (kappa =0,86) e validade de critério (kappa=0,53). Através da análise CART foi possível estabelecer um algoritmo simplificado. Conclusões: o instrumento traduzido e validado preenche todos os critérios propostos internacionalmente. O reconhecimento das anomalias menores e sua descrição clínica estão padronizados e são de fácil reconhecimento pelos médicos não especialistas em genética. O instrumento é de grande utilidade para profissionais não especialistas que podem suspeitar e definir os subgrupos de TEA e as crianças podem ser avaliadas sem a necessidade do contato físico.

Palavras Chave: EXAME FÍSICO, TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-002 - PATHOGENIC VARIANTS IN A SERIES OF RASOPATHY CASES IN A GENETIC REFERENCE CENTER

Autores: NATANA CHAVES RABELO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA IFF/FIOCRUZ), GUILHERME LOSS MORAIS (LABORATÓRIO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA (LNCC)), RAFAEL LUCAS MUNIZ GUEDES (LABORATÓRIO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA (LNCC)), THAYS CRISTINE DOS SANTOS VIEIRA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA IFF/FIOCRUZ), JOSEANE B CARVALHO (LABORATÓRIO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA (LNCC)), ANA TEREZA RIBEIRO DE VASCONCELOS (LABORATÓRIO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA (LNCC)), JUAN CLINTON LLERENA JR (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA IFF/FIOCRUZ), SAYONARA M DE CARVALHO GONZALEZ (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA IFF/FIOCRUZ)

INTRODUCTION: RASopathies are congenital malformation syndromes, affecting approximately 1:1000-2000 individuals. They are caused by germline mutations in genes encoding regulators of the RAS/MAPK cell signaling pathway that shares many overlapping clinical characteristics and increased risk for tumors.

OBJECTIVES: Due to the clinical difficulties in correlating these syndromes to a specific gene, in this work we present a pilot molecular study in patients with clinical suspicion of RASopathy using Whole Exome or Sanger sequencing.

METHODOLOGY: Genomic DNA was isolated from peripheral blood. Five patients (S1, S2, S3, S9, S11), including one familial case (S11) were sequenced by WES and two further cases with Costello syndrome (S4, S5) were sequenced by Sanger for the HRAS gene (2-6 exons). Kit Nextera Rapid Capture Expanded Exome (Illumina) was used for gDNA library preparation and capture. Sequencing was performed in paired-end mode using the NextSeq500 v2 MIDOUTPUT 300 cycles in NextSeq 500 platform (Illumina) in the LNCC-LABINFO (Petrópolis, RJ). Bowtie2, GATK and ANNOVAR were used to mapping (GRCh38), variant calling (8805,10x coverage cutoff) and annotation, respectively. Variants in RASopathy-associated genes were initially analyzed, applying the filters: coding regions, classified as non-synonymous and/or frame-shift (in/dels), heterozygous and population frequency 1.

RESULTS: WES had 94-99 reads mapped (Q8805,30). We found pathogenic variants associated with RASopathies in six cases: one cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome (S1-BRAF:p.Gln257Arg), one Noonan with multiple lentigines (S2-PTPN11:p.Ala461Thr), two classical Noonan syndrome (S3-PTPN11:p.Phe285Ser, S10-PTPN11:p.Pro491His), one Noonan-like syndrome with loose anagen hair (S11-SHOC2:p.Ser2Gly) and one Costello syndrome (S5-HRAS:p.Gly12Ser). The other patient suspected of Costello syndrome was negative.

CONCLUSION: These findings argues in favor of WES molecular study in RASopathies cases and and reinforces the importance to incorporation into the routine of a National Reference Center of Rare Diseases.

Palavras Chave: RASOPATHIES; NGS; EXOME; PATHOGENIC VARIANT

Agradecimentos: CAPES, CNPQ, FAFERJ, FIOCRUZ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-003 - QUALIDADE DE VIDA DE FAMÍLIAS BRASILEIRAS QUE TÊM FILHOS COM SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

Autores: AMANDA RODRIGUES VALE (UFSCAR), CAROLINE OLIVATI (FLEURY MEDICINA E SAÚDE), LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ (UFSCAR), CARLA MARIA RAMOS GERMANO (UFSCAR), RUI FERNANDO PILOTTO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR), DÉBORA GUSMÃO MELO (UFSCAR)

INTRODUÇÃO: A síndrome de Rubinstein-Taybi (RSTS) é uma doença genética rara com prevalência estimada entre 1-9:100.000.

OBJETIVOS: Essa pesquisa investigou o perfil sociodemográfico e clínico de indivíduos brasileiros com RSTS, analisando seu efeito na qualidade de vida familiar (QVF).

Métodos: Trata-se de pesquisa descritiva desenvolvida com apoio da ARTS-Brasil. Os dados foram coletados por meio de formulários com informações sociodemográficas e clínicas, os índices de funcionalidade de Barthel e Lawton Brody, e a Escala de QVF do Beach Center.

RESULTADOS: Participaram da pesquisa 47 famílias. Os indivíduos com RSTS tinham em média $13,7 \pm 10,8$ anos, 27 (57,4) eram do sexo feminino e 13 (27,6) tinham teste genético confirmatório. Clinicamente, 44 (93,6) apresentavam alterações em membros inferiores, 42 (89) alterações em membros superiores, 33 (70) refluxo gastroesofágico, 33 (70) oftalmopatia, 24 (51) cardiopatia, e 13 (27,6) epilepsia. Os indivíduos com RSTS obtiveram pontuação de $56,06 \pm 31,8$ no índice de Barthel, pertinente às atividades básicas de vida diária, indicando dependência grave, e de $1,17 \pm 1,44$ no índice de Lawton Brody, pertinente às atividades instrumentais de vida diária, indicando dependência total. Os resultados da QVF mostraram pontuação de $3,925 \pm 0,649$ (máximo = 5), sendo os domínios “interação familiar” ($r=0,896$, $p0,001$) e “cuidado dos pais com os filhos” ($r=0,888$, $p0,001$) os mais fortemente correlacionados com a QVF total. Dentre os fatores sociodemográficos e clínicos investigados, renda familiar mensal superior a 3 mil ($p0,001$), acesso à saúde suplementar ($p=0,002$) e o fato da família professar alguma religião ($p=0,004$) foram significativamente associados a maiores escores de QVF, ao passo que baixa escolaridade materna ($p0,001$) e paterna ($p=0,014$), necessidade de recebimento de benefício social ($p0,001$) e presença de oftalmopatia ($p=0,011$) foram significativamente associados a menores escores de QVF.

CONCLUSÃO: Esses resultados podem contribuir para construção de uma linha de cuidado integral para pacientes com doenças genéticas raras no SUS.

Palavras Chave: SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI, QUALIDADE DE VIDA FAMILIAR

Agradecimentos: À ARTS-BRASIL (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA “RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROME”). À FAPESP, PROCESSO 18/10255-0.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-004 - SKELETAL DYSPLASIAS IN BRAZIL – THE VALUE OF A WEB TOOL FOR HELPING THE DIAGNOSIS

Autores: DENISE CAVALCANTI (UNICAMP), MARIA DORA LACARRUBBA-FLORES (UNICAMP), KARINA SILVEIRA (UNICAMP), CYNTHIA SILVEIRA (UNICAMP)

Skeletal dysplasias or osteochondrodysplasias (OCD) are a particular group of birth defects caused by Mendelian mutations in genes that play an important role in the growing and development of the chondro-osseous tissues. Although the OCD had experienced tremendous progress about the knowledge of their molecular bases in the last years, the radiological examination of the skeleton is still the main tool that leads to the diagnosis. However, the interpretation of the radiological findings requires a specialized analysis. The goal of this work is to present a preliminary analysis of six years of operation of a site for helping the diagnosis of skeletal dysplasias (www.ocd.med.br). In the period 2013-2019 the OCD-site has registered 344 consultations, most of them (91) were performed by medical geneticists and the remained was requested by other Latin-American doctors or by the mothers of affected children. For each complete consultation, a brief report suggesting a diagnosis is provided and sent by e-mail. From the total 344 consultations, 107 (31) were not concluded because of X-rays and/or clinical information is still incomplete. Among the remain, 195 consultations are really OCD, and a specific diagnosis was suggested for each one, with a molecular confirmation in 65 of them. For 42 patient another diagnosis rather an OCD was proposed. The main diagnoses were distributed in the following nosologic groups: FGFR3 (44), type 2 collagenopatias (31), OI (17), skeletal ciliopatias (16), and metaphyseal group (10). Some rare diagnosis confirmed by molecular tests were: SMD cone rod dystrophy (PCYT1A), ACG1A and ODCD (TRIP11), Opsismodysplasia (INPPL1), SMED-JL Hall type (KIF22), SMED-JL Beighton type (B3GALT6), Boomerang (FLNB), and Dyggve-Melchior-Clausen (DYM). In conclusion, OCD-site seems an extremely valuable tool for guiding the diagnosis of skeletal dysplasias in our region and is an important source to select rare cases for investigation.

Palavras Chave: DISPLASIA ESQUELÉTICA, WEB-SITE, FGFR3, COL2A1, CILIOPATIA

Agradecimentos:

FINANCIAMENTOS: FAPESP 2015/22145-6. CNPQ 402008/2010-3; 590148/2011-7



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-005 - CONDRODISPLASIA METAFISÁRIA DO TIPO SCHMID: RELATO DE CASO

Autores: MARINA FRANÇA (UNIFESP), ANA LUIZA PILLA LUCE (UNIFESP), RODRIGO AMBROSIO FOCK (UNIFESP), SILVIA BRAGAGNOLO (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP)

INTRODUÇÃO: A condrodissiplasia metafisária do tipo Schmid (MCDS) é uma patologia genética de origem autossômica dominante, caracterizada pela presença de baixa estatura, alterações esqueléticas e cognitivo preservado. Variantes patogênicas no gene COL10A1, localizado na região 6q22.1, são responsáveis pelo fenótipo. Descreveremos um paciente com diagnóstico de MCDS, detalhando aspectos relacionados à variante novel encontrada. Relato de caso: D.R.L., 4 anos, masculino, único filho de casal não consanguíneo, sem intercorrências pré ou perinatais, nasceu de parto normal, a termo, AIG, Apgar 9/10. Ao nascimento foi identificada hipospádia médio peniana e, ao longo de seu acompanhamento pediátrico, tornou-se evidente a presença de baixa estatura com geno varo, sem atraso do neurodesenvolvimento. Realizou radiografia de esqueleto que identificou retificação acetabular, arqueamento femoral, alargamento e irregularidade de metáfises de ossos longos em membros inferiores, entre outros achados. Diante do quadro, realizou sequenciamento por Sanger do gene COL10A1 que identificou a presença da variante c.1900delG (p.Asp634Ilefs*43). **Discussão:** A variante encontrada neste caso é do tipo frameshift, com alteração do quadro de leitura a partir do códon 634 e códon de parada prematuro 42bp após a deleção. A mesma preenche os critérios PVS1, PM2 e PP3 da ACMG para classificação de variantes, sendo considerada patogênica. Até o momento, no banco de dados Clinvar há 36 variantes patogênicas descritas, sendo 15 SNVs (10 missense e 5 nonsense), 15 deleções e 6 duplicações. Ainda que a variante desse paciente não tenha sido descrita previamente, a presença do quadro clínico e radiológico, associado com os critérios de classificação abordados acima, permite estabelecer o diagnóstico de MCDS.

CONCLUSÃO: Esse caso demonstra a importância da investigação molecular aliada ao quadro clínico para o diagnóstico das condrodissiplasias. A identificação desta variante não descrita anteriormente contribuirá para ampliação do conhecimento genotípico da MCDS e investigações futuras.

Palavras Chave: CONDRODISPLASIA METAFISÁRIA , COL10A1

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-006 - CLINICOGENETIC LESSONS FROM 370 PATIENTS WITH AUTOSOMAL RECESSIVE LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY

Autores: PABLO BREA WINCKLER (HCPA), ELMANO CARVALHO (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), EDUARDO BOITEUX UCHÔA CAVALCANTI (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), CLÁUDIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA (UNIVERSITY OF SÃO PAULO, RIBEIRÃO PRETO MEDICAL SCHOOL), CARLO DOMENICO MARRONE (PHYSIATRY DIVISION, PPUC / RS), MARCELA CÂMARA MACHADO-COSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (UFBA), ALZIRA ALVES DE SIQUEIRA CARVALHO (FACULDADE DE MEDICINA DO ABC), EDMAR ZANOTELI (USP), MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JUNIOR (UNICAMP), JONAS ALEX MORALES SAUTE (HCPA)

BACKGROUND: Limb girdle muscular dystrophies (LGMD) are a group of genetically heterogeneous disorders characterized by predominantly proximal muscle weakness. We aimed to characterize epidemiological, clinical and molecular data of patients with autosomal recessive LGMD2/LGMD-R in Brazil.

METHODS: A multicenter historical cohort study was performed at 13 neuromuscular disorders centers in Brazil. Index cases and their affected relatives data from consecutive families with genetic or pathological diagnosis of LGMD2/LGMD-R subtype were reviewed from July 2017 to August 2018. Survival curves to major handicap for LGMD2A/LGMD-R1-calpain3-related, LGMD2B/LGMD-R2-dysferlin-related and sarcoglycanopathies were built and progressions according to sex and genotype were estimated.

RESULTS: In 370 patients from 305 families with LGMD2/LGMD-R, the most frequent subtypes were LGMD2A/LGMD-R1-calpain3-related and LGMD2B/LGMD-R2-dysferlin-related, each representing around 30 of families. Sarcoglycanopathies represented 21 of families and were the most frequent childhood-onset subtype. Regional relative frequencies of LGMD2/LGMD-R subtypes were similar to national frequencies. Five percent of our families had LGMD-R7-telethonin-related, which is an ultra-rare subtype in other regions of the world. Females with LGMD2B/LGMD-R2-dysferlin-related had a less severe progression to handicap than males and LGMD2A/LGMD-R1-calpain3-related patients with truncating variants had earlier disease onset and a more severe progression to handicap than patients without truncating variants.

CONCLUSIONS: We have provided paramount epidemiological data of LGMD2/LGMD-R in Latin America that might help on differential diagnosis, better patient care and guiding future collaborative studies in the field. Our results on disease progression and its modifiers may also influence the design of future clinical trials and prospective natural history studies in these diseases.

Palavras Chave: LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY; MUSCULAR DYSTROPHY; NATURAL

Agradecimentos: ON BEHALF OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY TASK FORCE IN LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-007 - INVESTIGAÇÃO GENÉTICA DE 844 PACIENTES POR MLPA E NGS DE AMIOTROFIA ESPINHAL ASSOCIADA A SMN1: ALTA FREQUÊNCIA DE HETEROZIGOSE COMPOSTA.

Autores: MARA DELL OSPEDALE RIBEIRO (MENDELICS), CAROLINE FLORES DE OLIVEIRA (MENDELICS), JOVELINA CARVALHO DE SOUSA (MENDELICS), ANA PAULA BRANDÃO DE OLIVEIRA (MENDELICS), PRISCILLA CARDIM SCACCHETTI (MENDELICS), LARISSA ATHAYDE COSTA (MENDELICS), FABIOLA PAOLI MONTEIRO (MENDELICS), ERIKA LOPES FREITAS (MENDELICS), JOÃO PAULO KITAJIMA (MENDELICS), FERNANDO KOK (MENDELICS)

INTRODUÇÃO: A amiotrofia espinhal associada a SMN1 (AME) é a doença neuromuscular mais comum na infância, afetando de 4 a 10 indivíduos a cada 100.000 nascidos vivos e com frequência de heterozigotos de 1/50 a 1/90 indivíduos. O principal mecanismo molecular associado a AME é deleção em homozigose de SMN1 e estudos prévios indicam que de 3 a 5 tem deleção em um alelo e mutação de ponto deletéria no outro (heterozigose composta).

OBJETIVO: Entre 844 pacientes brasileiros enviados para investigação de AME, determinar a taxa de positividade e o mecanismo molecular envolvido.

MÉTODO: Detecção do número de cópias de SMN1/SMN2 por MLPA (kit P060-SMA), Caso se identificasse 1 ou 2 cópias de SMN1, era realizado sequenciamento de nova geração (NGS), com captura das regiões de interesse com sondas customizadas e sequenciamento em plataforma Illumina.

RESULTADOS: A taxa de positividade dos exames foi de 55 (465/844). Foram identificados 404 pacientes com deleção em homozigose de SMN1 (47,8) e 88 com deleção em heterozigose (10,4). Destes últimos, 60 (68) tinham também variante patogênica em heterozigose, identificada por NGS. Nesta amostra, 13 dos indivíduos com AME eram heterozigotos compostos. Em indivíduos com clínica compatível com AME com deleção em heterozigose de SMN1, a chance de se identificar uma mutação de ponto potencialmente patogênica foi de 68. Entre os indivíduos com 2 cópias intactas de SMN1, apenas 1 entre 352 tinham duas variantes de ponto em heterozigose composta (0,28).

CONCLUSÃO: A prevalência de heterozigotos compostos para SMN1 foi de 2-4 vezes maior do que a reportada na literatura. Este achado pode ser decorrente de: 1. Viés de averiguação, em que as amostras que recebemos já haviam sido previamente testadas e somente as que permaneceram inconclusivas foram novamente enviadas para análise 2. Consequente a uma maior frequência de mutações de ponto na nossa população.

Palavras Chave: AMIOTROFIA ESPINHAL; SMN1; SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-008 - VARIANTES EM ZNF407: UMA NOVA CAUSA DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL AUTOSSÔMICA RECESSIVA SINDRÔMICA?

Autores: JOSELITO SOBREIRA (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA - UNIFESP), MANUELLA GALVÃO DE OLIVEIRA (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA - UNIFESP), SILVIA BRAGAGNOLO (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA - UNIFESP), NARA SOBREIRA (INSTITUTE OF GENETIC MEDICINE - JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE)

Os genes do “zinc finger” são encontrados de forma onipresente e categorizados em vários tipos, com base na estrutura de seus resíduos de ligação e em seus papéis biológicos dentro da célula. As proteínas “zinc finger” facilitam o controle da hematopoiese, a regulação da expressão gênica, a diferenciação celular e o desenvolvimento. ZNF407 constitui um dos 481 elementos ultra-conservados no genoma humano, tornando-o um gene funcionalmente essencial. Kambouris et al. (2014) relataram o caso de um paciente com deficiência intelectual autossômica recessiva síndrômica e uma mutação homocigota no gene ZNF407, que sugeriram ser patogênica.

Aqui relatamos uma paciente de 7 anos de idade, filha de casal consanguíneo, que apresenta comprometimento cognitivo associado à microcefalia, estrabismo, distíquia, lábios grossos e hiperemiados, implantação anormal dos dedos, sinostose rádio-ulnar bilateral e baixo peso.

Através do “Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics” nós realizamos o sequenciamento completo do EXOMA na paciente, pai e mãe. Nossa análise identificou uma variante rara, missense e homocigota no exon 1 do gene ZNF407 (c.G2405T: p.Gly802Val) na paciente. A mesma variante foi identificada em heterocigose na mãe e no pai. A frequência desta no banco de dados gnomAD é menor que 0,5 e ela não é descrita em homocigose no mesmo. Esta mesma variante também não é descrita no banco de dados brasileiro, ABRAOM. Ela é conservada e tem CADD score de 14.5. O gene ZNF407 é altamente conservado com Pli score de 1,00 e missense Z-score de 0,86.

Baseado nas semelhanças fenotípicas entre a nossa probanda e o paciente descrito por Kambouris et al. (2014), e nas características da variante, ZNF407-p.Gly802Val, identificada em nossa paciente nós sugerimos que essa variante seja a causa do fenótipo encontrado e que variantes patogênicas em ZNF407 causam uma nova forma de deficiência intelectual autossômica recessiva síndrômica.

Palavras Chave: ZINC FINGER; ZNF407; EXOMA; DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

Agradecimentos: CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA - UNIFESP; BAYLOR-HOPKINS CENTER FOR MENDELIAN GENOMICS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-009 - THE REAL LIFE OF HEREDITARY ATAXIAS: A 20 YEARS EXPERIENCE FROM SOUTH BRAZIL

Autores: THIAGO OLIVEIRA SILVA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), ELAINE CRISTINA MIGLORINI (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), ALI HASAN (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), HELENA FUSSIGER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ELIS VANESSA DE LIMA SILVA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), THAÍS MARTINS DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), PATRÍCIA ASHTON-PROLLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), KARINA CARVALHO DONIS (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), LAURA BANNACH JARDIM (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

INTRODUCTION: the diagnosis of hereditary ataxia without autosomal dominant inheritance (HA) is one of the hardest challenges of clinical genetics, especially in the Brazilian public health system (SUS), since next-generation sequencing (NGS) strategies are not available. Objective: to review the diagnostic experience of HA in a SUS service. Methods: retrospective study on subjects with potential HA investigated at our institution between 1997-2017. Numbers represent index-cases.

EXCLUSION CRITERIA: lack of neurological examination and/or age at onset, and/or diagnosis of acquired disorder. Molecular analyses performed in our institution included Friedreich Ataxia (FRDA), spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 (SCA3/MJD), 6, 7 (SCA7), 10, 12, 17 and DRPLA. Brain malformation syndromes were determined by neuromaging. Clinical criteria established in the literature defined Multiple system atrophy cerebellar form (cMSA) and Ataxia-Telangiectasia (AT). All other diagnoses were confirmed by an external molecular study. Results: 235 cases were included.

DIAGNOSIS INCLUDED: 30 FRDA (12.8), 11 AT (4.7), 8 SCA3/MJD, 8 probable MSA (3.4 each), 3 Ataxia with oculoapraxia (AOA) type 1, 3 AOA 2, 3 complicated Hereditary Spastic Paraplegia, 3 Niemann-Pick C Disease, 1 ARSACS, 1 X-ALD, 1 Joubert syndrome, 1 Arnold-Chiari, 1 SANDO, 1 AVED, 1 SCA7. 159 subjects (67.7) remained without diagnosis. In 100 subjects, ataxia started at or before 15 years of age: all recessive HA occurred in this group but 17 FRDA, 1 NPC, 1 HSP and 1 SANDO. The proportion of cases without diagnosis was similar between subjects whose ataxia started before or after the 15 years of age.

CONCLUSION: a final diagnosis of a HA was obtained in 32.3, in a real life, public health service in Brazil. The phenotype of 67.7 (8 per year for a 10,000,000 inhabitants state) was not satisfactorily explained. We hope these results help to estimate the NGS demand in the near future, in South Brazil.

Palavras Chave: HEREDITARY ATAXIAS; SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Agradecimentos: FIPE-HCPA; CNPQ; CAPES; FAPERGS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-010 - TRANSTORNO DO NEURODESENVOLVIMENTO : UM ESTUDO ATRAVÉS DE REDES COMPLEXAS

Autores: SAMARA RIOS (UFBA), TIAGO ESTRELA (FEI), VANESSA RODRIGUES PAIXÃO-CÔRTEZ (UFBA)

Transtornos do neurodesenvolvimento são caracterizados por um atraso ou desvio no desenvolvimento do cérebro que acarretam incapacidades que prejudicam diversas áreas como, pessoal, social e escolar. O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Transtorno do Espectro Autista (TEA), Síndrome de Tourette (ST), Esquizofrenia e Transtorno Obsessivo-Compulsivo, são caracterizados por altos valores de herdabilidade e uma etiologia multifatorial, e compartilham fenótipos, como o de movimentos repetitivos, distúrbios na fala e dificuldades de interação social. Diversos genes são associados aos transtornos, mas a etiologia destes ainda é inconclusiva. Nosso objetivo concentra-se em um estudo que integra uma abordagem evolutiva e de redes complexas de interação protéica, foi identificar entre 11 animais modelos, o mais adequado para investigar estes transtornos. Utilizamos o browser STRING (<https://string-db.org/>) para recuperar as redes de interações protéicas dos 251 genes candidatos em humanos e 11 modelos: macaco rhesus, sagui, camundongo, rato, cão, galinha, porco, sapo, coelho, porquinho-da-índia, peixe-zebra. Usamos a plataforma Cytoscape3.6.1 (<http://www.cytoscape.org/>), para comparar as redes no todo e em métricas individuais (centralidades: Degree e Clustering). Recuperamos as redes de interações dos humanos e dos 11 animais modelos, de um total de 239 genes. Observamos, que em humanos há um total de 4158 interações, com valores de 34,8 de Degree e 0,52 para Clustering, o camundongo é o animal que mais se aproxima aos humanos quanto aos valores: 3726 interações, 31,6 de Degree e 0,512 de Clustering. Enquanto, o animal que apresentou valores mais distantes foi o porco (1388, 12,9 e 0,00047). A abordagem de redes sugere os roedores como os mais similares, entretanto estes valores podem ser resultado de um viés dos dados, pois as espécies com uma maior quantidade de informações disponíveis são os humanos, os camundongos e os ratos.

Palavras Chave: REDES, TRANSTORNOS, NEURODESENVOLVIMENTO, BIOINFORMÁTICA

Agradecimentos: CAPES, UFBA, LABEGE



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-011 - IDENTIDADE DE GÊNERO E ORIENTAÇÃO SEXUAL DE INDIVÍDUOS 46,XX COM HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - ESTUDO CASO-CONTROLE

Autores: GRAZIELLE SANTOS DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MÁRCIA SÃO PEDRO LEAL SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), LUCIANA MATTOS BARROS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), UBIRAJARA OLIVEIRA BARROSO JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ANA KARINA FIGUEIRA CANGUÇU CAMPINHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

INTRODUÇÃO: O hiperandrogenismo durante a diferenciação sexual cerebral, em indivíduos 46,XX com hiperplasia adrenal congênita (HAC), é associado a repercussões no desenvolvimento psicossocial, com evidências de impacto na orientação sexual e na definição da identidade de gênero, entretanto, sua interferência no período pós-natal ainda está sendo elucidada.

OBJETIVOS: Averiguar a adequação ao gênero e orientação sexual de indivíduos 46,XX com HAC, a distribuição destas características de acordo com a manifestação da doença, e em comparação ao grupo controle. **Métodos:** Estudo caso-controle realizado através da aplicação de Questionário de Identidade de Gênero, desenvolvido pelo grupo de pesquisa, a 21 pacientes 46,XX, criadas como indivíduos pertencentes ao gênero feminino, entre 14 e 44 anos, e um grupo controle. O modelo foi interpretado no software STATA 10.0.

RESULTADOS: Verificou-se que 95,2 das pacientes afirmaram criação no gênero feminino e identificam-se nele, e 90,5 sentiam-se satisfeitas com seu corpo. Estas frequências foram superiores às da literatura. Houve um caso de disforia de gênero (4,8), sendo congruente com frequência da literatura. Neste relato, a identificação com o gênero masculino ocorreu aos 14 anos de idade, tendo, na evolução, impacto marcante de problemas na assistência à saúde e exposição hormonal pós-natal, sendo um dos possíveis fatores associados ao desfecho. Quanto à orientação sexual, 71,4 são heterossexuais, 9,5 homossexuais, 9,5 assexuais e 9,5 bissexuais. Comparativamente ao controle, não houve divergência significativa quanto ao gênero e orientação sexual, bem como quando avaliada a manifestação da doença. Isto pode relacionar-se a alterações no prognóstico por prejuízos na assistência e adesão terapêutica.

CONCLUSÃO: A frequência de disforia de gênero encontrada assemelha-se à da literatura, e o caso investigado demonstra indícios da influência da exposição androgênica pós-natal. Não houve diferença significativa quanto à identidade de gênero e orientação sexual na comparação entre as manifestações clínicas e com grupo controle.

Palavras Chave: TRANSTORNO DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL, IDENTIDADE DE GÊNERO

Agradecimentos: À CAPES, PELO FINANCIAMENTO DA BOLSA DE PESQUISA.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-012 - GENETIC PROFILE OF CLASSICAL HOMOCYSTINURIA IN BRAZIL: REPORT OF 48 PATIENTS AND 2 NOVEL MUTATIONS

Autores: SORAIA POLONI (POST-GRADUATION PROGRAM IN MEDICINE: MEDICAL SCIENCES, UFRGS, PORTO ALEGRE, BRAZIL), GIOVANA WEBER HOSS (POST-GRADUATION PROGRAM IN GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY, UFRGS, PORTO ALEGRE, BRAZIL), TACIANE BORSATTO (LABORATORY BRAIN, HCPA, PORTO ALEGRE, BRAZIL), FERNANDA SPERB-LUDWIG (POST-GRADUATION PROGRAM IN GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY, UFRGS, PORTO ALEGRE, BRAZIL), HENK J. BLOM (LABORATORY OF CLINICAL GENETICS, ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM, THE NETHERLANDS), IDA VANESSA D. SCHWARTZ (GENETICS DEPARTMENT, UFRGS, PORTO ALEGRE, BRAZIL)

INTRODUCTION: Classical homocystinuria (HCU, C946,S deficiency) is caused by mutations in CBS gene. Our group has lead a multicentric effort to characterize the genetic profile of HCU in Brazil, and the results of the molecular analysis of 35 patients have already been published (Poloni et al., 2017).

AIM: to present an update of molecular diagnosis of HCU Brazilian patients including previously published data of Poloni et al., 2017.

METHODS: In addition to the 35 patients already published, we included 13 new patients with diagnosis of HCU based on clinical and biochemical features. In total, 48 patientes were included (41 families). Genomic DNA was extracted from whole blood using commercially available kit (Invitrogen). Exons 1-14 and 16 and the exon/intron junctions of the CBS gene were amplified by conventional PCR. Missense mutations not previously described in the literature were analyzed in silico in the PolyPhen2 and SIFT softwares. Novel mutations were classified according ACMG guidelines.

RESULTS: Consanguinity information was available for 38 families, and was reported in 16 of them. Families were from the following regions of Brazil: South (n=15), Southeast (n=14), Northeast (n=10), Midwest (n=1) and North (n=1). Most prevalent mutations were: p.Trp323Ter (16.7) p.Ile278Thr (16.7), and r.[737_828del92, 828_931ins104] (10.6). Most families (5/6) with the p.Trp323Ter mutation were from the Northeast. Among the 13 new patients, two novel mutations were found: p.Val533Gly and p.Gly351Asp. Both mutations were predicted to be pathogenic by in silico analysis. According ACMG, evidence of pathogenicity of both is "supporting". In three patients, only one mutated allele was identified.

CONCLUSIONS: These results corroborate our previous findings, showing a very particular genetic profile of HCU in Brazil, were p.Trp323Ter, p.Ile278Thr and r.[737_828del92, 828_931ins104] mutations account for nearly half of mutated alleles. The p.Trp323Ter mutation seems to be particularly prevalent in the Northeast region of Brazil.

Palavras Chave: CLASSICAL HOMOCYSTINURIA, CBS DEFICIENCY, HOMOCISTINÚRIA

Agradecimentos: CAPES, CNPQ, FIPE/HCPA, DAAD, FAPERGS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-013 - ANÁLISE MOLECULAR DA FIBROSE CÍSTICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: EXPANSÃO E PADRONIZAÇÃO DE UM PAINEL DE 37 VARIANTES CAPAZ DE DETECTAR MAIS DE 90 DOS ALELOS MUTADOS EM RECÉM-NASCIDOS DO BRASIL

Autores: THAIANE RISPOLI SERRANO (UFRGS, PPGBCM, CDCT/SESRS), GRAZIELLE MOTTA RODRIGUES (UFRGS, CDCT/SESRS), SIMONE MARTINS DE CASTRO (UFRGS, HMIPV), MAYARA JORGENS PRADO (UFRGS, PPGBCM, CDCT/SESRS), TARCIANA GRANDI SIQUEIRA (CDCT/SESRS), CLAUDIA MARIA DORNELLES DA SILVA (CDCT/SESRS), HELENA MOCELIN (HMIPV), GILBERTO BUENO FISCHER (HCSA), JOSÉ EDUARDO VARGAS (UPF), MARIA LUCIA ROSA ROSSETTI (UFRGS/ULBRA)

INTRODUÇÃO: a fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva. A análise molecular é uma etapa importante para confirmação do diagnóstico. Devido ao custo e ao amplo espectro de mutações patogênicas, essa análise é realizada, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), durante a triagem neonatal (TN), sendo restrita à principal mutação, a F508del. No estado do Rio Grande do Sul (RS), a investigação molecular inicia-se pela mutação F508del, seguida de um painel molecular com as 11 mutações mais frequentes. Objetivo: padronizar um painel com outras 25 mutações, frequentes no Brasil, para confirmação do diagnóstico da FC.

METODOLOGIA: as variantes Y1092X, R1066C, 3272-26AG, S549R (rs121908757/121909005), A559T, 711+1GT, 711+5GA, 1812-1GA, D1152H, N1303K, I507del, R347P, R347H, 1078delT, 3791delC, L206W, P205S, L997F, 2184delA, S4X, 3659delC e S466X foram selecionadas a partir da revisão de prontuários de pacientes com FC do RS e do último registro brasileiro de FC. Os primers foram projetados, utilizando softwares específicos para a padronização das reações de PCR multiplex, extensão de base única e sequenciamento de Sanger. Amostras controle, previamente genotipadas, foram testadas para verificar a concordância e acurácia do novo painel.

RESULTADOS: a inclusão de outras 25 variantes ao atual fluxo molecular da TN do RS mostrou alta efetividade em 103 amostras investigadas. Analisando o total de 37 mutações, foi possível identificar ambos os alelos em 52,43 de todos os pacientes com FC, além de ter identificado pelo menos 1 alelo em 18,45. Essas 37 mutações compreendem 90 e 93 de todos alelos identificados no RS e no Brasil, respectivamente, por sequenciamento de nova geração (NGS) do gene da FC. **CONCLUSÃO:** esses dados mostram que a inclusão desses painéis na pesquisa molecular alcança resultados compatíveis com os resultados obtidos pelo NGS com menor custo e com uma metodologia e análise menos complexa, permitindo sua inserção no SUS.

Palavras Chave: FIBROSE CÍSTICA, TRIAGEM NEONATAL, MUTAÇÕES, SUS

Agradecimentos: DECIT/SCTIE/MS, FAPERGS, SES/RS E BIC/UFRGS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-014 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DOS PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER ATENDIDOS NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE LOCAL

Autores: CARINA LASSANCE DE ALBUQUERQUE (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE-DF), ALEXANDRE NONINO (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE-DF), GERSON DA SILVA CARVALHO (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE-DF)

INTRODUÇÃO: A Doença de Gaucher é uma doença lisossômica caracterizada pela deficiência da enzima beta-glicosidase, que implica em depósitos de esfingolipídios intra-celulares com acometimento multissistêmico. Manifesta-se sob a forma de 3 tipos clínicos, classificados de acordo com o envolvimento visceral (hepatoesplenomegalia), hematológico (anemia e trombocitopenia), ósseo (osteopenia e osteonecrose), envolvimento neurológico e idade de início dos sintomas.

O tratamento inclui terapia específica com reposição enzimática (administração de formas artificiais da enzima beta-glicocerebrosidase) e com inibidores de síntese de substrato (com redução do acúmulo de glicocerebrosídeos), o que leva à melhora das manifestações clínicas.

OBJETIVO: descrever o perfil molecular, metabólico e clínico dos pacientes com diagnóstico de Doença de Gaucher atendidos no sistema público de saúde local.

MÉTODOS: este é um estudo descritivo observacional transversal realizado por meio de levantamento de dados de prontuários de pacientes atendidos no sistema público de saúde local.

RESULTADOS: até o momento, foram avaliados 22 pacientes com diagnóstico de Doença de Gaucher, dos quais 13 são do sexo feminino e 9 são do sexo masculino, com intervalo de idade variando entre 3 anos e 68 anos, 1 é portador do tipo 3 e 21 são portadores do tipo 1, 3 estão em uso de Eliglustat, 2 aguardam início de infusão com Taliglucerase, 1 está em uso de Miglustat e 16 estão em uso de Imiglucerase. Demais **RESULTADOS:** no corpo do trabalho.

CONCLUSÃO: a Doença de Gaucher, assim como outras doenças raras, é ainda pouco conhecida pelo meio médico. A divulgação de dados epidemiológicos, assim como o conhecimento sobre o diagnóstico dessa doença, são importantes para instituição de tratamento precoce, o que é essencial para prevenção ou redução de complicações.

Palavras Chave: GAUCHER, MOLECULAR, CLÍNICO, METABÓLICO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-016 - DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE SÍNDROME DE LYNCH EM CASOS DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO DEFICIENTES DO SISTEMA DE REPARO DE PAREAMENTO INCORRETO DE DNA

Autores: REGINALDO CRUZ ALVES ROSA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. USP), FERNANDO CHAHUD (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. USP), ALFREDO RIBEIRO DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. USP), MARIÂNGELA OTTOBONI BRUNALDI (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. USP), WILSON ARAÚJO DA SILVA JÚNIOR (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. USP), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO. USP)

INTRODUÇÃO: Síndrome de Lynch (SL) é uma síndrome de predisposição hereditária ao desenvolvimento de diversos tipos de câncer e é a principal causa dos casos hereditários de câncer de endométrio. Essa doença genética é causada por variantes germinativas nos genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM. A identificação de portadores da SL é de grande importância para o manejo adequado dos portadores dessa síndrome e de seus familiares uma vez que ambos possuem maior risco para o desenvolvimento de câncer ao longo da vida.

OBJETIVO: identificar casos de SL em pacientes diagnosticadas com adenocarcinoma endometriode de endométrio (ACEE) deficientes do sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA (MMR).

MÉTODOS: 40 casos de ACEE, diagnosticados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, deficientes do sistema MMR foram avaliados quanto à presença de variantes germinativas nos genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM. As regiões codificantes dos genes investigados foram capturadas utilizando-se o kit SureSelectQXT (Agilent Technologies) e sequenciadas na plataforma NextSeq (Illumina). Variações de nucleotídeo único e pequenas inserções e deleções foram identificadas por meio do software SureCall (Agilent). Variações no número de cópias (CNVs) foram investigadas pelo método de cobertura relativa, utilizando o software VisCap. As variantes encontradas foram classificadas seguindo as recomendações do American College of Medical Genetics.

RESULTADOS: Foram encontradas variantes de relevância clínica (Patogênicas, Provavelmente patogênicas ou Variantes de significado incerto) em 9/40 (22,5) pacientes sequenciadas, totalizando 10 variantes: 5 variantes Patogênicas ou Provavelmente Patogênicas (4 no gene MSH6: p.Thr1284Asnfs, p.Arg507Lysfs, p.Pro1082Profs e p.Thr980_Tyr985del e uma variante no gene PMS2: p.Leu245Leufs) e 5 Variantes de significado incerto (MSH2:p.Ile64Met em dois pacientes, MLH1:p.Lys618Glu, MLH1:p.Asp507Ala e MSH6:p.Gly1094Trp). Todas variantes foram validadas por sequenciamento Sanger. Não foram encontradas CNVs nos genes investigados.

CONCLUSÃO: foram identificados cinco casos de síndrome de Lynch dentre os quarenta casos de AECC investigados.

Palavras Chave: CÂNCER DE ENDOMÉTRIO. INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES. NGS

Agradecimentos: FAPESP (2017/04283-8) E CNPQ (423007/2016-5)



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-017 - PRESENÇA DA VARIANTE P.LEU939TRP EM PALB2 CAUSA DEFICIÊNCIA NO SISTEMA DE REPARO DE FITA DUPLA DO DNA POR RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA

Autores: ARIANE STÉFANI PEREIRA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), RENATA BARBOSA VAHIA DE ABREU (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), CÍNTIA NIEDERAUER RAMOS (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), MATIAS ELISEO MELENDEZ (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDENIR INÊZ PALMERO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS)

INTRODUÇÃO: O gene PALB2, atualmente considerado um gene de alto risco para o câncer de mama hereditário, possui um papel central no reparo de danos de dupla fita do DNA através da recombinação homóloga e, a presença de variantes em domínios de ligação com outras proteínas pode afetar sua funcionalidade.

OBJETIVO: O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito de duas variantes no gene PALB2 (p.Leu939Trp e p.Phe994Cys) sobre a capacidade de reparo por recombinação homóloga (RRH) do DNA.

MATERIAL E MÉTODOS: Para analisar as variantes selecionadas para o estudo, assim como PALB2 WT e PALB2 p.Gln348Ter (controles), superexpressamos PALB2 com cada uma das variantes através de transfecções na linhagem T47D contendo o plasmídeo pDR-GFP constitutivo (estabelecida pelo grupo). Esse plasmídeo possui duas cópias em tandem do gene GFP, sendo uma das cópias, SceGFP, inativa pela presença de um sítio de clivagem em sua extremidade 5'. Adicionalmente a outra cópia, iGFP, é truncada nas duas extremidades. Fez-se então a clivagem de SceGFP por I-Sce e, apenas na presença do reparo por recombinação homóloga ambas cópias truncadas da GFP formariam uma única cópia do gene funcional. A porcentagem de células GFP positivas representa o número de células proficientes no reparo por recombinação homóloga, e essa mensuração foi realizada por citometria de fluxo.

RESULTADOS: Notamos que a linhagem contendo PALB2 p.Leu939Trp apresentou uma deficiência na realização do RRH, sendo suas taxas semelhantes às apresentadas pela variante sabidamente patogênica e próximas àquelas onde não houve reparo. Por outro lado, PALB2 com a variante p.Phe994Cys apresentou taxas de reparo similares à condição WT.

CONCLUSÕES: Nossos resultados indicam que a presença da variante p.Leu939Trp em PALB2 afeta o sistema de reparo por recombinação homóloga, apresentando uma deficiência nessa via.

Palavras Chave: PALB2, REPARO POR RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA, ANÁLISE DE VARIANTE

Agradecimentos: FAPESP (PROCESSO 2017/17451-6)



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-018 - AVALIAÇÃO DO PERFIL MUTACIONAL DE PACIENTES COM TUMORES COLORRETAIS EM IDADE JOVEM

Autores: KERCY FRAM DE JESUS DE SENA PEREIRA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDILENE SANTOS DE ANDRADE (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), NATALIA CAMPACCI (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), ANDRE ESCREMIM DE PAULA (CENTRO DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR, HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), CRISTINA SABATO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), RUI MANUEL REIS (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), HENRIQUE CR GALVÃO (DEPARTAMENTO DE ONCOGENÉTICA, HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDENIR INEZ PALMERO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS)

O câncer colorretal (CCR) é a terceira neoplasia mais frequente mundialmente e a segunda principal causa de óbitos. Grande parte dos casos de CCR desenvolve-se de maneira esporádica, em indivíduos com idade 50, sem predisposição genética ou familiar. O CCR hereditário, por sua vez, corresponde a cerca de 5-10 dos casos, nos quais os pacientes apresentam histórico familiar de câncer, idade jovem ao diagnóstico e alterações em genes de alto risco. Contudo, existem famílias em risco para o desenvolvimento de CCR hereditário que não possuem alterações nos principais genes associados, assim, o fator causal permanece indefinido. Este estudo teve como objetivo identificar fatores genéticos causais ou associados ao CCR jovem. Pacientes com CCR diagnosticados com idade 8804, 35 anos e negativos para variantes patogênicas nos genes classicamente associados à Síndrome de Lynch (síndrome de predisposição ao CCR mais comum) foram selecionados junto ao Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos e convidados a participar do estudo (n = 14). A análise molecular foi feita através de sequenciamento do exoma (DNA germinativo), compreendendo 19.760 genes, e foi realizada por empresa especializada (Sophia Genetics). A identificação das variantes genéticas com suas respectivas patogenicidades foi realizada a partir da plataforma Sophia-DDM v.5. Foram identificadas 343 a 439 variantes por paciente. Destas, em cada indivíduo, quatro a 13 variantes foram consideradas provavelmente patogênicas, enquanto que nenhuma foi considerada patogênica. Os genes que apresentaram variantes provavelmente patogênicas estão envolvidos em vários processos celulares importantes como reguladores de transcrição, supressores tumorais, reparo, sinalização, replicação, controle do ciclo celular, dentre outros. Diante disso, espera-se identificar novos genes causais ou associados ao CCR jovem, que podem auxiliar à compreensão dos mecanismos da doença e no manejo adequado do paciente. As variantes provavelmente patogênicas identificadas serão confirmadas por sequenciamento Sanger e analisadas em estudos de segregação.

Palavras Chave: CÂNCER COLORRETAL; HEREDITARIEDADE; MISSING HEREDITY

Agradecimentos: PROGRAMA NACIONAL DE APOIO À ATENÇÃO ONCOLÓGICA (PRONON)



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-019 - IDENTIFICAÇÃO DAS BASES GENÉTICAS ENVOLVIDAS NO CÂNCER COLORRETAL FAMILIAR TIPO X (FCCTX)

Autores: FELIPE ANTONIO DE OLIVEIRA GARCIA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDILENE SANTOS DE ANDRADE (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), NATALIA CAMPACCI (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), ANDRÉ ESCREMIM DE PAULA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), CRISTINA SABATTO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), RUI MANUEL VIEIRA REIS (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (DEPARTAMENTO DE ONCOGENÉTICA DO HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDENIR INEZ PALMERO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS.)

Mutações nos genes do sistema mismatch repair (MMR) estão associadas a uma maior predisposição ao câncer colorretal hereditário, principalmente à Síndrome de Lynch (SL). Contudo, para cerca de 30-40 dos casos, a causa genética permanece desconhecida. As famílias classificadas como FCCTX (Familiar Colorectal Cancer Type X) preenchem os critérios clínicos de Amsterdam I, os quais também são utilizados para identificação de famílias em risco para SL. No entanto, não há o envolvimento do sistema MMR como fator causal da carcinogênese. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi realizar uma ampla caracterização clínica e molecular de indivíduos com FCCTX. Os pacientes foram identificados junto ao Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos e foram selecionados aqueles que apresentaram resultado negativo no screening para SL (estabilidade de microssatélites e imunohistoquímica normal para as proteínas do sistema MMR de reparo) e cujas famílias preencheram os critérios clínicos de Amsterdam I. Para a análise molecular realizou-se sequenciamento completo do exoma (19.760 genes) de 18 dos pacientes selecionados (sendo dois aparentados entre si). O sequenciamento foi realizado pela empresa Sophia Genetics. A identificação das variantes genéticas, bem como a patogenicidade associada, foi realizada usando-se a plataforma Sophia-DDM v.5. Considerando-se especificamente 394 genes relacionados ao câncer hereditário e aos mecanismos de reparo do DNA, foram encontradas em cada um dos 18 pacientes 310 a 438 variantes. Dentre estas, quatro a 14 variantes, por paciente, foram classificadas como provavelmente patogênicas. Estas variantes estão presentes em genes relacionados à outras síndromes de predisposição ao câncer, regulação da apoptose, ao ciclo celular, manutenção e reparo (excisão de bases) do DNA e expressão de polimerase, principalmente. As variantes ainda passarão por validação, mas as vias citadas são todas relacionadas à carcinogênese e representam um avanço na compreensão dos fatores causais e/ou associados ao FCCTX.

Palavras Chave: CÂNCER, COLORRETAL, HEREDITÁRIO, FAMILIAR, TIPO X.

Agradecimentos: COTEMIG, PROGRAMA NACIONAL DE APOIO À ATENÇÃO ONCOLÓGICA (PRONON) E HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-020 - FREQUÊNCIA DE VARIANTES PATOGÊNICAS/PROVAVELMENTE PATOGÊNICAS E VARIANTES DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCERTO EM UM PAINEL MULTIGENE PARA CANCER HEREDITÁRIO EM 1571 PACIENTES BRASILEIROS

Autores: NURIA BENGALA ZURRO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), LAIS RODRIGUES MOURA (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), NARA DINIZ SOARES PESSOA (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), CHEYSA ARRIELY BIONDO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), KARLA DE OLIVEIRA PELEGRINO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, SP), MARIANA REZENDE BANDEIRA DE MELO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), RODRIGO BERTOLLO DE ALEXANDRE (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), DANILO LUIZ SOARES BARBOSA (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), MARCEL PINHEIRO CARACIOLO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), JOÃO BOSCO DE OLIVEIRA FILHO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A)

INTRODUÇÃO: O diagnóstico precoce e aconselhamento genético em pacientes com algum tipo de câncer hereditário contribui na redução da mortalidade, além de proporcionar melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

Objetivo: Determinar mediante NGS a frequência de variantes patogênicas, provavelmente patogênicas e de significado incerto (VUS) em 1571 pacientes brasileiros analisados num painel multigene de risco de câncer hereditário em nosso laboratório.

Métodos: As amostras dos pacientes foram analisadas por NGS, os genes foram sequenciados nas plataformas MiSeq ou NexSeq (Illumina) com 100 de cobertura e mínimo de 50X de profundidade. A classificação de variantes foi realizada seguindo os critérios do American College of Genomics and Genetics (ACMG).

RESULTADOS: Do total de pacientes, a taxa de positividade para variantes patogênicas e provavelmente patogênicas no painel multigene foi de 12,85 (202). Do total, 5,09 (81) foram achadas nos genes BRCA1 e BRCA2. As variantes patogênicas e provavelmente patogênicas (202) foram prevalentes nos genes BRCA1, 25,2 (51), BRCA2, 14,3 (29), MUTYH 12,3 (25), PALB2, 8,4 (17) ATM e TP53 5,4 (11). Variantes nos genes MSH2 e CHEK2 foram representadas em 2,4 (5). A porcentagem total de VUS foi de 38,82 (610). Desse total, 20,3 (124) foram achadas no gene ATM, 8 (49) em BRCA2, 7 (43) em MSH6, 6 (37) em RAD50, 5 nos genes BRIP1 e RAD51C, 4 (26) em PALB2 e 2,7 nos genes MSH2 e MLH1. Por último, 2 das VUS foram achadas no gene BRCA1.

CONCLUSÃO: A taxa de positividade das variantes patogênicas duplica-se com a execução de um painel multigene (12,85), em comparação à taxa de positividade observada num painel de dois genes, como BRCA1 e BRCA2 (5,09). A taxa de VUS (38,82) no painel multigene para câncer hereditário em nossa população foi concordante com dados da literatura mundial.

Palavras Chave: CÂNCER, NGS, RISCO HEREDITÁRIO, FREQUÊNCIA DE VARIANTES.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-021 - PREVALÊNCIA DOS POLIMORFISMOS NOS GENES CYP2C9 E VKORC1 ASSOCIADOS À RESPOSTA TERAPÊUTICA À VARFARINA EM UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE DO BRASIL

Autores: LORENA STEFANNE LOPES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ), HYGOR FERREIRA FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ), GIOVANNY REBOUÇAS PINTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ), FRANCE KEIKO NASCIMENTO YOSHIOKA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ)

INTRODUÇÃO: A prevalência de polimorfismos que influenciam a terapia de medicamentos amplamente utilizados constitui um desafio ao tratamento de doenças complexas de elevada incidência, como as cardiovasculares. A varfarina é um anticoagulante largamente utilizado na cardiologia. Possui índice terapêutico estreito e grande variabilidade dose-resposta entre os pacientes, os tornando suscetíveis a sérios eventos adversos, como hemorragia intracraniana e gastrointestinal grave. Aproximadamente, 30 a 50 da variável dose-resposta interindividual. e interpopulacional, são representadas por polimorfismos nos genes CYP2C9 e VKORC1. No Brasil, a varfarina é oferecida pelo Sistema Único de Saúde, e está incluída como um dos medicamentos do componente básico de assistência farmacêutica. Considerando que a população brasileira é miscigenada e que a farmacogenética tem o potencial de direcionar o melhor tratamento com varfarina, ainda são necessárias informações genômicas para o aumento da segurança e efetividade.

OBJETIVO: Realizar a prevalência dos polimorfismos CYP2C9*2 (430 CT), CYP2C9*3 (1075 AC) e VKORC1 (-1639 GA) em uma população do Estado do Piauí, nordeste brasileiro.

MÉTODOS: Foram genotipadas, por meio da técnica de PCR em tempo real, 204 amostras de DNA de indivíduos naturais de 45 cidades, distribuídas nas quatro mesorregiões que dividem o Estado do Piauí.

RESULTADOS: A comparação entre as frequências observadas e esperadas nos três loci, pelo teste do qui-quadrado (χ^2), revelou que as distribuições não apresentaram diferenças significativas ao nível de 5, portanto estando em Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Dentre os polimorfismos do estudo, o mais frequente foi o VKORC1 - 1639 GA (33), seguido do CYP2C9*2 (10). Considerando os haplótipos do gene CYP2C9, o haplótipo mais frequente foi o CA (85,5), seguido do TA (9,3) e CC (4,7).

CONCLUSÃO: Esses resultados preliminares aumentam o conhecimento sobre informações genômicas em populações miscigenadas e contribuem para o direcionamento de estratégias públicas associadas à farmacogenética de fármacos de relevância clínica, como a varfarina.

Palavras Chave: PREVALÊNCIA. POPULAÇÕES. VARFARINA. FARMACOG

Agradecimentos: À FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO PIAUÍ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-022 - IMPORTANCE OF ORTHOGONAL CONFIRMATION FOR NGS IN CLINICAL PRACTICE FOR AMPLICON-BASED PANELS

Autores: MICHELE PEREIRA (HERMES PARDINI), PATRICIA COUTO (HERMES PARDINI), NATALIA LOPES (HERMES PARDINI), JOICE SILVA (HERMES PARDINI), AGATHA MORAIS (HERMES PARDINI), RAFAEL GUEDES (HERMES PARDINI)

BACKGROUND: International guidelines for NGS validation do not present a consensus recommendation regarding the necessity of NGS confirmation. It is commonly accepted that quality thresholds for high-confidence calls and Sanger sequencing for low quality variants could ensure the highest sensitivity and sensibility of the assay. However, it is still challenging to discern between sequencing errors without secondary confirmation. Objective: Describe sequencing errors deriving from high-quality regions in NGS with Amplicon-based panels.

METHODOLOGY: Two custom Ion AmpliSeq™ panels screening BRCA1/2 and TSC1/2 were analyzed. Genomic DNA libraries were prepared from blood samples, sequenced on Ion S5™ platform and analyzed on Torrent Suite™ 5.6 Server. Variant calling was performed by Ion Reporter™ 5.6. Exonic and exon-intron junction variants were classified according to ACMG-AMP recommendations. Point mutations or small insertions/deletions classified as pathogenic, probably pathogenic and VUS were confirmed by Sanger sequencing. Results: One variant (BRCA2, LRG_293t1:c.956dupA, Asn319Lysfs*8, rs80359770, pathogenic, MAF=8.7e-0.6) observed in a homopolymer region was found to be true-positive. Since it is commonly detected in several patients, it could be considered as technical artifact. Another heterozygous variant (TSC2, LRG_487t1:c.5161-28_5161-25del, rs1799758, VUS, MAF=0.0086) was found to occur in one patient at the primer 3' end, leading to single allele amplification and false-positive homozygous calls of two heterozygous variants. Finally, one BRCA1 variant (LRG_292t1:c.4964_4982del, p.Ser1655Tyrf*16, rs80359876, pathogenic, MAF=8.2e-0.6) detected in two patients was detected as false-negative after MLPA analysis and Sanger sequencing. This deletion is located in both extremities of NGS amplicons covering the region, impairing the alignment and consequently, the variant call. Conclusions: This study demonstrates errors affecting Amplicon-based NGS sequencing and reinforces the importance of secondary confirmation as these examples would easily pass automatic high-quality control filters. Orthogonal confirmation can ensure more accurate reports for clinical management by healthcare providers.

Palavras Chave: NGS, AMPLICON-BASED PANELS, ORTHOGONAL CONFIRMATION

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-023 - CARRIER SCREENING TEST RESULTS AMONG BRAZILIAN ADULTS

Autores: PRISCILA MOTTA (IGENOMIX BRAZIL), TACCYANNA ALI (IGENOMIX BRAZIL), PERE MIR (IGENOMIX SL), JULIO MARTÍN (IGENOMIX SL), MARCIA RIBOLDI (IGENOMIX BRAZIL)

INTRODUCTION: Autosomal recessive (AR) and X-linked recessive (XLR) single-gene disorders (SGD) contribute substantially to childhood morbidity and mortality. Carrier screening for the SGD aims to identify if a healthy individual has a mutation for any of these disorders, therefore, testing couples allows to discover those with high-risk for having affected offspring. Brazil has a heterogeneous population comprising indigenous, European, and African ancestral roots that may have contributed to different carrier rates for certain SGD. Few studies evaluated risks for multiple SGD among Brazilian asymptomatic individuals. **AIM:** To evaluate the results obtained in our carrier screening tests (CGT600 by Igenomix®) for Brazilian patients (couple in reproduction treatments, egg donors, consanguineous).

METHODS: Retrospective study. 268 adults with or without familiar history between ages 19-67 who underwent CGT600 tests between 2014-2019 at our centre were enrolled. **RESULTS:** Regarding personal history 2.62 (N=7) were known carriers, 88.05 (N= 263) had no family history, and 9.33 (N=25) had a family history. Only 3.74 (N=10) of 268 patients were consanguineous. Our data showed that 83.2 (N=223) patients had at least one mutation detected. The most frequent conditions were: (1) Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (11.2), (2) Alpha-thalassemia (7.08), (3) Deafness type 1A (4.85), (4) Familial Mediterranean fever (4.85), (5) Spinal muscular atrophy (4.10), and (6) Cystic fibrosis (3.35).

CONCLUSION: The carrier frequency found in the present study for several autosomal recessive disorders in the Brazilian population shows similar results to previously reported data using with the same panel for different population (Martín et al., 2015). Moreover, the carrier rate observed calls for the implementation of routine carrier screening programs before willing a pregnancy, both for couples and patients undergoing gamete donation.

Palavras Chave: CARRIER SCREENING; RECESSIVE DISORDERS; GENETIC COMPATIBILITY.

Agradecimentos: IGENOMIX GROUP



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-024 - IDENTIFICATION OF A RARE MRAP2 VARIANT IN A BRAZILIAN MORBIDLY OBESE PATIENT

Autores: ANA CAROLINA PROENÇA DA FONSECA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ), GABRIELLA DE MEDEIROS ABREU (INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ), GUILHERME OROFINO DE SOUZA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ), MÁRIO CAMPOS JUNIOR (INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ), JOÃO REGIS IVAR CARNEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), JOSÉ FIRMINO NOGUEIRA NETO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), GISELDA MARIA KALIL DE CABELLO (INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ), PEDRO HERNÁN CABELLO (INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ), VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI (INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ)

Rare forms of monogenic obesity were identified in human, caused by mutations with major effect in a single gene. Most of these variants result from disruption of the leptin-melanocortin signaling, which results in severe obesity and hyperphagia. These mutations have been identified in genes encoding essential proteins to this pathway, including Melanocortin 2 Receptor Accessory Proteins 2 (MRAP2). Therefore, the screening of this gene could reveal individuals previously unrecognized with Mendelian form of obesity for further clinical management and genetic counselling. However, there are limited data regarding MRAP2 variants in patients with morbid obesity from Brazil. The aim of study was to determine the prevalence of MRAP2 mutations in early-onset obesity patients. This study comprised 97 unrelated adult participants. The inclusion criteria were patients with morbid obesity (BMI \geq 35.0 kg/m²) and the period of obesity onset during childhood (0-11 years). The exclusion criteria were pregnancy, lactation, the use of medication to lose or gain weight, and the presence of monogenic obesity syndromes. All patients are candidates to undergo the bariatric surgery. Genomic DNA was extracted and the coding region of MRAP2 was performed by Sanger sequencing. Our results showed four different variants, one missense (Arg125Cys) and three synonymous (Gln14=, Asn159= and His201=). Among them, the missense variant would have a potential functional impact by in silico programs. This rare mutation was found in a 37-year-old male patient with BMI of 41.8 kg/m². Previous studies have described that this variant impaired 945,-MSH-induced MC4R or MC3R stimulation and reduced the surface expression of MC3R, suggesting that the presence of Arg125Cys contributes to the development of severe obesity in humans. In conclusion, our study described for the first time a rare potentially pathogenic MRAP2 variant in a cohort of Brazilian morbidly obese adults.

Palavras Chave: MRAP2, MONOGENIC OBESITY, MUTATION

Agradecimentos: CNPQ, CAPES, FIOCRUZ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TL-025 - ANÁLISE DA INCIDÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS NO ESTADO DA BAHIA, NO PERÍODO ENTRE 2006 A 2016

Autores: RAFAEL DOS REIS CARDOSO PASSOS (UNIÃO METROPOLITANA PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – UNIME), ANDRÉ LUIS ALVES FONTES (UNIÃO METROPOLITANA PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – UNIME), JOÃO VICTOR DOS SANTOS SANTIAGO (UNIÃO METROPOLITANA PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – UNIME), KELBERT RENAN OLIVEIRA PINTO CARDOSO (UNIÃO METROPOLITANA PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – UNIME), PATRICIA HONORIO LOPES DA SILVA (UNIÃO METROPOLITANA PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – UNIME), CAMILLA SILVA DANTAS MENDES LIMA (UNIÃO METROPOLITANA PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – UNIME), MIRIELE SANTOS DE SOUZA (ESTÁCIO DE SÁ)

As anomalias congênitas (AC) é todo defeito funcional ou estrutural, presente no momento do nascimento ou que se manifesta em etapas mais avançadas da vida. Qualquer alteração no decorrer do desenvolvimento embrionário pode resultar em anomalias congênitas. As causas estão ligadas a eventos que precedem ao nascimento, podendo ser herdadas ou adquiridas. Dentre os principais fatores etiológicos estão às condições hereditárias (genéticas). Assim, este estudo tem por objetivo descrever a prevalência das anomalias congênitas e analisar as variáveis potencialmente associadas, no Estado da Bahia, no ano de 2006 a 2016. Trata-se de uma análise populacional, descritiva, transversal e de abordagem quantitativa, utilizando dados secundários obtidos no endereço eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil, com acesso em maio de 2019. Foram notificados 241.170 casos de anomalias congênitas no Brasil, sendo registrados no Estado da Bahia 16.268 casos, o que corresponde ao percentual de 6,8. Verificou-se que a incidência de nascidos-vivos com AC foi maior em mães com idades entre 45 a 49 anos (16,6 casos/1.000), com 8 a 11 anos de estudo (7,6 casos/1.000), 1 a 3 consultas de pré-natal (8,3 casos/1.000) e gestação gemelar (11 casos/1.000). Ademais, observou-se uma incidência 56 maior de anomalias congênitas em nascidos vivos do sexo masculino em relação ao feminino (76 e 60 casos a cada 10.000 nascidos vivos, respectivamente). Já, os principais tipos de anomalias congênitas em nascidos vivos foram às malformações do aparelho osteomuscular (36,5). Nos resultados encontrados foram identificadas as gestantes com maior propensão a terem filhos com AC, destacando-se aquelas com idade avançada, poucas consultas de pré-natal e gestação gemelar. Assim, a partir disso, podem-se elaborar ações em saúde para as gestantes desses grupos de risco com o objetivo de oportunizar a prevenção e encaminhamento adequado das anomalias congênitas no período perinatal.

Palavras Chave: ANOMALIAS CONGÊNITAS, EPIDEMIOLOGIA, NASCIDOS-VIVOS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019



PÔSTERES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-001 - EXPRESSÃO DIFERENCIAL DOS GENES SMYD2 E SMYD3 EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SUA RELAÇÃO COM A PRESENÇA DE LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS NA CAVIDADE ORAL

Autores: MARIANA TAVARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS/REGIONAL JATAÍ), CARLA SILVA SIQUEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS/REGIONAL JATAÍ), ALINE MONEZI MONTEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS/REGIONAL JATAÍ), EDISMAIR GARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS/REGIONAL JATAÍ), FÁBIO MORATO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS/REGIONAL JATAÍ)

Introdução: A Diabetes Mellitus tipo 2 vem sendo associado ao desenvolvimento de neoplasias, pois uma de suas possíveis manifestações clínicas são danos à molécula de DNA pela oxidação de bases nitrogenadas. Muitos processos neoplásicos surgem por alterações epigenéticas, decorrentes de mudanças no padrão de regulação das histonas, pelas histonas metiltransferases. Assim, um aumento da expressão de genes da família dos genes SMYD de metiltransferases, especialmente SMYD2 e SMYD3, que possuem papel importante na regulação transcricional e já são envolvidos com marcação de progressão neoplásica, podem sugerir instabilidade cromossômica em diabéticos. **Objetivos:** Estabelecer marcadores celulares que indicam transformação celular, por meio dos níveis de expressão dos genes SMYD2 e SMYD3, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, diagnosticados com lesões benignas, pré-malignas ou potencialmente malignas na cavidade oral. **Metodologia:** Foram coletadas amostras de sangue periférico do Ambulatório de Diagnóstico Estomatológico do Sudoeste Goiano (ADESGO). As lesões bucais de pacientes portadores de diabetes foram classificadas

de acordo com o World Health Organization Classification of Tumours como potencialmente malignas, benignas ou malignas. O Ácido ribonucleico total (RNA) dos grupos de células potencialmente malignas e benignas foi extraído por meio do método de Oliveira e cols. e utilizado para síntese de DNA complementar (cDNA). O padrão relativo de expressão gênica dos genes SMYD2 e SMYD3 de cada grupo foi avaliado por qPCR. **Resultados:** Foram constituídos três grupos, 27 pacientes não diabéticos, 27 pacientes diabéticos e 6 pacientes diabéticos com lesão bucal. Os genes SMYD3 e SMYD2 de pacientes diabéticos com ou sem lesão bucal prévia mostraram expressão superior se comparados ao grupo de pacientes não diabéticos. **Conclusão:** A identificação da mudança na expressão gênica de SMYD2 e SMYD3 em pacientes com diabetes constitui uma alteração relevante que pode auxiliar no diagnóstico e prognóstico, bem como criar estratégias para prevenir o desenvolvimento de neoplasias nesses pacientes.

Palavras Chave: DIABETES, NEOPLASIA, METILTRANSFERASES, EXPRESSÃO GÊNICA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-002 - ESTUDO DOS ÓBITOS POR MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO, NO NORDESTE DO BRASIL, DE 2012 A 2016.

Autores: MATEUS DE SOUSA CAVALCANTE (UFMA), ALEFF RICARDO SANTOS MENDES (UFMA), ALISSON FREITAS SANTOS BRANDÃO DA SILVA (UFMA), ANA CLARA SOUSA CRUZ (UFMA), BERTOLDO MENDES ARAÚJO NASCIMENTO (UFMA), GLAUCIA GALINDO SILVA (UFMA), MARCELO BATISTA SUEHARA (UFMA), SANNY PINHEIRO OLIVEIRA (UFMA), THAYNÁ ROCHA COIMBRA (UFMA), CONSUELO PENHA CASTRO MARQUES (UFMA)

Introdução: No Brasil, as condições genéticas, configuram a segunda maior causa de mortalidade infantil (17, 2 de óbitos infantis), desta, os defeitos do Sistema nervoso (SN) compreendem 18,8. As malformações congênicas do SN, com alta prevalência, atingem 1 a 10:1.000 dos nascidos vivos e incluem defeitos do tubo neural, da medula espinal, alterações na migração neuronal e substância cinzenta, no crescimento e tamanho do cérebro e do crânio. Destacam-se, como etiologia, anormalidades cromossômicas, metabólicas e genéticas, infecções, exposição a medicamentos, substâncias teratogênicas, irradiação, álcool e drogas. Seu diagnóstico pode ser feito por ultrassom na gestação e dosagem de alfa-feto proteína (líquido amniótico). O uso de ácido fólico, em fase pré-gestacional, reduz as incidências de distúrbios no tubo neural. **Objetivos:** Estudar as malformações congênicas do sistema nervoso, no Nordeste do Brasil, no período de 2012 a 2016 e investigar suas características. **Metodologia:** Estudo ecológico, de série temporal, com dados sobre óbitos por malformações congênicas do SN, de 2012 a 2016, no Nordeste-Brasil, disponíveis na plataforma DATASUS, do Ministério da Saúde, que foram tabulados, e submetidos à análise estatística utilizando-se o programa Bioestat 5.0. **Resultados:** Neste período, ocorreram 2793 óbitos por esta malformação: Bahia-com maior número de óbitos(613), depois Pernambuco(527) e Ceará(409). Em relação ao sexo: 1443 – feminino, 1324-masculino, 26-ignorado. Quanto à categoria as malformações mais frequentes são: anencefalia - 926 óbitos, outras malformações congênicas: do cérebro -487, da medula-97, do SN-135.Quanto à raça: 1588-parda, 698-branca.Faixa etária: 1 ano- 1347, 1 a 4 anos- 63 **Conclusão:** O índice de óbitos por malformações congênicas do sistema nervoso é alto, no NE a Bahia tem maior prevalência de óbitos, mais frequente em: menores de 01 ano, mulheres, pardos e tem como principal categoria a anencefalia. Diante deste alto índice, é importante estudar a etiologia e possíveis tratamentos, a fim de evitar-se tais óbitos.

Palavras Chave: MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS, SISTEMA NERVOSO, EPIDEMIOLOGIA

Agradecimentos: UFMA



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-003 - AUTOSOMAL DOMINANT ACUTE NECROTIZING ENCEPHALOPATHY CAUSED BY P.THR585MET RANBP2 MUTATION: REDUCED PENETRANCE IN TWO LARGE FAMILIES

Autores: DANIEL ROCHA DE CARVALHO (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), CARLOS EDUARDO SPECK MARTINS (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), BERNARDO JOSE ALVES FERREIRA MARTINS (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), ANA PAULA IZUMI (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), ALESSANDRA LA ROCQUE-FERREIRA (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO)

Acute necrotising encephalopathy (ANE) is clinically characterized by fever, acute encephalopathy, seizures, and rapid progression to coma within days of onset of a viral illness in otherwise healthy children, with no evidence of central nervous system infection. Brain magnetic resonance imaging (MRI) shows multiple symmetrical lesions affecting primarily the thalami but also brainstem, putamina, periventricular white matter and cerebellum. Most of ANE is sporadic and nonrecurrent. A missense mutation in RANBP2 gene has been identified as frequent cause of familial and recurrent ANE (OMIM 608133), also named autosomal dominant ANE (ADANE).

The clinical data of two large Brazilian families (three generations) and radiological features of six affected patients are described. Sanger sequencing revealed c.1754CT (p.Thr585Met) RANBP2 mutation in all patients and also in four normal adult heterozygotes with affected offspring.

Besides great variability of age of onset, always following a febrile viral infection, we report the striking variable outcome of patients after the acute episode of encephalopathy, from complete recovery and normal brain MRI until death after the first or recurrent episode of coma. As sequelae, one patient had mild dysmetria and cognitive impairment, other child developed spastic diplegia, ataxia and moderate cognitive impairment. In one severe outcome, one boy became tetraplegic with epilepsy and dysphagia, and after two years, he died due to bronchoaspiration. Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) and Leigh disease should be considered in differential diagnosis of ADANE.

In conclusion, we reinforce the incomplete penetrance of ADANE and great variability regarding neurologic damage and residual signs, as also the implications on genetic counseling, pointing the relevance to search for other relatives in risk for this condition.

Palavras Chave: ACUTE NECROTIZING ENCEPHALOPATHY, RANBP2
Agradecimentos: PAIS E MEMBROS DAS FAMÍLIAS.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-004 - ATIVIDADE INIBITÓRIA DE ALCALOIDES DA FAMILIA AMARYLLIDACEAE COMO POSSÍVEIS INIBIDORES DE ALVOS COLINESTERASES NA LUTA CONTRA A DOENÇA DE ALZHEIMER

Autores: SILVANA GIULIATTI (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), WILLIAN ORLANDO CASTILLO (UNIVERSIDADE DE CAUCA)

Introdução: Estima-se um número de mais de 35 milhões de pessoas com Doença de Alzheimer (DA), sendo por volta de 1,2 milhão no Brasil. Entre os vegetais com potencial terapêutico para DA estão os alcalóides da família Amaryllidaceae. Em estudos fitoquímicos com *Caliphuria subedentata* (Baker) foram identificados 18 alcalóides. Butyrylcholinesterase (BChE) tem chamado a atenção como alvo terapêutico na DA, uma vez que foram demonstradas alterações com destaque na atividade e expressão da enzima ao longo da progressão da doença. Assim, tanto AChE quanto BChE são alvos terapêuticos na busca por tratamentos para DA. Objetivos, O objetivo foi a ancoragem molecular entre os receptores AChE e BChE com alcalóides presentes em *C. subedentata*. Métodos, A identificação dos alcalóides foi realizada em Cauca – Colômbia. As estruturas químicas foram obtidas do repositório público PubChem. A estrutura terciária da AChE e BChE foram obtidas da base de dados Protein Data Bank. O docking molecular foi realizado por meio do programa computacional GOLD. Os complexos foram visualizados por meio do software PyMOL. Resultados e Conclusão: Os alcalóides ismina, kirkina, maritidina e tazetina foram usados no processo de ancoragem com os receptores AChE e BChE. A galantamina foi considerada controle. Todos os alcalóides foram capazes de formar um complexo com ambas as colinesterases. Para AChE, apenas maritidina apresentou um score médio maior que galantamina (58,69 e 57,97, respectivamente). Entretanto, para BChE todos os alcalóides apresentaram valores de score médios maiores quando comparados com o score da galantamina (53,69). O maior valor foi o apresentado pela maritidina (58,99). Os resultados demonstram que os alcóides extraídos de Amaryllidaceae são capazes de interagir com o sitio ativo de AChE e BChE. A maritidina mostrou um potencial maior entre os alcóides testados para as duas enzimas. Portanto, é um forte candidato a inibidor de Acetilcolinesterase e Butirilcolinesterase.

Palavras Chave: COLINESTERASES, DOENÇA DE ALZHEIMER

Agradecimentos: CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-005 - GENE THERAPY WITH AGIL-AADC IN CHILDREN WITH AADC DEFICIENCY LEADS TO DE NOVO DOPAMINE PRODUCTION AND SUSTAINED IMPROVEMENT IN MOTOR MILESTONES OVER 5 YEARS

Autores: WUH-LIANG HWU (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN), NI-CHUNG LEE (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN), SHENG-HONG TSENG (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN), CHUN-HWEI TAI (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN), ANNE MARIE CONWAY (PTC THERAPEUTICS, INC, SOUTH PLAINFIELD, NJ USA), MARK PYKETT (PTC THERAPEUTICS, INC, SOUTH PLAINFIELD, NJ USA), CHARLES MARQUES LOURENÇO (CENTRO UNIVERSITÁRIO ESTÁCIO DE RIBEIRÃO PRETO/SP), PEDRO EUGENIO PACHELLI (IQVIA-PTC FARMACEUTICA LTDA, SÃO PAULO/SP), YIN-HSIU CHIEN (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN)

Introduction: Aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is a genetic disorder of neurotransmitter synthesis characterized by movement disorder (dystonia, parkinsonism, dyskinesias), severe hypotonia and oculogyric crises. AADC produces dopamine and serotonin. AGIL-AADC is a recombinant, adeno-associated virus containing the human cDNA encoding the AADC enzyme.

Objective: To determine if AGIL-AADC administration can increase AADC activity improving neurologic function and motor milestone acquisition.

Methods: Single-arm, single-center, open-label clinical studies patients received 1.8×10^{11} vg of AGIL-AADC as bilateral, intraputaminatal stereotactic infusions.

Results: 18 patients were 21mo - 8.5y at the time of AGIL-AADC administration. At baseline children had consistent natural history of 82 cohort severe AADC patients. Of the 18 patients given AGIL-AADC, 1 are now 2 years post-gene therapy, and 7 are 5 years post-therapy. Patients had evidence of sustained de novo dopamine production by F-DOPA PET imaging. Compared with the natural history cohort, after AGIL-AADC administration, 5 patients gained full head control ($p=0.0001$), 4/15 could sit unassisted ($p=0.0004$), and 1 was standing with support at 2 years post-therapy. After 5 years, 4 gained full head control and ability to sit unassisted ($p=0.0001$), and 2/7 could stand with support ($p=0.0054$). Adverse events, in general, were associated with the overall disease state.

Conclusions: Gene therapy with AGIL-AADC is a potential therapeutic for patients with AADC deficiency to achieve and maintain motor milestones not seen in the natural disease course.

Palavras Chave: AADC DEFICIENCY, NEUROTRANSMITTER, HYPOTONIA, GENE THERAPY



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-006 - IDENTIFICAÇÃO DE MICRORNAS DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS EM PACIENTES PORTADORES DE HVE SECUNDÁRIA A HIPERTENSÃO

Autores: CARLA MARTINS KANETO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), THALINE CUNHA DE GÓES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), BRENDA MAIA SANTOS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), JADSON SANTOS NASCIMENTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), PATRÍCIA SANTOS PEREIRA LIMA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), SANDRA MARA BISPO SOUSA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), IZALTINA SILVA JARDIM CAVALLI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ)

Introdução: A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) representa freqüente complicação da hipertensão arterial sistêmica (HAS). A HVE se faz à custa de importantes alterações estruturais do miocárdio que estão no centro de muitas das conseqüências reconhecidas da HVE, como o aumento da dispersão temporal de QT, as arritmias, a morte súbita e a insuficiência cardíaca congestiva.

Objetivo: O objetivo do presente projeto é avaliar comparativamente a expressão de um conjunto de microRNAs expressos no sangue de indivíduos hipertensos portadores de HVE secundária a HAS e indivíduos controle.

Métodos: Foram coletadas amostras de sangue de 77 doadores mediante assinatura do TCLE. Das 77 amostras coletadas, sete pertenciam à pacientes portadores de HVE, 33 a pacientes que possuem apenas HAS e 25 de indivíduos normotensos a fim de constituir o grupo controle. As amostras coletadas foram fracionadas em plasma e conteúdo leucocitário de onde foram extraídos respectivamente RNA e DNA, que foram posteriormente quantificados. Nesta primeira etapa da pesquisa foi avaliada, por RT-PCR quantitativo em Tempo Real, a expressão de um conjunto de 92 microRNAs em 12 amostras, quatro de cada grupo, com o objetivo de encontrar microRNAs diferencialmente expressos que pudessem ser utilizados como marcadores moleculares associados a patologia. Para isso foram utilizados o kit miScript II Reverse Transcription Kit, para transcrição reversa e miScript miRNA PCR Arrays (Qiagen), para avaliação da expressão dos microRNAs.

Resultados: As análises permitiram a identificação de 75 microRNAs diferencialmente expressos entre os grupos HVE e controle, incluindo 49 microRNAs com elevação da expressão e 26 microRNAs com expressão diminuída. Além disso, foram identificados 69 microRNAs diferencialmente expressos entre os grupos HAS e controle, incluindo 24 microRNAs com aumento na expressão e 45 com expressão diminuída.

Conclusão: Um número maior de amostras será avaliado para confirmação da expressão diferencial e uma investigação do papel dos microRNAs diferencialmente expressos será realizada.

Palavras Chave: EXPRESSÃO GÊNICA, MICRORNAS, HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Agradecimentos: UESC/FAPESB/CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-007 - CONSTRUÇÃO DE UM PAINEL DE MARCADORES ADEQUADO PARA INVESTIGAÇÃO DO POSSÍVEL EFEITO FUNDADOR NA POPULAÇÃO BRASILEIRA DE PACIENTES COM HIPOPLASIA DE CARTILAGEM-CABELO (CHH)

Autores: MARIA EDUARDA GOMES (IFF/FIOCRUZ), FERNANDA KHEDY (LABORATÓRIO DE HANSENÍASE DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ – IOC/FIOCRUZ), FERNANDA SALOUM NEVES-MANTA (IOC/FIOCRUZ), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (UFRGS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA/HCPA), DENISE PONTES CAVALCANTI (FCM-UNICAMP), JUAN CLINTON LLERENA JR. (IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (FF/FIOCRUZ)

Introdução: A Hipoplasia de Cartilagem-Cabelo (CHH), doença autossômica recessiva, causada por mutações no gene RMRP, apresenta anormalidades metafisárias e hipotricose. A substituição mais frequente (g.70AG) não foi detectada em estudo prévio de nosso grupo em 24 pacientes brasileiros onde mais de 50 apresentaram a alteração g.195CT (diferentemente de outras populações), sugerindo um possível efeito fundador.

Objetivos: Inferir a ancestralidade genômica individual de pacientes brasileiros com CHH e selecionar um painel de marcadores genéticos para investigação do possível efeito fundador da alteração g.195CT.

Métodos: A inferência das porcentagens genômicas individuais das ancestralidades Africana, Europeia e Nativo Americana de 24 pacientes foi realizada a partir da genotipagem de 46-AIM-Indels utilizando-se o programa STRUCTURE v2.3.4 e as populações ancestrais africanas, europeias e ameríndias do painel de diversidade HGDP-CEPH como referência. Para construção do painel foram extraídos os SNPs do banco 1000G contidos na região do gene RMRP (chr9:35650748-35665015- Grch37/Hg19) e suas frequências alélicas nas populações parentais foram calculadas pelo software PLINK. Para filtragem dos SNPs, foi realizada a anotação genômica pelo banco de dados ANNOVAR, seguindo os critérios: frequência acima de 0.1 em africanos e europeus, presentes em região intergenica, upstream, intronica ou downstream do gene. Os TAG-SNPs e as frequências haplotípicas nessas populações foram identificados pelo HAPLOVIEW.

Resultados: A ancestralidade individual média Africana, Europeia e Nativo Americana dos pacientes foi 25, 58 e 17, respectivamente. Foram identificados 4 TAG-SNPs para a construção do painel: rs10972552, rs7021463, rs1339374, rs1361338, numa região de 7749pb. As frequências haplotípicas foram diferentes entre africanos e europeus sendo o haplótipo majoritário na Europa (C/C/G/C, 0,356) pouco frequente na África (0,075) e o majoritário na África (C/C/A/C, 0,393) pouco frequente em europeus (0,005).

Conclusão: Obtivemos um painel de marcadores para investigar o efeito fundador na população brasileira de pacientes com CHH, já que a região se mostrou diversificada e discriminatória em europeus e africanos.

Palavras Chave: HIPOPLASIA DE CARTILAGEM-CABELO, RMRP, EFEITO FUNDADOR

Agradecimentos: CAPES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-008 - IDENTIFYING VARIANTS IN TYMS THROUGH FINE MAPPING AND VARIANT PRIORITIZATION FOR FUTURE NONSYNDROMIC CLEFT LIP WITH OR WITHOUT CLEFT PALATE FAMILY-BASED ASSOCIATION STUDY

Autores: ANA LUIZA MENEGUCI MOREIRA FRANCO (ECLAMC AT INAGEMP, RIO DE JANEIRO, BRAZIL, LEMC, IOC, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO, BRAZIL.), DANIEL DE MATTOS CORRÊA (ECLAMC AT INAGEMP, RIO DE JANEIRO, BRAZIL, DEPARTMENT OF GENETICS, UFRJ, RIO DE JANEIRO, BRAZIL.), MARIA DA GRAÇA FIGUEIREDO PEREIRA DUTRA (ECLAMC AT INAGEMP, RIO DE JANEIRO, BRAZIL, LEMC, IOC, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO, BRAZIL.), IEDA MARIA ORIOLI (ECLAMC AT INAGEMP, RIO DE JANEIRO, BRAZIL, DEPARTMENT OF GENETICS, UFRJ, RIO DE JANEIRO, BRAZIL.), FLÁVIA MARTINEZ DE CARVALHO (ECLAMC AT INAGEMP, RIO DE JANEIRO, BRAZIL, LEMC, IOC, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO, BRAZIL.)

Introduction: The NSCL±P is a common congenital anomaly with complex etiology. Thymidylate synthase (TYMS) catalyzes the methylation of deoxyuridylate to deoxythymidylate using methylene-THF as a cofactor, keeping critical levels of dTMP for DNA replication and repair. A previous study of our group, using CNV markers, analyzed 30 families from a NSCL±P high prevalence region in South American and identified a de novo deletion of 386kpb encompassing TYMS. **Objectives:** To select putative variants for an association study between NSCL±P and TYMS in a larger sample of the same population. **Methods:** We started searching for variants in TYMS already studied in the literature. We also searched for the most conserved variants in 100 vertebrates, using the UCSC database. Variants with MAF_{8805,1} were pre-selected. Then, we calculated the LD for each pair of variants in the region of TYMS using the 'Linkage disequilibrium (LD) calculator' of Ensembl database. This analysis prioritized CEU population. We selected one representative variant for each block of variants with r^2 and $D'_{8805,0,9}$. Finally, the complete list of SNPs was ordered according to the chromosomal position and the LD calculation was done again, to ensure no pair of variants had $D'_{8805,0,9}$. In the variant's prioritization the criteria chosen were: the highest MAF, literature related to NSCL±P and availability of functionally tested probes. **Results:** The final variant list contains 22 variants: 10 intronic, 2 missense, 2 synonymous, 5 non-coding exon transcript variants, 2 in the 5'UTR and 1 in the 3'UTR. Our subset of prioritized variants contains 9 common variants with MAF varying from 0,015 to 0,409. **Conclusion:** We believe that, through the association study with common variants prioritized in a larger sample of the same population, we can test TYMS as a candidate gene in the etiology of NSCL±P.

Palavras Chave: ORAL CLEFTS, SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS, TYMS

Agradecimentos: THIS WORK WAS SUPPORTED BY GRANT FROM CNPQ: 424734/2016-8, CNPQ IC: 119629/2017-8 (ALMMF).



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-009 - FUNCIONALIDADE DO PACIENTE COM EPIDERMÓLISE BOLHOSA E QUALIDADE DE VIDA FAMILIAR

Autores: HELOÍSA PASTANA MARSIGLIO (UFSCAR), SANDRA MARA BISPO SOUSA (UESB), RAFAELA CATELAN MARTINS PEREIRA (UFSCAR), CAROLINE OLIVATI (GRUPO FLEURY MEDICINA E SAÚDE), LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ (UFSCAR), CARLA MARIA RAMOS GERMANO (UFSCAR), RUI FERNANDO PILOTTO ((UFPR), DÉBORA GUSMÃO MELO (UFSCAR)

Introdução: Epidermólise bolhosa (EB) compreende um grupo heterogêneo de doenças genéticas raras, causadas por mutações em diferentes genes, que têm em comum fragilidade cutânea.

Objetivos: Este estudo investigou a funcionalidade de pacientes com EB e a qualidade de vida familiar (QVF), considerando os diferentes tipos da doença.

Métodos: Trata-se de pesquisa descritiva desenvolvida com apoio da DEBRA-Brasil. Os dados foram coletados através de formulários com informações sociodemográficas e clínicas, os índices de funcionalidade de Barthel e Lawton Brody, e a Escala de QVF do Beach Center.

Resultados: Participaram da pesquisa 75 famílias. Pacientes com EB tinham $16,19 \pm 13,8$ anos e 45 (60) eram do sexo feminino. Trinta e nove (52) tinham EB distrófica recessiva, 9 (12) tinham EB distrófica dominante, 25 (33,3) tinham EB simples, e 2 (2,7) EB juncional. Com relação ao índice de Barthel, pertinente às atividades básicas de vida diária, pacientes com EB distrófica recessiva, EB distrófica dominante e EB simples obtiveram pontuação de $61,92 \pm 27,99$, $77,22 \pm 33,36$ e $75,20 \pm 33,40$ respectivamente, indicando dependência moderada, e não foram identificadas diferenças entre os grupos ($p=0,162$). Com relação ao índice de Lawton Brody, pertinente às atividades instrumentais de vida diária, pacientes com EB distrófica recessiva apresentaram dependência grave, enquanto pacientes com EB distrófica dominante e EB simples apresentaram dependência moderada, houve diferenças entre os grupos ($p=0,007$), especialmente entre pacientes com EB distrófica recessiva e EB distrófica dominante ($2,38 \pm 1,78$ vs $5,00 \pm 3,8$, $p=0,031$), e EB distrófica recessiva e EB simples ($2,38 \pm 1,78$ vs $4,24 \pm 3,47$, $p=0,026$). Com relação à QVF, houve diferenças entre os grupos ($p=0,021$), especialmente entre famílias com filhos com EB distrófica dominante e EB distrófica recessiva ($4,27 \pm 0,50$ vs $3,81 \pm 0,52$, $p=0,040$), e EB distrófica dominante e EB simples ($4,27 \pm 0,50$ vs $3,71 \pm 0,47$, $p=0,016$).

Conclusão: Esses resultados podem contribuir para construção de uma linha de cuidado integral para pacientes com doenças genéticas raras no SUS.

Palavras Chave: EPIDERMÓLISE BOLHOSA, AUTONOMIA, QUALIDADE DE VIDA FAMILIAR.

Agradecimentos: DEBRA-BRASIL (DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA RESEARCH ASSOCIATION). FAPESP, PROCESSO 18/09098-7.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-010 - ASSOCIAÇÃO DE FENÓTIPO ISOLADO DE FENDA PALATINA COM ANEL DO CROMOSSOMO 18

Autores: BRUNA BAIERLE GUARANÁ (UFCSPA), ANDRESSA SCHNEIDERS SANTOS (UFCSPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA)

Introdução: O cromossomo em anel determina a deleção ou perda de alguns segmentos cromossômicos distais tanto do braço curto quanto do braço longo do cromossomo, com conseqüente monossomia dos mesmos. É uma alteração estrutural, na qual o telômero de cada braço cromossômico é deletado. São estes braços quebrados que se unem formando o anel. Relato de caso: Paciente feminina, com dois dias de vida, internada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal por cardiopatia congênita. Mãe de 28 anos, gesta 3, parto cesárea 2. Idade gestacional de 37 semanas. Exames de imagem prévios obstétricos sem alterações. Sorologias maternas: VDRL não reagente, toxoplasmose, herpes e citomegalovírus imune, rubéola IgG inconclusivo, IgM não reagente. RN nasceu por parto cesárea em 19/03/2019, com peso de 2054g, 43cm de comprimento (abaixo do percentil 10), 31cm de perímetro cefálico, 26cm de perímetro torácico e Apgar 9/9. Em relação a distúrbios apresentava: fenda palatina isolada, ponte nasal rasa, estreitamento bitemporal e segundo pododáctilo, bilateralmente, sobreposto aos demais. Realizou ecocardiograma, que evidenciou forame oval e canal arterial patentes. Ecografia de abdome total e cerebral sem alterações. Coletado cariótipo em sangue de alta resolução, em que se analisou 26 células e foram montados 4 cariótipos, com o seguinte resultado: 46,XX,r(18)(p11.2q23), isto é, cromossomo 18 em anel. Discussão: Em nossa revisão, encontramos a descrição de pacientes com anel do cromossomo 18 apresentando fenda palatina. Isto sugere que possa haver uma relação entre algum gene presente nos pontos de deleção do anel com esta malformação. Nosso caso chama atenção devido ao seu fenótipo, que era basicamente de fenda palatina. Conclusão: Estudos complementares através de técnicas de citogenética molecular, como o SNP-Array, serão importantes para a melhor elucidação dos segmentos cromossômicos envolvidos na deleção relacionada ao cromossomo em anel e, talvez, para a determinação de genes candidatos para a fenda palatina.

Palavras Chave: CROMOSSOMO EM ANEL, CROMOSSOMO 18, FENDA PALATINA

Agradecimentos: AOS MEUS PROFESSORES, AOS MEUS COLEGAS, À MINHA NAMORADA E À MINHA FAMÍLIA, QUE SEMPRE ME APOIOU.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-011 - CONSTRUÇÕES SOCIOCULTURAIS ACERCA DE DOENÇAS RARAS EM MÍDIAS SOCIAIS

Autores: MARIA ANGELICA DE FARIA DOMINGUES DE LIMA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉ E GUINLE), ANA CRISTINA BOHRER GILBERT (PESQUISADOR INDEPENDENTE), DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA)

As doenças raras (DR) são caracterizadas pela baixa frequência populacional. O uso político do nome 'doenças raras' emerge a partir dos anos 1980 nos EUA e resulta na promulgação do Orphan Drug Act. Recentemente este fenômeno chega ao Brasil através da mobilização de associações de pacientes e profissionais de saúde, culminando na publicação da Portaria nº199/2014 que define linhas de cuidado para pacientes com DR no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Considerando que o movimento social em saúde voltado para DR no país é recente e que a participação das associações de pacientes com DR é fundamental, realizamos uma pesquisa nos últimos anos visando investigar como a mobilização em torno das DR ocorreu no país, especialmente no que diz respeito à elaboração e ao uso da identidade de raros. Utilizamos como fonte as páginas das associações de pacientes com DR de etiologia genética mantidas no Facebook no período de 2010 e 2016, as quais foram analisadas utilizando como método a netnografia (uma adaptação da etnografia para análise de dados oriundos da internet). O trabalho apresentado aqui é um recorte desta pesquisa e está voltado para a análise dos textos publicados na seção 'sobre', na qual o proprietário de uma página apresenta sua empresa/marca. Os textos da seção 'sobre' foram estudados de forma desconstruída com a técnica nuvem de palavras e se enquadra na etapa de técnica artística da netnografia. Percebe-se uma evidência para as palavras doença, associação, paciente, portador, entre outras. A relevância para a doença pode ser explicada pelo fato de este ser o tema primordial de uma associação, considerando que tais grupos são unidos por uma característica biológica sendo um exemplo de biossocialidade. A técnica também forneceu uma perspectiva distinta da leitura do texto apenas, sugerindo que as práticas das associações se aproximam do modelo biomédico.

Palavras Chave: DOENÇAS RARAS, NETNOGRAFIA, POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE

Agradecimentos: PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER, INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-012 - RARA DELEÇÃO INTERSTICIAL 1Q23.3Q24.2 EM PACIENTE COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL, ATRASO NO DESENVOLVIMENTO E DISMORFISMOS: RELATO DE CASO

Autores: MILENY ESBRAVATTI STEPHANO COLOVATI (UNIMES), CINDY HARUMI MAKIMURA (UNIMES), RAFAELLA LOUEIRO LAMANNA (UNIMES), AFONSO JORGE ASSUMPTÃO FILHO (UNIMES), CAROLINA BEZERRA DE MENEZES BOGALHO (UNIMES), MIRLENE CECÍLIA SOARES PINHO CERNACH (UNIMES)

Introdução: As deleções intersticiais no braço longo do cromossomo 1 são raras. Os pacientes descritos na literatura com a caracterização molecular do tamanho da deleção apresentaram as principais características fenotípicas: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e ponderoestatural, microcefalia, malformações cardíacas e renais (Della Monica et al., 2007, Burkardt et al., 2011, Chatron et al., 2015, Lam et al., 2016, Mackenroth et al., 2016). **Relato de caso:** Relatamos um paciente do sexo masculino, 2 anos e 8 meses, com uma deleção intersticial de 3,89Mb em 1q23.3q24.2, apresentando microcefalia, face com fronte ampla, nariz curto com narinas antevertidas, filtro longo, orelhas pequenas com hélice simplificada e anteriorizada, cabelos e sobrancelhas esparsas, mãos e pés pequenos, prega palmar transversal única, escoliose, hipertelorismo mamilar, hipotonia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor com ausência da linguagem. **Discussão:** Deleções englobando a região 1q23.3q24.2 são raras e apenas dez pacientes com deleções de diferentes tamanhos sobrepostas a esta região e características fenotípicas semelhantes ao nosso probando foram descritos na literatura. A região deletada em nosso paciente inclui os genes LMX1A e RXRG, candidatos para deficiência intelectual. No entanto, identificação de novos pacientes com alterações cromossômicas semelhantes auxiliará no melhor entendimento das funções dos genes candidatos e correlação genótipo-fenótipo das manifestações clínicas complexas.

Palavras Chave: MICRODELEÇÃO, 1Q23.3Q24.2, DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-013 - MUTATIONAL SPECTRUM OF TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX (TSC) GENES IN BRAZILIAN PATIENTS

Autores: MICHELE ARAÚJO PEREIRA (INSTITUTO HERMES PARDINI), DANIELA DE LAET SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), JULIANA DE OLIVEIRA RODRIGUES (INSTITUTO HERMES PARDINI), JOICE DO PRADO SILVA (INSTITUTO HERMES PARDINI), FELICIANA LAGE DE OLIVEIRA MARINHO (INSTITUTO HERMES PARDINI), RAFAEL LUCAS MUNIZ GUEDES (INSTITUTO HERMES PARDINI), GLÓRIA REGINA FRANCO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

Background: Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is an autosomal dominant syndrome caused by pathogenic variants in either TSC1 or TSC2 genes. Current diagnostic criteria for TSC are based mainly on clinical features, however, the identification of a pathogenic variant in TSC genes is sufficient for TSC diagnosis. Objective: Investigate mutation spectrum of TSC genes in 28 Brazilian patients, combining NGS and MLPA analysis. Methodology: Germline DNA samples from 28 Brazilian patients were screened using a custom AmpliSeq™ NGS panel and MLPA. Variants pathogenicity were assessed using ACMG-AMP and SVI recommendations. Pathogenic and VUS variants were confirmed by Sanger sequencing. Structural impact of TSC2 missense variants was predicted using DynaMut. The absence of medical reports and phenotypic data precluded to define genotype-phenotype correlations. Results: A total of 124 variants have been identified. TSC2 mutations were 4.13 more common than TSC1 mutations. Genomic rearrangements were only detected for TSC2. Twenty-four patients (85.71) presented disease-causing mutations. Two (7.14) patients carrying only (likely) benign or intronic VUS variants were considered as no mutations identified (NMI) cases. One patient was previously considered as a disease carrier, however, the familiar variant investigated was absent, indicating the need of reviewing the clinical diagnostic to avoid misdiagnosis. In protein structure and stability prediction analysis, TSC2 missense variants presented mild effects. However, it is worth noticing that variants exposed on the protein surface have the potential to disrupt important interactions between the TSC complex and other proteins. Conclusions: Our study is in accordance with previous findings for Brazilian and other populations. Combining NGS and copy number variation analysis is a comprehensive and useful approach for mutation screening, increasing molecular diagnosis rate and decreasing cost and response time. Additionally, protein structure-based approaches allow prediction of both stabilizing and destabilizing mutations, contributing to increase the knowledge on how mutations could lead to diseases.

Palavras Chave: TSC, MUTATION SCREENING, NGS, MLPA, BRAZILIAN PATIENTS

Agradecimentos: THE BRAZILIAN ASSOCIATION OF TUBEROUS SCLEROSIS (ABET)



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-014 - RECÉM-NASCIDOS COM MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NA REGIÃO SUL DO BRASIL ENTRE 2006 E 2016: PERFIL DEMOGRÁFICO E FATORES ASSOCIADOS

Autores: VICTÓRIA MACHADO SCHEIBE (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL), AMANDA MARIA SCHMIDT (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL), GABRIELLA ZANIN FIGHERA (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL), GUSTAVO MATAS KERN (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL), LARA HELENA ZORTÉA (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DA CRIANÇA SANTO ANTÔNIO, HCPA)

Introdução: A Organização Panamericana da Saúde (OPAS) define malformação congênita como toda anomalia funcional ou estrutural no desenvolvimento fetal, decorrente de fatores genéticos, ambientais ou desconhecidos. Estima-se que 3 a 5 dos nascidos vivos apresentem algum defeito congênito. Estes têm impacto potencial no futuro da criança, família e comunidade. O Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), implantado em 1990, tem como instrumento básico a Declaração de Nascido Vivo e incorporou, em 1999, o campo referente a malformações congênitas. Iniciou-se, assim, um sistema de vigilância epidemiológica de anomalias congênitas de base populacional. Entre 2006 a 2016, foram registrados 241.170 recém-nascidos (RNs) com malformações congênitas no país, segundo dados disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). O perfil epidemiológico na Região Sul, que concentrou 14,4 dos casos, segue desconhecido.

Objetivos: Avaliar o perfil epidemiológico dos RNs malformados na Região Sul do Brasil de 2006-2016.

Métodos: Estudo descritivo transversal a partir de dados pré e perinatais disponibilizados no DATASUS.

Resultados: Foram registrados 34.617 neonatos malformados na Região Sul (0,83 dos nascidos vivos), sendo o Rio Grande do Sul o estado com maior prevalência (0,92). A detecção de malformações congênitas foi mais frequente (P<0,0001): no sexo masculino (0,93,RR:1,31) e cor negra (1,17,RR:1,44), entre prematuros de 28-31 semanas (3,23,RR:4,03), na faixa etária materna de 45 a 49 anos (2,40,RR:2,93), mães sem instrução escolar (1,23,RR:1,49), mães que não realizaram pré-natal (1,27,RR:1,61), gestações gemelares (1,13,RR:1,38), Apgar de quinto minuto 0 a 2 (14,96,RR:19,2) e naqueles concebidos por parto cesáreo (0,93,RR:1,35). As malformações mais observadas foram: osteomusculares (23,8), dos pés (12,0), cardiovasculares (9,0) e fendas orais (8,6).

Conclusão: Este é o primeiro estudo a avaliar fatores associados a malformações nesta população no período estudado. A baixa prevalência de malformações registradas sugere a possibilidade de subdiagnóstico e evidencia a necessidade de intervenções para o adequado reconhecimento de malformações.

Palavras Chave: MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS, VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-015 - IMPACT OF GENETIC COUNSELING AND GENETIC TESTING ON HIGH-RISK HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER (HBOC)

Autores: NATALIA CAMPACCI (MOLECULAR ONCOLOGY RESEARCH CENTER, BARRETOS CANCER HOSPITAL, BRAZIL), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (ONCOGENETICS DEPARTMENT, BARRETOS CANCER HOSPITAL, BRAZIL), PAULA CARVALHO (ONCOGENETICS DEPARTMENT, BARRETOS CANCER HOSPITAL, BRAZIL), LUCAS FRANÇA GARCIA (SOCIOLOGIST POSTDOCTORAL FELLOW, GRADUATE PROGRAM ON HEALTH PROMOTION, UNICESUMAR), REBECA SILVEIRA GRASEL (MOLECULAR ONCOLOGY RESEARCH CENTER, BARRETOS CANCER HOSPITAL, BRAZIL), PATRICIA ASHTON-PROLLA (FEDERAL UNIVERSITY OF RIO GRANDE DO SUL), EDENIR INÊZ PALMERO (BARRETOS SCHOOL OF HEALTH SCIENCES, DR. PAULO PRATA – FACISB, BRAZIL)

Introduction: Individuals at-risk for hereditary cancer should be referred for Genetic Counseling, and it can cause different response from each individual Aims: This study evaluated the impact of genetic counseling (GC) and genetic testing (GT) in families at-risk for hereditary breast and ovarian cancer. Design: Prospective study using mixed-methods analyses on a sample of 60 women from the Oncogenetics Department from Brazilian Oncologic Hospital. Methods: The study has four moments: Before GC, After GC session and blood drawn for GT, After GT result and, the fourth moment is performed 12 months after the result of GT. The impact of GC and GT were evaluated through the application of questionnaires regarding cancer-risk perception, strategies for coping results of GT. In addition, pedigree and genogram were constructed. Results: The participants mean age was 42.5 (SD=10), 54 (90) had a diagnosis of breast cancer and sixteen have pathogenic variants (PV). Through all the moments, the cancer-risk perception was considered equal to the general population, even for those with PV, but it had a correlation with religiosity strategies to coping problems. The qualitative analysis of genograms showed the appearance of negative relationship and communication both with relatives and oncogenetics department which interfered in 5 families to have relatives for GC after GT results. Conclusion: There is an impact of GC and GT in this sample. Although the risk perception did not change, there are alterations in family dynamics during GC and GT. It is important to understand the particularities of family dynamics during the process of GC and GT to help them in a personalized way to deal with it and minimize the harms. This study hereditary cancer, genetic counseling, risk perception, breast cancer and hereditary ovarian cancer. This study was financed by FAPESP (2015/02444-9).

Palavras Chave: HEREDITARY BREAST CANCER, GENETIC COUNSELING, GENETIC TEST
Agradecimentos: WE WOULD LIKE TO THANK FAPESP (2015/02444-9).



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-016 - THE ROLE OF SOMATIC MUTATIONS IN THE PATHOGENESIS OF HEMIMEGALENCEPHALY

Autores: CAMILA ARAÚJO BERNARDINO GARCIA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP), WILSON ARAÚJO SILVA JR (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP), HÉLIO RUBENS MACHADO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP), JOSEPH GLEESON ()

Introduction: The focal cortical dysplasias are characterized by a group of malformations of the cerebral cortical tissue and constitute the most common cause of refractory epilepsy. Hemimegalencephaly (HME) is part of this group of malformations and is clinically devastating in children, it is characterized by a distorted and abnormal growth of one of the cerebral hemispheres. Recently, defects in the protein kinase MTOR (Mammalian Target of Rapamycin) have been associated with HME. MTOR acts as a central regulator of important physiological functions as cell growth and proliferation, metabolism, autophagy, and cell death and survival, and mutations in the mTOR pathways have been correlated with the hemimegalencephaly phenotype. **Objective:** Once the genetic basis of HME is still poorly understood, the aim of this study was to identify specific mutations in genes of the mTOR signaling pathways in patients diagnosed with HME. **Methods:** Using amplicon and exome DNA sequencing of both resected brain and blood samples of 5 children diagnosed with HME. **Results:** We were able to identify pathogenic mosaic mutations in PI3K-Akt-mTOR pathway genes. These results corroborate the hypothesis that somatic mutations of PI3K-Akt-mTOR pathway genes may contribute to the genetic causes of HME. **Conclusion:** Those observations have also brought the concept that the HME large spectrum of neurodevelopmental disorders may be determined by the point when the mutation occurred during the brain development. A mutation that occurs early in development may be expected to affect a large number of cells and result in a larger malformation, whereas the same mutation occurring later in development could cause a minor malformation. In the future, numerous somatic mutations in known or new genes will undoubtedly be revealed in samples of resected brains making possible drawing the correlation between genotypes and phenotypes, allowing genetic clinical diagnosis and helping predicting the patients' outcome.

Palavras Chave: FOCAL CORTICAL DYSPLASIA, HEMIMEGALENCEPHALY, MOLECULAR PATH

Agradecimentos: NATIONAL SUPPORT PROGRAM FOR THE HEALTH CARE OF PERSONS WITH DISABILITIES (PRONAS/PCD).



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-017 - SÍNDROME TAR: VARIABILIDADE FENOTÍPICA E RELEVÂNCIA DA MICRODELEÇÃO CRÍTICA 1Q21.1 EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE DEFEITOS DE MEMBROS

Autores: DANIEL ROCHA DE CARVALHO (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), CARLOS EDUARDO SPECK MARTINS (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), ISABELA MARIA PINTO DE OLIVEIRA RIZZO (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), LUIS EDUARDO LIMA DE ANDRADE (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), MARCIA SCHNEIDER (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), LIA MENEZES FORMIGLI (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), NILO SAKAI JUNIOR (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), LIÉGE LUCIANE ROESE (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), KIKUE TERADA ABE (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), MARIA DULCE VALVERDE DE OLIVEIRA (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO)

A Síndrome TAR (trombocitopenia com ausência do rádio) tem padrão de herança autossômico recessivo na qual o afetado é portador de um alelo nulo (deleção) e um alelo hipomórfico para o gene RBM8A localizado em 1q21.1. Esta síndrome é caracterizada pela ausência bilateral do rádio com presença dos polegares e trombocitopenia transitória. Contudo, outras anomalias esqueléticas em membros superiores e inferiores, costelas e vértebras, malformações cardíacas e geniturinárias, além de outros distúrbios hematológicos e auto-imunes podem também ocorrer e dificultar a definição diagnóstica.

Desde a possibilidade de confirmação diagnóstica por microarray no Hospital SARAH-Brasília, comparamos a manifestação clínica e achados radiológicos de 10 afetados pela síndrome TAR, com enfoque para as anomalias e manifestações sistêmicas menos comuns. As deleções encontradas variaram de 464 Kb a 3,7 Mb, todas abrangendo a região crítica mínima (200kb) em 1q21.1 que inclui o gene RBM8A. Não observamos correlação entre o tamanho da deleção que abrange a região crítica ou os genes deletados com as manifestações deste grupo de pacientes com fenótipo TAR.

Além da trombocitopenia, deve ser lembrada a ocorrência de reações leucemóides, que confundem com formas de leucemia. Casos mais graves com focomelia também podem fazer parte do quadro da síndrome TAR. Enfatizamos o envolvimento de membros inferiores que pode trazer mais repercussão para a mobilidade dos afetados. Relatamos também 02 pacientes com a microdeleção da região crítica em 1q21.1 e com manifestação incomum de defeito de membros, mas sem aplasia radial ou trombocitopenia.

Concluimos que, apesar da síndrome TAR ser um diagnóstico clínico na maioria dos afetados, a análise cromossômica por microarray é um recurso relevante para a definição diagnóstica principalmente em casos com anomalias de membros inferiores ou onde outras malformações sistêmicas são detectadas.

Palavras Chave: SÍNDROME TAR, MICRODELEÇÃO 1Q21.1, DEFEITO DE MEMBROS

Agradecimentos: PAIS E MEMBROS DAS FAMÍLIAS AVALIADAS.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-018 - SAFETY AND EFFICACY OF INOTERSEN IN PATIENTS WITH HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS WITH POLYNEUROPATHY (NEURO-TTR)

Autores: MORIE GERTZ (MAYO CLINIC, ROCHESTER, MN, USA), ANNABEL K. WANG (UNIVERSITY OF CALIFORNIA, IRVINE, CA, USA), TERESA COELHO (CENTRO HOSPITALAR DO PORTO, PORTO, PORTUGAL), MARCIA WADDINGTON CRUZ (FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO UNIVERSITY HOSPITAL, RIO DE JANEIRO, BRAZIL), MICHAEL J. POLYDEKIS (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, BALTIMORE, MD, USA), ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO PAULO, SAO PAULO, BRAZIL), LUCIANA GIUGLIANI MENEGUZZI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SAO PAULO, BRAZIL), RAFAEL DE MARCHI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SAO PAULO, BRAZIL), ELIZABETH J. ACKERMANN (IONIS PHARMACEUTICALS, CARLSBAD, CA, USA), MERRILL D. BENSON D. BENSON (INDIANA UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, INDIANAPOLIS, IN, USA)

Objective: To report the safety and efficacy of inotersen for the treatment of patients with hereditary transthyretin (TTR) amyloidosis (hATTR) in a global, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (NEURO-TTR, NCT01737398).

Background: Patients with hATTR-PN have a life expectancy of approximately 10 years from symptom onset.
Methods: 172 patients with hATTR-PN 8805,18 years of age who had stage 1 or 2 disease were treated after randomization (2:1) to receive 300-mg weekly subcutaneous doses of inotersen or placebo for 15 months. The primary endpoints were change from baseline in the Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL–DN) score and modified Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7) at week 66.

Results: At baseline, the study population was 69 male with a mean age of 59 years (range, 27–81 years), and 63 (108/172) patients had cardiomyopathy. The study cohort included 27 TTR mutations, with 52 of patients expressing the V30M mutation. 80 percent of patients completed the 15-month treatment period. Inotersen-treated patients had statistically significant benefit in both primary endpoints, mNIS+7 (P 0.0001) and Norfolk QOL-DN (P = 0.0006), compared with placebo. Key safety findings of thrombocytopenia and renal events were monitorable and manageable.

Conclusions: Inotersen demonstrated highly significant benefit on both primary clinical end points indicating quality of life improvements and prevention of neurological disease progression in patients with hATTR-PN.

Palavras Chave: HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOID, INOTERSEN, SAFETY, EFFICACY

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-019 - STRIDE: A PATIENT REGISTRY STUDY EXAMINING THE USE OF ATALUREN IN PATIENTS WITH NONSENSE MUTATION MUSCULAR DYSTROPHY (NMDMD)

Autores: FRANCESCO MUNTONI (UNIVERSITY COLLEGE LONDON INSTITUTE OF CHILD HEALTH GREAT ORMOND STREET HOSPITAL, LONDON, UK), ISABELLE DESGUERRE (HÔPITAL NECKER - ENFANTS MALADES, PARIS, FRANCE), MICHELA GUGLIERI (THE NEWCASTLE UPON TYNE HOSPITALS, NHS FOUNDATION TRUST CLINICAL RESEARCH, UNITED KINGDOM), EUGENIO MERCURI (U.O.COMPLESSA DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE POLICLINICO A. GEMELLI-UNIVERSITÀ CATTOLICA, ROME, ITALY), ANDRES NASCIMENTO OSORIO (HOSPITAL SANT JOAN DE DEU UNIDAD DE PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR- UNIVERSIDAD BARCELONA, BARCELONA, SPAIN), ABDALLAH DELAGE (PTC THERAPEUTICS SWITZERLAND GMBH, ZUG, SWITZERLAND), PEDRO EUGENIO PACHELLI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SAO PAULO, BRAZIL), RAFAEL DE MARCHI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SAO PAULO, BRAZIL), LUCIANA GIUGLIANI MENEGUZZI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SAO PAULO, BRAZIL), PANAYIOTA TRIFILLIS (PTC THERAPEUTICS INC., SOUTH PLAINFIELD, NJ, USA)

BACKGROUND: Ataluren is the first-approved treatment for nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (nmDMD) in the European Union, in ambulatory patients aged 5 years and older.

AIM: The STRIDE Registry is an ongoing, multicenter, observational study aimed at building a patient data repository to provide real world experience regarding the treatment patterns for ataluren in routine clinical practice.

METHODS: An enrollment of approximately 200 patients was targeted, based in part on the size of the nmDMD population in the EU. Patients, in the countries in which the drug is commercially available, are being followed for at least 5 years from the date of a patient's enrollment, or until withdrawal of patient consent, or death.

RESULTS: Baseline data from a cohort of 154 patients (98.1 males, n=151) with nmDMD from sites across 12 countries were analyzed in terms of demography and clinical manifestations of nmDMD. In this cohort, the median age was 10.2 (5.0,45.4) years, nmDMD was most frequently diagnosed between the ages of 5-10 years (n=74, 48.1), and the median age at genetic confirmation was 5.5 years (0.02, 39.1). The median age of symptomatic detection was 2.5 years (0,30) with a mean time (SD) between first clinical/biochemical symptoms and nmDMD diagnosis confirmation is 3.0 years (2.5). Additional descriptive statistics from demographic data are forthcoming.

CONCLUSIONS: These data suggest a need for increased awareness of nmDMD symptoms in order to reduce delays in diagnosis, the later median age at diagnosis observed here relative to recent results from the global DMD population (3.4-4.3yrs) suggests that some countries may still face challenges with genetic testing for nmDMD.

Palavras Chave: NMDMD, ATALUREN, STRIDE REGISTRY

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-020 - IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES GENÔMICAS EM SPLIT HAND/FOOT MALFORMATION POR MICROARRAY

Autores: LIA FORMIGLI (HOSPITAL SARAH), LIÉGE ROESE (HOSPITAL SARAH), KIKUE ABE (HOSPITAL SARAH), MARIA DULCE OLIVEIRA (HOSPITAL SARAH), NILO SAKAI JUNIOR (HOSPITAL SARAH), ISABELA MARIA RIZZO (HOSPITAL SARAH), DANIEL CARVALHO (HOSPITAL SARAH)

Introdução: Split hand/foot malformation (SHFM), também conhecida como Ectrodactilia, é uma malformação congênita acometendo o desenvolvimento de membros com diferentes graus de severidade, podendo apresentar-se de forma isolada ou associada a outras manifestações clínicas (SHFM sindrômica). Apresenta penetrância incompleta e expressividade altamente variável de forma que indivíduos portadores da mesma alteração podem apresentar manifestação clínica sutil com hipoplasia de uma única falange, sindactilia, ou mais severa com aplasia dos raios centrais e pré-axiais, resultando em monodactilia. Na maioria das vezes apresenta padrão de herança autossômica dominante, mas também são conhecidas formas autossômicas recessivas e ligada ao X.

Diversos loci gênicos já foram associados à SHFM: DLX5 em 7q21 (OMIM183600), FGF13 em Xq26 (OMIM313350), FBXW4 em 10q24 (OMIM246560), TP63 em 3q28 (OMIM605289), HOXD cluster em 2q31 (OMIM606708), WNT10B em 12q13 (OMIM225300), BHLHA9 em 17p13.3 (OMIM612576).

Objetivo: Identificar portadores de alterações genéticas relacionadas à ectrodactilia auxiliando no diagnóstico e aconselhamento genético das famílias.

Método: Pacientes com SHFM foram encaminhados ao Laboratório de Citogenética do Hospital Sarah – Brasília para realização do exame de microarray. Os genitores dos pacientes com alteração genética identificada foram estudados para determinar se a alteração foi herdada.

Resultados: Cinco pacientes de quatro famílias apresentaram alterações submicroscópicas (duplicações de 150 a 468kb) que incluíam os genes FBXW4 (cromossomo 10) ou BHLHA9 (cromossomo 17), como único achado no exame de array. Em todas as famílias um dos genitores apresentou a alteração genética mesmo sem manifestação clínica evidente.

Conclusões: O exame de array é indicado para pacientes com ectrodactilia, por ser capaz de detectar a maioria das alterações envolvidas na sua etiologia.

O estudo molecular de parentes assintomáticos é fundamental para o aconselhamento genético visto que a grande variabilidade clínica e penetrância incompleta podem ocultar indivíduos portadores.

A pesquisa de alterações genômicas em pacientes com SHFM pode ajudar a identificar novos genes envolvidos no desenvolvimento dos membros.

Palavras Chave: SPLIT HAND/FOOT MALFORMATION, MICROARRAY



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-021 - FUNCIONALIDADE DO PACIENTE COM SÍNDROME DE X-FRÁGIL E QUALIDADE DE VIDA FAMILIAR

Autores: THAMIRES ROSA DOS SANTOS (UFSCAR), LUCIMAR RETTO DA SILVA AVÓ (UFSCAR), CARLA MARIA RAMOS GERMANO (UFSCAR), RUI FERNANDO PILOTTO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR), DÉBORA GUSMÃO MELO (UFSCAR)

Introdução: A síndrome de X-frágil (FXS) é uma doença genética rara, associada à deficiência intelectual leve à grave, com prevalência estimada de 1-5:10.000.

Objetivos: Este estudo investigou a funcionalidade de pacientes do sexo masculino com FXS e a qualidade de vida familiar (QVF).

Métodos: Trata-se de pesquisa descritiva, cujos dados foram coletados através de formulários com informações sociodemográficas e clínicas, os índices de funcionalidade de Barthel e Lawton Brody, e a Escala de QVF do Beach Center, composta por cinco domínios: interação familiar, cuidado dos pais com os filhos, bem-estar emocional, bem-estar físico-material e apoio ao deficiente.

Resultados: Participaram da pesquisa 31 famílias, com filhos com FXS com idades entre 1 e 30 anos, com média de $12,58 \pm 7,13$ anos. Com relação ao índice de Barthel, pertinente às atividades básicas de vida diária, os indivíduos com FXS obtiveram pontuação média de $70 \pm 22,41$, indicando dependência moderada. Com relação ao índice de Lawton Brody, pertinente às atividades instrumentais de vida diária, a pontuação média alcançada foi $1,45 \pm 1,34$, indicando dependência total. Os resultados da QVF mostraram pontuação de $3,41 \pm 0,79$, sendo o escore da QVF total menor que os escores dos domínios "interação familiar" ($p=0,001$) e "apoio ao deficiente" ($p=0,038$), e maior que o escore do domínio "bem-estar emocional" ($p=0,001$). Bem-estar emocional foi o domínio com menor pontuação, com diferença significativa em relação aos demais domínios. Todos os domínios foram fortemente correlacionados com a QVF total. O domínio "interação familiar" apresentou correlação forte com os domínios "cuidado dos pais com os filhos" ($r=0,861$, $p=0,001$), "bem-estar emocional" ($r=0,631$, $p=0,001$) e "apoio ao deficiente" ($r=0,789$, $p=0,001$), o domínio "cuidado dos pais com os filhos" apresentou correlação forte com o domínio "apoio ao deficiente" ($r=0,807$, $p=0,001$).

Conclusão: Esses resultados podem contribuir para construção de uma linha de cuidado integral para pacientes com doenças genéticas raras no SUS.

Palavras Chave: SÍNDROME DE X-FRÁGIL, AUTONOMIA, QUALIDADE DE VIDA FAMILIAR.

Agradecimentos: ÀS FAMÍLIAS PARTICIPANTES. À FAPESP, PELO AUXÍLIO POR MEIO DO PROCESSO 18/11901-2.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-022 - ESTUDO RADIOGRÁFICO DAS MANIFESTAÇÕES DENTAIS E MAXILOMANDIBULARES EM INDIVÍDUOS COM MUCOPOLISSACARIDOSES: UM ESTUDO TRANSVERSAL PAREADO

Autores: NATÁLIA CRISTINA RUY CRANEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LUCAS GUIMARÃES ABREU (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ROSELAINE MOREIRA COELHO MILAGRES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), TANIA MARA PIMENTA AMARAL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), CARLOS FLORES-MIR (UNIVERSIDADE DE ALBERTA), ISABELA ALMEIDA PORDEUS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ANA CRISTINA BORGES-OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS) caracterizam-se por um grupo de doenças genéticas metabólicas raras, com manifestações multissistêmicas progressivas. Devido à característica sindrômica e progressiva da doença, os indivíduos com MPS podem apresentar diversas alterações orofaciais. **Objetivos:** Identificar, por meio de radiografias panorâmicas, as alterações dentais e maxilomandibulares presentes em indivíduos com MPS e comparar com indivíduos sem MPS. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional transversal pareado, com 14 indivíduos com MPS e 28 sem MPS, na faixa etária de 5 a 26 anos, em Belo Horizonte, região Sudeste do Brasil. Foi analisada, de forma qualitativa, a presença ou ausência de alterações dentárias e maxilomandibulares em ambos os grupos. O treinamento do examinador mostrou valores kappa entre 0,76-0,85 para as variáveis categóricas. Para a comparação entre os grupos foram realizados Teste X² de Pearson e Exato de Fisher, considerando-se significância de 5. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFMG. **Resultados:** Comparados ao grupo sem MPS, os indivíduos com MPS apresentaram maior prevalência de dentes impactados [11(78,6)/p<0,001], dentes inclusos [9(64,3)/p=0,013], dentes semi-incluso [9(64,3)/p=0,040], dilaceração dentária [9(64,3)/p=0,047], taurodontismo [8(57,1)/p<0,001], hiperdontia [7(50,0)/p=0,003], e dentes conóides [4(28,6)/p=0,009]. Em relação às alterações maxilomandibulares presentes, observou-se nos indivíduos com MPS maior prevalência de alterações ósseas radiolúcidas [9(64,3)/p<0,001], hipoplasia condilar [14(100,0)/p<0,001] e lesão de furca [3(21,4)/p=0,032]. **Conclusão:** Os indivíduos com MPS apresentaram alterações radiográficas dentárias e maxilomandibulares significativas quando comparados a indivíduos sem MPS. O diagnóstico radiológico é uma ferramenta importante, complementar ao diagnóstico clínico bucal, e deve ser utilizado no intuito de elaboração de planos de tratamento odontológico adequados às necessidades e peculiaridades dos indivíduos com MPS.

Palavras Chave: MUCOPOLISSACARIDOSES. DOENÇAS RARAS. ANOMALIA DENTÁRIA.

Agradecimentos: CAPES, FAPEMIG, CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-023 - IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES EM FORMAS RARAS MONOGÊNICAS DE DIABETES MELLITUS EM PACIENTES BRASILEIROS

Autores: GABRIELLA DE MEDEIROS ABREU (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), MÁRIO CAMPOS JUNIOR (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), ROBERTA MAGALHÃES TARANTINO (AMBULATÓRIO DE NUTROLOGIA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO, UFRJ), VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), MELANIE RODACKI (AMBULATÓRIO DE NUTROLOGIA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO, UFRJ), LENITA ZAJDENVERG (AMBULATÓRIO DE NUTROLOGIA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO, UFRJ), PEDRO HERNAN CABELLO (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ)

O diabetes mellitus (DM) do tipo Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) é o mais frequente dentre as formas monogênicas, e é classicamente caracterizado pelo diagnóstico antes dos 25 anos, segregação autossômica dominante e defeito primário nas células β -pancreáticas. Pacientes com diabetes monogênico são geralmente diagnosticados erroneamente como DM1 ou DM2, recebendo tratamentos inadequados. Até o momento, 14 tipos distintos de MODY foram descritos, sendo os genes GCK, HNF1A e HNF4A responsáveis por cerca de 80 das causas desta doença. Deste modo, o objetivo deste estudo foi analisar a frequência de mutações nas principais formas de MODY em uma amostra de pacientes da população brasileira, bem como a identificação e descrição de novas variantes. Neste estudo foram incluídos 48 probandos brasileiros com fenótipos clínicos consistentes de diabetes monogênico. Os critérios de inclusão foram: herança autossômica dominante de diabetes com pelo menos dois indivíduos afetados, idade de manifestação ≥ 8 anos, IMC ≥ 30 kg/m². O DNA genômico foi extraído a partir de 5 ml de sangue periférico e foi realizado o rastreamento de toda a região codificadora dos genes GCK, HNF1A e HNF4A através do sequenciamento de Sanger. Dos 48 probandos, 14 foram encaminhados para o rastreamento do gene GCK e 34 para o estudo do gene HNF1A. Em seguida, os pacientes que não apresentaram mutações no gene HNF1A, tiveram seus DNAs rastreados para o gene HNF4A. Como resultado, foram identificadas ao todo 21 mutações (43,7), sendo cinco destas mutações não descritas. Dentre as variantes observadas, treze foram identificadas no GCK, sete no HNF1A e uma no HNF4A. A identificação das formas raras de DM monogênico é de grande importância visto que o diagnóstico molecular auxilia no melhor entendimento de cada tipo de doença, beneficia os familiares diabéticos e indica a melhor estratégia de tratamento para cada paciente, melhorando sua qualidade de vida.

Palavras Chave: DIABETES MELLITUS, MODY, HNF1A, GCK, HNF4A

Agradecimentos: FIOCRUZ, MINISTÉRIO DA SAÚDE, FAPERJ, CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-024 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE UM CLUSTER GEOGRÁFICO DE GENODERMATOSE AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Autores: AUGUSTO CÉSAR CARDOSO-DOS-SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ANDERSON PONTES ARRUDA (FACULDADE DE MEDICINA ESTACIO FMJ), ANA CAMILA BRINGEL (FACULDADE DE MEDICINA UNICHRISTUS), FRANCISCO ANDRÉ GOMES BASTOS FILHO (FACULDADE DE MEDICINA UNICHRISTUS), LUIZA MONTEAVARO MARIATH (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARILÉA FURTADO FEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), THAYNE WOYCINK KOWALSKIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), KALINA RIBEIRO FONTENELE BEZERRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARA), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: Uma grande família com indivíduos apresentando múltiplas e distintas lesões cutâneas, de caráter autossômico dominante, foi reconhecida em Aracati (CE). O fenótipo era clinicamente semelhante ao do Tricoepitelioma Múltiplo Familiar (OMIM: 601606). Este trabalho resume a atuação do nosso grupo de pesquisa desde o primeiro contato com o probando, em 1995.

Objetivos: Investigar as principais características clínicas, moleculares e epidemiológicas do fenótipo cutâneo identificado em uma família em um município do Ceará.

Métodos: Um heredograma de seis gerações foi construído a partir de múltiplos encontros com a família. Os indivíduos foram avaliados por médico geneticista e dermatologista, os quais realizaram avaliação física e dermatoscópica das lesões. Amostras de saliva de 31 indivíduos (24 afetados/7 não-afetados) foram coletadas e a extração de DNA foi realizada seguindo protocolos-padrão. PCR foi realizada utilizando primers específicos para todos os 20 éxons e junções éxon-íntron do gene CYLD. Os produtos foram submetidos à purificação com ExoSAP I e analisados por sequenciamento Sanger.

Resultados: Pelo menos 48 pessoas foram reportadamente afetadas na família, das quais 24 (14 homens/10 mulheres) foram clinicamente avaliadas. Houve uma maior predominância da doença no sexo masculino, mas o fenótipo foi amplamente variável entre os indivíduos, incluindo idade de início, localização das lesões e presença de carcinoma basocelular. De acordo com a clínica e histopatologia, tricoepiteliomas, cilindromas e outros neoplasmas provenientes dos anexos da pele foram encontrados. A mutação c.2806CT, p.Arg936* no éxon 20 do gene CYLD foi detectada em todos os afetados. O diagnóstico estabelecido foi o da Síndrome Cutânea de CYLD (SCC). A prevalência mínima da doença no município foi de 3.5/10,000 habitantes.

Conclusão: Aqui, reportamos uma grande família com SCC, representando um verdadeiro cluster geográfico da doença. Aspectos novos e recorrentes da doença foram apontados.

Palavras Chave: GENÉTICA, DERMATOPATIAS, DOENÇAS ENÉTICAS INATAS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-025 - RESOLUTIVIDADE DIAGNÓSTICA DA ANÁLISE CROMOSSÔMICA POR MICROARRAY PARA PACIENTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE TEA: EXPERIÊNCIA DE UM LABORATÓRIO BRASILEIRO.

Autores: RODRIGO AMBROSIO FOCK (GENEONE, DASA BRASIL), MICHELE MIGLIAVACCA (GENEONE, DASA BRASIL), EDUARDO PERRONE (GENEONE, DASA BRASIL), LAYLA TESTA GALINDO (GENEONE, DASA BRASIL), RODRIGO GUARISCHI-SOUSA (GENEONE, DASA BRASIL), LUCIANO SCARPELLI (BIOLOGIA MOLECULAR, DASA BRASIL), ANGELICA DOMINGUES HRISTOV (BIOLOGIA MOLECULAR, DASA BRASIL), MARIA FERNANDA MILANEZI (GENEONE, DASA BRASIL), GUSTAVO CAMPANA (GENEONE, DASA BRASIL), CARLA ROSENBERG (GENEONE, DASA BRASIL)

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento com prejuízo precoce na sociabilização e na comunicação, associado a comportamentos de interesse restrito e estereotipado, cujo diagnóstico é clínico.

O diagnóstico etiológico é possível em cerca de 40 dos casos, sendo que diversos protocolos de investigação para TEA deixam claro que o principal exame para investigação, com maiores índices de resolutividade diagnóstica, é a Análise Cromossômica por Microarray (CGH/SNP-array). A literatura descreve que cerca de 20 dos pacientes com diagnóstico de TEA apresentam uma variante patogênica do número de cópias, seja uma microdeleção ou microduplicação cromossômica, alterações que podem ser avaliadas por tal técnica.

Objetivo: Avaliar a resolutividade diagnóstica da análise cromossômica por microarray para pacientes com suspeita clínica de TEA.

Método: Avaliação retrospectiva das informações clínicas de 748 pacientes consecutivos encaminhados a um laboratório privado com ampla capilaridade territorial para realização de análise cromossômica por microarray, no período de agosto de 2017 à janeiro de 2019. Para este estudo, foram selecionados os pacientes referidos com TEA.

Resultados: Do total de paciente analisados (n=748), 30,7 foram encaminhados por suspeita de TEA, com uma prevalência de pacientes do sexo masculino (69,1). Do total de casos com suspeita de TEA, 224 tinham objetivo de investigação etiológica (97,4) e 6 casos (2,6) eram genitores, encaminhados para investigação complementar de variantes de significado incerto (VUS), identificadas anteriormente no exame do filho. Em 49 pacientes (21,8) encaminhados para investigação etiológica, uma CNV patogênica foi identificada, 26 (11,6) apresentaram uma VUS e em 149 (66,6) o resultado foi normal.

Conclusão: Os resultados encontrados estão de acordo com o descrito em literatura, que estima que cerca de 20 dos pacientes com TEA apresenta uma CNV patogênica que justifica o quadro clínico.

Palavras Chave: TEA, AUTISMO, MICROARRAY



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-026 - DIAGNÓSTICO DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS NUMÉRICAS EM PERDAS GESTACIONAIS POR MEIO DE QF-PCR.

Autores: BÁRBARA VENUTO CASTRO SOARES DE MOURA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), GABRIELLE SOUSA VIANNA (LABORATÓRIO CODON BIOTECNOLOGIA), CYNTHIA ROBERTA A. A. ALVES (LABORATÓRIO CODON BIOTECNOLOGIA), ELEN ROSE FONTOURA CARVALHO (LABORATÓRIO CODON BIOTECNOLOGIA), HELENA BEATRIZ B. L. MARTINS DA COSTA (LABORATÓRIO CODON BIOTECNOLOGIA), REGINA AMÉLIA L. P. DE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MARCOS J. BURLE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG)

Introdução: É conhecido que as anomalias cromossômicas numéricas são as causas mais comuns de perdas gestacionais, sendo os cromossomos 13, 14, 15, 16, 21, 22, X e Y os mais frequentemente afetados. A viabilidade celular, no entanto, muitas vezes impede o estudo Citogenético. O QF-PCR tem se mostrado um método auxiliar que permite esclarecer alguns desses casos que de outra forma, não seriam diagnosticados.
Objetivos: Identificar anomalias cromossômicas numéricas encontradas em material de perdas gestacionais por meio de QF-PCR.

Métodos: Estudo retrospectivo e descritivo por meio de análise molecular por QF-PCR dos cromossomos 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, X e Y em 747 mulheres que enviaram seu material de perda gestacional para estudo no laboratório CODON Biotecnologia entre os anos 2016 e abril/ 2019.

Resultados: 358 (47,9) dos resultados foram normais para os cromossomos estudados e 389 (52,1) mostraram alteração cromossômica identificável pelo teste. Dentre os resultados alterados, houve evidência de trissomia do cromossomo 16 em 91 casos (23,3 dos alterados), trissomia do cromossomo 22 em 67 (17,2), triploidia em 62 (15,8), monossomia do cromossomo X em 50 (12,8), trissomia do cromossomo 21 em 33 (8,4), trissomia do cromossomo 15 em 25 (6,4), trissomia do cromossomo 13 em 16 (4,1), trissomia do cromossomo 18 em 16 (4,1), trissomia do cromossomo 14 em 15 (3,8), presença de um cromossomo X extra em 7 casos (1,7), dupla trissomia em 6 (1,5), e 1 (0,2) caso apresentou tripla trissomia.

Conclusão: O QF-PCR permitiu esclarecer a etiologia de 52,1 dos casos de perdas gestacionais, que passariam despercebidos, permitindo o aconselhamento genético adequado para 389/747 casais.

Palavras Chave: 'ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS' 'PERDAS GESTACIONAIS' 'QF-PCR'

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-027 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE NOONAN COM QUERUBISMO?

Autores: LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO (HCFMRP-USP), MARIANA LUIZA JUNTA FERRO (HCFMRP-USP), JULIA TEIXEIRA LIUTTI (HCFMRP-USP), MARCELO SZEREMETA AYRES CORREIA (HCFMRP-USP), THALIANE BURANELLO (HCFMRP-USP), MARINA CANDIDO VISONTAI CORMEDI (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP), JOÃO MONTEIRO DE PINA-NETO (HCFMRP-USP)

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Noonan (SN) é caracterizada por dismorfias faciais, baixa estatura, cardiopatia congênita e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Mais raramente, podem apresentar múltiplas lesões de células gigantes (MLCG) em ossos, articulações e tecidos moles.

RELATO DE CASO: Paciente masculino, 17 anos, foi encaminhado ao serviço de genética médica por suspeita de querubismo com lesão expansiva acometendo toda a mandíbula e maxila esquerda. Realizada biópsia da lesão que mostrou granulomas de células gigantes central. Ao exame físico foi observado baixa estatura, hipertelorismo, fenda palpebral oblíqua para baixo, pescoço curto e alado, restrição em extensão articular de membros superiores, valgismo cubital, pectus excavatum. Também apresentava antecedentes de estenose da válvula pulmonar corrigida cirurgicamente e orquidopexia a direita. Feita hipótese diagnóstica clínica de SN e solicitado painel para rasopatias que detectou uma variante p.Arg552del no gene SOS1 em heterozigose, nunca antes descrita, considerada provavelmente patogênica.

DISCUSSÃO: O resultado histopatológico não permite diferenciar as hipóteses diagnósticas de SN e Querubismo e a literatura considera a SN/MLCG uma variação fenotípica da SN e não uma entidade diferente, principalmente naqueles indivíduos com mutações que acometem a via de sinalização KRAS, como a variante encontrada neste caso.

A revisão da literatura mais recente mostra uma comparação dos 24 casos já relatados de rasopatias com MLCG, 20 dos quais apresentavam fenótipo para SN. Destes, 8 indivíduos apresentavam alteração no gene SOS1. O gene SOS1 é responsável por cerca de 13 dos casos de SN. Nos casos de rasopatias com MLCG, é responsável por 33 dos casos.

CONCLUSÃO: A análise histopatológica não permite concluir o diagnóstico, assim seria pertinente a realização do exame molecular para Querubismo, uma vez que identificado uma mutação para SN não exclui a possibilidade do paciente apresentar dois diagnósticos distintos, sendo eles SN e Querubismo. Ressaltando que a variante encontrada nunca antes foi descrita na literatura.

Palavras Chave: NOONAN, QUERUBISMO, GRANULOMA DE CÉLULAS GIGANTES

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-028 - IDENTIFICAÇÃO DE MICRORNAS NORMALIZADORES ENDÓGENOS PARA ANÁLISES DE PCR QUANTITATIVO EM TEMPO REAL EM PACIENTES PORTADORES DE RETINOPATIA DIABÉTICA

Autores: THALINE CUNHA DE GÓES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), MARCELLE SANJUAN GANEM PRADO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), MIRTHZ LEMOS DE JESUS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), BRENDA LUANNY MACHADO MAIA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), JADSON SANTOS NASCIMENTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), CARLA MARTINS KANETO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ)

Introdução: A Diabetes mellitus (DM) é um grande desafio de saúde pública e a Retinopatia diabética (RD) é uma das principais causas de perda visual e cegueira entre a população economicamente ativa. Diante disso, é importante a investigação de biomarcadores para prever e estratificar o risco do desenvolvimento da doença no paciente. Nos últimos anos, estudos investigaram a respeito dos microRNAs como marcadores moleculares indicativos de doenças. Através da realização dos experimentos de avaliação da expressão de miRNAs no sangue de pacientes diabéticos portadores de RD e indivíduos controle espera-se identificar miRNAs diferencialmente expressos que possam estar, direta ou indiretamente, envolvidos na patogênese ou na progressão da doença. **Objetivo:** Identificar microRNAs endógenos que possam ser utilizados normalizadores nas análises de PCR quantitativo em tempo real envolvendo amostras de indivíduos com RD, indivíduos com DM e indivíduos controle. **Métodos:** Foram coletadas amostras de sangue de 170 doadores. Das 170 amostras coletadas, 62 pertenciam à pacientes portadores de RD, 48 a pacientes que possuem apenas DM e 60 de indivíduos sem DM e sem RD, a fim de constituir o grupo controle. As amostras coletadas foram fracionadas em plasma e conteúdo leucocitário de onde foram extraídos respectivamente RNA e DNA, que foram posteriormente quantificados. Nesta etapa da pesquisa foi avaliada, por RT-PCR quantitativo em Tempo Real, a expressão 10 microRNAs (U6, RNU6B, hsa-miR-29a, hsa-miR-99a, hsa-miR-27, hsa-miR-328-3p, hsa-miR-342-3p, hsa -miR-320a, hsa-miR-155 e hsa-miR-34). A expressão dos microRNAs candidatos foi avaliada pelos programas de bioinformática NormFinder e Reffinder. **Resultados:** Observou-se a expressão relativa dos miRNAs e a análise revelou que entre os microRNAs candidatos avaliados, o miR-328-3p foi o mais estável. **Conclusão:** O estudo demonstra que o microRNA-328-3p pode ser utilizado como normalizador para análises da expressão de microRNAs realizadas em sangue de pacientes portadores de Retinopatia diabética.

Palavras Chave: EXPRESSÃO GÊNICA, MICRORNAS, DIABETES MELITUS

Agradecimentos: UESC/FAPESB



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-029 - RELATO DE CASO: EPILEPSIA NA SÍNDROME DE ZIMMERMANN-LABAND TIPO 2

Autores: JULIA TEIXEIRA LIUTTI (HCFMRP-USP), THALIANE BURANELLO (HCFMRP-USP), LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO (HCFMRP-USP), MARIANA LUIZA JUNTA FERRO (HCFMRP-USP), MARCELO SZEREMETA AYRES CORREIA (HCFMRP-USP), MARINA CANDIDO VISONTAI CORMEDI (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP), JOÃO MONTEIRO DE PINA-NETO (HCFMRP-USP)

INTRODUÇÃO: A Síndrome Zimmermann-Laband (ZLS) é uma desordem genética rara autossômica dominante. A maioria dos casos é esporádica, sugerindo mutações de novo. Existem dois tipos descritos nesta síndrome, com fenótipo semelhante porém causadas por genes diferentes. A ZLS tipo 1 é causada por mutação no gene KCNH1 e pode apresentar epilepsia. A tipo 2 ocorre por mutação no gene APT6V1B2 e não há relatos de epilepsia.

RELATO DE CASO: Paciente feminina, filha única de pais não consanguíneos, nascida a termo e hipotônica, evoluiu sem ganhos de desenvolvimento neuropsicomotor. Iniciou com crises convulsivas no período neonatal e que progrediram com difícil controle. Ao exame físico apresentava hipotonia, dismorfias faciais, hipertricrose, hipertrofia gengival, microcefalia e palato alto e estreito, sem alterações ungueais ou de falanges distais. Ressonância encefálica com espectroscopia mostrando redução encefálica simétrica e proporcionada, com distribuição normal dos metabólitos. Cariótipo e array sem alterações. Realizado exoma que detectou uma mutação em heterozigose no gene APT6V1B2, considerada definitivamente patogênica.

DISCUSSÃO: A mutação evidenciada nesta paciente é responsável pela ZLS2. Ela se caracteriza clinicamente por atraso no desenvolvimento, hipotonia, dismorfias faciais, hipertricrose, hiperextensibilidade articular, aplasia ou hipoplasia ungueal e de falanges distais e cifose. A ocorrência de crises epiléticas tal como as observadas no presente caso, não foi previamente referida na literatura.

CONCLUSÃO: Relatamos um caso confirmado molecularmente de ZLS2 associado a epilepsia de difícil controle, nunca antes descrito.

Palavras Chave: ZIMMEMMAN-LABAND, EPILEPSIA, ZLS2, APT6V1B2

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-030 - KLEEFSTRA SYNDROME: FOUR BRAZILIAN CASES

Autores: DÉBORA E SILVA DE LAZARI (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), HIROMI AOI (DEPARTMENT OF HUMAN GENETICS, YOKOHAMA CITY UNIVERSITY), NAOMICHI MATSUMOTO (DEPARTMENT OF HUMAN GENETICS, YOKOHAMA CITY UNIVERSITY), RACHEL SAYURI HONJO (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), DEBORA ROMEO BERTOLA (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), CHONG AE KIM (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP)

Kleefstra syndrome (KS) is a rare genetic condition with less than 110 cases reported in the literature, caused either by microdeletions in 9q34.3, in most cases, or by intragenic mutations in EHMT1. The main characteristics are distinctive facial features, severe developmental delay, intellectual and learning disability, microcephaly, hypotonia, seizures, behavioral and sleep abnormalities, recurrent infections, refractive disorders, minor genital anomalies in males. Congenital heart and kidney defects can be present in some patients. Here, we report four cases, two males and two females, with distinct clinical features, and molecular confirmation of KS. The first had a clinical hypothesis of Cornelia de Lange and was submitted to whole exome sequencing which showed a deletion of 773Kb in 9q34.3. In the three remaining patients, two had the hypothesis of KS and the other had no specific hypothesis, they were submitted to array analysis, CGH-array in two of them and SNP-array in the other, that confirmed microdeletions in the same region, varying from 550 to 750Kb. One proband had an additional duplication in Yq11.23. It is the first Brazilian report possibly due to scarce resources for genetic testing exams in the public health system in our country and also, dysmorphic facies is not so remarkable. (CNPq)

Palavras Chave: KLEEFSTRA, EXOME, 9Q34, EHMT1

Agradecimentos: CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-031 - ELEVADA PREVALÊNCIA DE EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA NO SUDOESTE DA BAHIA

Autores: ANA LUÍZA SANTOS ROCHA PINTO (UESB), THIAGO LIMA MELO (UESB), AMANDA DE ARAÚJO CANCELIER (UESB), PATRÍCIA SANTOS PEREIRA LIMA (UESB), MARIA ESTHER VENTIN DE OLIVEIRA PRATES (UESB), SANDRA MARA BISPO SOUSA (UESB)

Introdução: A Epidermólise bolhosa hereditária (EBH) consiste em desordens da pele definidas pela formação de bolhas após pequenos contatos. Possui quatro tipos principais: simples, juncional, distrófica e a síndrome de Kindler, de acordo com o nível histológico de formação da bolha e a mutação relacionada. Consiste em uma doença rara, com prevalência 8 casos para cada milhão de indivíduos, porém que apresenta alta frequência na região estudada, contando com 45 casos.

Objetivo: Levantar e analisar os casos de EBH na região Sudoeste da Bahia e inferir a ação de fatores populacionais e/ou evolutivos na ocorrência da patologia na região.

Métodos: Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo envolvendo portadores de EBH nas regiões sudoeste e microrregião Sul da Bahia. Os dados foram obtidos através da aplicação de questionários e análise de prontuários, a partir dos quais foram construídos heredogramas das famílias entrevistadas.

Resultados: Coletou-se informações de 32 indivíduos, em 15 municípios. Das famílias analisadas 67 relataram outros casos de EBH em alguma das gerações familiar e 78 declararam haver casos de casamentos consanguíneos nas famílias. O tipo distrófico recessivo (93,8) foi o mais frequente na região, seguido por 6,2 da forma simples, classificados através de exame clínico e, em quatro casos, do anatomopatológico. O município com maior número de casos foi Barra da Estiva, no qual, dentre as seis famílias analisadas, cinco apresentam consanguinidade, onde os indivíduos probandos possuem parentesco de primos em primeiro grau. A principal hipótese para o grande número de casos na região refere-se ao elevado índice de casamentos consanguíneos, aliada ao efeito fundador, ratificada pela frequência encontrada nos sobrenomes Caires, Santos, Ribeiro, Barros e Luz.

Conclusão: Apesar das mutações não terem sido estudadas, sugere-se ação do efeito fundador, que explica a elevada frequência de doenças mendelianas em populações pequenas e isoladas.

Palavras Chave: EPIDERMÓLISE BOLHOSA, CONSANGUINIDADE, ALTA PREVALÊNCIA.

Agradecimentos: ÀS FAMÍLIAS PARTICIPANTES, À AFAPEB-BA E À UESB, PELO AUXÍLIO RECEBIDO COMO BOLSISTA DE EXTENSÃO.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-032 - POLIMORFISMOS DO GENE CFB DO COMPLEMENTO NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL

Autores: FABIANA ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LORENA BAVIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), KÁRITA LIDANI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LEIA SENA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RAFAEL BARRETO (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ), IARA MESSIAS-REASON (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

A Doença de Chagas (DC) é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Trypanosoma cruzi* que acomete cerca de 8 milhões de pessoas na América Latina. Embora a maioria dos infectados permaneça assintomática ao longo da vida, após 10 a 30 anos, 20-30 desenvolvem cardiopatia chagásica crônica (CCC). Ainda não há biomarcador disponível capaz de indicar quais pacientes evoluirão da forma assintomática para a CCC. O sistema complemento atua na primeira linha de defesa do hospedeiro contra a infecção pelo *T. cruzi*. A proteína Fator B (gene CFB: 6p21.1-6p21.3) possui papel crucial na ativação do complemento pela via alternativa, a qual culmina em múltiplos processos, incluindo a eliminação de agentes infecciosos. Nós investigamos se polimorfismos no gene CFB teriam um papel na susceptibilidade a DC e na progressão clínica para CCC em 10 anos de seguimento. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene CFB (rs4151667:TA e rs641153:GA) foram avaliados através de PCR sequencia-específica em 199 controles e 185 pacientes com DC (50 assintomáticos e 100 CCC). O alelo rs4151667A foi associado a CCC de maior severidade ($p=0,009$) e com CCC de forma geral ($p=0,018$), enquanto o alelo rs641153G foi associado a proteção contra DC ($p=0,004$). Além disso, o alelo rs4151667A foi mais prevalente em pacientes que progrediram da forma assintomática para a CCC que naqueles que permaneceram assintomáticos ($p=0,022$). Ainda, o diplótipo AG foi mais prevalente em sintomáticos ($p=0,011$) e com CCC ($p=0,018$) em comparação com assintomáticos e, foi associado à progressão para CCC ($p=0,022$). Por outro lado, o diplótipo TG apresentou efeito protetor contra DC ($p=0,007$) e progressão para CCC ($p=0,028$). Este é o primeiro estudo avaliando a influência de polimorfismos do gene CFB na DC. Nossos resultados sugerem um potencial papel dos SNPs rs4151667 e rs641153 como biomarcadores associados à progressão da forma indeterminada para a CCC.

Palavras Chave: DOENÇA DE CHAGAS, COMPLEMENTO, GENE CFB

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-033 - ANÁLISE MOLECULAR DOS PRINCIPAIS GENES (APOE, CLU, CR1 E PICALM) RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES DO RIO DE JANEIRO.

Autores: TAMARA SILVA (UNIGRANRIO), DANIELLE DUTRA VOIGT (UNIGRANRIO), VIVIANNE GALANTE RAMOS (UNIGRANRIO), MARIALVA GOMES BASTOS (PROGRAMA DE ASSISTÊNCIA INTEGRADA DA SAÚDE DO IDOSO DE DUQUE DE CAXIAS), ANA CAROLINA PROENÇA FONSECA (FIOCRUZ), VALESKA MARINHO RODRIGUES (IPUB/UFRJ), MARIA DA GLÓRIA PORTUGAL (IPUB/UFRJ), JERSON LAKS (UFRJ/UNIGRANRIO), PEDRO HERNÁN CABELLO ACERO (UNIGRANRIO/FIOCRUZ)

No Brasil observa-se uma rápida mudança na pirâmide etária brasileira, na qual a população idosa tem um aumento significativo. Neste trabalho foram estudados os fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento de umas das principais doenças da população idosa: a Doença de Alzheimer (DA). Uma vez que a população brasileira é miscigenada, torna-se relevante o estudo de genes que se apresentam como candidatos ou moduladores da doença. O objetivo principal deste estudo foi realizar a análise molecular de 4 genes envolvidos com a DA (CLU, CR1, PICALM e APOE). Foram recrutados 269 indivíduos acima de 55 anos, atendidos no IPUB/UFRJ e pelo Programa de Assistência Integrada da Saúde do Idoso de Duque de Caxias, e em todos foi aplicado o CDR. As análises moleculares foram realizadas no Laboratório de Genética/Unigranrio e a genotipagem dos polimorfismos estudados foi feita através da técnica de PCR - Real Time. Na análise genotípica realizada para o rs6656401 do gene CR1, para o rs429358 e rs7412 do gene APOE, foi encontrada associação com a patologia ($p=0,006$, $p=0,000$, $p=0,028$, respectivamente). Na análise alélica o polimorfismo rs429358 do gene APOE apresentou OR 4,009 e $p=0,000$ mostrando-se significativamente associado com a doença. A análise haplotípica revelou um risco de desenvolvimento da doença 3 vezes maior para os indivíduos portadores do haplótipo 949,3 ($p=0,002$) e 6 vezes maior para os portadores do haplótipo 949,4 ($p=0,002$). Com relação análise genotípica dos polimorfismos rs11136000 e rs3851179, não foi observada associação com a doença ($p=0,168$, $p=0,084$, respectivamente) e na análise alélica também não foi observada associação dos genes CLU, CR1, PICALM e APOE (rs7412). Este estudo demonstrou uma associação dos genes CR1 e APOE com a Doença de Alzheimer na amostra avaliada. No entanto, outros estudos são necessários para uma melhor compreensão desta patologia e sua relação genótipo-fenótipo na população brasileira.

Palavras Chave: ALZHEIMER, NEURODEGENERAÇÃO, GENES, POLIMORFISMOS, PCR

Agradecimentos: AOS ORIENTADORES, À UNIGRANRIO, AO BIOTRANS, À EQUIPE DO LABGEN E ÀS AGÊNCIAS DE FOMENTO.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-034 - ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES EM CRIANÇAS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Autores: BRUNA SOUZA PINHEIRO (UFRGS), LILIANE TODESCHINI SOUZA (HCPA), PATRICIA BARRIOS (HCPA), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA/UFRGS)

Objetivos: O objetivo deste estudo foi investigar a prevalência de alterações cardiovasculares em crianças com Osteogênese Imperfeita (OI) comparadas a um grupo controle.

Métodos: Trata-se de um estudo de caso-controle realizado no Centro de Referência para Tratamento de Osteogênese Imperfeita do HCPA (CROI-HCPA) entre Dezembro de 2015 a Agosto de 2017. Cinquenta e quatro pacientes com OI e 54 controles foram pareados através da área da superfície corporal (BSA), e dados de ecocardiograma padrão foram comparados. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (HCPA-número 15-0602), e todos os pacientes ou responsáveis assinaram um termo de consentimento informado.

Resultados: Todos os casos e controles eram assintomáticos do ponto de vista cardíaco e apresentaram ecocardiograma normal, com exceção de três casos de OI (5.5) com forame oval patente (FOP). O grupo de pacientes OI apresentou maiores valores estatisticamente significativos do diâmetro da aorta (DA), diâmetro do átrio esquerdo (DAE), diâmetro diastólico final ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro sistólico final ventrículo esquerdo (DSVE) e diâmetro ventrículo direito (DVD) em relação aos controles. Quando separados de acordo com o tipo de OI, observamos que na OI-1 a DA ($p=0,001$), DAE ($p=0,002$), DDVE ($p=0,001$), DSVE ($p=0,026$), EDS ($p=0,001$) e DVD ($p=0,001$) foram significativamente maiores que no grupo controle. Os pacientes com OI-3/4/5 apresentaram resultados semelhantes, com DA ($p=0,001$), DAE ($p=0,001$), DDVE ($p=0,013$), DSVE ($p=0,004$) estatisticamente maiores que os controles, entretanto a fração de ejeção (FE) ($p=0,044$) e encurtamento fracional (EF) ($p=0,040$) não foram diferentes nos dois grupos.

Conclusão: Crianças com OI apresentaram função cardíaca dentro dos padrões de normalidade, entretanto, os valores do DA, DAE, DDVE, DSVE e DVD se mostraram maiores que seus controles. Estudo longitudinal em OI é necessário para monitorar alterações cardiovasculares devido à alteração no colágeno.

Palavras Chave: OSTEOGÊNESE IMPERFEITA, CARDIOPATIA, CRIANÇAS

Agradecimentos: FAPERGS E CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-035 - ANÁLISE MOLECULAR DOS GENES TREM2 E PLCG2 RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER NUMA AMOSTRA DE PACIENTES DO RIO DE JANEIRO.

Autores: NICOLE LIMA COSENTINO (UNIGRANRIO), GUILHERME PROENÇA FONSECA (UNIGRANRIO), DANIELLE DUTRA VOIGT (UNIGRANRIO), TAMARA SILVA (UNIGRANRIO), PEDRO HERNÁN CABELLO ACERO (UNIGRANRIO/FIOCRUZ), JERSON LAKS (UFRJ/UNIGRANRIO), ANA CAROLINA PROENÇA FONSECA (FIOCRUZ), VIVIANNE GALANTE RAMOS (UNIGRANRIO)

A Doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais comum e é definida pela perda progressiva das funções cognitivas, levando à demência e à morte. Esta patologia se caracteriza pela agregação e depósito de proteínas, em particular peptídeos 946,-amiloides na forma de placas neuríticas extracelulares, e proteínas tau hiperfosforiladas através de emaranhados neurofibrilares intracelulares. Em geral, são reconhecidas duas classes de DA em relação à idade do início dos sintomas clínicos: precoce (antes dos 65 anos) e tardio (após os 65 anos). O presente estudo analisou a associação de variantes genéticas nos genes TREM2 e PLCG2 com o desenvolvimento da DA, investigando sua contribuição para o surgimento e agravamento dos fatores patológicos da doença em uma amostra de pacientes com DA e controles. A amostra foi composta por 332 indivíduos com idade superior à 55 anos, sendo divididos em grupo controle e grupo paciente. A seleção dessas amostras baseou-se no diagnóstico para doença de Alzheimer, utilizando os exames de tomografia de crânio e o Clinical Dementia Rating (CDR). As análises moleculares foram realizadas através da técnica de PCR em Tempo Real. Em relação ao polimorfismo rs72824905 do gene PLCG2, foi observado uma frequência genotípica de 99 para homozigotos selvagens, 1 para heterozigotos e 0 para homozigotos mutados, enquanto a frequência do alelo mutado foi de 0,5. O rs143332484 do gene TREM2, possui uma frequência genotípica de 99,3 para homozigotos selvagens, 0,7 para heterozigotos e 0 para homozigotos mutados, sendo a frequência do alelo mutado de 0,35. Os genes PLCG2 e TREM2 mostraram-se raros em casuística brasileira. Todavia, outros estudos são necessários para compreender a relação destes genes e a doença de Alzheimer e sua relação genótipo-fenótipo na população brasileira.

Palavras Chave: NEURODEGENERAÇÃO, ALZHEIMER, GENES, PLCG2 E TREM2.

Agradecimentos: À ORIENTADORA, À UNIGRANRIO, À EQUIPE DO LABGEN, AOS COLABORADORES E ÀS AGÊNCIAS DE FOMENTO.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-036 - INVESTIGAÇÃO DE CAUSAS GENÉTICAS HEREDITÁRIAS ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DE SARCOMAS EM IDADE JOVEM

Autores: NATHÁLIA DE ANGELIS DE CARVALHO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), KARINA MIRANDA SANTIAGO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), JOYCE MARIA LISBOA MAIA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), MARIA NIRVANA FORMIGA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DIRCE MARIA CARRARO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C.CAMARGO CANCER CENTER)

Introdução: Embora o rastreamento genético de genes de predisposição ao câncer (GPC) esteja atualmente bem estabelecido para os tumores hereditários mais comuns, há uma série de tumores raros, como sarcomas, que podem estar associados a síndromes de câncer hereditário, mas cujas frequências de mutações nestes genes ainda são desconhecidas. Ainda, para muitos GPC o espectro de tumores associados com suas respectivas síndromes de predisposição ainda não é conhecido. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo definir a frequência de variantes germinativas raras potencialmente patogênicas em GPC em crianças, adolescentes e adultos jovens (40 anos) portadores de sarcomas e descrever os padrões clínicos dos tumores de famílias portadoras de variantes raras. **Métodos:** Serão selecionados 100 pacientes com diagnóstico de sarcomas antes dos 40 anos. O rastreamento de variantes germinativas em 113 GPC de penetrância alta a moderada será realizado por sequenciamento de nova geração (NGS) utilizando um painel customizado. **Resultados:** Até o momento, foram selecionados 57 pacientes a partir de amostras armazenadas no Biobanco do A.C.Camargo ou coletados prospectivamente no Departamento de Oncogenética. Foi realizada análise da variante patogênica p.Arg337His no gene TP53 por sequenciamento de Sanger e 4/57 pacientes foram detectados como portadores e excluídos da análise do painel. Quatorze pacientes foram avaliados com o painel de 113 genes, sendo que em cinco pacientes foram detectadas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (TP53 p.(Arg282Trp), NF1 p.(Ile386fs), RB1 p.(Arg251Ter), ERCC4 p.(Trp450Ter), HNF1A p.(Gly292Argfs)). Exceto pelo paciente com alteração em RB1, nenhum dos pacientes apresentava critérios clínicos clássicos para as alterações detectadas. As análises dos demais casos selecionados e o recrutamento prospectivo de pacientes adicionais estão em andamento. **Conclusões:** Esperamos poder contribuir para o conhecimento da frequência e espectro de mutações desses genes na população brasileira com diferentes tipos de sarcomas, colaborando na definição de estratégias de rastreamento efetivas e adequadas para esses pacientes.

Palavras Chave: SARCOMAS, SÍNDROMES DE CÂNCER HEREDITÁRIO, PACIENTES JOVENS.

Agradecimentos: CAPES E FAPESP.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-037 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL ABAIXO DE 50 ANOS

Autores: SARA IOLANDA OLIVEIRA DA SILVA (AC CAMARGO - CÂNCER CENTER), KARINA MIRANDA SANTIAGO (AC CAMARGO - CÂNCER CENTER), BRUNA ELISA CATIN KUPPE (AC CAMARGO - CÂNCER CENTER), MARIA NIRVANA FORMIGA (AC CAMARGO - CÂNCER CENTER), SAMUEL AGUIAR (AC CAMARGO - CÂNCER CENTER), DIRCE MARIA CARRARO (AC CAMARGO - CÂNCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (AC CAMARGO - CÂNCER CENTER)

Introdução: Pacientes com câncer colorretal (CCR) em idade jovem apresentam maior risco de apresentar variantes germinativas em genes de predisposição ao câncer, entre eles os genes da Síndrome de Lynch (SL) (genes MMR - MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). A análise por imunohistoquímica (IHQ) das proteínas MMR é de alta relevância para a detecção de indivíduos em risco para SL. Porém, a inativação de MLH1 por hipermetilação de seu promotor ocorre em cerca de 15 dos CCRs esporádicos, sendo a causa mais comum de defeito nos genes MMR, e está correlacionada com mutações somáticas no gene BRAF. **Objetivos:** Caracterizar o fenótipo clínico e molecular (somático e germinativo) de pacientes com CCR desenvolvido antes dos 50 anos tratados no A.C.Camargo Cancer Center. **Métodos:** Os pacientes foram selecionados a partir do banco de dados do Departamento de Cirurgia Pélvica ou pelo encaminhamento do Departamento de Oncogenética. A análise de metilação do promotor MLH1 foi realizada por sequenciamento de nova geração (NGS) a partir de DNA convertido por bissulfito e a análise de mutação de BRAF realizada por NGS. Para avaliação das variantes germinativas será utilizado um painel com 62 genes de alta ou moderada penetrância para predisposição ao CCR. **Resultados:** Até agora, 367 pacientes foram considerados elegíveis. 72 possuem parentes de 1º ou 2º com CCR e 14 possuem histórico familiar compatível com os critérios de Amsterdã. 248/367 pacientes realizaram teste de IHQ para genes MMR, 25 (10) tinham perda de expressão em pelo menos um dos marcadores. A análise de metilação em MLH1 de seis amostras tumorais com perda de MLH1/PMS2 revelou três amostras positivas para metilação e três negativas. Mutação de BRAF foi detectada em uma amostra metilada e uma não metilada. Ao final deste estudo, esperamos contribuir descrevendo o cenário do CCR hereditário e esporádico em pacientes brasileiros jovens.

Palavras Chave: SÍNDROME DE LYNCH, MLH1, BRAF.

Agradecimentos: CNPQ, INCITO-INOTE.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-038 - POLIMORFISMOS DO GENE CD46 DO COMPLEMENTO NA HANSENÍASE

Autores: HELENA PLÁCIDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FABIANA ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), EDNEIA CAVALCANTI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), NATHALIA SIGNORINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), IARA MESSIAS-REASON (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

A hanseníase é uma doença dermatoneurológica crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae* que afeta principalmente a pele e nervos periféricos podendo causar danos progressivos e permanentes se não tratada. O sistema complemento é parte essencial da resposta imune inata no combate a infecções por patógenos e já foi relacionado tanto com a suscetibilidade como com a proteção a hanseníase. CD46 é uma proteína que regula o complemento, protegendo as células de sua ativação excessiva e agindo como porta de entrada para alguns patógenos. O *M. leprae* parece utilizar CD46 para subverter a imunidade do hospedeiro provocando uma resposta adaptativa, favorável à sua sobrevivência. O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto de polimorfismos nucleotídeo único (SNPs) da região promotora do gene CD46 na suscetibilidade e manifestação clínica da hanseníase. Os polimorfismos rs2796267:AG e rs2796268:GA do gene CD46 foram avaliados através de PCR sequência-específica em 144 pacientes e 105 controles. A distribuição genotípica dos SNPs de CD46 encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg para controles e pacientes, além disso, a frequência genotípica e alélica dos SNPs está de acordo com a descrita no banco de dados do Ensembl. Não houve diferenças significativas nas frequências genotípicas, alélicas e haplotípicas entre controles e pacientes, bem como, entre as formas clínicas da doença para os SNPs estudados ($p > 0,05$). Este é o primeiro estudo a avaliar o impacto de polimorfismos do gene CD46 na hanseníase. Nossos resultados indicam que os polimorfismos avaliados parecem não exercer influência na susceptibilidade e apresentação clínica da doença. Estudos adicionais considerando outras variantes genéticas são necessários para confirmar os achados e avaliar possível associação entre o gene CD46 e a hanseníase.

Palavras Chave: HANSENÍASE, COMPLEMENTO, GENE CD46

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-039 - IMPACTO DE POLIMORFISMOS NO GENE CYP3A5 SOBRE FARMACOCINÉTICA DE TACROLIMUS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS NO MARANHÃO

Autores: JANAÍNA EVERTON (HUUFMA), COSSI GBEFON (HUUFMA), FERNANDO PATRÍCIO (HUUFMA), TERESA FERREIRA (HUUFMA), MANUEL FARIA (HUUFMA), GYL SILVA (HUUFMA), MARCELO MAGALHÃES (HUUFMA)

A Doença Renal Crônica consiste em lesão e perda progressiva e irreversível das funções renais. O principal tratamento para pacientes com insuficiência renal é o transplante, porém, uma limitação dessa terapia é o risco de rejeição do enxerto. Embora o uso de imunossuppressores como tacrolimus seja importante para a funcionalidade do órgão transplantado, o mesmo pode causar nefrotoxicidade e deve ser administrado em doses ajustadas. Polimorfismos nos genes CYP3A5 estão relacionados à variabilidade farmacocinética interindividual dos imunossuppressores. O objetivo do presente estudo foi avaliar a presença e implicações clínicas de polimorfismos no gene CYP3A5 em pacientes transplantados renais no Maranhão. Os principais polimorfismos descritos para o gene CYP3A5 foram identificados por PCR em tempo real. Frequências alélicas foram avaliadas em 87 pacientes transplantados renais sendo 54 homens e 80,5 pardos. A média de idade dos participantes foi $47,2 \pm 13,7$ anos. Os genótipos CYP3A5 *1/*3 (43,7) e CYP3 *3/*3 (42,5) foram mais prevalentes, e o alelo *3 apresentou maior frequência (64,4). O teste qui-quadrado mostrou que a população está em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p < 0,005$). Considerando a dose diária de tacrolimus, o genótipo CYP3A5 *3/*3 apresentou níveis estatisticamente mais baixos nos tempos 3 meses, 6 meses e 1 ano. Para concentração plasmática da droga, o grupo CYP3A5 *3/*3 apresentou níveis estatisticamente mais elevados nos tempos 15 e 30 dias. Em relação a concentração ajustada, o genótipo CYP3A5 *3/*3 apresentou valores estatisticamente mais elevadas que o grupo CYP3A5 *1/*1 em todos os tempos analisados. A Co/D ao longo de 1 ano pós transplante, apresentou valores significativamente mais elevados nos pacientes com o genótipo homozigoto mutante (CYP3A5*3/*3). Os resultados observados mostram a importância da genotipagem de CYP3A5 no estabelecimento da dose terapêutica adequada em pacientes transplantados renais, podendo minimizar os efeitos citotóxicos dos imunossuppressores e aumentar consequentemente a sobrevida do enxerto.

Palavras Chave: IMUNOSSUPRESSORES, TRANSPLANTE, FARMACOCINÉTICA, CYP3A5

Agradecimentos: FAPEMA, HUUFMA, LEGH, PPGSAD



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-040 - AVALIAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 (NEM1) EM PACIENTES PORTADORES DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS DA HIPÓFISE

Autores: SABRINA DAMIANSE (HUUFMA), MARCELO MAGALHÃES (HUUFMA), GILVAN NASCIMENTO (HUUFMA), VIVIANE ROCHA (HUUFMA), ADRIANA SÁ (HUUFMA), MANUEL FARIA (HUUFMA)

Introdução: A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) é uma síndrome genética, com transmissão autossômica dominante, caracterizada por tumores da paratireóide, da hipófise anterior e do pâncreas. A patogênese dessa doença está principalmente associada a mutações no gene MEN1. **Objetivo:** Identificar pacientes com quadro de NEM1 entre portadores de tumores neuroendócrinos da hipófise acompanhados no Serviço de Endocrinologia do HUUFMA e rastrear a presença de mutações nos genes MEN1, CDKN1B e AIP nesses casos clínicos. **Métodos:** Estudo descritivo com dados coletados a partir dos prontuários de atendimento dos pacientes no período de 2015 a 2017. A identificação de mutações nos genes MEN1 (exons 2-10), CDKN1B (exons 1-2) e AIP (exons 1-6) foi realizada por sequenciamento utilizando o método de Sanger. **Resultados:** Foram avaliados 255 pacientes com tumor neuroendócrino da hipófise de diferentes subtipos e identificados 5 pacientes com quadro clínico compatível com NEM1, resultando em uma frequência de 1,96%. A média de idade ao diagnóstico dos pacientes com NEM1 foi de $44,6 \pm 12,6$ anos. O subtipo predominante de tumor hipofisário foi somatotropinoma (3/5) e a maioria (3/5) apresentou-se como macroadenomas. Observou-se em um dos casos (1/5 - 20) a presença de mutação do tipo frameshift causada pela deleção de 4 pb no exon 10 do gene MEN1 (c.628_631delACAG, p.210SerX13). Não foi detectada a presença de alterações nos genes CDKN1B e AIP em nenhum dos pacientes analisados. **Conclusão:** A avaliação da de NEM1 em portadores de tumores neuroendócrinos da hipófise pode possibilitar diagnóstico precoce dessa síndrome, permitindo melhor acompanhamento dos pacientes quanto ao surgimento de tumores em diferentes órgãos. O rastreamento de alterações genéticas no gene MEN1 em pacientes com quadro clínico de NEM1 é uma estratégia essencial para diagnóstico precoce, abordagem terapêutica adequada e aconselhamento genético nas formas familiares da doença.

Palavras Chave: NEM1, CÁLCIO, PTH, GENE MEN1

Agradecimentos: FAPEMA, HUUFMA, CEPEC, SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, PPGSAD



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-041 - IMPACTO DO SERVIÇO DE MEDICINA GENÉTICA EM UM MUNICÍPIO NA AMAZÔNIA OCIDENTAL

Autores: LUMA ALVES FOSECA (UNIÃO EDUCACIONAL DO NORTE), ERIKA NATIELLI MOREIRA FRIZON (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), EUZIMAR CARVALHO DA SILVA JUNIOR (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIMETA), RUTH HELENA PIMENTA FUJIMOTO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIÃO EDUCACIONAL DO NORTE), BETHÂNIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIÃO EDUCACIONAL DO NORTE)

O diagnóstico precoce de anomalias congênitas é relevante para a assistência especializada. Este estudo buscou analisar a distribuição dos casos incidentes de anomalia congênita em nascidos vivos do município de Rio Branco, Acre, entre 2001 e 2016, segundo o serviço de genética médica. Foi realizado um estudo descritivo analítico nas bases de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) disponível no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), conforme local de ocorrência. No período do estudo, Rio Branco apresentou 141.970 nascidos vivos, com registro de 599 anomalias congênitas. Entre 2001 e 2014, os casos incidentes variaram 0,8 a 4,2 casos por mil nascidos vivos, passando para 18,8 e 19,2 casos/mil NV em 2015 e 2016, respectivamente. Nesses anos (2015 e 2016) houve elevado percentual diagnóstico dentre todo o período do estudo incluindo malformação congênitas do aparelho circulatório (96), deformidades congênitas de quadril (86), ausência atresia e estenose do intestino delgado (83), hemangioma e linfangioma (75), espinha bifida (70), malformação congênitas do sistema nervoso (66) e outras do aparelho osteomuscular (60). Rio Branco, capital do Estado do Acre, localizado na Amazônia Ocidental, dispôs de serviço de medicina genética na maior maternidade pública municipal a partir de 2015, o que pode estar associado a possibilidade de diagnóstico das anomalias congênitas. A oferta do serviço especializado na maternidade oportunizou o diagnóstico precoce, impactando na redução da permanência hospitalar, início imediato de tratamento especializado, eliminação ou redução de eventuais sequelas, maior orientação aos pais/responsáveis, redução de custos sociais. Desta forma, se faz necessário avaliar e estender o serviço aos demais municípios do estado.

Palavras Chave: ANOMALIA CONGÊNITA, AMAZÔNIA, DIAGNÓSTICO PRECOCE.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-042 - EFICÁCIA DO USO COMBINADO DE MARCADORES DE SUPERFÍCIE CD44, CD117 E CD133 NO ISOLAMENTO DE CÉLULAS-TRONCO TUMORAIS E AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DOS GENES CD44, CD133 E ALDH1 NA LINHAGEM CELULAR HEP2

Autores: MARIA ANTONIA DOS SANTOS BEZERRA (FAMERP), VILSON SERAFIM JUNIOR (FAMERP), GLAUCIA MARIA MENDONÇA FERNANDES (FAMERP), ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS (FAMERP), ROSA SAYOKO KAWASAKI-OYAMA (FAMERP), LETICIA ANTUNES MUNIZ FERREIRA (FAMERP), CAROLINE IZAK CUZZIOL (FAMERP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FAMERP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FAMERP), JOSÉ VICTOR MANIGLIA (FAMERP)

Introdução: O câncer de laringe é um dos mais incidentes dentre os tumores de cabeça e pescoço, com baixa taxa de sobrevivência. Dados da literatura indicam que a progressão tumoral, potencial metastático e recidiva está relacionada a presença de células-tronco tumorais (CTTs). Por se tratar de uma célula rara, sua identificação e isolamento só é possível com o uso de marcadores específicos para CTTs. Objetivo: Avaliar a eficácia da combinação de marcadores específicos no isolamento de CTTs e avaliar a expressão dos genes CD44, CD133 e ALDH1. Métodos: Foram utilizadas duas combinações de marcadores para CTT, CD44/CD117/CD133 e CD133/ALDH1, para separação de duas subpopulações de células da linhagem celular Hep2, derivada de câncer de laringe, uma marcada positivamente, denominada CTT e outra negativamente como não-CTTs, por Citometria de fluxo (FACs-Aria-II-DIVA-8.0.1). Após separação foram realizados testes de formação de esferas tumorais, em placas de baixa aderência e de invasão, em insertos com matrigel, para confirmação da presença de CTTs. A avaliação da expressão gênica foi realizada pela técnica de RT-qPCR. Análise estatística foi realizada pelo programa Bioestat versão-5.0 e os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Resultados: A separação celular realizada com a combinação CD44/CD117/CD133 identificou 0,2 de CTTs e 2,3 de não-CTTs. Os ensaios de formação de esferas tumorais e invasão foram estatisticamente significativos, com $p = 0,02$ e $0,01$, respectivamente. A combinação CD133/ALDH1 não apresentou CTTs. A expressão gênica dos genes CD44 e CD133 apresentaram superexpressão ($RQ = 1,14$ e $1,59$, respectivamente) e o gene ALDH1 baixa expressão ($RQ = 0,49$ e $0,65$). Conclusão: A combinação dos marcadores CD44/CD133/CD117 foi eficiente para isolar a subpopulação de CTTs na linhagem avaliada, diferentemente da combinação CD133/ALDH1, em que as células não apresentaram fenótipo positivo. As células Hep2 apresentam alta expressão dos genes CD44 e CD133 e baixa expressão do gene ALDH1, comprovando a ausência de fenótipo positivo.

Palavras Chave: CÉLULAS-TRONCO NEOPLÁSICAS, BIOMARCADORES, LINHAGEM CELULAR

Agradecimentos: FAPESP (2016/20087-1, 2014/15009-6, 2015/04403-8), CAPES 001, CNPq 310987/2018-0, 310806/2018-6



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-043 - FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO DA APRESENTAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DO RECÉM-NASCIDO NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL.

Autores: GRAZIELLE MOTTA RODRIGUES (UFRGS, CDCT/SESRS), THAIANE RISPOLI SERRANO (UFRGS, PPGBCM, CDCT/SESRS), HELENA MOCELIN (HMIPV), TARCIANA GRANDI SIQUEIRA (CDCT/SESRS), CLAUDIA MARIA DORNELLES DA SILVA (CDCT/SESRS), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (UFRGS/PUCRS), SIMONE MARTINS DE CASTRO (UFRGS, HMIPV)

Introdução: Na fibrose cística (FC), as primeiras manifestações clínicas no sistema gastrointestinal, no pâncreas e no sistema respiratório geralmente começam no momento do nascimento do indivíduo com FC. **Objetivo:** Descrever as características clínicas, genotípicas e laboratoriais mais frequentes em pacientes fibrocísticos do estado do Rio Grande do Sul (RS) até a primeira avaliação médica. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal-descritivo dos recém-nascidos (RN) diagnosticados com FC, triados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal do RS, entre 2012 e 2018. Os dados foram obtidos a partir da análise dos prontuários, dos resultados laboratoriais e dos fenótipos clínicos obtidos na primeira consulta. Foi realizada análise estatística. **Resultados:** No total, foram incluídos 61 pacientes, dos quais 20 possuíam baixo peso ao nascimento e somente 9,8 eram assintomáticos no momento da primeira consulta. Esteatorreia (31,1), tosse (29,5) e íleo meconial (24,6) foram as manifestações clínicas mais observadas e a mediana da idade na primeira consulta foi de 35 dias. O tripsinogênio imunorreativo (TIR) apresentou valores significativamente mais baixos em RN com histórico de íleo meconial, e significativamente mais elevados em pacientes que possuíam a mutação F508del. Quanto aos dados genotípicos, a mutação F508del foi encontrada em 66,7 do total de alelos estudados nos RN fibrocísticos e essa mutação foi observada em homozigose em 51,7 dos pacientes. Além disso, observou-se que os casos de FC no estado do RS estão concentrados entre as regiões norte e leste. **Conclusão:** A interpretação da relação genótipo-fenótipo ainda é um desafio, pois a análise genética isolada não é suficiente para prever a gravidade da FC. A grande heterogeneidade fenotípica pode ser explicada devido a ação de influências ambientais e genes modificadores. Mais estudos devem ser realizados para o melhor entendimento do efeito do genótipo sobre o início e a evolução das manifestações clínicas do indivíduo com FC.

Palavras Chave: FIBROSE CÍSTICA, TRIAGEM NEONATAL, FENÓTIPO, GENÓTIPO

Agradecimentos: DECIT/SCTIE/MS, FAPERGS, SES/RS E BIC/UFRGS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-044 - DISTROFINOPATIAS – DESAFIANDO A REGRA DA MATRIZ DE LEITURA

Autores: MARIA DO CARMO DE SOUZA RODRIGUES (UFES/EBSERH), ANA LUCIA PEREIRA DOS SANTOS BARBIRATO (UFES/EBSERH), NADIA KLEINE (UFES/EBSERH), CAROLINA STRAUSS ESTEVEZ GADELHA (UFES/EBSERH), LETÍCIA LEAL MIRANDA BISSOLI (UFES/EBSERH), ELISÂNGELA GONÇALVES VESCOVI (UFES/EBSERH)

Introdução: As distrofias musculares associadas à distrofina (distrofinopatias): Duchenne (DMD, OMIM 310200) e de Becker (BMD, OMIM 300376), são causadas por mutações no gene DMD (OMIM 300377, Xp21.2-p21.1) que codifica a distrofina, herança recessiva ligada ao X. Cursam com fraqueza muscular proximal progressiva e simétrica, quedas frequentes, perda da deambulação e óbito por comprometimento cardiorrespiratório: Duchenne forma mais grave, início entre 2- 5 anos, perda da deambulação na adolescência e óbito entre 18-25 anos, Becker curso mais benigno, perda da deambulação mais tardia e óbito entre 45-50 anos. Estes dois fenótipos geralmente guardam relação com o tipo da mutação: quando mantêm o quadro de leitura (inframe) Becker e se o mudam (outframe) Duchenne.

Objetivos: Descrever a correlação genótipo-fenótipo em cinco pacientes com distrofinopatia atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM/UFES/EBSERH), Vitória/ES.

Metódos: Análise de prontuários dos cinco pacientes: quadro clínico e mutações.

Resultados: Pacientes A e B: deleção dos exons 3 a 7 (outframe, domínio N-terminal da proteína) início entre 8-10 anos, deambulação mantida até idade atual (17 anos), um deles tem tios maternos que deambulam até 25-30 anos. Paciente C: deleção dos exons 10 a 13 (inframe, domínio ROD: H1/R1/R2/R3) início aos 3 anos, perda da deambulação aos 9 anos. Paciente D: deleção dos exons 47 e 48 (inframe, domínio ROD: R18/R19), início aos 3 anos, perda da deambulação aos 9 anos. Paciente E: deleção dos exons 48 a 51 (inframe, domínio ROD: R19/H3/R20), início aos 3 anos, perda da deambulação aos 10 anos.

Conclusão: Os dois pacientes com mutações outframe apresentam fenótipo de Distrofia Muscular de Becker, os três com mutações inframe fenótipo de Distrofia Muscular de Duchenne. Acredita-se que a discordância genótipo-fenótipo nesses pacientes se relaciona à localização da mutação no gene DMD, alterando domínios e a função da proteína distrofina, determinando as referidas distrofinopatias.

Palavras Chave: DISTROFINOPATIAS, DUCHENNE, BECKER, REGRA MATRIZ DE LEITURA

Agradecimentos: PTC THERAPEUTICS, BIOMARIN, SANOFI GENZYME



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-045 - EXPRESSÃO DIFERENCIAL DO GENE PLA2G2D EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN

Autores: MARLON FRAGA MATTOS (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), OLIVIA BORGHI NASCIMENTO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), VICTOR MIRANDA HERNANDES (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), AMANDA FIDALGO LIMA (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), GERALDO ALEIXO DA SILVA PASSOS JÚNIOR (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP), JOICE MATOS BISELLI (UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO- UNESP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO)

Introdução: A enzima fosfolipase A2 do grupo IID (PLA2G2D) é expressa em células dendríticas de tecidos linfoides e participa da resposta imune mediada por linfócitos por meio do controle de lipídios inflamatórios, tais como leucotrienos e prostaglandinas, potentes potenciadores da atividade imune inata e adaptativa. Distúrbios inflamatórios são frequentemente observados em indivíduos com síndrome de Down (SD) e contribuem para o aumento de doenças autoimunes e ocorrência infecção, que é a principal causa de hospitalização e morte desses indivíduos. **Objetivos:** Avaliar a expressão do gene PLA2G2D em indivíduos saudáveis com SD e sem a síndrome. **Métodos:** A expressão relativa do gene PLA2G2D foi analisada por meio de ensaios Taqman (Applied Biosystems), no equipamento StepOnePlus Real-Time PCR (Applied Biosystems), em células mononucleares de sangue periférico de 16 indivíduos com SD e 14 indivíduos sem a síndrome, o critério de inclusão foi a ausência de infecção aguda, infecções crônicas, vacinas nos últimos três meses e/ou uso de antibióticos até dez dias antes da data de coleta de sangue. O Grupo de indivíduos sem SD foi utilizado como calibrador e análise estatística foi realizada pelo programa GraphPad Prism 6 utilizando o teste de Wilcoxon. **Resultados:** Indivíduos com SD apresentaram menor expressão do gene PLA2G2D em comparação com indivíduos sem a SD (média de RQ = 0,045, valor de P= 0,0001). **Conclusão:** Expressão reduzida de PLA2G2D em indivíduos com SD, suporta a hipótese de que trissomia do cromossomo 21 causa alteração na expressão de genes dissômicos, o que pode contribuir para as frequentes manifestações inflamatórias na SD. **Apoio:** FAPESP (2018/24825-2 e 2018/09126-0), CNPq (310806/2018-6, 310987/2018-0), PIBIC-CNPQ 2018, CAPES (001), FAMERP/FUNFARME.

Palavras Chave: FOSFOLIPASES A2 IID , TRISSOMIA DO 21, SISTEMA IMUNOLÓGICO

Agradecimentos: FAPESP(2018/24825-2,2018/09126-0),CNPQ(310806/2018-6,310987/2018-0),CAPES(001),FAMERP/FUNFARME



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-046 - LONG-TERM EFFICACY OF ATALUREN FOR THE TREATMENT OF NONSENSE MUTATION DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: OBSERVATIONAL DATA FROM THE STRIDE REGISTRY

Autores: ABDALLAH DELAGE (PTC THERAPEUTICS, ZUG, SWITZERLAND), FILIPPO BUCCELLA (PARENT PROJECT ONLUS, ROME, ITALY), ISABELLE DESGUERRE (NECKER-ENFANTS MALADES APHP, PARIS V DESCARTES UNIVERSITY, PARIS, FRANCE), FRANCESCO MUNTONI (UNIVERSITY COLLEGE LONDON GREAT ORMOND STREET INSTITUTE OF CHILD HEALTH, LONDON, UK), ANDRÉS NASCIMENTO (HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU, UNIVERSIDAD DE BARCELONA, CIBER, ISCIII, BARCELONA, SPAIN), MÁR TULINIUS (GOTHENBURG UNIVERSITY, QUEEN SILVIA CHILDREN'S HOSPITAL, GOTHENBURG, SWEDEN), LUCIANA GIUGLIANI MENEGUZZI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SÃO PAULO, BRAZIL), RAFAEL DE MARCHI MARCHI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SÃO PAULO, BRAZIL), PANAYIOTA TRIFILLIS (PTC THERAPEUTICS INC., SOUTH PLAINFIELD, NJ, USA), EUGENIO MERCURI (DEPARTMENT OF PEDIATRIC NEUROLOGY, CATHOLIC UNIVERSITY, ROME, ITALY)

Aim: In this study, long-term effectiveness of ataluren (40 mg/kg/day) in routine clinical practice was evaluated in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (nmDMD) enrolled in the international STRIDE Registry (N=213).

Methods: We compared data from registry participants (with 8805,48 weeks between first and last assessment) with data from participants in Study 020 (NCT01826487) receiving ataluren (N=115) or placebo (N=115) for 48 weeks. Data were extracted from the registry on 9 July 2018. Registry participants had a mean (standard deviation, SD) age of 9.8(3.7) years at first assessment compared with 8.9(1.8) and 9.0(1.7) years in the ataluren and placebo arms of Study 020, respectively. Mean exposure to ataluren ranged from 71.8 to 121.6 patient-years depending on the different outcome measures used.

Results: Registry participants experienced smaller 48-week mean (SD) functional declines than patients receiving ataluren or placebo in Study 020, respectively, in 6-minute walk distance (n=66, 8722,35.0[69.7], vs n=109, 8722,42.2[84.9], and n=109, 8722,57.6[98.8] meters), and time to walk/run 10 meters (n=61, 1.6[3.2] vs n=109, 2.3[5.2], and n=110, 3.5[6.4] seconds), stand from supine (n=55, 2.9[5.0] vs n=101, 3.8[6.1], and n=96, 3.9[6.9] seconds), climb 4 stairs (n=47, 1.2[2.2] vs n=105, 2.7[5.3], and n=103, 4.5[7.3] seconds) and descend 4 stairs (n=40, 0.5[1.5] vs n=106, 2.2[5.3], and n=100, 3.9[7.9] seconds). Safety outcomes were consistent with the known safety profile of ataluren.

Conclusion: Although the registry cohort consisted of older patients compared with those in Study 020, these patients showed smaller functional declines, suggesting that ataluren may slow disease progression in patients with nmDMD in routine clinical practice.

Palavras Chave: Duchenne muscular dystrophy, long-term effectiveness

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-047 - CÁRIE DENTÁRIA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS QUE AFETAM O DESENVOLVIMENTO ESQUELÉTICO

Autores: NATÁLIA CRISTINA RUY CARNEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), HELOISA VIEIRA PRADO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MATHEUS FRANÇA PERAZZO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MAURO HENRIQUE NOGUEIRA GUIMARÃES DE ABREU (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), CAROLINA CASTRO MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ISABELA ALMEIDA PORDEUS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), SAUL MARTINS DE PAIVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ANA CRISTINA BORGES-OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

Introdução: Os indivíduos com doenças genéticas raras podem apresentar alterações no sistema nervoso e/ou musculoesquelético, havendo comprometimento cognitivo, distúrbios neuropsicomotores e má formação craniofacial. Manifestações orais, como má oclusão e anomalias dentárias, também são comuns nessa parcela da população. **Objetivo:** Analisar uma possível vulnerabilidade à cárie dentária em indivíduos com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético. **Método:** Foi realizado um estudo transversal pareado, com uma amostra de 140 indivíduos na faixa etária de 2 a 27 anos [70 com doenças genéticas raras que afetam o desenvolvimento esquelético: Mucopolissacaridose (MPS) (n=29) e Osteogênese Imperfeita (OI) (n=41) e 70 sem doenças raras] e seus pais/responsáveis. Os participantes do primeiro grupo foram selecionados em dois hospitais de referência especializados em doenças genéticas raras na cidade de Belo Horizonte, região sudeste do Brasil. Todos os participantes foram examinados quanto ao tipo de respiração, higiene bucal, presença de má oclusão, anomalias dentárias e cárie dentária. Os pais/responsáveis responderam um questionário estruturado sobre características individuais/ comportamentais e histórico médico/odontológico dos filhos. Foi realizada análise bivariada (teste X²) e multivariada (regressão logística), com significância de p<0,05. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. **Resultados:** A média de idade dos indivíduos foi de 10,3 (± 6,5 anos) e mediana de 9,5 anos. Quando comparados ao grupo sem doença rara, os indivíduos com MPS ou OI tiveram uma chance 2,9 vezes maior de serem diagnosticados com cárie dentária (IC95: 1,38-6,18). Os participantes identificados com higiene bucal insatisfatória apresentaram uma chance 4,5 vezes maior de pertencer ao grupo com cárie dentária (IC95: 2,03-10,16). **Conclusão:** Indivíduos com MPS e OI e aqueles com higiene bucal insatisfatória tiveram maior chance de pertencer ao grupo com cárie dentária. Baseado neste estudo, indivíduos com doenças genéticas raras podem ser considerados vulneráveis à cárie.

Palavras Chave: DOENÇAS RARAS. MUCOPOLISSACARIDOSES. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA.

Agradecimentos: CAPES, FAPEMIG, CNPQ, PRÓ-REITORIA DE PESQUISA DA UFMG.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-048 - CHROMOSOMAL ABNORMALITIES ANALYSED BY NGS PLATFORM + STRS IN PRODUCTS OF CONCEPTION OF 1ST TRIMESTER PREGNANCY LOSSES

Autores: TACCYANNA ALI (IGENOMIX BRAZIL), PRISCILA MOTTA (IGENOMIX BRAZIL), MARIANE UEHARA (IGENOMIX BRAZIL), ANA CERVERA (IGENOMIX SL), NASSER AL-ASMAR PIÑAR (IGENOMIX SL), MARCIA RIBOLDI (IGENOMIX BRAZIL)

INTRODUCTION: Conventional karyotyping has been the gold standard for the chromosomal investigations of products of conception (POC), but this method is laborious since it requires tissue culture. Further, traditional cytogenetic analysis is vulnerable to selective overgrowth of maternally derived cells, also known as maternal cell contamination (MCC), falsely producing a finding of normal female karyotype at rates of 29.0 to 89.7 (Bell et al., 1999, Jarrett et al., 2001). Our group has shown POC analysis by next generation sequencing (NGS) combined with Short Tandem Repeat (STRs) for fingerprinting analysis of MCC is faster and can detect some abnormalities not possible with the conventional karyotyping because of the contamination, number of the cells and resolution. **AIM:** To evaluate chromosomal abnormalities and describe their frequency in abortion material from first trimester losses by NGS + STRs techniques. **METHODS:** For our retrospective review, 225 first-trimester miscarriage specimens plus the patient's blood sample were received between January 2017 and December 2018 and NGS sequencing (Thermo Fisher®) + STRs analysis performed to detect chromosomal abnormalities and discard MCC. **RESULTS:** The comparison the NGS results with maternal blood revealed 58.2(n=131) samples had abnormal results, 11.5 were 46, XX, and 11.5 were 46, XY. Only 17.3 (n=39) of the samples were MCC and 3 (1.3) were not evaluated because of their DNA quality. Regarding the abnormal results 48.8 were aneuploid (42.6 and 5.3 with trisomy and monosomy, respectively), 8 were polyploid or triploid and 2.2 contained structural chromosome abnormalities. Trisomy 22 and 16 were most frequent (11.5 and 6.7 of the cases, respectively). **CONCLUSION:** With NGS methodology we could observe almost 60 abnormalities in abortion samples and with STRs tissue origin could be determined when the result was 46, XX, so maternal contamination results were notably reduced when compared to the traditional analysis.

Palavras Chave: PRODUCTS OF CONCEPTION, NGS PLATFORM, CHROMOSOMAL ANALYSIS, POC

Agradecimentos: IGENOMIX GROUP



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-049 - MODULAÇÃO EPIGENÉTICA DE LINHAGEM CELULAR RECOMBINANTE HUMANA PRODUTORA DA ENZIMA GBA

Autores: HIGOR FERREIRA MARTINS ALVES (FFCLRP-USP), CLÁUDIA EMÍLIA VIEIRA WIEZEL (FMRP-USP), AGUINALDO LUIZ SIMÕES (FMRP-USP), VANIA D'ALMEIDA (EPM - UNIFESP), DANIELA PRETTI DA CUNHA TIRAPELLI (FMRP-USP), CARLOS GILBERTO CARLOTTI JÚNIOR (FMRP-USP), KURUVILLA JOSEPH ABRAHAM (FFCLRP-USP), APARECIDA MARIA FONTES (FMRP-USP)

A terapia de reposição enzimática utilizando proteínas recombinantes é a opção terapêutica para diferentes doenças do erro inato do metabolismo. Isso envolve, a obtenção de linhagens celulares transgênicas com produção estável de proteínas terapêuticas, sendo a modulação epigenética uma estratégia promissora para aumentar o nível de produção da proteína recombinante. Isso, porém, pode influenciar outras características como as relacionadas ao ciclo celular. Com isso, objetivou-se avaliar como o iHDAC-SAHA interfere no ciclo celular e na produção proteica da linhagem celular 293-FT_rGBA previamente gerada no laboratório produtora da enzima lisossomal recombinante. Como controle, foi utilizada a linhagem 293-FT virgem. Ambas foram submetidas ao tratamento com iHDAC-SAHA. Primeiramente, o ensaio MTT permitiu estabelecer a dose de iHDAC-SAHA. Em seguida, as linhagens foram submetidas por 48h a esse tratamento e as células coletadas, quantificadas e determinada a quantidade de proteína total. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad-Prism e o programa R. Com relação a capacidade proliferativa observou-se, 48 h após o tratamento com 3uM de iHDAC-SAHA, diferenças significativas quanto o número de células ($p=0,002$) e o tempo de duplicação ($p=0,02$): linhagem transgênica ($1,8 \times 10^6$ células e tempo de duplicação 22,63 h) e linhagem controle ($1,28 \times 10^6$ células e 27,5 h para duplicação celular). A proteína total mostrou $168 \pm 7,7$ ug x $137 \pm 6,9$ ug de proteínas totais ($p=0,01$), respectivamente. A análise da correlação de Spearman mostrou que as duas populações celulares parecem distintas, sendo o valor de rho para população transgênica uma tendência negativa ($\rho = -0,9$, $p = 0,08$) e para célula virgem uma tendência positiva ($\rho = 0,4$, $p = 0,49$). No momento, ensaios de atividade biológica da enzima GBA estão em andamento. Em conjunto, os dados sugerem que a linhagem celular transgênica é mais resistente ao tratamento com iHDAC-SAHA comparada com a linhagem celular virgem.

Palavras Chave: DOENÇA DE GAUCHER, SAHA, PROTEÍNA RECOMBINANTE

Agradecimentos: FAPESP, AGILENT, CNPQ, CAPES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-050 - MÁ OCLUSÃO EM INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Autores: ANA CRISTINA BORGES-OLIVEIRA (UFMG), HELOISA VIEIRA PRADO (UFMG), SUÉLEN ALVES TEIXEIRA (UFMG), FLÁVIA RABELLO (UFMG), FABIANA VARGAS-FERREIRA (UFMG), SAUL MARTINS PAIVA (UFMG), LUCAS GUIMARÃES ABREU (UFMG)

Introdução: A alteração na produção do colágeno tipo I pode gerar alterações na face dos indivíduos com OI. Estas alterações podem ser o resultado de um crescimento anormal do complexo craniofacial, má-formação da maxila, mandíbula, arcadas dentárias e dentes. Normalmente, indivíduos com OI apresentam face triangular e os ossos temporal e frontal proeminentes. **Objetivo:** Avaliar se indivíduos com Osteogênese Imperfeita (OI) são mais afetados por má oclusão que indivíduos sem OI. **Métodos:** O PRISMA foi utilizado, bem como a realização de um registro no PROSPERO (CRD42018110677). Uma busca foi realizada em cinco bases de dados eletrônicas: PubMed, Medline via Ovid, Web of Science, Scopus e Lilacs. Foram incluídos estudos que compararam indivíduos com OI e indivíduos sem OI com relação a ocorrência de má oclusão. Três pesquisadores extraíram os dados de forma independente. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da escala Newcastle-Ottawa. **Resultados:** Seis publicações foram incluídas na revisão sistemática e três foram incorporadas na meta-análise. Indivíduos com OI tiveram 19,69 vezes mais chance de apresentar má oclusão Classe III de Angle que indivíduos sem OI (OR=19,69, IC95=9,00-43,09, I2=0). A medida do overjet mandibular (mordida cruzada anterior) foi significativamente maior nos indivíduos com OI em comparação com indivíduos sem OI (DM=6,98, IC95=2,40-9,77, I2=79). Indivíduos sem OI apresentaram um ANB significativamente maior quando comparados aqueles com OI (DM=3,88, IC95=1,15-6,61, I2=83). Não houve diferença entre indivíduos com OI e sem OI quanto a medida de mordida aberta (DM=0,98, IC95=-0,29-2,25, I2=75). A maioria dos estudos incluídos apresentou qualidade metodológica moderada. **Conclusão:** A ocorrência de má oclusão Classe III de Angle e mordida cruzada anterior foi maior em indivíduos com OI em comparação com indivíduos sem OI.

Palavras Chave: OSTEOGÊNESE IMPERFEITA. MÁ OCLUSÃO. ODONTOLOGIA.

Agradecimentos: FAPEMIG, CAPES, CNPQ, PRÓ-REITORIA DE PESQUISA DA UFMG.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-051 - O PRIMEIRO RELATO DE CASO DE DESMOSTEROLOSE POR MICRODELEÇÃO 1P32.3 DE NOVO DO BRASIL CENTRAL

Autores: MARCOS DE OLIVEIRA CUNHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG), FABIANA GONÇALVES DOS REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), IRENE PLAZA PINTO (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS), DANIELA DE MELO E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), THIAGO ALVES DIGUES (UNIVERSIDADE PAULISTA - UNIP), GABRIEL DE OLIVEIRA BARBOSA (UNIVERSIDADE PAULISTA - UNIP), APARECIDO DIVINO DA CRUZ (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS)

Os distúrbios do desenvolvimento neurológico, como a deficiência intelectual, representam um grupo de condições, com uma forte base genética que tem sua expressão durante a infância ou adolescência e um subconjunto de microdeleções recorrentes tem sustentado vários fenótipos envolvidos nesses distúrbios. A desmosterolose é uma doença autossômica rara, caracterizada por uma série de anormalidades no desenvolvimento neurológico, incluindo deficiência intelectual, e o número de casos publicados em todo o mundo foi de nove. Esta condição resulta da deficiência da biossíntese do colesterol e do efeito tóxico do acúmulo de altos níveis de desmosterol no soro e nos tecidos. Representa uma consequência das mutações do gene DHCR24 responsável por codificar a enzima 24-deidrocolesterol redutase que catalisa a conversão de desmosterol em colesterol. Este gene está localizado no loco 1p32.3, com um tamanho de ~ 46kb, apresentando oito introns e nove exons. Relatamos o primeiro caso raro de desmosterolose devido a uma microdeleção de novo em 1p32.3 abrangendo o gene DHCR24, detectado pela Análise de Microarray Cromossômico, em um paciente do Brasil Central. Identificamos um desequilíbrio genômico correspondente à microdeleção de 1,59 Mb a 1p32.3. Mutações nessa região, que contém o gene DHCR24, levam ao comprometimento da função da proteína, portanto são responsáveis pelo atraso no desenvolvimento, malformação do sistema nervoso central, espasticidade e baixa estatura com ou sem anomalias nos membros. Os efeitos da dosagem do gene DHCR24 com mutações inativadoras de enzimas são a causa da desmosterolose do transtorno da biossíntese do colesterol. O CMA é uma ferramenta potencial para identificar micro-arranjos e para orientar o diagnóstico médico que deve ser associado ao aconselhamento genético, seguindo uma abordagem não diretiva para melhorar a qualidade de vida do paciente e seus pais.

Palavras Chave: DHCR24, MICRODELEÇÃO, DESMOSTEROLOSE, CMA

Agradecimentos: CNPQ, CAPES, FAPEG



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-052 - FEASIBILITY AND SAFETY OF INTRATHECAL TREATMENT WITH NUSINERSEN IN PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 2

Autores: MARIA CLARA SILVEIRA NALIATI (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), NATALIA OLIVEIRA MORAIS (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), NAYARA TANNOUS TAKAMINE (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), TATIANE SILVEIRA MIRANDA (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), LAURA VAGNINI (CENTRO PAULISTA DE DIAGNOSTICO E PESQUISA), ZUMIRA A. CARNEIRO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), CHARLES MARQUES LOURENCO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO)

INTRODUCTION: Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal-recessive inherited neuromuscular disease leading to progressive muscle atrophy and weakness due to degeneration of anterior horn cells. The classification of disease is based on the achievement of motor milestones with a broad range of phenotypes from very weak infants never achieving the ability to sit (SMA type 1, 'nonsitters'), to individuals able to sit, but never achieving the ability to walk (SMA type 2, 'sitters'), to ambulatory patients (SMA type 3, 'walkers').

METHODS: Retrospective chart review of SMA type 2 patients under treatment with Nusinersen®

RESULTS: Treatment with Nusinersen was initiated in 2 children aged from 28 to 36 months during a period observation of 12 months. Administration of a local anesthetic cream on the puncture site and a peripheral analgesic led to an adequate pain management. On average, 1.5 ± 1.0 puncture attempts were performed between L 4/5 and L 2/3. If required, the position of the medullary cone was identified by ultrasound to guarantee a safe puncture above L 3/4. We observed 2 adverse events related to lumbar punctures in one patient in terms of a post-lumbar puncture syndrome with positional headache and vomiting as main symptom 2 days after lumbar puncture. The headache occurred after the second lumbar puncture (day 14) and lasted 3 days.

CONCLUSION: There have been enormous advances in therapeutic development for patients suffering from SMA with the possibility to influence the clinical course of the disease. Nusinersen is the first approved drug to treat SMA. It is administered intrathecally and acts as splicing modifier of the SMN2 gene. Overall, we conclude that intrathecal delivery of medication is feasible, safe, and well tolerated. Our experience may prove useful for guiding the development of best practice strategies for safe and effective intrathecal delivery of nusinersen and/or other promising emerging therapies for SMA.

Palavras Chave: SPINAL MUSCULAR ATROPHY, NUSINERSEN, INTRATHECAL DELIVERY

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-053 - APRESENTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS RELACIONADAS À SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

Autores: ANA CAMILA BRINGEL (UNICHRISTUS), FRANCISCO ANDRÉ GOMES BASTOS FILHO (UNICHRISTUS), JOANA AMARAL ACIOLY (UNICHRISTUS), JOSEVALDO MONTEIRO MAIA FILHO (UNICHRISTUS), AUGUSTO CESAR CARDOSO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ANDRÉ LUIZ SANTOS PESSOA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), PALOMA VERÇOSA (CAVIVER), ISLANE VERÇOSA (CAVIVER), RENO VERÇOSA (CAVIVER), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN)

Introdução: A infecção congênita pelo Zika vírus foi associada a achados que comprometem a visão. Acrescenta-se que o espectro de lesões oculares que pode estar presente na Síndrome da Zika Congênita (SZC) ainda é incerto e tende a aumentar com as novas descobertas e o seguimento dos pacientes desde a expansão do número de casos no Brasil em 2015. **Objetivos:** Avaliar as anormalidades oftalmológicas presentes em uma amostra de crianças com SZC, nascidas entre agosto de 2015 e agosto de 2017. **Métodos:** Estudo quantitativo, descritivo, seccional de crianças acometidas pela SZC avaliadas clinicamente por profissionais oftalmologistas em mutirão de microcefalia por SZC no Hospital de Olhos CAVIVER em Fortaleza-CE. As variáveis avaliadas foram alterações de função visual, incluindo: estrabismo, nistagmo, alterações no mapeamento de retina, lesão do epitélio retiniano, alteração de pigmentação, lesão circular atrófica de retina, hipoplasia do nervo óptico, atrofia parcial/total do nervo óptico e alteração da função visual. **Resultados:** Foram avaliadas 44 crianças, com idades entre 1 ano e 6 meses e 3 anos e 6 meses, sendo 27 do sexo masculino. Verificou-se que todas (100) apresentaram alguma alteração visual. Chama atenção a presença de estrabismo em 34 crianças (77) e alteração da função visual em 42 delas (95,5), necessitando de medidas interventivas para a correção do problema. 34 (77) manifestaram nistagmo à avaliação. Quanto às alterações retinianas, 14 (32) apresentaram alterações no mapeamento de retina, 10 (23) com lesões do epitélio retiniano, 6 (14) com alteração de pigmentação do epitélio e 6 (14) com lesão circular atrófica de retina. Hipoplasia do nervo óptico esteve presente em apenas 1 paciente (2). **Conclusão:** A exposição congênita ao vírus da Zika está possivelmente associada a importantes lesões oculares, comprometendo principalmente a função visual. Assim, deve-se estar mais atento às alterações oftalmológicas nessas crianças, devendo ser precocemente identificadas e manejadas.

Palavras Chave: VISÃO OCULAR, ZIKA VÍRUS, FUNÇÃO VISUAL

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-054 - DELEÇÃO 7Q31 ASSOCIADA A CASOS DE TRANSTORNO COMPORTAMENTAL E DISMORFIAS: CNV PATOGENICA?

Autores: CAROLINA DO NASCIMENTO CARNEIRO (UFBA), FERNANDA SANTANA OLIVEIRA (UFBA), JOANNA GOES CASTRO MEIRA (UFBA), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (UFBA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UFBA)

A deleção na região 7q3 é pouco descrita na literatura e ainda sem um consenso sobre patogenicidade. Alguns relatos descrevem casos com alterações neurológicas, como atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, atraso na linguagem e surdez, além de distúrbios comportamentais presentes no transtorno do espectro autista. Relato caso: criança de 5 anos, sexo masculino, segundo filho de casal jovem e não consanguíneo, gestação planejada, sem intercorrências, nascido a termo. Ao nascimento, detectados criptorquidia bilateral e micropênis. Também apresentou hipoglicemia e aspiração de mecônio, ficando internado por 14 dias. Apresentou atraso dos marcos motores e da linguagem, alteração da marcha, além de problemas comportamentais, como autoagressividade e dificuldade de concentração. Durante acompanhamento médico, foi detectada baixa estatura, hipotonia, características dismórficas e deficiência auditiva coclear esquerda. Diante desses achados, indicou-se realização de cariótipo, com resultado 46, XY[12]/46,XY, del(Y)(q)[11]. A deleção dessa região do cromossomo Y costuma cursar com azoospermia e baixa estatura, e mais raramente alguns outros achados inespecíficos. Como as alterações neurológicas não estão descritas na alteração cromossômica encontrada, realizou-se estudo com CGH-array, que evidenciou as seguintes alterações: 7q31.31-q32.3x1/Xp22.33x3/Yp11.31-p11.2x2/Yp11.22q11.23x0. A única CNV que se mostrou provavelmente patogênica de acordo com American College of Medical Genetics and Genomics foi 7q31.31-32.3. Há escassas publicações com deleções nessa região, utilizando-se a base de dados DECIPHER foram encontrados 46 relatos de casos com deleções envolvendo essa região, cujos fenótipos são semelhantes ao deste paciente. Portanto, o relato deste caso auxilia na definição da patogenicidade dessa CNV.

Palavras Chave: DELEÇÃO, 7Q3, COMPORTAMENTO, LINGUAGEM, SURDEZ

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-055 - PAINEL MUTIGÊNICO: SEU PAPEL NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO – RELATO DE DOIS CASOS

Autores: CAROLINA CONTE SIMON (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), RAFAELA DOEBBER ESCOBAR (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), CAMILA CRISTINA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), ISABELA SLOMP BETTONI (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), KELLY EL AMMAR CAMERA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), JOSÉ LUIZ FONTOURA JÚNIOR (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), GUSTAVO ZENI (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), ANA CAROLINA SOUZA DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS)

INTRODUÇÃO: No Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma, o câncer de maior incidência nas mulheres é o de mama, com um percentual de novos casos de 29 ao ano. O câncer de mama hereditário tem sido associado com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, porém, outros genes de alta penetrância também aumentam o risco de câncer (ATM, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2 E TP53). **RELATO DE CASO:** Paciente 1, sexo feminino, 34 anos, branca, câncer na mama hormônio triplo-negativo. Pré-menopausa com ciclos regulares, em uso de anticoncepcional oral, menarca aos 11 anos, nega gestações, comorbidades, tabagismo. Pais não consanguíneos. Pai teve câncer de próstata aos 47 anos. Histórico de câncer de mama: tia paterna aos 46 anos, prima paterna aos 39 anos. Análise de BCRA1 e BCRA2 negativo. Painel genético para câncer de mama hereditário detectou mutação em heterozigose no gene PALB2 [c.7GT, p.Glu3*]. Paciente 2, sexo feminino, 39 anos, branca, câncer de mama com receptor estrogênio e progesterona negativos. Pré-menopausa com ciclos regulares, menarca aos 12 anos, uso de anticoncepcional oral desde os 15 anos. Nega tabagismo. Pais não consanguíneos. Mãe teve câncer de mama aos 50 anos. Tia materna e prima materna tiveram câncer de intestino aos 46 e aos 30 anos respectivamente. Tio materno falecido por leucemia aos 46 anos. Exame de BRCA1 e BRCA2 negativo. Painel genético para câncer de mama hereditário detectou mutação em heterozigose no gene CHEK2 [p.Ile157Thr]. **DISCUSSÃO:** O painel multigênico tem se mostrado efetivo para o diagnóstico de predisposição hereditária ao câncer, possibilitando a testagem de múltiplos genes e não apenas individuais. Dessa forma, pode-se realizar um aconselhamento genético centrado na penetrância do gene mutado. **CONCLUSÃO:** O CHEK2 e PALB2 possuem penetrância moderada. Nesses casos, o painel multigênico permite aconselhamento genético e acompanhamento focado nas neoplasias dessas mutações.

Palavras Chave: PAINEL MULTIGÊNICO, CHEK2, PALB2, CÂNCER

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-056 - IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS EM 8 ÉXONS DO GENE BRCA1 EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA NO ESTADO DO AMAZONAS, UTILIZANDO SEQUENCIAMENTO DIRETO

Autores: AMANDA DE ARAÚJO ROCHA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), CLEITON FANTIN (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), DNISE C BENZAQUEM (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS)

O câncer de mama pode ser definido como uma doença heterogênea de caráter multifactorial, há uma série de fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento do câncer.. Mutações no gene BRCA1 são responsáveis por 50 dos casos de câncer de mama hereditário. O objetivo desse estudo foi caracterizar um grupo de pacientes com câncer de mama atendidos na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) quanto à probabilidade de mutação no gene BRCA1. Foram analisados 53 pacientes com idade variando entre 30 a 71 anos, a maioria destes pacientes nascidos no estado do Amazonas, com histórico familiar para predisposição e fator de risco hormonal. As alterações encontradas nos éxons estudados do gene foram verificadas em 3 bancos de dados online existentes para este gene (ClinVar, BRCA Exchange e Varsome). Foram identificadas o total de 4 tipos de mutações sendo elas mutação missense c.4304TC éxon 13 (16 pacientes), mutação missense c.4837AG éxon 16 (25 pacientes), mutação frameshift c.5266dupC éxon 20 (1 paciente) e mutação intrônica c.5277+48_5277+59dup (1 pacientes). Dos 53 pacientes estudados 26 são portadores de mutações, onde apenas uma paciente apresentou a mutação fundadora Ashkenazi c.5266dupC, mutação esta já identificada em estudos genéticos na população brasileira, a mutação c.4837AG foi frequente em 25 pacientes descartando a possibilidade de ser deletéria. Das mutações relatadas nesse estudo duas ainda não possuem dados concretos sobre seus mecanismos moleculares na literatura, o que torna necessário estudos complementares, para se obter melhor o entendimento da consequência dessas mutação no gene BRCA1 na população brasileira e mundial. Portanto, acentua-se a importância de ampliar este estudo e estimular pesquisas futuras, para se refinar o conhecimento do padrão mutacional brasileiro para os genes de alta penetrância para o câncer de mama como o BRCA1.

Palavras Chave: CÂNCER DE MAMA, SÍNDROME DO CANCER HEREDITÁRIO, BRCA1.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-057 - O IMPACTO DA UTILIZAÇÃO DAS PLATAFORMAS DIGITAIS E SOCIAIS NA PREVENÇÃO DE DEFEITOS CONGÊNITOS

Autores: GILDASIO CONCEICAO (UFBA), JOSE AUGUSTO REIS (UFBA), JORGE ARAGAO (UNIFACS), LARA ALMEIDA (UFBA), THALES SENA (UFBA)

Agentes teratogênicos são quaisquer substâncias, organismos, agentes físicos ou estados de deficiência que presentes durante a vida embrionária ou fetal, produzem alteração na estrutura ou função da descendência. A exposição a esses agentes pode provocar aborto, malformação, retardo do crescimento intrauterino ou deficiência mental. Tais efeitos geram elevados custos sociais e econômicos, sendo preveníveis com educação e acesso à informação. Existem serviços especializados em informação sobre o tema em vários países. O Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos da Bahia (SIAT-BA) foi implantado, em 2001, no Serviço de Genética Médica da Universidade Federal da Bahia, atualmente é a única referência para as regiões Norte e Nordeste do país. Em 2011, foi inserido em plataformas digitais e sociais, a exemplo da Home Page, Facebook, seguido do Instagram, na tentativa de oferecer mais visibilidade ao serviço e levar informação fidedigna quanto a exposição à agentes teratogênicos, prevenindo defeitos congênitos. Foram analisadas 224 consultas. Dessas, 74 oriundas da região norte/nordeste e 26 de outras regiões do país. Quando comparadas com anos anteriores à inserção do serviço nas redes sociais, que foi 408 consultas, observa-se um declínio nesse número via formulário, podendo essa diminuição ser associada aos constantes conteúdos atualizados publicados nas plataformas digitais. Isso demonstra a necessidade de atualização constante, em razão de uma demanda por informações via web. As ferramentas digitais são importantes para orientar a população que não obtém essas informações de maneira rápida e eficiente na rede pública de saúde.

Palavras Chave: SISTEMA DE INFORMAÇÃO, TERATOGENESE, PLATAFORMAS DIGITAIS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-058 - CLINICAL FINDINGS OF 28 PATIENTS WITH THE SILVER RUSSELL SYNDROME

Autores: MARIA LUISA CARPINETTI TINOCO (INSTITUTO DA CRIANÇA DA FMUSP), RACHEL HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA DA FMUSP), DÉBORA BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA DA FMUSP), ADRIANO BONALDI (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ANGELA VIANNA-MORGANTI (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CHONG KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA DA FMUSP)

Silver-Russell Syndrome(SRS) affects, according to NIH,¹: 30,000 ~ 100,000. The main characteristics are pre and post natal growth retardation, relative macrocephaly, typical face, body asymmetry and feeding difficulty. The causal mechanism is hypomethylation of chromosome 11p15 (30-60 of cases) followed by UPD (7) mat (5-10 of the cases). Objective: Describe clinical findings of 28 patients followed during 20 years with molecular confirmation of SRS. Methods: MS-MLPA with probes specific for the ICR1 and ICR2 domains investigated CNV and methylation pattern. Four microsatellite markers excluded maternal UPD (7). Results: We found 67.8 cases of hypomethylation of chromosome 11p15 and 10.7 of UPD (7) mat. All cases were sporadic except one family with three affected members with Dup ICR2. One patient also presented Dup 11p15.4 (3,2Mb) Del 4p (3,8Mb) and the maternal balanced translocation t (4, 11) (p16.3, p15.4). The IUGR (100) with low birth weight and length, typical face (96,1), clinodactyly of 5th finger (92), short stature (84,6), body asymmetry (73,9) were the main clinical findings. Other findings were neonatal hypoglycemia(53) and motor delay (48). GH therapy (mean- 57mo) was done in 77 among the patients with short stature. Three adults maintained short (1,26m, 1,37m, 1,50m) even GH therapy. Conclusion: Main clinical findings of our patients were concordant with the literature. GH treatment has not been benefit in our patients. The molecular tests are important to confirm the etiologic diagnosis and follow up of these patients.

Palavras Chave: SILVER-RUSSELL SYNDROME, 11P15 HYPOMETHYLATION, UPD 7

Agradecimentos: CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-059 - APRESENTAÇÃO SIMULTÂNEA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA), TUMOR DE WILMS E NEUROBLASTOMA EM PACIENTE COM ANOMALIAS MENORES – DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

Autores: LAURA DE MELO ANDRADE (HOSPITAL MATER DEI), FABIOLA SAUCEDO VELARDE (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), OLAVO FERREIRA DE SIQUEIRA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), JÚLIA CAMPOS DOS REIS GALVÃO (SANTA CASA BH), ANITA FRISANCO OLIVEIRA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), VILANI KREMER (HOSPITAL REGIONAL DE SOROCABA), CRISTINA DA SILVA SÁBATO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDENIR INEZ PALMERO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS UFMG), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS)

INTRODUÇÃO: Múltiplos tumores em um único indivíduo alertam para transtorno hereditário. Sendo a ocorrência dos tumores sincrônica e o paciente, pediátrico, maiores são as suspeitas de síndrome de predisposição ao câncer (SPC).

RELATO DO CASO: Paciente consultou-se com geneticista devido a história de déficit pondero-estatural. Exame físico evidenciou fissuras palpebrais inclinadas para cima, hélices pontiagudas, nariz pequeno e manchas hipocrômicas e café com leite disseminadas. Hemograma: normal. Cariótipo: 46,XX?dup(1)(p34.1p31),t(17,22)(q21,q13)[15/15]. Cariótipo dos pais: normal. SNP-array genômico: Arr1p34.3p31.3(39,211,558-65,943,872)x3 e quatro segmentos 10Mb em homozigose (LOH): 3p11.1q11.2/5q12.3q13.2/12p12.1q12/16p12.3p12.1. Família não retornou para aconselhamento. Com 1a7m, paciente apresentou-se em centro oncológico com massa abdominal e leucocitose. Neste momento, tinha peso: 5.165g (p5), estatura: 66cm (p5). Hemograma: 25 de mieloblastos. Mielograma: LMA-M2. Biópsias por videolaparoscopia: neuroblastoma pouco diferenciado em adrenal esquerda, nefroblastoma misto à direita. Paciente apresentou evolução desfavorável, falecendo 26 dias após admissão.

Passado um ano, os pais procuraram o serviço para aconselhamento. Havendo LOH no SNP-array, cogitamos, dentre as síndromes autossômicas recessivas (AR), possibilidade de mutação em PALB2 (chr16p12.2). Sequenciamento de amostra armazenada em biobanco (consentido pelos pais) evidenciou variante patogênica 'c.3027del' em homozigose, definindo diagnóstico de Anemia de Fanconi, grupo N de complementação.

DISCUSSÃO: Não identificamos na literatura relato da duplicação mencionada. Tampouco t(17,22)(q21,q13) teria o fenótipo descrito (apesar de desconhecermos o ponto específico da quebra). Dup(1)(p34.3p31.3) justificaria os dismorfismos (contém 180 genes OMIM), mas não a ocorrência de três neoplasias. A perda de heterozigose (LOH) de múltiplos segmentos genômicos, evidenciando consanguinidade parental, levanta hipótese de transtorno AR. Dentre os genes de SPC localizados nestas regiões, PALB2 mutado em homozigose leva a fenótipo compatível.

CONCLUSÃO: As manifestações clínicas foram fundamentais para guiar propedêutica molecular e definir diagnóstico síndrômico. Permanece dúvida sobre a origem (germinativa ou somática) da alteração cromossômica, uma vez que a paciente apresenta deficiência de reparo do DNA por recombinação homóloga.

Palavras Chave: ANEMIA DE FANCONI, PALB2, CÂNCER HEREDITÁRIO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-060 - IS CHROMOSOME MICROARRAY ANALYSIS OF PARENTS AN EFFECTIVE TOOL FOR INTERPRETING VARIANTS OF UNKNOWN SIGNIFICANCE (VUS) IN THEIR OFFSPRING?

Autores: CARLA ROSENBERG (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS USP / GENEONE, DASA), ANA KREPISCHI (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS USP / GENEONE, DASA), LAYLA GALINDO (GENEONE, DASA), VIVIANE NAKANO (GENEONE, DASA), ANGELICA HRISTOV (GENEONE, DASA), PRISCILLA MONFREDINI (GENEONE, DASA), ANA DE SOUSA (GENEONE, DASA), JULIANA SILVA (GENEONE, DASA), FERNANDA MILANEZI (GENEONE, DASA)

INTRODUCTION: Chromosome microarray analysis (CMA) is recommended as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities, autism spectrum disorders and congenital anomalies. This recommendation is based on CMA producing much higher diagnostic yields (15-20) compared to G-banded karyotype (~3). In addition to a high diagnostic yield, CMA also results in identification of a high frequency of variants of unknown significance (VUS), presenting a problem for both clinicians and patients. Determining variant inheritance by analysis of parent material leads to reclassification of VUS as pathogenic/likely pathogenic only in cases where the variant is de novo. Alternatively, if the variant is inherited, possibly by incomplete penetrance or imprinting, the classification remains as VUS, in these cases, additional tests and increased costs do not help establish a firmer diagnosis for the patient or facilitate genetic counselling of the family.

OBJECTIVES: Determining the frequency of inherited versus in de novo VUS in a cohort of children referred for CMA.

METHODS: We investigated parents of children affected by developmental disorders or congenital abnormalities who carried VUS. Proband's and parents' CMA were performed using SNP-arrays (750K Affymetrix or 850K Illumina).

RESULTS: In all 15 couples investigated, one of the genitors carried their child's VUS. Among 10 cases in which only one parent was investigated, 6 were found to carry the proband's VUS, in accordance with the expected 50% for inherited variants.

CONCLUSIONS: Our results suggest that CMA of parents of children with VUS, while tripling the costs of the exam, still produce a low yield in detection of de novo variants. Improving the cost-benefit of parental CMA will require much stricter criteria for reporting VUS.

Palavras Chave: VUS, CMA, MICROARRAY

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-061 - QUALIDADE DE VIDA DE FAMÍLIAS QUE TÊM FILHOS COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL LEVE ASSOCIADA AO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO LEVE

Autores: MARCELA CESARETTI BORILLI (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR)), CARLA MARIA RAMOS GERMANO ((UFSCAR)), LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ ((UFSCAR)), RUI FERNANDO PILOTTO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR)), DÉBORA GUSMÃO MELO ((UFSCAR))

Introdução: Deficiência intelectual (DI) e transtorno do espectro do autismo (TEA) são desordens comuns do desenvolvimento infantil que frequentemente ocorrem juntas.

Objetivos: Esta pesquisa avaliou o impacto da DI leve associada ao TEA leve na qualidade de vida familiar (QVF).

Métodos: Trata-se de pesquisa descritiva, que investigou 69 famílias com filhos com DI e TEA leves, confirmados pelas escalas WISC-IV e CARS respectivamente, com idades entre 6 e 16 anos (9,5±2,6). Os dados foram coletados através de formulários com informações sociodemográficas, os índices de funcionalidade de Barthel e Lawton Brody, e a Escala de QVF do Beach Center, composta por cinco domínios: interação familiar, cuidado dos pais com os filhos, bem-estar emocional, bem-estar físico-material e apoio ao deficiente.

Resultados: Os indivíduos com DI e TEA leves obtiveram pontuação média de 88,19±11,53 no índice de Barthel, pertinente às atividades básicas de vida diária, indicando dependência moderada, e pontuação média de 2,13±0,89 no índice de Lawton Brody, pertinente às atividades instrumentais de vida diária, indicando dependência grave. O escore da QVF total (3,561±0,337) foi menor que os escores dos domínios “interação familiar” (3,908±0,420, p0,001), “cuidados dos pais com os filhos” (3,785±0,348, p0,001) e “apoio ao deficiente” (3,975±0,161, p0,001), e maior que os escores dos domínios “bem-estar físico-material” (3,194±0,642, p0,001) e “bem-estar emocional” (2,750±0,620, p0,001). Bem-estar emocional foi o domínio com menor pontuação, com diferença significativa em relação aos demais. Os domínios “interação familiar” (r=0,816, p0,001), “cuidado dos pais com os filhos” (r=0,824, p0,001), “bem-estar emocional” (r=0,816, p0,001) e “bem-estar físico-material” (r=0,809, p0,001) foram fortemente correlacionados com a QVF total. Além disso, os domínios “interação familiar” e “cuidado dos pais com os filhos” apresentaram forte correlação entre si (r=0,693, p0,001).

Conclusão: Esses resultados podem contribuir para construção de uma linha de cuidado integral para pacientes com DI e TEA no SUS.

Palavras Chave: DEFICIÊNCIA INTELECTUAL, TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO.

Agradecimentos: ÀS FAMÍLIAS PARTICIPANTES E À APAE DE SÃO CARLOS, SP, PELO AUXÍLIO NA PESQUISA.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-062 - CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DE SETE PACIENTES COM DISPLASIA ESQUELÉTICA RELACIONADA AO GENE TRPV4 EVIDENCIA UM NOVO HOTSPOT

Autores: MARIA DORA JAZMIN LACARRUBBA-FLORES (GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, DPTO GENÉTICA MÉDICA, FCM, UNICAMP), KARINA COSTA SILVEIRA (GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, DPTO GENÉTICA MÉDICA, FCM, UNICAMP), CYNTHIA SILVEIRA (GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, DPTO GENÉTICA MÉDICA, FCM, UNICAMP), JOÃO IVANILDO DA COSTA FERREIRA NERI (CENTRO REABILITAÇÃO INFANTIL, SESAP, RN), JUAN LLERENA JUNIOR (DPTO GENÉTICA MÉDICA, IFF, RJ), FERNANDO REGAS VARGAS (DPTO GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFRJ), DENISE PONTES CAVALCANTI (GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, DPTO GENÉTICA MÉDICA, FCM, UNICAMP)

O gene TRPV4, localizado em 12q24.11, codifica uma proteína de canal de cálcio que quando alterada por mutações no gene leva a um espectro de displasias esqueléticas com envolvimento particular espôndilo-epi-metafisário e cujo fenótipo característico é a displasia metatrópica (DM). Mais recentemente, mutações nesse gene também foram associadas a um grupo de doenças neuromusculares e, nos últimos anos, tem sido descrito um fenótipo esquelético com envolvimento neurológico. Nesse trabalho o objetivo foi revisar ambos, genótipo e fenótipo, numa série de sete pacientes (6 famílias) com fenótipo de displasia esquelética. Quatro pacientes foram avaliados por NGS em cujo painel de 84 genes o TRPV4 estava incluído e os demais diretamente pelo sequenciamento clássico de Sanger do gene em questão. Os pacientes com idades variando entre 5 meses e 5 anos apresentavam baixa estatura desproporcionada e/ou quadro radiológico compatível com o espectro TRPV4. Em três pacientes a suspeita de displasia esquelética foi levantada ao nascimento pelo tronco longo e quadro radiológico de DM grave (S786P, F471del e Q736P). Os outros três pacientes foram identificados na infância – um com DM moderada e importante escoliose (E797D) e dois com D. Kozlowski (E797Q e R594H). Um desses pacientes, um caso familiar com pai e filho afetados, a mutação (R594H) encontra-se em um códon hotspot levando na grande maioria dos casos à D. Kozlowski. Outro códon que merece destaque é o (797) uma vez que mutações nesse códon estão relacionados à DM moderada (E797D) e à D. Kozlowski (E797Q). Mutações idênticas (E797K) nesse mesmo códon já foram descritas em 4 pacientes, sendo dois com D. Kozlowski e dois com DM moderada. Concluindo, esses resultados ratificam a ausência de correlação genótipo-fenótipo relacionada ao TRPV4 e sugerem que o códon 797 é um outro códon hotspot.

Palavras Chave: TRPV4, METATROPICA, KOZLOWSKI

Agradecimentos: FAPESP (2015/22145-6), COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - BRASIL (CAPES)



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-063 - OCULOMOTOR APRAXIA AND THE DETECTION OF ATAXIA TELANGIECTASIA AND DIFFERENT TYPES OF ATAXIA WITH OCULAR APRAXIA (AOA)

Autores: ALI HASAN (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, PORTO ALEGRE, BRAZIL,), THIAGO SILVA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, PORTO ALEGRE, BRAZIL), ELAINE MIGLORINI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, PORTO ALEGRE, BRAZIL), HELENA FUSSIGER (PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, UFRGS, PORTO ALEGRE, BRAZIL), TAMIRES SILVA ALVES (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, PORTO ALEGRE, BRAZIL), CRISTINA NETTO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, PORTO ALEGRE, BRAZIL), PATRÍCIA ASHTON-PROLLA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, PORTO ALEGRE, BRAZIL), KARINA DONIS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, PORTO ALEGRE, BRAZIL), LAURA BANNACH JARDIM ()

Background: Oculomotor apraxia (OMA) is specifically associated with a group of autosomal recessive ataxias related to DNA repair - ataxia telangiectasia (A-T) and ataxias with oculomotor apraxia types 1 (AOA1), 2 (AOA2), 3 and 4. OMA can be used to improve the investigation plan for ataxic subjects without an autosomal dominant pattern of inheritance (HA).

Aim: to report the diagnoses obtained in the ataxic subjects presenting and not presenting OMA.

Methods: retrospective study on individuals detected in a single-center database with HA phenotype institution (more details at Silva et al communication). Number of cases depict index-cases. Absence of an OMA test in clinical evaluations was the exclusion criteria. Ataxia telangiectasia (AT) was defined by presence of ataxia plus elevated levels of alpha-fetoprotein and at least one of the following: telangiectasias, chromosomal breakage, reduced immunoglobulins. AOAs were defined by presence of definite recessive mutations.

Results: 74 ataxic subjects (36 females) were investigated between 2002-2017: 23 (31) presented OMA. Positive diagnoses in 10/51 ataxic subjects without OMA were Friedreich disease (4), ARSACS (1), NPC (1), malformation (1), NPC (1) SANDO (1), and AOA2 (1 subject). Positive diagnoses in 13/23 index cases with OMA were AT (8), AOA1 (3) and AOA2 (2 subjects). Only seven subjects were molecularly tested for AOA1, AOA2 and/or AT. The observed mean age at onset of the remaining 10 ataxic subjects with OMA without molecular studies - 6(7) years -, absent reflexes (7/10) and high levels of alpha-fetoprotein (4/9) suggested AOA2 as the most probable diagnosis for most of them.

Discussion: the examination of the eye-head coordination to detect OMA strongly increased the rate of diagnostic success for ataxic subjects. Clinical geneticists should be familiar with this simple test, in order to improve their readiness for the detection of ataxias related to DNA repair.

Palavras Chave:

Agradecimentos: FIPE-HCPA, CNPQ, FAPERGS, CAPES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-064 - PRINCIPAIS VARIANTES PATOGÊNICAS NOS GENES BRCA1 E BRCA2 EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA NO ESTADO DO CEARÁ

Autores: MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE (UECE/UFC/UNICHRISTUS), ELLAINE DORIS FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS), PEDRO BARBOSA OLIVEIRA (UECE), KRISHNAMURTI DE MORAIS CARVALHO (UECE)

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma. Os fatores de risco mais importantes são: predisposição genética, exposição a estrógenos, radiação ionizante, baixa paridade e história de hiperplasia mamária atípica. A mutação nesses genes aumenta de 60 a 85 o risco de apresentar câncer de mama ao longo da vida. Nossa pesquisa identificou as principais mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama no Estado do Ceará. Foram selecionadas 109 pacientes, com um total de 39 mutações identificadas em 35 pacientes (04 pacientes com 02 mutações). Foram identificadas 18 mutações no gene BRCA2 e 24 mutações foram caracterizadas como definitivamente patogênicas, sendo que a maioria dessas mutações ocasionava alteração na matriz de leitura (13 mutações). Foram descritas 10 mutações com caráter indeterminado. Considerando apenas as mutações com caráter patogênico, foi calculada uma prevalência de 22,01 na população estudada. Houve descrição de duas pacientes com a mesma variante do tipo frameshift no gene BRCA1 c.5266dupC (p.Gln1756Profs), três pacientes com a mesma variante no gene BRCA2 – c.4808delA (p.N1603Tfs*14) e a repetição da de variantes do gene BRCA1 – c.5074+2T em 06 pacientes, sendo esta última responsável por uma alteração no sítio do splicing. Conclui-se que há variação do perfil de mutações descrito no Ceara difere do resto do país e que tal resultado pode ser útil para melhor orientação terapêutica e favorece um Aconselhamento Genético mais individualizado para estas pacientes.

Palavras Chave: CANCER DE MAMA, BRCA1, BRCA2

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-065 - DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: FUNCIONALIDADE DE MEMBROS SUPERIORES DOS DEAMBULANTES E NÃO DEAMBULANTES

Autores: JAQUELINE ALMEIDA PEREIRA (UFRJ), HALINA CIDRINI FERREIRA (UFRJ), ALEXANDRA PRUFER DE QUEIROZ CAMPOS ARAÚJO (UFRJ), MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO (UFRJ)

Introdução: A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença progressiva com evolução do quadro para perda da marcha e função dos membros superiores (MMSS).

Objetivo: Comparar o resultado da funcionalidade dos MMSS em meninos com DMD deambulantes e não deambulantes.

Métodos: Estudo descritivo, transversal (CAAE: 57710716.1.00005264), com amostra de conveniência do Ambulatório de Neuropediatria de meninos com DMD. Instrumento: escala "Performance of upper limb" (PUL), nos deambulantes (G1) e não deambulantes (G2), nas dimensões equivalentes às articulações do ombro, cotovelo e punho/mão. Análise estatística: medidas de tendência central e de dispersão, teste de Mann-Whitney para verificar diferença entre grupos, nível de significância de 5.

Resultados: Foram avaliados 41 meninos. O G1 (n=16) apresentou média de idade de 8,15 anos ($\pm 1,28$) e o G2 (n=25) de 13,50 anos ($\pm 2,61$). Houve diferença significativa entre os grupos nos valores totais e nos valores separados nas articulações do ombro e cotovelo ($p < 0,001$), G1 melhor funcionalidade que G2. Quando se comparou o punho/mão de forma isolada não houve diferença significativa ($p = 0,089$).

Conclusão: Verificou-se uma diferença significativa na funcionalidade dos MMSS em DMD, os não deambulantes apresentaram um menor desempenho do ombro e cotovelo, exceto na funcionalidade de punho/mão. Esses resultados corroboram com os dados encontrados na literatura, onde a funcionalidade distal é a última a ser perdida.

Palavras Chave: DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE, FUNCIONALIDADE, MEMBROS SUPE

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-066 - PREVALÊNCIA DE HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA EM 58.771 NASCIMENTOS CONSECUTIVOS EM MATERNIDADE DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Autores: LÍVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), BÁBARA VENUTO CASTRO SOARES DE MOURA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MELISSA MACHADO VIANA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MARIANA LOPES CANÇADO LIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), LARISSA DUMMER SAEBEL (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG)

Introdução: Hérnia diafragmática congênita (HDC) é um defeito na formação do diafragma, evidente ao nascimento na maioria dos indivíduos. Sua prevalência é de 0,1 a 0,4 caso por 1.000 nascidos vivos. **Objetivos:** Verificar a prevalência de HDC em nativos e natimortos na maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais entre agosto de 1994 e dezembro de 2018. **Metodologia:** Trata-se de trabalho descritivo. Desde a filiação da maternidade ao Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas são confeccionadas fichas dos recém-nascidos vivos (RNV) e natimortos (RNM) com malformações. Cada RNV malformado dá origem a um controle, do mesmo sexo, sem malformações. Os RNV e RNM com HDC foram classificados de acordo com o lado da hérnia. Foram comparados sexo, peso ao nascimento, idade e paridade maternas dos indivíduos com HDC em relação aos demais RNV e RNM. Foi utilizado o teste do qui-quadrado para análise dos resultados. **Resultados:** Ocorreram 58.771 nascimentos, 57.232 de RNV (97,38) e 1.539 de RNM (1,62). Foram diagnosticados 131 casos de HDC com prevalência de 2,23:1.000, maior entre RNM (12,35:1.000) que em RNV (1,96:1.000), $p=0,001$. A HDC foi mais frequente entre os RNV de baixo peso (2.500g), $p=0,001$, e menos entre filhos de múltiparas (3 gestações), $p=0,0253$. Não houve associação com sexo ($p=0,39$) ou idade materna ($p=0,2$). O lado mais frequentemente acometido foi o esquerdo (74), 11,5 o lado direito e 0,8 bilaterais. **Conclusão:** A prevalência de HDC foi maior do que a descrita provavelmente, por se tratar de hospital de referência, que conta com centro de medicina fetal. A literatura é controversa em relação às variáveis estudadas. Diferentemente desses resultados, há relatos afirmando que a HDC seja mais comum no sexo masculino e mães acima de 40 anos. Estudos epidemiológicos, como este, podem, servir de base para melhor abordagem das HDC.

Palavras Chave: MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS, HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-067 - GASTROINTESTINAL DISORDERS IN BRAZILIAN MENNONITE POPULATION: EPIDEMIOLOGY AND GENETIC VARIANTS

Autores: LUANA CAROLINE OLIVEIRA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA - UFPR), AMANDA COELHO DORNELLES (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA - UFPR), CAROLINE GRISBACH MEISSNER (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA - UFPR), WILIAN APARECIDO VIEIRA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA - UFPR), RENATO MITSUNORI NISHIHARA (LABORATORY OF MOLECULAR IMMUNOPATHOLOGY, DEPARTMENT OF CLINICAL PATHOLOGY - UFPR), FABIANA LEÃO LOPES (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA - UFPR)

Mennonites are a Christian European Anabaptist group, which passed through three populational bottlenecks, isolated for approximately 20 generations. In this work, we aimed to characterize familial aggregation and genetic predisposition for gastrointestinal disorders in the Brazilian Mennonite population. Methodology: Using a modified version of the questionnaire of the National Health Research of 2013, we interviewed 598 Mennonites from Colônia Nova (RS), Witmarsum (PR) and Curitiba (PR). Exomes of 144 Mennonites were sequenced to 30x coverage, using CGI's combinatorial probe-anchor ligation. We also performed serological screening, Anti-DGP IgA in 230 individuals and genetic screening of HLA-DQ2, HLA-DQ8 in up to 351 individuals. Results: Among 358 Mennonites, 34 (9.49) reported family history of celiac disease (CD), 16 being (4.47) first-degree relatives. CD prevalence was 3.02 (compared to maximal 1 worldwide). Six individuals were identified by serological screening, representing 46 underdiagnosed cases. We found familial aggregation of gastrointestinal symptoms and diseases, with affected individuals presenting a higher chance to develop thyroid dysfunction (OR=2.48, $p=0.038$), and a trend to develop musculoskeletal symptoms (OR=2.11, $p=0.061$). Among 77 Mennonite cases and 59 sequenced controls, the intronic rs13306513*A of the LDLR (low density lipoprotein receptor) gene was associated with an additive effect for increased susceptibility to gastrointestinal symptoms, independent of sex, age, diagnostics of celiac disease, lactose intolerance or irritable bowel syndrome (OR=10.44, $P=0.029$). The rs202192345*G and rs116256283*T variants of the MUC2 and MUC6 mucin genes, respectively, presented a trend towards an additive protective effect against gastrointestinal disorders (OR=0.33, $p=0.08$, and OR= 0.15, $p=0.09$, respectively). Minor allele frequencies of rs202192345 were higher among Mennonites, than among non-Finnish Europeans and Brazilians ($P=0.000059$). Conclusion: Epidemiological results favor a founder effect to explain CD prevalence among Mennonites. The LDLR gene may play a role modulating inflammation in the gastrointestinal tract, as well as the identified mucin variants.

Palavras Chave: MENNONITES, CELIAC DISEASE, LDLR, MUC2, MUC6
Agradecimentos: CAPES, CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-068 - GENÉTICA EM MOÇAMBIQUE: AVANÇOS E DESAFIOS NO ATENDIMENTO EM GENÉTICA NO SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE, VOLVIDOS DOIS ANOS E MEIO DA CRIAÇÃO DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA

Autores: LUÍS FERRAZ ANÍBAL MADEIRA (HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO-MOÇAMBIQUE), SHEILA MABOTE MUCUMBI (HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO-MOÇAMBIQUE), ASSUCENA GUISSVE (HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO-MOÇAMBIQUE), JULIANA MUTCHAMUA (HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO-MOÇAMBIQUE), FÉLIX PINTO (HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO-MOÇAMBIQUE)

Moçambique é um país em desenvolvimento, com 29 milhões de habitantes, flagelado por doenças infecto-contagiosas, HIV, malária, entre outras e anomalias congênitas. Em Julho de 2016 iniciou o atendimento em Genética no Hospital Central de Maputo (HCM), organizado pelo Serviço de Genética Médica (SGM), focando: criação de ambulatórios e do laboratório de Citogenética, docência, extensão, pesquisa e saúde pública.

A equipa integra Médicos(3), Biólogos(2), Técnica de Laboratório(1), Administrativos(2), Agente de Serviço(1) e colaboradores(3), desenvolvendo:

Atividade clínica: 318 consultas externas e 25 interconsultas em 2017, contra 522 consultas externas e 51 interconsultas em 2018, um crescimento de 61,

Docência - ensino de Genética Médica na Universidade Eduardo Mondlane e no Instituto Superior de Ciências de Saúde, Formação contínua - Congresso Brasileiro de Genética Médica (Maio/2018), ELAG (2018/19), Congressos Brasileiros de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (2017/18), curso de EIM (Gaberone-Junho/2018), Congresso Nacional de Pediatria (2017), Jornadas Científicas do HCM (2017), Pesquisa clínica - criado o grupo de pesquisa em Genética Humana, MozGen, atualmente a estudar hemoglobinopatias e dismorfologias, Laboratório - início dos exames de cariótipos (Julho/2018), feitos 100 exames (80 laudados), Saúde Pública - entrevistas e palestras sobre prevenção de malformações congênitas, Extensão - debates sobre doenças raras e inclusão social da pessoa com deficiência, divulgação do calendário internacional de doenças genéticas e apoio à criação da Associação Moçambicana de Raras, Pós-graduação - segunda Médica em especialização em Genética (IFF/Fiocruz-RJ). Diagnosticadas 34 síndromes genéticas, sendo raras: Ataxia Espino-Cerebelar, Apert, Bardet-Biedl, Beckwith-Wiedman, Charcot Marie-Tooth, Cornelia de Lange, Displasia Ectodérmica, Ehlers-Danlos, Marfan, Mucopolissacaridose, Rubinstein-Taybi, Sotos, Wolf Hirsch-Horn, Regressão caudal e Peutz Jeghehrs, Avanços: aumento de consultas (61 de 2017 para 2018), início de realização de cariótipos, comemoração dos dias de doenças raras, parcerias nacionais/internacionais e visita do Professor Giuliani ao Serviço de Genética Médica.

Desafios: pessoal para Citogenética, pesquisa, laboratórios (Biomol e EIM), triagem neonatal, instalações e fundos para o SGM.

Palavras Chave:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-069 - EXPRESSÃO REDUZIDA DO GENE IKBKB ESTÁ ASSOCIADA COM CONCENTRAÇÃO DE LINFÓCITOS NA SÍNDROME DE DOWN

Autores: OLÍVIA BORGHI NASCIMENTO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), MARLON FRAGA MATTOS (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), VICTOR MIRANDA HERNANDES (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), GERALDO ALEIXO DA SILVA PASSOS JUNIOR (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP), JOICE MATOS BISELLI (UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO- UNESP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO)

Introdução: Indivíduos com síndrome de Down (SD) apresentam aumento na suscetibilidade a infecções, inflamações e doenças autoimunes, possivelmente devido a um sistema imune intrinsecamente deficiente. A base etiológica das alterações imunológicas na SD ainda não está totalmente clara, entretanto, estudos de expressão gênica em indivíduos acometidos pela síndrome têm mostrado expressão diferencial de genes envolvidos nos processos imunológicos. O gene inibidor do fator nuclear kappa B quinase subunidade beta (IKBKB) contribui para a inibição da apoptose, diferenciação e migração celular, com função importante na resposta imune. **Objetivo:** Avaliar a associação entre expressão do gene IKBKB e concentração de leucócitos em indivíduos com SD e sem a síndrome. **Metodologia:** RNA foi obtido a partir de células mononucleares do sangue periférico de 24 indivíduos saudáveis com SD e 18 sem a síndrome. A expressão relativa do gene IKBKB foi analisada por meio de ensaios Taqman (Applied Biosystems) no equipamento StepOnePlus Real-Time PCR (Applied Biosystems). O grupo de indivíduos sem SD foi utilizado como calibrador. Análise dos leucócitos foi realizada por meio da avaliação do hemograma e análise estatística foi realizada pelo programa GraphPad Prism 6, utilizando o teste de Wilcoxon. **Resultados:** O gene IKBKB apresentou expressão reduzida nos indivíduos com SD em comparação com os indivíduos sem a síndrome (mediana de RQ = 0,26, P 0,0001). Uma menor concentração de linfócitos foi observada nos indivíduos com SD (P =0,0157). Entretanto, as concentrações de leucócitos totais e outras subclasses de leucócitos não apresentaram diferenças entre os grupos. **Conclusão:** O gene IKBKB encontra-se negativamente regulado na SD o que pode explicar, em parte, a concentração diminuída de linfócitos apresentada por esses indivíduos. **Apoio:** FAPESP (2018/24825-2 e 2018/09126-0), CNPq (310806/2018-6 e 310987/2018-0), CAPES (001), FAMERP/FUNFARME.

Palavras Chave: EXPRESSÃO GÊNICA, TRISSOMIA DO 21, IKBKB, LINFÓCITOS

Agradecimentos: FAPESP(2018/24825-2,2018/09126-0),CNPQ(310806/2018-6,310987/2018-0),CAPES(001),FAMERP/FUNFARME



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-070 - VITAMIN D3 SUPPLEMENTATION CONTRIBUTES TO TISSUE HOMEOSTASIS IN THE OLFACTORY BULB OF A MOUSE MODEL FOR DS.

Autores: FABIANA DE CAMPOS GOMES (GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY RESEARCH UNIT (UPGEM), SÃO JOSÉ DO RIO PRETO MEDICAL SCHOOL - FAMERP), OLIVIA BORGHINI NASCIMENTO (GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY RESEARCH UNIT (UPGEM), SÃO JOSÉ DO RIO PRETO MEDICAL SCHOOL - FAMERP), JOÃO SIMÃO DE MELO NETO (INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES, FEDERAL UNIVERSITY OF PARÁ (UFPA), BELÉM, PA, BRAZIL), MERARI DE FÁTIMA RAMIRES FERRARI (DEPARTMENT OF GENETICS AND EVOLUTIONARY BIOLOGY, BIOSCIENCES INSTITUTE, UNIVERSITY OF SÃO PAULO -USP), ORFA YINETH GALVIS ALONSO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY RESEARCH UNIT (UPGEM), SÃO JOSÉ DO RIO PRETO MEDICAL SCHOOL - FAMERP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY RESEARCH UNIT (UPGEM), SÃO JOSÉ DO RIO PRETO MEDICAL SCHOOL - FAMERP)

Introduction: Individuals with Down syndrome (DS) have greater susceptibility to early development the Alzheimer's disease (AD). AD results in several clinical signs, including olfactory dysfunction. Some studies have shown that vitamin D3 (VD3) has beneficial effect on the brain of rodent models for AD. Objective: In this study, we investigated the effects of high doses of VD3 on immunolocalization and levels of proteins involved in neuropathological processes (A946,42), clearance of A946, (Pgp), mature neuronal marker (NeuN), apoptosis (caspase-3 p12) and cell survival (MTHFR) in the olfactory bulb (OB) of a mouse model for DS. Methods: Female mice with 14-week-old of the lineage B6EiC3Sn-Rb(12.Ts171665Dn)2Cje/CjeDnJ were distributed into experimental groups with trisomy: Ts(CO) or Ts(VD3) and wild-type: Wt(CO) or Wt(VD3), treated for 10-week with common diet (CO) or high doses VD3 (VD3). With 24 weeks the treatment was interrupted and mice were euthanized. The OB was collected and processed for immunohistochemistry and Western blotting analysis. Results: The trisomy factor is determinant for high levels of A946,42 ($H=8.67$, $p=0.003$) and Pgp ($F=9.80$, $p=0.005$). Ts group also presented increased levels of caspase-3 p12 ($p0.0001$) when compared to the Wt group. VD3 treatment reduces the levels of caspase-3 p12 ($F=107.729$, $p0.0001$) and MTHFR ($F=13.191$, $p=0.002$). The NeuN levels were similar among the experimental groups. Conclusion: Our findings indicate that increased levels of A946,42 in trisomic mice affect the tissue homeostasis of the OB. However, VD3 supplementation reduces the levels of caspase-3 p12 and MTHFR by attenuating the alterations in response to the A946,42 increase. Due to the fact that these proteins act in the mechanisms of survival and apoptose, respectively, these data suggest that theVD3 represent an important therapeutic target to minimize the effects generated by the A946,42 in the OB of mice model for DS. Apoio: CNPq (310806/2018-6), CAPES (001), FAMERP/FUNFARME.

Palavras Chave: VITAMIN D3, DOWN SYNDROME, ALZHEIMER' DISEASE, MOUSE

Agradecimentos: CNPQ (310806/2018-6), CAPES (001), FAMERP/FUNFARME



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-071 - FREQUÊNCIA DE VARIANTES PATOGÊNICAS NO GENE DMD ASSOCIADAS A DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE OU BECKER EM 1759 PACIENTES BRASILEIROS

Autores: LAÍS MOURA (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), AMANDA THAMIRES DO NASCIMENTO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), CHEYSA BIONDO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), GEORGIA OLIVEIRA (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), DEBORAH OLIVEIRA (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), RODRIGO BERTOLLO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), MARINA HERNANDES (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), BETHANIA AMARAL (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), NURIA ZURRO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A), JOÃO BOSCO OLIVEIRA (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A)

Introdução: As Distrofias Musculares de Duchenne e de Becker (DMD/BMD) são doenças musculares hereditárias resultantes de mutações no gene DMD, codificante da proteína distrofina. Grandes deleções e duplicações no gene DMD são responsáveis em aproximadamente 70 dos casos de pacientes com DMD. Os restantes 30 são atribuídos a mutações pontuais ou pequenas deleções/inserções.

Objetivo: Descrever a frequência das variantes patogênicas, provavelmente patogênicas e variantes de significado incerto no gene DMD associadas a DMD/BMD em pacientes analisados no laboratório Genomika Diagnósticos S/A.

Métodos: Foram revisados os resultados genéticos de 1759 pacientes analisados na Genomika Diagnósticos, com suspeita clínica de DMD/BMD. Os testes para detecção de grandes deleções e duplicações foram realizados através da técnica de Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA), e o sequenciamento completo do gene realizado por Sequenciamento de Segunda Geração (NGS).

Resultados: Foram analisados 1759 pacientes, 95,22 (1675) masculinos e 4,78 (84) femininos. As técnicas de MLPA ou NGS permitiram identificar 1388 (78,9) pacientes com alterações patogênicas ou provavelmente patogênicas. Foram identificados 16 (0,9) pacientes com variantes de significado incerto.

Do total de variantes patogênicas, 878 (63,25) foram deleções ou duplicações: 734 (52,88) pacientes com deleções, 140 (10,08) com duplicações e 04 (0,28) com ambas as alterações. Em 148 (10,66) pacientes foram identificadas deleções potencialmente elegíveis para a terapia mediada por skipping do exon 51.

Dos 510 (36,74) com mutações pontuais, pequenas deleções ou inserções, 188 (13,54) apresentaram mutações do tipo nonsense com códon de parada prematuro. Pacientes com este tipo de mutações são candidatos a terapia-alvo disponível no Brasil.

Conclusão: A taxa de positividade das variantes encontradas foi concordante com dados da literatura mundial. As técnicas de MLPA e NGS contribuem na definição do tratamento de pacientes com doenças neuromusculares. Em 336 (24,20) pacientes foram identificadas alterações candidatas a terapia-alvo para o tratamento de DMD/BMD.

Palavras Chave: DMD, NGS, MLPA, TERAPIA ALVO, VARIANTES

Agradecimentos: GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-072 - FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM 991 PACIENTES BRASILEIROS COM MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS, ATRASO DO DESENVOLVIMENTO E ESPECTRO AUTISTA POR MICROARRAY

Autores: AMANDA THAMIREZ DO NASCIMENTO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS), ANA MARIA MENEZES (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS), LAÍS MOURA (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS), JULIETE CRUZ (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS), MAUREN DOS SANTOS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), RENATA MINILLO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MARINA HERNANDES (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS), BETHÂNIA AMARAL (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS), NURIA ZURRO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS), JOÃO BOSCO OLIVEIRA FILHO (GENOMIKA DIAGNÓSTICOS / HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Introdução: Alterações cromossômicas, como grandes deleções, duplicações e grandes segmentos com perda de heterozigosidade, podem estar associadas a diversas síndromes clínicas, malformações congênitas (MC), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), deficiência intelectual (DI) e espectro autista (TEA).

Objetivo: Descrever a frequência das alterações cromossômicas em 991 pacientes brasileiros com diagnóstico clínico de malformações congênitas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou deficiência intelectual e transtorno do espectro autista, analisados no Laboratório Genomika-Einstein.

Métodos: As amostras foram avaliadas por hibridação genômica em microarranjos CGH+SNP-array ou por SNP-array e os dados compilados pelo banco de dados do laboratório, Gensoft. As alterações identificadas foram classificadas: (1) alteração no número de cópias (CNVs), onde foram incluídas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas e variantes de significado incerto (VUS) e (2) variantes de perda de heterozigosidade (LOH).

Resultados: Foram analisados 991 pacientes, 63 (626) do sexo masculino e 37 (365) do sexo feminino, 16,1 (160) apresentaram CNVs patogênicas ou provavelmente patogênicas, e 5,8 (58) apresentaram CNVs classificadas como VUS. Cerca de 8,0 (80) dos pacientes apresentaram variantes do tipo LOH. Adicionalmente, 9,63 (21) dos pacientes com CNVs apresentaram concomitantemente variantes de LOH.

A maior taxa de frequência de variantes CNVs foi observada nos cromossomos 15 (9,80) e X (8,57). As variantes do tipo LOH envolveram principalmente os cromossomos 1 (9,16) e 3 (8,90).

O restante dos pacientes, 69,9 (693), não apresentaram alterações, ou tiveram achado classificados como benignos.

Conclusão: Nessa grande coorte de pacientes submetidos à análise, 16,1 (160) apresentaram variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, definindo um diagnóstico molecular. Nossos dados são consistentes com a literatura mundial, demonstrando que a técnica de microarray é uma ferramenta importante na detecção e caracterização de CNVs para o diagnóstico etiológico e aconselhamento genético.

Palavras Chave: ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS, MICROARRAY, CNVS, LOH, VUS

Agradecimentos: GENOMIKA DIAGNÓSTICOS S/A



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-073 - POLIMORFISMO RS5743899 DO GENE TOLLIP E SUA ASSOCIAÇÃO COM A TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE DIVINÓPOLIS, MINAS GERAIS

Autores: LUIZA GABRIELLA CORRÊA DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI), ANDREZA DE OLIVEIRA HENRIQUES CORTEZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI), LUCIANA LARA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI), PAULO AUGUSTO MOREIRA CAMARGOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI), ANGELITA CRISTINE DE MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI), ANTÔNIO CONDINO NETO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Introdução: O gene TOLLIP é investigado em outras populações como relevante para o fenótipo de resistência ao *Mycobacterium tuberculosis*, sendo que no Brasil já possui pesquisas do mesmo em adultos com leishmaniose e malária. O mecanismo de ação do TOLLIP está associado a indução da ativação da transcrição de genes pelo fator kappa B que levam à produção de citocinas que irão atuar na resposta imune contra o bacilo, logo, polimorfismos neste gene podem alterar o reconhecimento do patógeno por aqueles receptores, atribuindo o fenótipo de resistência. **Objetivo:** Determinar a frequência do polimorfismo rs5743899 do gene TOLLIP em menores de 15 anos e avaliar se existe associação do mesmo com o desenvolvimento da doença. **Métodos:** O diagnóstico molecular foi desenvolvido com 88 amostras de DNA de menores de 15 anos que tiveram contato com os casos de tuberculose pulmonar bacilífera. A tipagem do polimorfismo foi realizada pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase seguida por Digestão com Enzima de Restrição. **Resultados:** A frequência alélica encontrada foi 0,71 para o alelo A e 0,29 para o alelo G. As frequências dos genótipos AA, GG e AG foram 0,49 ,0,07 e 0,44, respectivamente estando estes em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p= 0,55$). Não houve associações estatisticamente significantes entre os grupos quanto ao risco/proteção para ITBL. **Conclusão:** O gene TOLLIP não está associado à infecção tuberculosa latente em menores de 15 anos expostos a casos de tuberculose pulmonar bacilífera.

Palavras Chave: POLIMORFISMO, TUBERCULOSE PULMONAR BACILÍFERA, RESISTÊNCIA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-074 - AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DOS PIPELINES DE BIOINFORMÁTICA PARA VARIANTES GERMINATIVAS

Autores: MURILO CASTRO CERVATO (GENOMIKA-EINSTEIN), MARCEL CARACIOLO (GENOMIKA-EINSTEIN), GEORGE CARVALHO (GENOMIKA-EINSTEIN), RODRIGO DE SOUZA REIS (GENOMIKA-EINSTEIN), TATIANA FERREIRA DE ALMEIDA (GENOMIKA-EINSTEIN), RENATA MOLDENHAUER MINILLO (GENOMIKA-EINSTEIN), JOÃO BOSCO OLIVEIRA FILHO (GENOMIKA-EINSTEIN)

Introdução: Os pipelines de bioinformática tornaram-se componentes vitais no processo de interpretação dos dados de sequenciamento de nova geração. No entanto, observa-se um alto grau de variabilidade entre os pipelines utilizados nas rotinas de testes de genética molecular para diagnóstico clínico. Para minimizar esta variabilidade foi desenvolvida a plataforma Varstation.

Objetivos: Avaliar o desempenho de seis pipelines de bioinformática padronizados para utilização no Varstation (www.varstation.com) e utilizados pelo laboratório no diagnóstico clínico da Genomika Einstein.

Métodos: Realizamos o sequenciamento da amostra NA12878 com os kits comerciais utilizados na rotina do laboratório e comparamos a lista de variantes encontradas utilizando seis pipelines disponíveis na plataforma com as variantes padrão ouro do NA12878. Utilizamos os dados não processados das leituras de sequenciamento, FASTQ, como arquivos de entrada para nossos pipelines e realizamos todas as etapas de bioinformática no Varstation. Todos os pipelines avaliados possuem as etapas de mapeamento, processo de alinhar as leituras geradas com o genoma de referência, chamada de variantes, etapa na qual os algoritmos identificam as variantes presentes, e, por fim, anotação que consiste em recuperar informações prévias sobre a variante. Em cada etapa, verificações de qualidade foram realizadas para garantir a boa qualidade das análises.

Resultados: Foram avaliados os principais pipelines germinativos disponíveis no Varstation seguindo as boas práticas internacionais para chamada de variantes. Nossas análises demonstraram que os pipelines possuem precisão média de 99, sensibilidade acima de 95 e acurácia acima de 96.

Conclusão: Relatamos a caracterização de desempenho dos pipelines de bioinformática disponíveis na plataforma Varstation para a identificação de variantes germinativas. Nossos resultados atingiram valores altos de precisão, sensibilidade e acurácia na identificação de variantes do conjunto de dados NA12878. Esta análise é relevante para determinação do desempenho das ferramentas analíticas e deve ser aplicada em todos os serviços de sequenciamento de nova geração.

Palavras Chave: VARSTATION, PIPELINE, BIOINFORMÁTICA, VARIANTES GERMINATIVAS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-075 - 'OCORRÊNCIA DE DUPLA ANEUPLOIDIA EM MOSAICO EM LACTENTE: RELATO DE CASO'

Autores: LOURENÇO LEITE EVANGELISTA DOS SANTOS (MÉDICO RESIDENTE DO PROGRAMA DE GENÉTICA MÉDICA DA SES-DF), FABRÍCIA ARAÚJO AD-VÍNCOLA (MÉDICA RESIDENTE DO PROGRAMA DE GENÉTICA MÉDICA DA SES-DF), ANNA KAROLINNE NASCIMENTO (MÉDICA RESIDENTE DO PROGRAMA DE GENÉTICA MÉDICA DA SES-DF), GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALI (GENETICISTA DA UNIDADE DE GENÉTICA MÉDICA (UGEN) DO HOSPITAL DE APOIO DA SES-DF), TALYTA DE MATOS CANÓ (GENETICISTA DA UNIDADE DE GENÉTICA MÉDICA (UGEN) DO HOSPITAL DE APOIO DA SES-DF), MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (GENETICISTA DA UNIDADE DE GENÉTICA MÉDICA (UGEN) DO HOSPITAL DE APOIO DA SES-DF)

Introdução: A ocorrência de dupla aneuploidia é um evento raro e suas apresentações clínicas são muito variáveis. O paciente pode se manifestar clinicamente como uma combinação das características das duas aneuploidias ou apresentar predominantemente os achados clínicos de uma delas. Apresentamos caso de dupla aneuploidia em mosaico atendido no serviço de Genética Médica da SES-DF.

Relato de caso: HSP, masculino, 13 meses, filho de casal jovem não consanguíneo, nascido a termo, parto normal, sem intercorrências, pequeno para idade gestacional. Evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, sustento cefálico aos 6 meses, atualmente fica de pé e dá passos com apoio, sem aquisição da fala. Ao exame dismorfológico: dolicocefalia, narinas antevertidas, fendas palpebrais longas, oblíquas para cima, lábios grossos, hipertelorismo mamilar, pregas palmares irregulares, implantação proximal dos hálucos, aumento da distância entre primeiro e segundo pododáctilos e clinodactilia de quartos e quintos pododáctilos. Atraso e dismorfias indicaram exame de cariótipo que evidenciou 48,XXY,+8[20]/46,XY[10].

Discussão: A maioria dos casos de dupla aneuploidia correspondem a abortos espontâneos e os pacientes que sobrevivem apresentam fenótipos variados. Acredita-se que eventos de não disjunção sejam responsáveis pelas linhagens aneuploides, seguidos de segundo evento pós zigótico. A literatura relata único caso semelhante de paciente com cariótipo 48,XXY,+8[14]/46,XY[56], o mesmo apresenta baixa estatura, dismorfias faciais, escoliose lombar, dificuldade de fala e aprendizado. Nosso paciente tem fenótipo distinto com exceção do atraso neuropsicomotor, apresentando características descritas na trissomia do cromossomo 8 em mosaico, como algumas dismorfias de face, hipertelorismo mamilar, alterações de pregas palmares e pés. Não houve achado de alterações genitais ou outros achados sugestivos de aneuploidia envolvendo cromossomos sexuais.

Conclusão: Descrevemos segundo paciente com dupla aneuploidia envolvendo os cromossomos X e 8. O mesmo difere do caso citogeneticamente semelhante apontando para a necessidade de que novos casos sejam descritos para uma possível caracterização fenotípica desta anomalia cromossômica.

Palavras Chave: DUPLA ANEUPLOIDIA, TRISSOMIA, KLINEFELTER, CROMOSSOMO 8

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-076 - PHENOTYPE ASSESSMENT OF A BRAZILIAN CORNELIA DE LANGE SYNDROME (CDLS) COHORT

Autores: VERONICA EUN HUE KIM (GENETICS UNIT - INSTITUTO DA CRIANÇA, FACULDADE DE MEDICINA DA USP - SÃO PAULO, BRAZIL), ISABEL FURQUIM (GENETICS UNIT - INSTITUTO DA CRIANÇA, FACULDADE DE MEDICINA DA USP - SÃO PAULO, BRAZIL), JOSÉ RICARDO MAGLIOCCO CERONI (GENETICS UNIT - INSTITUTO DA CRIANÇA, FACULDADE DE MEDICINA DA USP - SÃO PAULO, BRAZIL), HARUMI AOI (DEPARTMENT OF HUMAN GENETICS – YOKOHAMA CITY UNIVERSITY – YOKOHAMA, JAPAN), JÉSSICA LIBRELON PIMENTA VERISSIMO (GENETICS UNIT - INSTITUTO DA CRIANÇA, FACULDADE DE MEDICINA DA USP - SÃO PAULO, BRAZIL), RACHEL SAYURI HONJO (GENETICS UNIT - INSTITUTO DA CRIANÇA, FACULDADE DE MEDICINA DA USP - SÃO PAULO,), DEBORA ROMEO BERTOLA (GENETICS UNIT - INSTITUTO DA CRIANÇA, FACULDADE DE MEDICINA DA USP - SÃO PAULO,), NAOMICHI MATSUMOTO (DEPARTMENT OF HUMAN GENETICS – YOKOHAMA CITY UNIVERSITY – YOKOHAMA, JAPAN), CHONG AE KIM (GENETICS UNIT - INSTITUTO DA CRIANÇA, FACULDADE DE MEDICINA DA USP - SÃO PAULO,)

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, thus our objective is to assess the clinical characteristics of 56 Brazilian patients. Materials and Methods: Whole exome sequencing (WES) of the patients and their parents were performed in clinical diagnosis of CDLS. Results: In 25/56 (44,6) cases were confirmed as CDLS (23 NPBL and 2 SCM1A). Among the remaining 31 cases, in 11 patients other genes were found alterations (2 MED13L, 2 ANKRD11, 1 SETD5, 1 EP300, 1 NAA50, 1 KMT2A, 1 ZMTYND11 and 2 cases of CNVs). The main clinical findings in confirmed CDLS patients were: synophrys (92), long curly eyelashes (92), highly arched eyebrows (88), hypertrichosis (76), microcephaly (72), anteverted nostrils (72), thin upper lip (68), long philtrum (64), downturned corners of the mouth (64), cryptorchidism (40), epilepsy (36), heart anomalies (28) and hearing loss (28). Other findings were abnormal palmar crease (52), syndactyly (44) and oligodactyly (12). All patients, except one, have growth retardation, which 80 have prenatal growth retardation, 76 have height or length below 5th percentile for age and 64 weight below 5th percentile for age. Developmental delay (88), intellectual disability (50), attention deficit disorder (68), anxiety (64) and self-injurious behavior (52) were found. The current age varies from 8mo to 40 y (mean 10y5mo, median 11y). Conclusion: The clinical and molecular evaluation were a pioneer in Brazilian CDLS patients and WES is an important exam for these patients. (CNPq)

Palavras Chave: CORNELIA DE LANGE, CDLS

Agradecimentos: CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-077 - THREE DECADES FOLLOW UP OF PATIENTS WITH WILLIAMS-BEUREN SYNDROME: CLINICAL FINDINGS AND NATURAL HISTORY

Autores: VANESSA FIGUEIREDO MONTELEONE (GENETICS UNIT OF INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), MARÍA JOSÉ RIVADENEIRA OBANDO (GENETICS UNIT OF INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), KARLA TOMÁZ FARIA (PSYCHOLOGY UNIT, MACKENZIE UNIVERSITY), ANDRÉ MARTINS DOS SANTOS (PSYCHOLOGY UNIT, MACKENZIE UNIVERSITY), MARIA CRISTINA TRIGUERO VELOZ TEIXEIRA (PSYCHOLOGY UNIT, MACKENZIE UNIVERSITY), RACHEL HONJO (GENETICS UNIT OF INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), CHONG AE KIM (GENETICS UNIT OF INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP)

Objectives: To analyse the natural history of Williams-Beuren syndrome based on the clinical findings of 123 patients molecularly diagnosed.

Methodology: A comprehensive analysis of the patients diagnosed with Williams-Beuren syndrome followed in our genetics outpatient clinic in a period of 30 years was performed using retrospective medical record reviews.

Results: Our genetics outpatient clinic has followed 123 patients diagnosed with Williams syndrome over the past 30 years. Our cohort behaved predominantly according to what was described in the published literature, however there were some atypical findings. All of the patients had the typical facial characteristics of the syndrome. Most presented developmental delays and some level of intellectual disability, however 3 patients had a borderline IQ and 2 had a low average IQ. Most patients presented with cardiovascular abnormalities and 75.6 have some form of congenital heart disease (CHD), being supravalvar aortic stenosis the main one (found in 47.3 of patients with CHD). Among them 21.5 needed heart surgery and/or cardiac catheterization, and one patient needed a heart transplant. Hypertension was present in 40 of patients and 19.2 of those had renal artery stenosis. Other vascular stenosis were also reported. Other prevalent findings were vertebral spine abnormalities (71.5), urinary tract abnormalities (73.2) and hernias (45). Other findings include hypothyroidism, ocular findings, radio-ulnar synostosis, precocious puberty, constipation, feeding difficulties and hypercalcemia. Most cases were sporadic. The average age of our patients was 18.1 years and the median age 17 years.

Conclusion: To our knowledge this is one the largest Brazilian cohort of Williams-Beuren syndrome patients so it was possible to describe the natural history of Williams syndrome and observe some atypical findings, helping to better characterize this population in Brazil and emphasize the importance of long term follow up with a multidisciplinary team.

Palavras Chave: WILLIAMS SYNDROME, MICRODELETION, NATURAL HISTORY

Agradecimentos: CNPQ, ABSW



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-078 - AVALIAÇÃO E FREQUÊNCIA DE PATOGENECIDADE DE VARIANTES DE PERDA DE FUNÇÃO EM GENES CANDIDATOS DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Autores: TATIANA FERREIRA DE ALMEIDA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), RENATA MOLDENHAUER MINILLO (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MARIA RITA DOS SANTOS E PASSOS-BUENO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA - IBUSP)

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por uma incapacidade de comunicação, comportamento e interações sociais que afeta em torno de 1-2 da população mundial. Até o momento a etiologia do TEA ainda não é totalmente compreendida, entretanto, muitos avanços foram feitos para entender o componente genético relacionado ao desenvolvimento do quadro clínico. As metodologias de sequenciamento de nova geração foram fundamentais para a descrição das mutações de ponto e pequenas inserções e deleções associadas ao TEA. Atualmente afirma-se que as alterações raras de perda-de-função, em genes de susceptibilidade a doenças do neurodesenvolvimento sejam contribuintes para o mecanismo da doença. Neste trabalho foram avaliados sequenciamentos completos de exoma (SCE) de 48 indivíduos com TEA e 119 controles, foram avaliadas 11 listas de genes, de relevância para o TEA, variando entre 23 a 7764 genes. O número de variantes raras (frequência inferior a 0,01) e privativas (variante única entre os 167 indivíduos ausente em bancos populacionais) foi contabilizado para cada indivíduo. Um teste Chi-Quadrado foi aplicado para inferência estatística. Não houve diferença no número encontrado de variantes de perda-de-função em indivíduos com TEA e controles em nenhum dos cenários testados. Devido ao pequeno número amostral os resultados deste estudo devem ser interpretados com limitações, sendo necessária a replicação deste cenário em outros bancos de dados. Entretanto, estes achados sugerem que a escolha dos genes candidatos a causa do TEA pode elevar a quantidade de falsos positivos nos relatórios clínicos e a determinação de variante causativa deve estar acompanhada de outras investigações além do SCE.

Palavras Chave: TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA, PERDA DE FUNÇÃO, NGS, SCE

Agradecimentos: CAPES, FAPESP E CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-079 - ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO COM PROBLEMAS REPRODUTIVOS

Autores: BIANCA ARCARO TOPÁZIO (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), PATRÍCIA TREVISAN (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), ELISABETE STEPHANI FONTENELE (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), FERNANDA BORGES DA SILVA (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), JESSIKA DE MOURA DA SILVA (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), LÍLIAN BARROS QUEIROZ (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), NATHALIA ORTIGARA (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), JOSIANA ALVES BARBOSA (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), DÉBORAH AFONSO CORNÉLIO (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA)

Introdução: A maioria dos casos de infertilidade masculina não tem causa definida, sendo a presença de anormalidades cromossômicas um importante fator diagnóstico. A determinação do cariótipo de sangue periférico (SP) do paciente possibilita um melhor encaminhamento no aconselhamento genético.

Objetivo: Determinar a frequência e os tipos de alterações cromossômicas encontradas em pacientes masculinos com infertilidade analisados no setor de Citogenética do Sabin Medicina Diagnóstica.

Métodos: As amostras de SP foram coletadas no período de junho de 2017 a abril de 2019 nas diversas unidades do Sabin no Brasil e processadas em Brasília. O cultivo celular in vitro de linfócitos por aproximadamente 68h para posterior análise cromossômica com badeamento GTW em sistemas de captura automatizado e análise.

Resultados: Foram realizados 1193 cariótipo de SP de pacientes masculinos com idades entre 16 e 89 anos (média = 37 anos) com indicação de infertilidade e/ou fertilização in vitro (FIV) (85), esposa com perdas gestacionais (13), azoospermia ou oligospermia (2). Anomalia cromossômica foi observada em 21 casos (2). Entre os resultados com alteração cromossômica, 19 (90,5) casos apresentaram alteração estrutural e 2 (9,5) apresentaram cariótipo 47,XXY e indicação de infertilidade/FIV, sendo um deles em mosaico (47,XXY[2]/46,XY[28]). Dos 19 casos com alteração estrutural, 14 tinham indicação clínica de infertilidade/FIV, 4 de perdas gestacionais do casal e apenas um de oligospermia. As alterações estruturais encontradas foram translocações recíprocas aparentemente balanceadas (8/19 – 42,1), inversões (7/19 - 36,8), translocações Robertsonianas (2/19 – 10,5), presença de cromossomo derivativo (1/19 – 5,3) e possível deleção de Y (1/19 – 5,3). Dentre os sete casos com inversões, cinco deles apresentaram inversão pericêntrica do cromossomo Y (inv(Y)(p11.2q11.23)), dos quais quatro tinham indicação de infertilidade/FIV e apenas um com histórico de perdas gestacionais.

Conclusão: A identificação de alterações cromossômicas em pacientes masculinos inférteis demonstra a importância da análise citogenética nestes casos, principalmente em procedimentos de FIV.

Palavras Chave: CITOGENÉTICA, CARIÓTIPO, INFERTILIDADE MASCULINA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-080 - TESTAGEM PREDITIVA PARA DOENÇAS NEUROGENÉTICAS: QUANTOS PROCURAM E QUANTOS REALIZAM O EXAME

Autores: ELAINE CRISTINA MIGLORINI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA), RHANÁ CAROLINA SANTOS (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), GREICE TOSCANI CHINI (SERVIÇO DE PSICOLOGIA, HCPA), KARINA CARVALHO DONIS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA), JONAS ALEX MORALES SAUTE (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA), LAURA BANNACH JARDIM (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA)

Introdução: Testes pré-sintomáticos (TP) detectam a presença de genótipos que causarão no portador uma doença no futuro. Seu protocolo inclui na sequência aconselhamento genético (AG), preparo psicológico e coleta de DNA. Autonomia e sigilo em relação aos resultados são seus paradigmas.

Objetivos: Descrever o perfil dos sujeitos que buscaram TP no último ano em nosso serviço e compará-los com as séries de 1999-2009[1] e 2010-2012[2].

Métodos: levantamento retrospectivo dos prontuários.

Resultados: 53 sujeitos buscaram o TP e receberam AG, sendo 69 deles mulheres. Trinta e sete estavam em risco para ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3) (71), 7, para Doença de Huntington (13), 2, para Distrofinopatia, 2, para Charcot-Marie Tooth tipo 1A, e uma pessoa, para SCA1, SCA2, SCA6, SCA7 e para heterozigose de Ataxia Telangectasia. A idade média foi de 35.5 ± 12.5 anos, 45 das pessoas eram casadas, 58 tinham filhos e 73 tinham escolaridade além de oito anos. Treze (24) apresentaram sintomatologia de depressão e/ou ansiedade, 6 usavam psicofármacos. Do total, 25 (47) indivíduos prosseguiram para o acompanhamento psicológico e 21 (40) optaram por realizar o exame.

Conclusão: A busca por TPs estabilizou-se em nosso serviço a partir de 2010, sendo de 18/ano entre 1999-2009 [1], 53/ano entre 2010-2012[2] e 53 em 2018. Se apenas 40 a 54 destes indivíduos têm se decidido pelo teste, parece que o AG e o acompanhamento psicológico ajudam de fato os sujeitos a tomarem sua decisão de forma mais refletida. O predomínio de mulheres, a faixa etária, a escolaridade elevada e a existência de filhos permanecem estáveis. Manifestações depressivas foram mais detectadas agora - 24 em 2018 versus 10 até 2009. Follow-ups a longo prazo permitirão medir o impacto do TP na qualidade de vida dos envolvidos.

Ref: [1] PMID: 21717286, [2] PMID 24764760.

Palavras Chave: TESTE PREDITIVO, NEUROGENÉTICA, ACOMPANHAMENTO PSICOLÓGICO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-081 - ASSOCIAÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2 COM FATORES PROGNÓSTICOS, CLÍNICOS E PATOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER SUSPEITOS PARA A SÍNDROME DE CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIA (SCMOH)

Autores: MARIA JÚLIA BARBOSA BEZERRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), ISABELLE JOYCE DE LIMA SILVA-FERNANDES (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), FLÁVIO DA SILVEIRA BITENCOURT (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), CLARISSA GONDIM PICAÑO DE ALBUQUERQUE (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), ROSANE OLIVEIRA DE SANT'ANA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), DEYSI VIVIANA TENAZOA WONG (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), FRANCISCA FERNANDA BARBOSA OLIVEIRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), MARCOS VENÍCIO ALVES LIMA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ)

Introdução: Cerca de 5 a 10 de todos os cânceres são hereditários, e destes, a SCMOH tem sido associada a mutações nos genes BRCA1/BRCA2 em 25-30 dos casos. Embora o risco seja conhecido, poucos estudos brasileiros, notadamente no nordeste, tratam desse assunto. **Objetivo:** Caracterizar de forma inédita a prevalência dessas mutações em uma população de risco no estado do Ceará e associações preditiva com características clínico-patológicas. **Métodos:** Foi realizado sequenciamento(NGS) de 31 genes de 120 amostras de sangue de pacientes com critérios para SCMOH atendidos no Serviço de Oncogenética do Instituto do Câncer do Ceará. Os dados foram analisados com o SPSS 20,0 usando os testes exato de Fisher, qui-quadrado e modelo multivariado. **Resultados:** Do total 95,8 eram mulheres e 72,3 tinham menos de 45 anos ao diagnóstico, um paciente possuía câncer de próstata, 4 de ovário e possuíam câncer de mama, sendo 2 com segundo primário de próstata ou ovário. Foi observada variante patogênica em 31 casos (25,8), sendo 16,7 em BRCA1 (n=20), e 9,1 em BRCA2 (n=11). Houve associação entre mutação BRCA1/2 e histórico familiar de câncer em parente de primeiro grau ($p=0,015$) e com triplo negativo ($p=0,005$). Idade inferior a 45 anos foi o fator independente associado a mutação BRCA1/2 ($p=0,011$). Três pacientes suspeitos de SCMOH portavam mutações para Síndrome de Lynch (genes MLH1/2 e PMS2). **Conclusão:** A frequência de mutação encontrada nesta população está de acordo com a descrita na literatura. Dentre as variáveis analisadas a idade 45 anos e tumores triplo negativo aumentam as chances de indivíduos de alto risco apresentar mutação em BRCA1/2. Ademais, a ferramenta de seleção utilizada (NCCN) não é absoluta, destacando a necessidade do uso do painel gênico requerendo da equipe de Oncogenética um cuidado adicional no momento do recrutamento do paciente.

Palavras Chave: CÂNCER HEREDITÁRIO, ONCOGENÉTICA, BRCA1/BRCA2

Agradecimentos: PROGRAMA NACIONAL DE APOIO À ATENÇÃO ONCOLÓGICA (PRONON) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PELO FINANCIAMENTO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-082 - ISOELETROFOCALIZAÇÃO DA TRANSFERRINA EM SORO PARA INVESTIGAÇÃO DAS DOENÇAS CONGÊNITAS DA GLICOSILAÇÃO: ANÁLISE DE DEZ ANOS DE EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO

Autores: ANA PAULA PEREIRA SCHOLZ DE MAGALHÃES (PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MAIRA GRAEFF BURIN (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HCPA), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HCPA), FERNANDA HENDGES DE BITENCOURT (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HCPA), FERNANDA MEDEIROS SEBASTIÃO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HCPA), THIAGO OLIVEIRA SILVA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HCPA), FILIPPO PINTO E VAIRO (DEPARTAMENT OF CLINICAL GENOMICS - MAYO CLINIC), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: As doenças congênitas da glicosilação (CDG) são doenças genéticas da síntese e processamento dos glicanos das glicoproteínas e glicolípídios. Para a triagem das CDG que envolvem N-glicosilação, é utilizada a isoeletrofocalização da transferrina sérica (IEFTF). **Objetivos:** Caracterizar os casos com suspeita de CDG investigados em laboratório do sul do Brasil pelo exame de IEFTF no período de 2008 a 2017. **Metodologia:** Estudo observacional, retrospectivo. Foram revisadas as fichas laboratoriais de 1546 indivíduos (mediana de idade= 36 meses, IQ 25-75= 10-108, sexo masculino = 810) que realizaram o exame de IEFTF no período. **Resultados:** Cinquenta e um indivíduos (3) apresentaram padrão alterado na IEFTF ($5 \pm 2,8$ casos/ano, mediana de idade = 24 meses, IQ 25-75= 11-57 meses, sexo masculino = 27, 53). Para 14 deles, estavam disponíveis dados sobre a conclusão do diagnóstico (galactosemia clássica= 4, intolerância hereditária à frutose= 4, doenças peroxissomais= 2, PMM2-CDG= 2, MPDU1-CDG= 1, SLC35A2-CDG= 1). Comparando os casos com padrão normal e alterado na IEFTF, houve maior prevalência de casos alterados na faixa etária de 11 meses a 3 anos. Verificou-se um aumento na probabilidade de alteração na IEFTF principalmente na presença de mamilos invertidos ou de hepatopatia. **Conclusões:** Os nossos dados sugerem que a investigação de um caso com suspeita de CDG é complexa, sendo agravada pela existência de outros EIM associados a padrão alterado na IEFTF e pela falta de acesso a exames confirmatórios. A presença principalmente de mamilos invertidos e de hepatopatia em indivíduos na faixa etária de 11 meses a 3 anos deve sugerir a necessidade de investigação por IEFTF.

Palavras Chave: DOENÇAS CONGÊNITAS DA GLICOSILAÇÃO

Agradecimentos: PPGCM UFRGS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-083 - DEMOGRAPHIC DISTRIBUTION AND CLINICAL ASPECTS OF A NPC1 PATHOGENIC VARIANT IN BAHIA

Autores: INGRID LORENA DA SILVA GOMES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), EMILIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), PAULA BRITO CORRÊA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS)

Introduction: Niemann Pick type C (NPC) disease corresponds to a disorder of intracellular cholesterol trafficking caused by pathogenic mutations in NPC1 or NPC2 genes. Its prevalence is around 1-9:100.000 live births and until 2015 it was reported 75 new cases of NPC in Brazil. In Bahia, p.A1035V (NPC1) is the most common pathogenic variant found in individuals with NPC. Objective: To describe clinical features and demographic distribution of five homozygotes patients with NPC diagnosis. Methods: A retrospective chart review of patients with NPC diagnosis followed up in a reference center in Bahia. Results: Five individuals with confirmed diagnosis of NPC. All homozygotes for the pathogenic variant p.A1035V in NPC1. They all present early infantile onset with similar phenotype: visceromegaly, infiltrated face, ataxia and cataplexy. Four patients are from extreme south of Bahia, different families. One patient, recently diagnosed, is from the metropolitan area of the state. Discussion: NPC1 p.A1035V variant was first described in 2001 and it corresponds to the second most common pathogenic variant in western Europe. It is associated with pronounced cellular cholesterol transport abnormalities. In our reference center for lysosomal diseases it is assuredly the most common genotype found. As consanguinity is not much reported, we think that colonisation features may have a crucial participation in this matter. It is important to highlight that the colonisation of Brazil, and establishment of europeans in the country, started in South Bahia. Conclusion: Niemann Pick disease type C presents wide phenotypic variability and even with solid descriptions of genotypes, it is not possible yet to establish a solid and strong genotype-phenotype correlation. However, in our experience, allied to the literature, the NPC1 pathogenic variant p.A1035V is associated with a early infantile onset and clinical features of ataxia, infiltrated face, visceromegaly and cataplexy.

Palavras Chave: NIEMANN PICK C, NPC1, CATAPLEXY

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-084 - REVEALING NEW TARGETS THROUGH GENETIC CANCER EPIDEMIOLOGY OF THE MENNONITE POPULATION

Autores: GABRIELA TULIO STRUCK (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA - UFPR), JACQUELINE JUSTINO NABHEN (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA -UFPR), LUANA CAROLINE OLIVEIRA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA -UFPR), CAROLINE GRISBACH MEISSNER (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA -UFPR), FABIANA LEÃO LOPES (NIMH - USA), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA -UFPR)

Introduction: The Mennonites are a Christian European Anabaptist group with almost 500 years of demographic isolation and at least three bottleneck events, with a possible founder effect for cancer susceptibility. Objective: To evaluate cancer prevalence (with a special focus on breast and/or ovarian cancer - BOC) and associated coding mutations in the Brazilian Mennonite population. Methods: 433 Mennonites (M) and 65 non-Mennonites (NM) from Curitiba (PR), Witmarsum (Palmeira-PR) and Colônia Nova (Aceguá-RS), were interviewed between October/2016 and December/2018. Whole-exome sequencing data was available for 136 Mennonites (10 with a history of cancer and 94, without). We selected the variants with Polyphen-2 score ≥ 0.80 and CADD ≥ 20 , passing Hardy–Weinberg equilibrium ($p < 10^{-6}$) and call rates ≥ 99 . A total of 27304 missense and 50 start lost variants were evaluated for cancer association with multivariate logistic regression (PLINK v1.09). Results: 81.2% of the participants had familiar cancer history, while 11.7% have been diagnosed with cancer, of which 27 were women (23 M, 4 NM) and 32, men (M). All BOC cases were observed in women belonging to 11 Mennonite families (12/23, 52.2% prevalence). Of the 10 participants with a history of cancer and sequenced exomes, 9 have had skin cancer (among which one also had prostate cancer and another one, breast cancer) and one patient had colorectal cancer. Twenty-five rare missense mutations were enriched among cancer-affected participants (OR > 10 , $P < 0.01$). Of these, 18 (72%) presented higher frequency ($P < 0.05$) or were not reported before (8 or 28) in non-Finnish Europeans and Brazilians. Seventeen (68%) of the mutations belong to genes previously implicated in cancer, none currently screened in classical cancer gene panels. Conclusion: BOC was over seven times more frequent among Mennonites (3.93) than Europeans (0.53), possibly due to of a founder effect increasing frequencies of rare, high-impact variants, revealing new targets for cancer prevention and therapy.

Palavras Chave: CANCER, EXOME, MENNONITE, EPIDEMIOLOGY, FOUNDER EFFECT

Agradecimentos: CNPQ, CAPES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-085 - MONOSSOMIA DO CROMOSSOMO 21 EM MOSAICO EM PACIENTE COM 11 ANOS DE IDADE

Autores: MELISSA MACHADO VIANA (SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), GABRIELLE SOUSA VIANNA (CÓDON BIOTECNOLOGIA), ELEN ROSE FONTOURA CARVALHO (CÓDON BIOTECNOLOGIA), HELENA BEATRIZ BELO LISBOA MARTINS DA COSTA (CÓDON BIOTECNOLOGIA), MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR (SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

Introdução: A monossomia completa do cromossomo 21 é considerada incompatível com a vida. A monossomia 21 em mosaico, deleções parciais ou cromossomo 21 em anel resultam em nascidos vivos, embora sejam casos raros e com baixa expectativa de vida. Achados clínicos incluem crescimento intrauterino restrito, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual, dismorfismos faciais, além de doenças hematológicas e imunodeficiências. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, nascida em 13/12/2007, natural e procedente de Manhumirim/MG. Única filha de casal jovem, sadio, não consanguíneo. Gestação não planejada, bem aceita, não havendo relato de doenças maternas ou exposição a teratógenos. Nasceu de parto vaginal, pré-termo (36 semanas), apresentação pélvica, pesando 1830g (percentil 1,74), medindo 43cm (p2,58), perímetro cefálico igual a 30cm (p3,78). Alta com 24 dias de vida devido a convulsão, sepse e necessidade de hemotransfusão. Evoluiu com atraso nos marcos do DNPM. Ressonância do encéfalo evidenciou displasia de corpo caloso, craniossinostose associada a seqüela de insulto hipóxico-isquêmico neonatal. Exame físico mostrou microcefalia, dismorfismos faciais, padrão anômalo de pregas palmares, dedos das mãos finos, pés estreitos. Resultado de cariótipo com banda G foi 45,XX,-21[81]/46,XX[19]. Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa Fluorescente revelou a presença de apenas um alelo do cromossomo 21 nos cinco marcadores analisados. **Discussão:** De acordo com revisão da literatura, este é primeiro caso de monossomia 21 em mosaico relatado em paciente brasileiro. É também o paciente mais longo já descrito. O tempo de sobrevivência poderia ser explicado pela proporção de células normais. No entanto, a paciente em questão tem 81 de células alteradas em linfócitos. A pesquisa do grau de mosaicismo em outros tecidos poderia explicar sua longevidade. As características fenotípicas são compatíveis com as anteriormente descritas. **Conclusão:** Por se tratar de caso raro, é importante o relato para conhecimento de outros profissionais e melhor compreensão da doença.

Palavras Chave: ANOMALIA CROMOSSÔMICA, CROMOSSOMO 21, MALFORMAÇÃO CONGÊNITA
Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-086 - PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DAS DOENÇAS CONGÊNITAS EM HONDURAS

Autores: MICHELLE MELISSA MIRALDA BUCKLEY (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR)), LINDSAY BORJAS AGUILAR (LABORATORIO INMUNOLOGÍA, HOSPITAL ESCUELA UNIVERSITARIO, SECRETARIA DE SALUD, TEGUCIGALPA, HONDURAS), NICOLY STEFANI SEVALHO CARLUCCI (LIGEM-UFSCAR), DÉBORA GUSMÃO MELO ((UFSCAR))

Introdução: Defeitos congênitos são responsáveis por cerca de 20 da mortalidade entre menores de cinco anos na América Latina e no Caribe. Apesar disso, em Honduras, nenhum estudo recente que possa fornecer uma visão geral do impacto dos defeitos congênitos na morbimortalidade infantil do país foi localizado.

Objetivos: Este trabalho investigou o panorama epidemiológico das doenças congênitas no território hondurenho, analisando incidência e mortalidade infantil.

Métodos: Trata-se de uma investigação descritiva, realizada a partir de levantamento de dados de 28 hospitais públicos dos 18 Departamentos hondurenhos, junto ao Instituto Nacional de Estadística e à Secretaria de Salud de Honduras. Foram coletadas informações dos anos de 2014 a 2017, sobre número de nascidos-vivos, incidência e mortalidade infantil em menores de um ano por defeito congênito, além dos tipos de defeitos.

Resultados: Em 2014, foram registrados 146.193 nascidos-vivos, destes, 3.367 apresentavam algum defeito congênito (incidência 23:1.000) e 469 foram a óbito no primeiro ano de vida (mortalidade 3,2:1.000). Em 2015, foram registrados 159.964 nascidos-vivos, destes, 3.954 apresentavam algum defeito congênito (incidência 24,7:1.000) e 563 foram a óbito no primeiro ano de vida (mortalidade 3,5:1.000). Em 2016, foram registrados 154.024 nascidos-vivos, destes, 4.892 apresentavam algum defeito congênito (incidência 31,7:1.000) e 563 foram a óbito no primeiro ano de vida (mortalidade 3,7:1.000). Em 2017, foram estimados 153.393 nascidos-vivos, destes, 4.658 apresentavam algum defeito congênito (incidência 30,4:1.000) e 563 foram a óbito no primeiro ano de vida (mortalidade 3,7:1.000). Considerando todos os anos, os defeitos congênitos mais frequentes foram relacionados às malformações do sistema circulatório, seguidas das malformações de sistema nervoso central, malformações do aparelho digestivo e malformações do sistema osteoarticular.

Conclusão: Esses resultados podem contribuir para implementação de medidas de prevenção primária e secundária de defeitos congênitos em Honduras, colaborando assim com o controle da mortalidade infantil no país.

Palavras Chave: DEFEITO CONGÊNITO, MORTALIDADE INFANTIL, HONDURAS

Agradecimentos: À CAPES E À PROPG-UFSCAR. AO INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA E À SECRETARIA DE SALUD DE HONDURAS.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-087 - SÍNDROME DE GOLTZ – RELATO DE CASO DE SÍNDROME RARA

Autores: FABRÍCIA ARAÚJO AD-VÍNCOLA (PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA DE GENÉTICA MÉDICA DA SES-DF), CARINA LASSANCE DE ALBUQUERQUE (PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA DE GENÉTICA MÉDICA DA SES-DF), ANA CAROLINA RATHSAM LEITE (PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA DE GENÉTICA MÉDICA DA SES-DF), ALICE AGUIAR CRISPIM (PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA DE GENÉTICA MÉDICA DA SES-DF), GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI (SES-DF, UNIDADE DE GENÉTICA - UGEN, HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA - HAB), MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (SES-DF, UNIDADE DE GENÉTICA - UGEN, HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA - HAB)

INTRODUÇÃO: A síndrome de Goltz, também chamada de Hipoplasia Dérmica Focal (HDF), trata-se de uma genodermatose rara de expressividade variável que possui padrão de herança ligada ao X dominante e cursa com anormalidades nos tecidos de origem ectodérmica e mesodérmica e letalidade no sexo masculino. É causada por mutações no gene PORCN, envolvido na secreção e sinalização das proteínas Wnt responsáveis pelo desenvolvimento do tecido embrionário. Suas principais características clínicas incluem pele hipoplásica irregular, deformidades em membros e manifestações oculares. Não é comum déficit cognitivo e, geralmente, a expectativa de vida é normal.

RELATO DO CASO: T.R.S, feminino, 4 meses, diagnóstico pré natal de defeito de fechamento de parede abdominal e oligodactilia. Primeira filha de casal não consanguíneo, sem história familiar. Parto cesárea, termo, 40sem, PN: 2110g, PC: 31cm. Ao nascimento: microcefalia, onfalocelo, ectrodactilia de mãos e pés e lesões maculares avermelhadas em membros. Avaliação oftalmológica mostrou microftalmia, córnea opacificada, coloboma de íris, nervo óptico e retina, subluxação de cristalino e aniridia. As lesões de pele evoluíram para cicatrizes atróficas com áreas de hipo/hiperpigmentação. Ultrassonografia renal mostrou dilatação pielocalicial à direita.

DISCUSSÃO: O diagnóstico da Síndrome é baseado na presença de três ou mais manifestações ectodérmicas maiores e pelo menos uma malformação de membros associada. Apresentamos um caso em que a paciente preenche os critérios diagnósticos, com lesões característica de pele, telangiectasias e ectrodactilia. Além disso, apresentou alterações oftalmológicas descritas na síndrome como critérios menores. A paciente em questão evolui com desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade.

CONCLUSÃO: O exame físico dismorfológico detalhado permitiu o diagnóstico clínico da Síndrome de Goltz, baseado nos critérios da literatura. Após diagnóstico, é necessário acompanhamento multidisciplinar com genética, oftalmologia, dermatologia, além de estimulação precoce, já que a expectativa de vida geralmente não é afetada, porém o potencial de morbidade pode ser considerável.

Palavras Chave: SÍNDROME DE GOLTZ, HIPOPLASIA DÉRMICA FOCAL, GENODERMATOSE

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-088 - O ESPECTRO DAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS ASSOCIADAS AO GENE DTDST/SLC26A2 – ALÉM DOS FENÓTIPOS CONHECIDOS QUANDO SE DEVE SUSPEITAR DESSA ETIOLOGIA?

Autores: CYNTHIA SILVEIRA (UNICAMP), KARINA DA COSTA SILVEIRA (UNICAMP), CAROLINA ARAUJO MORENO (UNICAMP), MAURÍCIO TAKESHI SAKATA (UNICAMP), MARIA DORA JAZMIN LACARRUBBA FLORES (UNICAMP), DENISE PONTES CAVALCANTI (UNICAMP)

O espectro das displasias esqueléticas associadas ao gene DTDST/SLC26A2 classicamente compreende quatro fenótipos distintos, cujo protótipo é a Displasia Diastrófica (DD), variando desde quadros letais (acondrogênese 1B - ACG-1B e atelosteogênese tipo 2 - AO2) até um fenótipo leve com pouco comprometimento da estatura - Displasia Epifisária Múltipla recessiva (MEDr). A herança é autossômica recessiva e a maioria dos pacientes são heterozigotos compostos (htzc). Recentemente algumas combinações particulares de mutações em htzc têm produzido um fenótipo intermediário que não corresponde às formas clássicas. Nesse trabalho apresentamos a investigação molecular de 7 pacientes abrangendo todos os fenótipos do espectro clássico e acrescentamos um paciente com fenótipo intermediário. Para a investigação molecular utilizou-se ambos, o sequenciamento clássico de Sanger (SS) e de nova geração (NGS). Os pacientes estudados com seus respectivos genótipos foram: dois com MEDr (ambos com a mutação c.862CT em homozigose - mais frequente), três DD (todos htzc, sendo um alelo c.862CT e os segundos alelos c.1751del, c.371GC e c.727-1GC respectivamente em cada paciente), um AO2 (c.862CT,c.1905del) e um ACG-1B (apenas uma mutação - c.1045_1047del). Finalmente, o paciente com fenótipo intermediário, apresentava quadro radiológico compatível com D. de Desbuquois (DBQD) pela aparência de chave sueca do pequeno trocanter, porém sem mutações no CANT1. A análise por NGS revelou um genótipo htzc associado ao DTDST/SLC26A2 - c.862CT,c.2182del. Esse genótipo não se encontra associado aos fenótipos clássicos, tampouco aos três pacientes com fenótipo intermediário descritos na literatura até o momento. Concluindo, os resultados apresentados sugerem que diante de um paciente com suspeita de DBQD e CANT1 negativo a investigação deve se direcionar para DTDST/SLC26A2. Além disso, a detecção de um paciente com ACG1B com uma mutação em heterozigose sugere uma investigação citogenômica para afastar uma grande inserção/deleção em um dos alelos.

Palavras Chave: OSTEOCONDRODISPLASIAS, DTDST/SLC26A2, NGS

Agradecimentos: FAPESP (2015/22145-6), COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO PESSOAL NÍVEL SUPERIOR (CAPES) FINANCIAMENTO 001



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-089 - PREVALÊNCIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

Autores: MARCELO SZEREMETA AYRES CORREIA CORREIA (HCFMRP-USP), LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO (HCFMRP-USP), RAYANA ELIAS MAIA (HCFMRP-USP), JULIA TEIXEIRA LIUTTI (HCFMRP-USP), THALIANE BURANELLO (HCFMRP-USP), MARIANA LUIZA JUNTA FERRO (HCFMRP-USP), MARINA CANDIDO VISONTAI COMERDI (HCFMRP-USP), THEREZA TAYLANNE SOUZA CAVALCANTI (HCFMRP-USP), LUIZ GUILHERME DARRIGO JUNIOR (HCFMRP-USP), VICTOR FARIA EVANGELISTA FERRAZ (HCFMRP-USP)

INTRODUÇÃO: A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética multissistêmica, causada por mutação no gene da neurofibrimina, proteína supressora tumoral. Além dos tumores de sistema nervoso, outras lesões benignas e malignas podem estar associadas a síndrome.

OBJETIVO: Avaliar a prevalência de neoplasias malignas em pacientes com NF1

MÉTODOS: Estudo retrospectivo realizado através da análise do banco de dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) entre 2008 e 2018.

RESULTADO: Nesse período, foram atendidos 576 pacientes com idade entre 02 e 67 anos e diagnóstico clínico de NF1 segundo os critérios clínicos postulados pela National Institute of Health (NIH) Consensus Conference. Deste total, quatro pacientes (0,7) apresentaram algum tipo de neoplasia maligna sendo um caso de câncer de mama em uma paciente com 43 anos, um caso de adenocarcinoma de ovário em uma paciente de 42 anos, e dois tumores da bainha de nervo periférico em um paciente com 2 e outro com 31 anos.

DISCUSSÃO: A predisposição tumoral no paciente com NF1 deve ser abordada no seguimento do paciente. Os tumores malignos de bainha de nervo periférico são os tumores malignos mais comuns, em especial no adulto jovem. Não há associação estabelecida para o câncer de ovário, porém o risco para câncer de mama é o dobro do risco populacional, em especial entre 30-50 anos. Mulheres com mutação no gene NF1 devem realizar screening e podem ter indicação de mastectomia redutora de risco conforme história familiar.

CONCLUSÃO: Concluímos, em nosso estudo, que a frequência de neoplasias malignas na população observada está em conformidade com dados da literatura internacional que mostram um aumento importante de eventos neoplásicos em pacientes com NF1.

Palavras Chave: NEUROFIBROMATOSE TIPO 1, NEOPLASIA MALIGNA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-090 - APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PERFIL DE MUTAÇÕES EM PORTADORES DE POLIPOSE ASSOCIADA A MUTYH (PAM) DE UM ÚNICO CENTRO DE ASSISTÊNCIA EM ONCOLOGIA

Autores: OLAVO FERREIRA DE SIQUEIRA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), LAURA DE MELO ANDRADE (HOSPITAL MATER DEI), ANDRÉ ESCREMIN DE PAULA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), LUIS GUSTAVO CAPOCHIN ROMAGNOLO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), MAXIMILIANO CADAMURO NETO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDENIR INÊZ PALMERO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), DENISE PEIXOTO GUIMARÃES (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS)

Introdução: Portadores de mutação germinativa bialélica em MUTYH apresentam polipose adenomatosa colônica e possuem alto risco para carcinoma colorretal. Carcinoma de ovário, bexiga e pele também ocorrem com maior frequência na síndrome.

Objetivos: Descrever os achados clínicos e o perfil de mutações de indivíduos afetados por PAM em uma instituição de assistência em oncologia.

Métodos: Revisão de prontuários (entre agosto/2010 e dezembro/2018) de pacientes do Departamento de Oncogenética da instituição, com história de polipose adenomatosa atenuada ou clássica, cujos testes tenham evidenciado ausência de mutação em APC e presença duas variantes (patogênicas ou provavelmente patogênicas) em MUTYH. Investigação por NGS+MLPA foi realizada na própria instituição.

Resultados: Foram identificados 16 indivíduos afetados por PAM, provenientes de 12 famílias. Do total de indivíduos, 75 já tinham diagnóstico prévio de neoplasia invasiva: 10 pacientes com adenocarcinoma colorretal, uma com adenocarcinoma seroso de alto grau de ovário (aos 46 anos) e um com quatro tumores primários sincrônicos/metacrônicos (adenocarcinoma em cólon transversal, sigmoide, duodeno e carcinoma de tireoide). A mediana de idade ao diagnóstico de carcinoma colorretal foi de 48 anos. Dos 11 casos em que há informação de colonoscopia, 18 apresentavam polipose clássica. Probandos tiveram diagnóstico molecular definido com idade mediana de 53 anos e familiares, com 46 anos. Das 12 famílias, 58 eram portadoras de variantes em homozigose: cinco com p.Tyr179Cys, uma com p.Tyr165Cys e uma com deleção dos éxons 4 a 16, das 42 que apresentaram heterozigose composta, as variantes identificadas foram: c.325CT, c.536AG, c.933+3AC, c.1147delC, c.1038GA, c.1187GA ou c.1465GA.

Conclusão: Até onde pudemos investigar, este relato representa a maior casuística brasileira de PAM já descrita. Os achados clínicos se assemelham aos dados de séries internacionais. A ampla variedade de mutações detectadas reflete a miscigenação da população brasileira e salienta a dificuldade de se basear o screening molecular em variantes fundadoras europeias.

Palavras Chave: POLIPOSE ASSOCIADA A MUTYH

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-091 - ANÁLISE CLÍNICA E GENÔMICA DE PACIENTES COM SUSPEITA DE NEOPLASIAS CUTÂNEAS NÃO MELANOMA NO ESTADO DE RONDÔNIA

Autores: LUCAS MOTA MACHADO DE FRANÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA - UNIR), IURI MANDELA SIMÃO BATISTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA - UNIR), MARA DALILA ALMEIDA ALVES (FACULDADES INTEGRADAS APARÍCIO CARVALHO - FIMCA), CAROLINE PAGUNG (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA - UNIR), LUÍS FELIPE DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA - UNIR), RODOLFO LUÍS KORTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA - UNIR), ANDONAI KRAUZE DE FRANÇA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA - LGH), VIVIAN SUSI DE ASSIS CANIZARES (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA - LGH)

O câncer cutâneo não melanoma (CCNM) é o mais comum no Brasil, sendo o carcinoma basocelular um dos subtipos mais frequentes. A associação de dados clínicos com os de sequenciamento molecular, escassos na região amazônica, permite um melhor entendimento dos significados de mutações, contribuindo para um diagnóstico e um tratamento precoces. Descrevemos as características clínicas e moleculares de cinco pacientes sem relação de parentesco e suspeitos de CCNM. A amostra foi coletada no Hospital de Amor da Amazônia – Porto Velho (RO). Os dados clínicos foram obtidos por meio de entrevistas e consultas aos prontuários. Posteriormente, foram feitas bibliotecas genômicas de amostras germinativas, usando painel de 50 genes e sequenciamento, por meio de equipamento NGS semicondutor. Para a análise dos dados, as reads sequenciadas foram comparadas às bases dbSNP (150) e ClinVar, usando software CLC Genomics Workbench. Quatro pacientes foram diagnosticados com carcinoma basocelular e um com ceratose actínica. Todos os pacientes relataram histórico familiar positivo para câncer e três deles especificaram casos de CCNM. Na análise molecular, foram encontrados, ao total, 21 variações de nucleotídeo simples (SNV) em seis genes com maior significância clínica. Os genes APC e TP53 apresentaram mutação em todos os indivíduos, totalizando 11 variações. O gene MET foi encontrado mutado em dois indivíduos, totalizando quatro variações, e os genes SMARCB1, ATM e RET, respectivamente, em um, dois e três pacientes, sendo as mutações dos seis genes associadas à síndrome de predisposição ao câncer hereditário. Os significados clínicos das mutações apontam para um padrão de hereditariedade que pode ser associado ao histórico familiar positivo de câncer de todos os pacientes, com destaque para os três casos de recorrência familiar de CCNM, e a alta incidência de mutações no TP53 parece estar conforme a descrição da literatura sobre o papel desse gene em lesões pré-cancerígenas e de CCNM.

Palavras Chave: NEOPLASIAS, GENÔMICA, NEXT GENERATION SEQUENCE

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-092 - TRIAGEM DE MUTAÇÕES EM GENES DE SUSCETIBILIDADE CÂNCER HEREDITÁRIO EM PACIENTES DE UMA REGIÃO COM ALTA CONSANGUINIDADE

Autores: POLYANNA CARÔZO DE OLIVEIRA (UNEB), PAULA BRITO CORREA (UFBA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UFBA), TAÍSA MANUELA BONFIM MACHADO-LOPES (UFBA), THAIS FERREIRA BOMFIM-PALMA (UFBA), ÂNDREA RIBEIRO8209,DOS8209,SANTOS (UFPA), SIDNEY EMANUEL BATISTA DOS SANTOS (UFPA), ROBERTO JOSÉ MEYER NASCIMENTO (UFBA), IVANA LÚCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO (UFBA), KIYOKO ABE-SANDES (UFBA)

O câncer é uma doença multifatorial dependente da influência de fatores genéticos e ambientais. Cerca de 3 a 5 dos cânceres estão associados à presença de mutações germinativas, as quais predispõem a maior risco de desenvolver câncer. Atualmente, o uso de painéis que identificam genes de suscetibilidade e / ou associação com câncer vem sendo cada vez mais utilizado, tanto na prática clínica quanto na pesquisa científica. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar mutações genéticas em pacientes com perfil para câncer hereditário em indivíduos de uma região do Nordeste Brasileiro, onde há alta frequência de casamentos endógenos e consanguíneos. Para esta pesquisa, um conjunto de 17 genes (BRCA1, BRCA2, APC, TP53, PTEN, RET, VHL, RB1, CDKN2, CDH1, CHECK2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, XPA e XPC) associados à diferentes tipos de câncer e síndromes hereditárias. Quinze pacientes com um perfil de câncer hereditário (história familiar e/ou idade menos que 50 anos) foram avaliados. A variante patogênica encontrada foi c.1187G A (p.Gly396Asp), rs36053993 no gene MUTYH em um paciente do sexo masculino com diagnóstico de melanoma aos 43 anos e história familiar do tumor. Esse gene codifica uma importante enzima relacionada ao reparo do DNA e tem sido associado a outros tipos de câncer, mas não ao melanoma, embora haja plausibilidade biológica para essa associação, uma vez que a proteína MUTYH é expressa no tecido da pele e é responsável pelo reparo dos danos causados por exemplo, pela exposição solar. Assim, os resultados deste estudo sugerem que essa mutação pode ser importante para a predisposição hereditária ao melanoma, mas uma investigação mais ampla dessa mutação é necessária.

Palavras Chave: POLIMORFISMOS, MELANOMA, GENE MUTYH

Agradecimentos: FIOCRUZ, CAPES, INAGEMP, FAPESB



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-093 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE 23 PACIENTES COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE LYNCH DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA O TRATAMENTO ONCOLÓGICO NO ESTADO DO CEARÁ

Autores: CLARISSA GONDIM PICAÇÃO DE ALBUQUERQUE (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), ROSANE OLIVEIRA DE SANT'ANA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), ISABELLE JOYCE DE LIMA SILVA-FERNANDES (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), MARIA JÚLIA BARBOSA BEZERRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), DEYSI VIVIANA TENAZOA WONG (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), FLÁVIO DA SILVEIRA BITENCOURT (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), FRANCISCA FERNANDA BARBOSA OLIVEIRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), MARCOS VENÍCIO ALVES LIMA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC)

Introdução: A Síndrome de Lynch (SL) é a forma mais comum de síndrome de predisposição ao câncer colorretal (CCR), sendo responsável por 3 a 5 de todos os casos de CCR e de 2 a 3 dos de endométrio. Possui herança autossômica dominante, caracterizada por mutações em genes de reparo do DNA como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Mutações germinativas nesses genes também predisõem a outras neoplasias extra-colônicas. Um recente Projeto no estado do Ceará investiga famílias com risco para SL. **Objetivo:** Caracterizar de forma inédita a prevalência dessas mutações no estado do Ceará e correlacionar com as características clínicas. **Métodos:** Realizado painel de 31 genes por sequenciamento (NGS) de 23 pacientes com critérios para SL atendidos no Serviço de Oncogenética do Instituto do Câncer do Ceará (ICC). Os dados foram analisados com o SPSS 20,0 usando os testes exato de Fisher e qui-quadrado e modelo multivariado. **Resultados:** Idade 50 anos foi evidenciada em 60,9 e o gênero feminino foi o mais frequente (65,2). Do total, 65,2 apresentou câncer colorretal e 17,4 câncer de endométrio. Considerando a história familiar, 52,2 relataram histórico de câncer de cólon, 30,4 de mama, seguido de estômago e próstata, ambos com 21,7 dos casos. Um total de 43,5 (10/23) dos pacientes apresentou variante patogênica, sendo: MSH2 40, MSH6 30 e PMS2 30. Em análise multivariada, os pacientes selecionados 50 anos apresentaram risco de 4,72 vezes maior de ter mutação do que os indivíduos 50 anos ($p=0,026$). **Conclusão:** A alta frequência de mutação encontrada pode ser explicada pela seleção criteriosa e pelo número de amostras. Chama a atenção a ausência de variante em MLH1 e alta frequência de familiares com câncer de mama. A ampliação desse projeto permitirá caracterizar e validar outras características da população Cearense ainda pouco explorada no contexto da oncogenética.

Palavras Chave: SÍNDROME DE LYNCH, CÂNCER COLORRETAL, GENES DE REPARO

Agradecimentos: PROGRAMA NACIONAL DE APOIO À ATENÇÃO ONCOLÓGICA (PRONON) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PELO FINANCIAMENTO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-094 - PERCEPÇÃO E COMPREENSÃO DA TABELA DE CONTEÚDO DE FENILALANINA EM ALIMENTOS DA ANVISA POR PROFISSIONAIS DE SAÚDE, PACIENTES E RESPONSÁVEIS: PROJETO PILOTO

Autores: BRUNA BENTO DOS SANTOS (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFRGS, PORTO ALEGRE, BRASIL), TÁSSIA TONON (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, UFRGS, PORTO ALEGRE, BRASIL), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, PORTO ALEGRE, BRASIL), IDA VANESSA D. SCHWARTZ (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, PORTO ALEGRE, BRASIL)

Introdução: As tabelas de composição de alimentos são importantes ferramentas para fornecer informações nutricionais a toda população. No âmbito da Fenilcetonúria (PKU), a ANVISA disponibiliza uma tabela com os níveis de fenilalanina (Phe) em alimentos, visando amparar profissionais de saúde e pacientes na prescrição/seguimento da dieta isenta deste aminoácido. **Objetivo:** Conhecer a percepção e a compreensão da Tabela de Conteúdo de Fenilalanina em Alimentos ANVISA (TCFA-ANVISA) por profissionais de saúde prescritores de dieta específica para PKU, pacientes com PKU e seus familiares/cuidadores. **Métodos:** Nove profissionais (6 nutricionistas, 3 médicos) e 2 familiares responderam a um questionário autoaplicável com questões referentes à TCFA-ANVISA e à dieta para PKU. **Resultados:** A irrefutável maioria dos participantes tinha conhecimento da existência da tabela, assim como já havia consultado pelo menos uma vez (1 familiar, 8 profissionais). Seis profissionais consideram que a tabela contém os principais alimentos da dieta dos pacientes, mas 100 da amostra concorda que se tivessem acesso ao conteúdo de Phe de um maior número de alimentos, a dieta dos pacientes poderia ser mais diversificada. Grande parte das reclamações feitas pelos participantes se referem a dificuldades em fazer buscas na página da tabela. Por fim, muitos profissionais consideram a TCFA-ANVISA uma ferramenta que deve ser de uso exclusivo dos serviços de saúde, com a justificativa de que pode ser um fator de confusão na escolha alimentar dos pacientes, influenciando negativamente no tratamento dos mesmos. **Conclusão:** Apesar de ser um estudo piloto, foi possível perceber que grande parte dos profissionais conhecem e utilizam a TCFA-ANVISA. A maior parte das dúvidas e fatores que reduzem o uso da tabela eram caracterizados pela falta de informações sobre os recursos desta ferramenta e não pela ausência deles. Projeto aprovado pelo CEP-HCPA: CAAE nº 97955418.5.0000.532.

Palavras Chave: FENILCETONÚRIA, TABELA DE CONTEÚDO DE ALIMENTOS, TRATAMENTO

Agradecimentos: OS PESQUISADORES AGRADECEM AO CNPQ (CHAMADA CNPQ/ANVISA Nº 17/2017).



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-095 - ORGANIZAÇÃO TRIDIMENSIONAL DOS TELÔMEROS COMO FERRAMENTA PARA A CLASSIFICAÇÃO DE LESÕES NEOPLÁSICAS

Autores: FÁBIO MORATO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, REGIONAL JATAÍ), CARLA SILVA SIQUEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, REGIONAL JATAÍ), ALINE MONEZI MONTEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, REGIONAL JATAÍ), EDISMAIR GARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, REGIONAL JATAÍ), APARECIDA LOURDES CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, REGIONAL JATAÍ)

Nos últimos anos, a avaliação da arquitetura telomérica tem se tornado uma importante ferramenta associada ao monitoramento da instabilidade genômica, e em última análise uma estratégia crucial para a predição do desenvolvimento neoplásico. Embora os mecanismos de manutenção do comprimento dos telômeros mantenham-se sempre ativados nas neoplasias humanas, a presença de telômeros curtos ou de agregados teloméricos, como características das células pré-neoplásica/neoplásicas, respectivamente, pode de fato induzir ou potencializar a instabilidade genômica. Dessa forma, o objetivo da presente proposta, foi correlacionar o perfil de organização tridimensional dos telômeros, com o grau malignidade tecidual de 51 biópsias da cavidade oral. Do ponto de vista histopatológico, as lesões foram classificadas em benignas (26), pré-malignas (15) e malignas (10). As imagens em 3D foram obtidas à partir de 30 núcleos interfásicos para cada biópsia, por meio da estratégia que combina q-FISH e deconvolução. A organização dos telômeros foi definida por cinco importantes parâmetros, os quais nos permitiu diferenciar células normais, pré-neoplásicas e tumorais: (1) o número de telômeros (sinais dos telômeros, evidenciados por meio da técnica de hibridização in situ por fluorescência, FISH), (2) o comprimento dos telômeros (intensidade do sinal dos telômeros), (3) o número de agregados dos telômeros (TA), (4) distribuição de telômeros dentro de um núcleo e (5) posições de telômeros (a distância de cada telômero do centro nuclear versus periferia). Para cada grupo de lesão avaliado, os perfis teloméricos apresentaram-se homogêneos dentro de cada grupo, porém distintos quando relacionados à classificação histológica para cada grupo de lesão ($p < 0,001$). Nossos resultados demonstram diferenças significativas na organização telomérica nuclear 3D entre os grupos histológicos estudados, em termos de números de telômeros, agregados teloméricos, comprimento e distribuição de telômeros, sugerindo que a disfunção progressiva dos telômeros possa contribuir para a evolução neoplásica, e consequente aumento da instabilidade genômica.

Palavras Chave: TELÔMEROS, LESÕES ORAIS, INSTABILIDADE GENÔMICA

Agradecimentos: CANCER CARE, MANITOBA, CANADA



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-096 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO: ACESSO ÀS FAMÍLIAS SERGIPANAS

Autores: MIGUEL ETCHEVERRIA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), BRUNO LASSMAR BUENO VALADARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

OBJETIVO: Identificar a disponibilidade do acesso ao serviço de Aconselhamento Genético (AG) às famílias de portadores de doenças congênitas em Itabaiana-SE, considerando-se que não há dados na região sobre o assunto. **MÉTODO:** A amostra caracterizou-se por 18 famílias, sendo que 12 frequentam o Atendimento Educacional Especializado (AEE) que atende estudantes de escolas do sistema municipal de ensino, denominados Grupo X, e 6 famílias que não frequentam o AEE e frequentam escolas particulares, denominados Grupo Y. Os responsáveis pelos pacientes foram entrevistados individualmente com base em um roteiro semiestruturado contendo perguntas de caracterização socioeconômica e sobre AG. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O Grupo X esteve composto de famílias, majoritariamente, de Classe socioeconômica D, constituídas por indivíduos que interromperam seus estudos na educação básica, enquanto que o Grupo Y esteve formado por famílias de classe B cujos indivíduos cursaram ensino superior completo. Dentre as 18 crianças participantes, uma apresenta somente Síndrome de Down (SD), 16 apresentam Transtorno do Espectro Autista (TEA) e uma delas apresenta tanto SD quanto TEA. Do contexto investigado, 7 famílias já haviam tido contato com informações sobre AG, porém só 4 frequentaram esse serviço. Uma delas obteve este serviço gratuitamente através da Liga Acadêmica de Genética Médica (LIAGEM) da Universidade Federal de Sergipe – Campus Lagarto. **CONCLUSÃO:** Os resultados apontam a necessidade de maior investimento na divulgação dos serviços de AG já realizados e a ampliação dos mesmos, também na formação de novos profissionais da área, para que mais famílias sejam contempladas por tais serviços.

Palavras Chave: ACONSELHAMENTO GENÉTICO, T. DO ESPECTRO AUTISTA, S. DE DOWN

Agradecimentos: ÀS MÃES E FAMILIARES QUE SE DISPUSERAM A PARTICIPAR DESTA PESQUISA COM TODA BOA VONTADE E ATENÇÃO.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-097 - GM1 GANGLIOSIDOSIS IN A SMALL COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS: CLINICAL, BIOCHEMICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION

Autores: FUED ELIAS ESPER NETO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO), ANNA LUIZA ELIAS RIBOLI (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO), GABRIELA CABRERA GARBUJO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO), LAURA VAGNINI (CENTRO PAULISTA DE DIAGNOSTICO E PESQUISA), ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO), CHARLES MARQUES LOURENCO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO)

INTRODUCTION GM1 gangliosidosis is a lysosomal storage disorder caused by deficiency in 946,-galactosidase (946,-gal) activity due to various different mutations in the GLB1 gene. Three forms have been identified: type 1 (infantile), type 2 (late infantile or juvenile), and type 3 (adult or chronic). As in many other metabolic disorders, they represent a clinical continuum rather than separate entities.

OBJECTIVE To report the broad phenotype presentation of GM1 gangliosidosis in a small cohort of Brazilian patients diagnosed

METHODS Retrospective study and review of clinical and biochemical features of 10 Brazilian patients diagnosed with Gangliosidosis GM1.

RESULTS Seven patients showed features of early-onset type (infantile) and three patients had a late-infantile/juvenile form. Developmental delay, hypotonia, coarse facies were the main disease manifestation in patients with infantile form (observed in all of them), followed by hepatosplenomegaly that was observed in 86, seizures (60), macular cherry-red spots (50), generalized mongolian spots (50). All patients with early-infantile presentation died before 4 years of age. Regarding the patients with late-infantile/juvenile form, neurological regression was the main presentation, followed by dystonia, seizures and ataxia. None of the patients with juvenile onset showed abnormal eye findings, visceromegaly, facial coarsening or features of multiple dysostosis. Most patients with early onset presentation harbored the mutation c.1622-1627insG.

CONCLUSIONS GM1 gangliosidosis is a rare neurodegenerative disorder with an incidence of about 1:100,000-1:200,000 live births worldwide, but its prevalence in Brazil has been estimated as higher as 1:13,317 live births. Previous studies in a Brazilian population showed prevalence of late-infantile/juvenile form, but maybe the early-infantile presentation may be underdiagnosed due to its rapid deteriorating disease course. Development of effective treatments will require identification of better understanding of natural history of such disease, specially in the setting of rapidly progressive and fatal presentation in the early infantile form

Palavras Chave: GM1 GANGLIOSIDOSIS, 946,-GALACTOSIDASE DEFICIENCY

Agradecimentos: REDE DLD BRASIL



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-098 - HYPOTONIA, MOVEMENT DISORDER, AUTONOMIC DYSFUNCTION, OCULOGYRIC CRISES: UNRAVELING AROMATIC L-AMINOACID DECARBOXYLASE (AADC) DEFICIENCY

Autores: JULIANA MARIA GIACOMINI CARDOSO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO), KIMBALI ANDREA VENTURELI (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO), RAYSSA C. DOS SANTOS (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO), LAURA VAGNINI (CENTRO PAULISTA DE PESQUISA, DIAGNÓSTICO E TREINAMENTO - CPDP), JACQUELINE HAROUCHE RODRIGUES DA FONSECA (BIOQUÍMICA GENÉTICA – LABORATÓRIO DLE), JOSÉ FRANCISCO SILVA FRANCO (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS), CHARLES MARQUES LOURENCO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO)

Background: Disorders of monoamine neurotransmitter metabolism have been increasingly recognized. These compounds have numerous roles including modulation of psychomotor function, hormone secretion, cardiovascular, respiratory, and gastrointestinal control, sleep mechanisms, body temperature, and pain. Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) is central in the synthesis of biogenic monoamine neurotransmitters. AADC deficiency is a severe neurometabolic disorder, usually underrecognized, presenting early in life with hypotonia, hypokinesia, oculogyric crises, autonomic dysfunction, dysphoric mood, and sleep disturbance.

Objectives: To describe a cohort of 5 Brazilian patients with AADC deficiency

Material and Methods: Clinical, biochemical and radiological data retrospective analysis were reviewed, including the following items: demographic characteristics, genetic profile, and clinical manifestations

Results: Neurological symptoms became evident in all patients during the first 6 months of life. Intellectual disability, truncal hypotonia, hypokinesia and hypomimia, dystonic movements and typical oculogyric crises in all patients. None of our patients had full head control, defined by the ability to hold their head upright in the sitting position, at their termination point in the study.

Conclusions: AADC deficiency is a neurotransmitter disorder with features presenting as early as in the first month of life. Hypotonia, hypokinesia, oculogyric crises and autonomic are clinical hallmarks of the disease and may lead to clinical suspicion. The severity of the clinical phenotype is variable, but the majority of patients show minimal motor development in the absence of treatment.

Palavras Chave: AROMATIC L-AMINO ACID DECARBOXYLASE, OCULOGYRIC CRISES

Agradecimentos: THE AADC RESEARCH TRUST



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-099 - MAPEAMENTO DE DOENÇAS GENÉTICAS COM AUXÍLIO DE ESTRATÉGIAS EDUCATIVAS EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA ATENÇÃO PRIMÁRIA NO MUNICÍPIO DE PAULO AFONSO, BAHIA

Autores: AMANDA CIRILO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO/BA), DAIANA ALENCAR DE MEDEIROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO/BA), GUILHERME RIBEIRO MENEZES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO/BA), MARIA EDUARDA DOS SANTOS TAVARES DE LIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO/BA), MAYLON WELLIK DOS SANTOS CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO/BA), PEDRO PEREIRA TENÓRIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO/BA), ISAAC FARIAS CANSAÇÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO/BA)

Introdução: Nas últimas décadas, houve um aumento na elucidação de doenças de base genética, tornando-se imperativo um maior envolvimento do sistema público de saúde brasileiro e a genética médica, como nos níveis de atenção primária.

Objetivos: O presente estudo foi realizado com o objetivo de identificar a prevalência de doenças genéticas diagnosticadas em Unidades Básicas de Saúde (UBS) da cidade de Paulo Afonso/BA.

Métodos: A pesquisa foi baseada em métodos quali-quantitativos e exploratórios, sendo realizada entre março/2015 e fevereiro/2018. A pesquisa consistiu da análise dos prontuários de pacientes em quatro UBS do município baiano. Além disso, foram realizados questionários aos profissionais de saúde ao fim de cada ciclo de visita, com o intuito de capacitá-los, bem como de minimizar algumas lacunas quanto às doenças de base genética diagnosticadas em cada UBS.

Resultados: Durante a pesquisa, foram examinados 14.257 prontuários, pertencentes a 3.459 famílias. Do total de registros analisados, foram encontradas 18 doenças genéticas com diagnóstico confirmado, tendo como prevalência síndrome de Down (27,8), fissura palatina (16,7) e epilepsia (11,1). Ademais, foram registradas algumas doenças raras como doença de Crohn (11,1), ataxia de Friedreich (5,5) e osteocondromatose hereditária múltipla (5,5). A taxa de incidência das doenças genéticas encontradas nas UBS ficou entre 0,09 a 0,28 (1:1.000 indivíduos), com maior prevalência a UBS Perpétuo Socorro ($x_2 = 13.32$, $p = 0.003$). Quanto aos questionários aplicados, os médicos obtiveram um quantitativo maior de acertos: cerca de 95. Os demais profissionais apresentaram índices menores quanto à base genética/fisiopatológica destas doenças.

Conclusões: De acordo com este estudo, há necessidade de maior capacitação dos profissionais de saúde da atenção primária relativo à genética. Após as capacitações realizadas, os profissionais relataram que este tipo de qualificação auxilia em melhorias na qualidade de vida dos pacientes desde o diagnóstico até seu tratamento efetivo.

Palavras Chave: ATENÇÃO BÁSICA, GENÉTICA COMUNITÁRIA, DOENÇAS GENÉTICAS

Agradecimentos: À SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PAULO AFONSO, BAHIA



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-100 - ÓBITOS POR ANOMALIAS CONGÊNITAS DO SISTEMA CIRCULATÓRIO NO NORDESTE, NO PERÍODO DE 2010-2016.

Autores: MATEUS DE SOUSA CAVALCANTE (UFMA), ALEFF RICARDO SANTOS MENDES (UFMA), ALISSON FREITAS SANTOS BRANDÃO DA SILVA (UFMA), ANA CLARA SOUSA CRUZ (UFMA), BERTOLDO MENDES ARAÚJO NASCIMENTO (UFMA), GLAUCIA GALINDO SILVA (UFMA), MARCELO BATISTA SUEHARA (UFMA), SANNY PINHEIRO OLIVEIRA (UFMA), THAYNÁ ROCHA COIMBRA (UFMA), CONSUELO PENHA CASTRO MARQUES (UFMA)

Introdução: As anomalias congênitas compreendem alterações estruturais e funcionais no desenvolvimento embrionário, decorrentes de fatores ambientais, genéticos ou desconhecidos e se manifestam como pequenas assimetrias, ou significativas anormalidades funcionais. As anomalias congênitas do sistema circulatório (ACSCs) têm alta incidência: 3,5 a 12:1000 dos nascidos vivos, são as mais frequentes malformações em RN e muito associadas a óbitos ao nascimento e 1º trimestre de vida, podem estar associadas à doenças crônicas maternas, e também ao uso de medicamentos durante a gravidez. **Objetivos:** Estudar óbitos por ACSCs, no Nordeste do Brasil, no período de 2010 a 2016. **Metodologia:** Estudo ecológico, de série temporal, com dados sobre ACSCs, de 2010 a 2016, na região Nordeste-Brasil, com dados DATASUS (Ministério da Saúde), que foram tabulados, e submetidos à análise estatística utilizando-se o programa Bioestat 5.0. **Resultados:** O número de óbitos no NE neste período foi de 8286. Os estados com maior prevalência em óbitos foram: Bahia – 1987, Pernambuco – 1400, Maranhão – 1204 e Ceará – 1125. Em relação ao sexo: masculino – 4336 e feminino – 3920. Quanto à raça: Parda – 4692 e Branca - 2226 foram as mais prevalentes. Quanto à faixa etária foi mais prevalente em menores de 01 ano – 6036 e menor na faixa de 60 a 69 anos – 104. **Conclusão:** As ACSCs, no Nordeste do Brasil, representam um alto número de óbitos, e tem a Bahia como Estado de maior prevalência, o sexo mais atingido é o masculino e a raça parda obteve marcante número de óbitos. À despeito destes altos índices de óbitos, também existem casos com elevada sobrevivência, portanto deve-se focar no tratamento de doenças crônicas maternas e uso controlado de medicamentos em gestantes, e realizar diagnóstico precoce destas ACSC e tratamento destas anomalias a fim de se reduzir tais quantitativos de óbitos.

Palavras Chave: EPIDEMIOLOGIA, MORTALIDADE, ANOMALIAS CONGÊNITAS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-101 - AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS E HAPLÓTIPOS DO GENE CRBN NA RESPOSTA AO TRATAMENTO DO ERITEMA DO NODOSO HANSÊNICO COM TALIDOMIDA.

Autores: PERPÉTUA DO SOCORRO SILVA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LUCAS ROSA FRAGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARILÉA FURTADO FEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI (INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL, HCPA)

INTRODUÇÃO: O Eritema Nodoso Hansênico (ENH) é uma reação inflamatória grave que afeta pacientes de hanseníase multibacilar (MB), sendo importante causa de incapacidade. A talidomida é uma droga imunomoduladora e anti-inflamatória utilizada no tratamento do ENH, do Mieloma Múltiplo (MM) e outras condições. O Cereblon é uma proteína já descrita como alvo da talidomida para a sua teratogenicidade e necessária para a efetividade da talidomida no Mieloma Múltiplo. Entretanto, não existem estudos sobre o papel do Cereblon no efeito da talidomida no ENH. **OBJETIVO:** Avaliar a influência de polimorfismos do gene CRBN na dose de talidomida utilizada no tratamento do ENH e na manifestação de efeitos adversos durante o tratamento da reação. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram avaliados os polimorfismos rs1620675, rs1672770 e rs4183 de regiões flangeadoras da região do gene CRBN que codifica a porção do Cereblon que se liga a talidomida em amostras de DNA de pacientes de ENH tratados com talidomida. **RESULTADOS:** Foram avaliados 148 pacientes de ENH tratados com talidomida. 115 pacientes (75.6) eram do sexo masculino e 99 (66.4) apresentavam hanseníase virchowiana. A dose máxima de talidomida utilizada foi de 400mg, com dose média de 116mg. Os efeitos adversos mais comuns foram os neurológicos (30,4) e os gastrointestinais (23). A análise da influência dos polimorfismos do CRBN na dose de talidomida identificou associação entre os polimorfismos rs1620675 ($p= 0.043$) e rs4183 ($p=0.030$) e uma menor dose de talidomida no tratamento do ENH. Também foi encontrada associação do alelo A rs1672770 com manifestação de efeitos adversos gastrointestinais. A análise de haplótipos inferiu 4 haplótipos mas não houve associação com a dose de talidomida utilizada no tratamento. **CONCLUSÃO:** Cereblon pode influenciar a eficácia da talidomida no controle do ENH e polimorfismos do CRBN podem ser marcadores da resposta ao tratamento do ENH com talidomida.

Palavras Chave: CEREBLON, ERITEMA NODOSO HANSENICO, TALIDOMIDA

Agradecimentos: INAGEMP, FIPE/HCPA, CAPES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-102 - MUTAÇÕES DETECTADA EM DOIS GENES DISTINTOS EM PACIENTE COM HISTÓRIA DE CÂNCER DE OVÁRIO

Autores: JOAO PAULO GONZAGA DE FARIA (CETUS ONCOLOGIA), GERALDO FELÍCIO DA CUNHA JUNIOR (CETUS ONCOLOGIA), CHARLES ANDREE JOSEPH DE PADUA (CETUS ONCOLOGIA), JULIANA GODOY ASSUMPÇÃO (GENETICENTER), IZABELA GUIMARAES AUGUSTO (PUC MG)

Paciente acometida por neoplasia de ovário aos 61 anos em 2012. Foi submetida à salpingo ooforectomia, hysterectomia e quimioterapia, com boa resposta ao tratamento. Na história pessoal progressiva, trata-se de paciente nuligesta, com relato de hipotireoidismo e em uso de levotiroxina. Na história familiar, sua linhagem de irmãos era inicialmente composta por seis pessoas, sendo uma irmã acometida por câncer de mama, triplo negativo, aos 69 anos, vindo a falecer. A linhagem materna era composta também por seis irmãos, sem relatos de neoplasias. A linhagem paterna era composta por cinco irmãos, também sem relatos de neoplasias.

Foi encaminhada para avaliação com médico geneticista em 2018. De acordo com guidelines NCCN 2019 e rol da ANS 2018, a paciente supracitada apresentava critérios para realização de sequenciamento de nova geração inicialmente apenas dos genes BRCA1/BRCA2, porém, por questões técnicas, tal análise foi executada através de Painel de Câncer de Mama e Ovários ampliado. A avaliação foi positiva para mutação patogênica no gene BRCA2 e também no gene RAD50, além de uma variante de significado clínico incerto no gene APC. Os resultados foram confirmados pelo método de Sanger. A literatura atual é limitada em número de casos reportados com diferentes mutações patogênicas em um mesmo paciente. A mutação no gene BRCA2 confere risco aumentado para câncer de mama e em alguns casos de ovário, enquanto mutação patogênica em RAD50 isoladamente é associada a pior prognóstico em pacientes com câncer de mama.

Se a investigação inicial fosse realizada apenas nos genes BRCA1/BRCA2, possivelmente a segunda mutação e a variante incerta não teriam sido detectadas, visto que o protocolo seria concluído, seguindo os critérios do NCCN e da ANS. Esse relato de caso visa contribuir para a discussão do uso de painéis ampliados e para as ainda limitadas referências científicas da área.

Palavras Chave: OVÁRIO, BRCA2, RAD50, APC, ONCOGENÉTICA

Agradecimentos: GERALDO FELÍCIO, CHARLES PADUA, JULIANA ASSUMPÇÃO.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-103 - VARIANTE DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCERTO EM BRCA1 E BRCA2: O IMPACTO DA RECLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES

Autores: PATRÍCIA GONÇALVES PEREIRA COUTO (GENÉTICA MOLECULAR - GRUPO HERMES PARDINI), LUIGI BICIATI ALVIM (GENÉTICA MOLECULAR - GRUPO HERMES PARDINI), MAÍRA CRISTINA MENEZES FREIRE (GENÉTICA MOLECULAR - GRUPO HERMES PARDINI)

Variante de significado incerto (VUS) é uma alteração genética com efeito desconhecido na função proteica e sem evidência suficiente para defini-la como deletéria ou neutra. Um dos principais desafios de VUS, por definição própria, é que sua contribuição para aumento de risco no desenvolvimento de doença não é claro. Como consequência, as recomendações de manejo clínico se tornam mais complexas, além de ter potencial para criar maior ansiedade ou mal-entendido entre os provedores de saúde e pacientes. VUSs podem ser reclassificadas à medida que mais informações se tornam disponíveis na comunidade científica. Neste estudo, o objetivo principal foi reclassificar todas as variantes dos genes BRCA reportadas como VUS no Laboratório Hermes Pardini entre 06/2014 e 07/2017. Para essa reclassificação, seguimos o guia da ACMG (2015) que determina critérios para classificar a variante como Benigna (B), Provavelmente Benigna (PB), Provavelmente Patogênica (PP), Patogênica (P) ou VUS. Uma análise duplo-cego foi realizada para reduzir a subjetividade e permitir uma classificação mais robusta. Um total de 294 VUS foram identificadas, sendo 69 das variantes presentes no gene BRCA2 e 31 em BRCA1. Uma parcela significativa (30) das variantes genéticas reportadas como VUS receberam nova classificação (1,4 P, 0,3 PP, 16,4 PB e 11,9 B), o que impacta diretamente no manejo dos pacientes. É fundamental destacar que VUS demandam maior atenção e devem ser reclassificadas após um certo período, uma vez que uma nova classificação pode redefinir diagnóstico, prevenção, tratamento e aconselhamento genético. Nossos resultados revelam a importância dos médicos solicitantes continuarem acompanhando seus pacientes após receberem um laudo com uma VUS e de solicitarem ao laboratório a reclassificação com uma determinada frequência, assim como a relevância de laboratórios possuírem banco de dados de variantes identificadas, para que essas sejam reclassificadas e informadas para o médico e paciente quando necessário.

Palavras Chave: BRCA1, BRCA2, RECLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES, ACMG 2015

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-104 - SUBSTRATE REDUCTION THERAPY (SRT) IN EARLY INFANTILE GANGLIOSIDOSIS GM1: FINDINGS FROM A COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS

Autores: ANNA LUIZA ELIAS RIBOLI FREIRE (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), FUED ELIAS ESPER NETO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), LAURA VAGNINI (CENTRO PAULISTA DE DIAGNOSTICO E PESQUISA), LOUISE LAPAGESSE (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMAO), VANESSA VAN DER LINDEN (RARUS - CENTRO DE REFERENCIA EM DOENCAS RARAS), ZUMIRA A. CARNEIRO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO), CHARLES MARQUES LOURENCO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO)

Background: GM1 gangliosidosis is a lysosomal storage disorder caused by beta-galactosidase deficiency. The most severe form, called type I or early infantile, progressively destroys the neurons. No pharmacological treatment is available at present and children affected by GM1 type I usually do not survive past the age of three. Miglustat is an iminosugar able to decrease the synthesis of most glycosphingolipids and has been used as Substrate Reduction Therapy (SRT) in some lysosomal storage diseases.

Objectives: To describe the clinical features and treatment response of early infantile GM1 gangliosidosis patients under SRT

Materials and Methods: Retrospective study and review of clinical and biochemical features of 5 Brazilian Gangliosidosis GM1 .

Results: All patients started on SRT with neurological symptoms already present. Main symptom was hypotonia, followed by developmental delay, feeding difficulties, hepatomegaly, diarrhea, recurrent airway infections, splenomegaly, cardiomyopathy and seizures. In one of the patients presenting with cardiomyopathy, heart hypertrophy reversed after SRT. In all patients but one there was improvement in hypotonia. Seizures decreased in frequency in the patients showing epilepsy, nevertheless one of the patients showed progressive epileptic encephalopathy despite of the treatment with anticonvulsivants and SRT. Airways infections seemed to stabilize in all patients, although they all showed some degree of persistent lung infiltration.

Conclusions: SRT may be an adjunctive therapy in infantile GM1 gangliosidosis, as it has been shown in juvenile/late infantile GM1 gangliosidosis. In later-onset GM1 presentations, miglustat appears to halt disease progression , even in patients with chronic neurological disease, however it is not expected to have the same effect in earlier presentations since its course is more rapidly progressive. Further studies and a larger cohort of patients are needed to confirm if an earlier introduction of such treatment might stabilize the initial central nervous system, leading to a better clinical outcome.

Palavras Chave: GM1 GANGLIOSIDOSIS, 946,-GALACTOSIDASE DEFICIENCY

Agradecimentos: REDE DLD BRASIL



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-105 - HEPATOERYTHROPOIETIC PORPHYRIA (HEP): A NEW MUTATION IN THE UROD GENE IN THE FIRST BRAZILIAN PATIENT DESCRIBED

Autores: CAROLINE CARVALHO LAZARINI (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), JULIA G. SILVESTRE (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), ISADORA F. SILVA (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), LAURA VAGNINI (CENTRO PAULISTA DE DIAGNOSTICO E PESQUISA), ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), CHARLES MARQUES LOURENCO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO)

INTRODUCTION: Hepatoerythropoietic porphyria (HEP) is a rare type of inherited cutaneous porphyria and results from severe uroporphyrinogen decarboxylase (UROD) deficiency. Patients usually suffer in early childhood with severe lesions on sun-exposed skin and a few can show hematological abnormalities.

CASE REPORT: Here we describe the first Brazilian patient with HEP, a female child born to non-consanguineous and healthy parents, referred to us because skin lesion and anaemia. She had normal milestones with no medical complaints (except for anaemia) until 2 years of age when the skin lesions became prominent. She was evaluated by hematologists who performed a bone marrow aspirate that showed unespecific findings, her skin biopsy was compatible of PCT. At our examination, she showed hirsutism (face, hands and legs), milia on hands and scarred areas in legs and arms, some atrophic scarring areas and hyperpigmentation were seen on dorsal aspects of both hands and arms (but less in her legs), no bullae were present. Mild splenomegaly could be palpable. There was no atypical pigmentation in her teeth. Her biochemical profile was suggestive of a cutaneous porphyria and she showed a severe deficiency of uroporphyrinogen decarboxylase (UROD) enzyme. Molecular studies confirmed she was a compound heterozygous for two missense mutations in the UROD gene.

DISCUSSION/CONCLUSION: Homozygosity or compound heterozygosity for UROD mutations is responsible for HEP. Fewer than 40 cases of HEP have been reported. In HEP, UROD activity is severely reduced in all tissues, resulting in porphyrin accumulation in multiple tissues, including the liver and the red cells. In contrast to Porphyria Cutanea Tarda, which is generally first manifested in adults, HEP usually presents in infancy or childhood. Clinical manifestations of HEP include pink- or red-colored urine, bullous skin lesions on light exposed areas of the skin, hypertrichosis, skin fragility, and disfiguring skin thickening and scarring.

Palavras Chave: HEPATOERYTHROPOIETIC PORPHYRIA, UROD

Agradecimentos: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORFIRIA - ABRAPO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-106 - LATE-ONSET KRABBE DISEASE: FINDINGS FROM A COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS

Autores: GABRIELA CRUZ BARBOSA (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), GRAZIELLE S. MACHADO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), LAURA VAGNINI (CENTRO PAULISTA DE DIAGNOSTICO E PESQUISA), ZUMIRA A. CARNEIRO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), CHARLES MARQUES LOURENCO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO)

INTRODUCTION: Krabbe disease (galactocerebrosidase deficiency) is an inherited leukodystrophy that results in severe neurological defects due to altered myelination. Classically, disease onset is within the first year of life. Juvenile and adult-onset cases may have less classic presentations, making diagnosis difficult and often delayed.

METHODS: Clinical, biochemical and radiological data retrospective analysis from 5 adult Krabbe patients

RESULTS: All patients showed their symptom onset after 18 years of age. Overall, 96% of signs of pyramidal tracts dysfunction was seen in 4 patients. Spastic paraparesis or tetraparesis became prominent in all cases but one overtime. Peripheral neuropathy was present only in 2 patients (one of the patients showed signs of lower motor neuron disease). Cognitive decline was seen only in one patient. Abnormalities of brain MRI was similar in all patients three groups and included high signals of cortico-spinal tracts, hyper-intensities of optic radiations and hyper-intensities or atrophy of the posterior part of the corpus callosum. No clear genotype-phenotype relationship could be demonstrated in this cohort of patients.

CONCLUSION: Krabbe adult phenotypes are distinctly different from the younger phenotypes, primarily in terms of rate of progression. Patients may not develop progressive disease for years or even decades. They also may manifest a combination of both lower and upper motor neuron signs, although the initial sign is almost always change in gait attributable to spastic paraparesis. Since bone marrow transplant can be a suitable treatment for such patients, correct diagnosis should be achieved as soon as possible.

Palavras Chave: KRABBE DISEASE, LATE-ONSET, GALACTOCEREBROSIDASE DEFICIENCY

Agradecimentos: REDE DLD BRASIL



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-107 - ESTUDO-PILOTO SOBRE FATORES DE RISCO E DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL EM FENDAS ORAIS

Autores: CHRYSTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ-AL), JÉSSICA LIMA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ-AL), ALEX SANDRO GUILHERMINO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ-AL), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA LOPES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMÍNAS, CAMPINAS, SP), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ-AL)

Introdução: O reconhecimento de fatores de riscos e o diagnóstico pré-natal das fendas orais (FO) permitem mudança na condução da atenção pré-natal e melhoria da qualidade da assistência. **Objetivos:** identificar fatores de risco e características da atenção pré-natal em casos de FO em Alagoas. **Métodos:** estudo-piloto, prospectivo-descritivo, com informações colhidas em entrevista presencial e/ou telefônica. **Resultados:** Entre agosto/2018 e abril/2019, 32 crianças com FO foram atendidas em 1ª consulta no ambulatório de genética craniofacial do HUPAA-UFAL. Predominaram lactentes (59,3), do sexo masculino (53,1), nascidos na capital (46,8) e procedentes do interior (81,2). Quinze mães mencionaram história familiar de FO, cinco tinham união consanguínea, 9 eram adolescentes, 6 ingeriram álcool e uma fumou durante a gestação. Treze crianças apresentavam comprometimento significativo do lábio (Fenda labial -FL e fenda labiopalatal- FLP), 16 apresentavam apenas fenda palatal (FP) e três tinham fenda labial incompleta ou frustra. Entre as 13 com FL e FLP, apenas quatro tiveram diagnóstico pré-natal (uma com FL unilateral e três com FLP bilateral). Entre as 15 mães com história familiar de FO, apenas três tiveram diagnóstico pré-natal da recorrência. Não houve diferenças estatísticas entre diagnóstico pré ou pós-natal da FO em relação à renda familiar ($p=0,65$) e escolaridade da mãe ($p=0,59$). **Conclusão:** Verificou-se alta prevalência de fatores de risco, especialmente casos de FO nas famílias, e baixa frequência de diagnóstico pré-natal, não relacionada a características socioeconômicas desfavoráveis. Os resultados sugerem que a política de pré-natal vigente não atende às necessidades de saúde desta população específica. Pretende-se estender este estudo-piloto a outros centros integrantes do Projeto Crânio-face Brasil.

Palavras Chave: FENDAS ORAIS, DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL, RECORRÊNCIA FAMILIAL, C

Agradecimentos: CAPES, CNPQ, FAPEAL



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-108 - IDENTIFICAÇÃO DE MICRORNAS NORMALIZADORES ENDÓGENOS PARA ANÁLISES DE PCR QUANTITATIVO EM TEMPO REAL EM PACIENTES PORTADORES DE HVE SECUNDÁRIA A HIPERTENSÃO

Autores: BRENDA LUANNY MAIA SANTOS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), THALINE CUNHA DE GOES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), JADSON SANTOS NASCIMENTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), PATRÍCIA SANTOS PEREIRA LIMA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), SANDRA MARA BISPO SOUZA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), IZALTINA SILVA JARDIM CAVALLI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), CARLA MARTINS KANETO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ)

Introdução: A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) representa freqüente complicação da hipertensão arterial sistêmica (HAS), de forma que a identificação de biomarcadores (MicroRNAs) que possam prever torna-se importante para a sua identificação precoce. No entanto, até o presente momento não há consenso sobre microRNAs de referência que possam ser utilizados nas análises de normalização dos dados referentes a esta patologia.

Objetivo: O objetivo do presente projeto é identificar microRNAs endógenos que possam ser utilizados normalizadores nas análises de PCR quantitativo em tempo real envolvendo amostras de indivíduos com HVE, HAS e indivíduos controle. **Métodos:** Foram coletadas amostras de sangue de 77 doadores mediante assinatura do TCLE. Das 77 amostras coletadas, sete pertenciam à pacientes portadores de HVE, 33 a pacientes que possuem apenas HAS e 25 de indivíduos normotensos a fim de constituir o grupo controle. As amostras coletadas foram fracionadas em plasma e conteúdo leucocitário de onde foram extraídos respectivamente RNA e DNA, que foram posteriormente quantificados. Nesta etapa da pesquisa foi avaliada, por RT-PCR quantitativo em Tempo Real, a expressão 3 microRNAs (MiR-320a, MiR-99a e MiR-342-3p). A expressão dos microRNAs candidatos foi avaliada pelos programas de bioinformática NormFinder e RefFinder. **Resultados:** MiR-342-3p se mostrou o microRNA mais estável e o efeito da escolha de normalizadores diferentes também foi investigado, demonstrando que as estratégias de normalização possuem implicações importantes na interpretação acurada dos dados. **Conclusão:** O estudo demonstra que o microRNA-342-3p pode ser utilizado como normalizador para análises da expressão de microRNAs realizadas em sangue de pacientes portadores de HVE e HAS.

Palavras Chave: EXPRESSÃO GÊNICA, MICRORNAS, HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Agradecimentos: UESC E FAPESB



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-109 - ACUTE PORPHYRIAS IN BRAZIL: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF A LIFE-THREATENING AND (STILL) UNDERRECOGNIZED NEUROMETABOLIC DISORDER

Autores: JULIA GARCIA SILVESTRE (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), CAROLINE CARVALHO LAZARINI (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), ISADORA F. SILVA (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), LAURA VAGNINI (CENTRO PAULISTA DE DIAGNOSTICO E PESQUISA), ZUMIRA APARECIDO CARNEIRO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), CHARLES MARQUES LOURENCO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO)

INTRODUCTION: Acute porphyrias are mostly autosomal dominant inborn metabolic errors, caused by a disturbance in the heme biosynthetic pathway. Clinical manifestations involve central and peripheral nervous system. The diagnosis is based on the elevated urinary excretion of porphyrins precursors delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen.

METHODS: Retrospective study of medical records from 54 patients with acute porphyrias seen in a reference center in the Southeast region of Brazil

RESULTS: 54 medical records were reviewed and 2 patients were excluded because their biochemical profile was not compatible with acute porphyrias, median age of the patients studied ranged from 18 to 47 years old. Usually, female were more severely affected than males. All patient had high levels of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen measured in 24 hours urine collection. 37 patients presented, mainly, in the clinics having their first crisis, but 11 of them presented also with chronic manifestations. The commonest clinical presentations were: abdominal pain, change in urine color, change in bowel habits, motor or sensory-motor deficit, vomiting, alteration of consciousness or mental confusion, convulsions, autonomic cardiovascular signs and psychiatric disorders. Peripheral motor or sensory-motor neuropathy was the initial manifestation in two patients. Six patients died after the initial diagnosis as consequence of complications of the disease. The most commonly used treatments were glucose administration, elevation of carbohydrate intake, and phenothiazines use. Although that, heme (Pan-Hematin®/Normosang®) administration was life-saving for many patients with acute decompensation.

CONCLUSION: Acute porphyrias are rare metabolic disorders that can mimic other more common clinical conditions. Although the combination of symptoms and the biochemical data can lead to the diagnosis, usually it takes time to the clinician ask the biochemical tests and it can cause not only delay to start the treatment but also irreversible damage to the affected patients.

Palavras Chave: ACUTE PORPHYRIAS, DELTA-AMINOLEVULINIC ACID, PORPHOBILINOGEN

Agradecimentos: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORFIRIA - ABRAPO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-110 - A PILOT STUDY USING A LARGE GENE-TARGET SEQUENCING PANEL FOR TUMOR MUTATION BURDEN (TMB) ASSESSMENT IN TUMOR TISSUE

Autores: MICHELE ARAÚJO PEREIRA (INSTITUTO HERMES PARDINI), FELICIANA LAGE DE OLIVEIRA MARINHO (INSTITUTO HERMES PARDINI), RAFAEL LUCAS MUNIZ GUEDES (INSTITUTO HERMES PARDINI)

Background: Tumor Mutation Burden (TMB) has been recently discovered as an important quantitative biomarker for predicting the response for cancer immunotherapies. High TMB is generally associated with increased neoantigens and better response to immune checkpoint inhibitors. An efficient TMB detection could avoid unnecessary immunotherapies improving treatment efficacy and cost saving. Objective: Measuring TMB using a large gene-targeted sequencing panel (NGS) for routine diagnostics implementation. Methodology: Tumoral DNA was extracted from 20 FFPE samples using manual (Thermo Fisher) and/or automated (QIAGEN) DNA extraction system. TMB assessment was performed using OncoPrint™ Tumor Mutation Load Assay (Thermo Fisher), according to manufacturer's instructions. Samples with mean coverage 300X and uniformity 80 were discarded. Results and Discussion: TMB measurement did not show significant variation, regardless extraction methods, and automated extraction was chosen. However, one FFPE sample presented low library quality, regardless the tissues sections extracted, indicating that a reliable sample QC should be performed. A high baseline noise was observed in four samples due to high cytosine deamination (C:GT:A), leading to TMB overestimation (2,000). To decrease sequence artifacts, eight DNA samples were treated with uracil-DNA glycosylase (UDG) prior PCR amplification, and compared with non-treated condition. UDG treatment reduced deamination-induced nucleotide changes, indicating that uracil lesions are a major source of artifactual CT variants in FFPE DNA. Since CT artifacts occur at low allelic frequency, 10 cutoff were also used to count mutations (default = 5). Nevertheless, TMB remained overrated. Conclusions and Perspectives: Manual and automatic extraction methods showed similar results. However, preanalytical factors had a strong influence for TMB assessment. UDG treatment and 10 allelic frequency cutoff should be used to minimize FFPE artifacts. A reliable sample QC checkpoint (e.g. Bioanalyzer) seems to be a crucial step prior TMB analysis and will be performed. TMB data will be compared with FoundationOne™ and microsatellite instability (MSI) results.

Palavras Chave: TMB, FFPE, ONCOMINE, NGS, UDG

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-111 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS MUCOPOLISSACARIDOSES NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO: DADOS PRELIMINARES

Autores: FERNANDA BERTÃO SCALCO (LBEIM/IQ/UFRJ), JUAN CLINTON LLERENA (IFF/FIOCRUZ), DAFNE GANDELMAN HOROVITZ (IFF/FIOCRUZ), PATRICIA SANTANA CORREIA (IFF/FIOCRUZ), ANNEISE LOPES BARTH (IFF/FIOCRUZ), MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO (IPPMG/UFRJ), RAQUEL BOY (HUPE/UERJ), SUELY RODRIGUES DOS SANTOS (HUGG/UNIRIO), ISAIAS SOARES DE PAIVA (CUSO/UNIFESO), MARIA LÚCIA COSTA DE OLIVEIRA (LBEIM/IQ/UFRJ)

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo heterogêneo de doenças de depósito lisossomal, causadas pela deficiência de enzimas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos, provocando alteração em células, tecidos e órgãos. O objetivo deste estudo foi obter dados da epidemiologia de diferentes tipos de mucopolissacaridoses no Rio de Janeiro. Para isto foi conduzido um trabalho retrospectivo do período de 1988 a 2018. A metodologia utilizada para o diagnóstico consistiu de testes químicos qualitativos (brometo de cetil-trimetil-amonia e azul de toluidina), técnica qualitativa por cromatografia em camada fina e método quantitativo espectrofotométrico com DMB após extração dos GAGs da urina. O resultado é expresso em mg/g de creatinina e comparado com curva padrão por idade. A confirmação enzimática foi realizada por outros centros de investigação. Foram diagnosticados 154 casos de MPS. Os principais sinais e sintomas observados nesta amostragem foram: face grosseira, hepatoesplenomegalia, retardo psicomotor, anormalidades esqueléticas, infecções recorrentes, manifestações cardíacas, hérnias, macrocefalia, problemas auditivos, opacificação de córnea, hirsutismo. A ocorrência relativa dos diferentes tipos foi de: MPS I (n=17), MPS II (n=47), MPS III (n=27), MPS IVA (n=25), MPS VI (n=24), MPS sem confirmação enzimática (n=14). Considerando os nascimentos no Estado do Rio de Janeiro nestes 30 anos, foi obtida uma prevalência de 2,33 casos de MPS para cada 100.000 nascidos vivos. Sendo que destes casos, a MPS tipo II teve a mais alta prevalência (0,71), seguida da MPS tipo III (0,41), MPS tipo IVA (0,38), MPS tipo VI (0,36) e menos frequente a MPS tipo I (0,26). A alta prevalência de MPS II é consistente com achados de outros grupos do Brasil e de Portugal, cabe destacar a menor prevalência da MPS tipo I no Estado, diferente da média brasileira. Este dado pode estar relacionado com os tipos de migração no Estado.

Palavras Chave: MUCOPOLISSACARIDOSES, PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-112 - CANDIDATE DNA-REPAIR SUSCEPTIBILITY GENES IDENTIFIED BY EXOME SEQUENCING IN BRAZILIAN NON-BRCA1/2 CARRIERS AT HIGH-RISK FOR HEREDITARY BREAST/OVARIAN CANCER

Autores: PAULA SILVA FELICIO (BARRETOS CANCER HOSPITAL), REBECA SILVEIRA GRASEL (BARRETOS CANCER HOSPITAL), NATALIA CAMPACCI (BARRETOS CANCER HOSPITAL), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (BARRETOS CANCER HOSPITAL), CRISTIANO DE PÁDUA SOUZA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), RUI M REIS (BARRETOS CANCER HOSPITAL), PATRICIA N TONIN (MCGILL UNIVERSITY), MATIAS ELISEO MELENDEZ (BARRETOS CANCER HOSPITAL), DIRCE MARIA CARRARO (AC CAMARGO CANCER CENTER), EDENIR INEZ PALMERO (BARRETOS CANCER HOSPITAL)

BRCA1 and BRCA2 testing is uninformative in approximately 60 of families with clinical features of inherited susceptibility to breast and ovarian cancers (HBOC). Germline pathogenic variants in DNA-repair genes have been reported in hereditary cancer, but their contribution to breast/ovarian cancer risk is unknown. We evaluated, through exome sequencing (ES) of constitutive DNA, pathogenic variants involved in several DNA-repair pathways in 52 Brazilian families at high-risk for HBOC, previously tested negative for a BRCA1/2/TP53. We identified a total of 32 (61.5) patients with germline variants in DNA-repair genes. Regarding the variants, a total of 19 truncating variants (13 unique) and 32 missense variants (29 unique) were observed. The most frequently pathway altered was Fanconi Anemia (FA) (15 patients, 46.9) followed by Double-Strand breaks (DSB) (10 patients, 31.3) and Mismatch Repair (MMR) (9 patients, 28.1). The most common gene altered was FANCD2, which is involved in FA pathway. Moreover, the same truncating variant (c.1278+1del) in FANCD2 was observed in five different patients. Our results highlight the importance of germline pathogenic variants in the FA genes' family, as well as other DNA-repair pathways.

Palavras Chave: BRCA1, DNA-REPAIR GENES, EXOME SEQUENCING

Agradecimentos: FAPESP, CAPES/PROSUP, PRONON, MCGILL UNIVERSITY



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-113 - A INTERDISCIPLINARIDADE EM UMA LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Autores: NICOLY STEFANI SEVALHO CARLUCCI (LIGEM-UFSCAR), VINICIUS ALEX CANO PEREIRA (LIGEM-UFSCAR), ANA LUISA VILLA RIOS (LIGEM-UFSCAR), GABRIEL JUVENAL REINERT (LIGEM-UFSCAR), LARISSA DE CASSIA BARBOSA (LIGEM-UFSCAR), MARIA VITORIA LIMA OLIVEIRA (LIGEM-UFSCAR), MATHEUS MARTINS DE ANDRADE (LIGEM-UFSCAR), SEMIRA SILVA DE ARRUDA (LIGEM-UFSCAR), SYLMARA DE CALDAS (LIGEM-UFSCAR), DÉBORA GUSMÃO MELO (UFSCAR)

Introdução: Atividades extracurriculares de graduação são um modo de complementar as grades curriculares, bem como promover aprimoramento em uma área específica. Em 2017, foi fundada a Liga Interdisciplinar de Genética Médica da UFSCar (LIGeM-UFSCar), uma organização sem fins lucrativos formada por discentes de diferentes cursos de graduação da UFSCar, com objetivo de desenvolver atividades de extensão, visando à difusão de conceitos e práticas relacionados à atenção em genética médica. Este trabalho relata a experiência da LIGeM-UFSCar.

Relato: A LIGeM-UFSCar é regida por dez estudantes que assumem funções de direção e gestão, sob supervisão de uma professora orientadora. Participam da LIGeM, na condição de ligantes, cerca de 40 estudantes dos cursos de biotecnologia, ciências biológicas, educação especial, enfermagem, fisioterapia, gerontologia, medicina, psicologia e terapia ocupacional. Os estudantes da diretoria, juntamente com os estudantes ligantes, desenvolvem um conjunto de ações educativas, visando outros estudantes, profissionais de saúde e população leiga, notadamente no sentido de prevenção de deficiência intelectual e anomalias congênitas. Dentre as atividades promovidas pela LIGeM destacam-se: (1) comemorações dos dias mundiais das doenças raras e da síndrome de Down, com palestras e mesas-redondas abertas ao público, (2) ciclo de palestras regulares ao longo do ano, onde são abordados temas como suspeição de doenças genéticas, teratogênese e aconselhamento genético não-diretivo, (3) sessões de cinema e genética, (4) sessões simuladas de aconselhamento genético, evento voltado para os estudantes ligantes, no qual casos publicizados de pessoas com doenças genéticas são utilizados como disparadores de uma aprendizagem problematizadora, (5) campanha "Too Young to Drink", de prevenção do uso de álcool na gestação.

Discussão e Conclusão: A LIGeM-UFSCar promove um debate interdisciplinar, estimulando a conscientização acerca das doenças genéticas e a abordagem integral dos pacientes. Em última instância almeja-se contribuir para construção de uma linha de cuidado integral para pacientes com doenças genéticas no SUS.

Palavras Chave: PRÁTICAS INTERDISCIPLINARES, APRENDIZAGEM, GENÉTICA MÉDICA.

Agradecimentos: À PRÓ-REITORIA DE EXTENSÃO DA UFSCAR.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-114 - CLINICAL CHARACTERISTICS OF INFANTILE KRABBE DISEASE: FINDINGS FROM A COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS

Autores: GRAZIELLE SANTOS MACHADO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), GABRIELA CRUZ BARBOSA (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), LAURA VAGNINI (CENTRO PAULISTA DE DIAGNOSTICO E PESQUISA), ZUMIRA A. CARNEIRO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), CHARLES MARQUES LOURENCO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO)

INTRODUCTION: Krabbe disease is an autosomal recessive neurodegenerative lysosomal storage disease caused by the deficiency of 946,-galactocerebrosidase. This deficiency results in the impaired degradation of 946,-galactocerebroside, a major myelin lipid, and of galactosylsphingosine. Based on the age of onset of neurological symptoms, an infantile form (90 patients) and late-onset forms (10 patients) of the disease are recognized

METHODS: Clinical, biochemical and radiological data retrospective analysis from 10 infantile Krabbe patients

RESULTS: The diagnosis of Krabbe disease was confirmed by either enzymatic analysis of galactocerebrosidase activity in 9 patients or by variant analysis of the GALC gene in 1 patient alone. All patients but one developed symptoms in the first year of life, more specifically, 7 presented at 0 to 6 months of age and 2 presented after 7 months of life. The most common symptoms in patients younger than 6 months were crying and irritability, stiffness, seizures, poor head control, poor feeding, loss of smiling, and fisting. The average time to diagnosis after onset of symptoms in children was 8-12 months in patients showing the early infantile form. The median survival for the early infantile group was 1.5 years and for the late infantile group 9.5 year. All patients showed typical white matter changes in brain MRI.

CONCLUSIONS: Krabbe disease is a rare leukodystrophy with a purported incidence of 1/100,000 live births. Currently, the only available treatment is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), typically using umbilical cord blood, which is effective only if the child is asymptomatic or mild symptomatic. In our cohort, most of the patients, even the ones with very early presentations, were too symptomatic to perform HSCT, showing the need to better improve the diagnosis of pediatric Krabbe patients before irreversible neurological damage is already present.

Palavras Chave: KRABBE DISEASE, EARLY-ONSET, GALACTOCEREBROSIDASE DEFICIENCY

Agradecimentos: REDE DLD BRASIL



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-115 - ANÁLISE MOLECULAR DE GENES RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA E DA HIPERPLASIA BENIGNA PROSTÁTICA EM UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Autores: CAROLINY PINTO GOMES (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), PEDRO HERNAN CABELLO ACERO (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), TATIANA MARTINS TILLI (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), VIVIANNE GALANTE RAMOS (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO), TAMARA SILVA (INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA), DANIELLE DUTRA VOIGT (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO)

O câncer de próstata (CaP) e a hiperplasia benigna prostática (HBP) são as patologias mais agressivas em relação a próstata e estão em forte ascendência na população, fato atribuído principalmente a mudança na composição da pirâmide etária brasileira. Essas patologias possuem etiologia multifatorial com ênfase para idade e fatores genéticos. Sendo esses fatores representados em parte pelos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes relacionados à proliferação, diferenciação e apoptose. O presente estudo tem como objetivo analisar fatores genéticos envolvidos nas patologias prostáticas através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real com sondas TaqMan, analisando polimorfismos em diferentes genes. Além disso, realizar o sequenciamento do gene FMOD que foi recentemente descrito com associação ao CaP. A amostra será composta por aproximadamente 300 indivíduos com idade acima de 55 anos e divididos em três grupos – CaP, HBP e controle – de acordo com o diagnóstico obtido através de dosagem sérica do antígeno específico da próstata (PSA), exame de toque retal, ultrassonografia prostática e biópsia transretal. Dentro dos objetivos propostos foi realizada a genotipagem do polimorfismo rs523349 do gene SRD5A2, onde observamos uma frequência de 72 do alelo selvagem e 28 do mutado, os testes estatísticos mostraram associação deste SNP com o grupo de câncer. O sequenciamento do gene FMOD permitiu encontrar três variantes no exon 2 (rs7543138, rs139299015 e rs115908597) e uma no intron 2-3 (rs1891180). De acordo com a literatura duas dessas alterações são raras (rs139299015 e rs115908597) e, portanto podemos classificá-las como mutações, sendo que uma delas é considerada patogênica pelas ferramentas de predição. Pretende-se ter com este estudo um melhor entendimento da composição genética dos indivíduos com as patologias estudadas e assim auxiliar no diagnóstico precoce, prognóstico e no tratamento diferencial dos pacientes.

Palavras Chave: CÂNCER, HIPERPLASIA, PRÓSTATA, POLIMORFISMOS, SEQUENCIAMENTO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-116 - MODELO MURINO NOCAUTE DE IRS1, INDUZIDO PELA MUTAÇÃO ESPONTÂNEA IRS1S57X EM HOMOZIGOSE, RESULTA EM ALTA LETALIDADE EMBRIONÁRIA E LIMITA ESTUDOS DA HEMATOPOESE ADULTA

Autores: BRUNA ALVES FENERICH (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), JAQUELINE CRISTINA FERNANDES (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), ANTÔNIO BRUNO ALVES SILVA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), JUAN LUIZ COELHO-SILVA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), NATASHA PEIXOTO FONSECA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), CLEIDE LÚCIA ARAÚJO SILVA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), JOÃO AGOSTINHO MACHADO-NETO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FABIOLA TRAINA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO)

Introdução: O Substrato do Receptor de Insulina 1 (IRS1) encontra-se diferencialmente expresso em neoplasias hematológicas, sugerindo sua participação na hematopoese e na transformação neoplásica. A utilização de um modelo murino nocaute *Irs1* representa uma ferramenta para a identificação do papel deste gene na hematopoese. **Objetivos:** Avaliar o efeito do nocaute de *Irs1* sobre os aspectos hematológicos em modelo murino. **Métodos:** O camundongo B6.129S2-*Irs1*^{smla} (The Jackson Laboratory) carrega uma mutação sem sentido espontânea em serina 57, que em homozigose, produz um animal nocaute para *Irs1*, caracterizado por baixo peso. Para obtenção dos homozigotos foram realizados cruzamentos entre heterozigotos estabelecidos no background genético C57BL/6J, a genotipagem foi realizada por sequenciamento Sanger. O peso e os parâmetros hematológicos foram avaliados mensalmente. Para análise estatística foi empregado o teste Two-way ANOVA com pós-teste Bonferroni. **Resultados:** Após 28 cruzamentos, um total de 101 heterozigotos, 46 selvagens e 1 camundongo homozigoto foi obtido, com uma média de 4,9 ($\pm 1,6$) nascidos vivos por fêmea. Entre os animais selvagens (n=11) e heterozigotos (n=19) de ambos os sexos, não houve diferença significativa quanto ao peso e parâmetros hematológicos do sangue periférico, incluindo plaquetas, hematócrito, hemoglobina, leucócitos totais e contagem diferencial, em todas as idades avaliadas (todos p>0,05). A dificuldade na obtenção do animal nocaute homozigoto inviabiliza a geração do número amostral necessário para inclusão deste genótipo na análise estatística. **Conclusão:** Em heterozigose, a mutação *Irs1*S57X não modulou parâmetros hematológicos e peso. Alta letalidade também foi descrita em modelo nocaute para *Serp1n2* (C57BL/6J), que adquiriu a mutação espontânea *Irs1*S57X (WESTRICK et al., 2010), de forma que pode estar relacionada à interação da mutação espontânea com o background genético. Até o presente, não foi possível determinar se a dificuldade de obtenção de homozigotos se dá exclusivamente por morte embrionária ou se há contribuição de falha de implantação.

Palavras Chave: NOCAUTE, IRS1, HEMATOPOESE, NEOPLASIA

Agradecimentos: ESTE TRABALHO FOI FINANCIADO PELA FAPESP, CAPES E CNPQ.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-117 - IMPORTÂNCIA DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR PRECOCE EM SÍNDROME DE HIPOVENTILAÇÃO CENTRAL CONGÊNITA

Autores: GABRIELA HELENA RODRIGUES FLEMING (UPGEM/FAMERP), MARCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES (UPGEM/FAMERP), LEANDRO PEDRO GOLONI BERTOLLO (USP - FMUSP), TIAGO HENRIQUE (FAMERP), ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS (FAMERP), REGINA CELIA AJEJE PIRES DE ALBUQUERQUE (FAMERP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (UPGEM/FAMERP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (UPGEM/FAMERP)

A Síndrome de hipoventilação central congênita (HCC) ou de Ondine (OMIM: 209880) é rara e comumente causada por mutação heterozigótica de expansão de polialanina no gene PHOX2B, cromossomo 4p13, com padrão autossômico dominante e penetrância incompleta. Esse gene codifica um fator de transcrição responsável por regular a expressão de genes cruciais para o desenvolvimento da crista neural. A HCC causa anormalidade da respiração em função de uma deficiência no controle autônomo da respiração, podendo levar o indivíduo à morte súbita.

Relato de caso: Paciente, gênero masculino, 11 meses, apresenta desde o período neonatal episódios de apneia recorrentes, ao sono e vigília, queda da saturação e parada respiratória. Segue internado com auxílio de ventilação mecânica por meio de traqueostomia e respirador. Vários exames realizados, descartaram doenças pulmonares e cardíacas. Sequenciamento Customizado (genes PHOX2B, RET, EDN3, GDNF, BDNF, ASCL1), a partir do DNA extraído do sangue periférico por meio da captura de exons, identificou no gene PHOX2B a variante c.780_781insGCCGCCGCTGCCGCG em heterozigose, que promove a inserção de 5 alaninas a partir do códon 260 (p.Ala260_Gly261insAlaAlaAlaAlaAla) e que expande a sequência de 20 para 25 polialaninas, compatível com a HCC. A história da genealogia revelou quatro mortes súbitas precoces do lado materno: dois irmãos, um primo e avô.

Discussão: A ocorrência de mutação hereditária, transmitida por portadores assintomáticos varia entre 10-25 dos casos. Embora os pais não tenham sido submetidos à análise molecular, considerando a história familiar, é provável que a mãe seja portadora da mutação.

Conclusão: Análise molecular do gene PHOX2B pôde definir o diagnóstico, melhor tratamento, condução do caso e aconselhamento genético. Por se tratar de uma doença grave que causa hipóxia e hipercapnia crônicas e, conseqüentemente hipóxia cerebral, alteração no desenvolvimento geral, insuficiência cardíaca, epilepsia e morte súbita, ressaltamos a importância do diagnóstico precoce.

Apoio: CAPES 001, CNPq 310987/2018-0, 310806/2018-6, FAMERP/FUNFARME.

Palavras Chave: HIPOVENTILAÇÃO CENTRAL CONGÊNITA, PHOX2B, MORTE SÚBITA.

Agradecimentos: APOIO: CAPES 001, CNPQ 310987/2018-0, 310806/2018-6, FAMERP/FUNFARME.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-118 - DIFFERENTIAL EXPRESSION OF TRKB GENE IN NEOPLASTIC STEM CELL OF PHARYNGEAL CANCER CELL LINE.

Autores: VILSON SERAFIM JUNIOR (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), GLAUCIA MARIA DE MENDONÇA FERNANDES (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), MÁRCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ROSA SAYOKO KAWASAKI-OYAMA (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), LETÍCIA ANTUNES MUNIZ FERREIRA (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), MARIA ANTÔNIA DOS SANTOS BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), CAROLINE IZAK CUZZIOL (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), JOSÉ VICTOR MANIGLIA (DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA / DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO/ FAMERP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO)

Introduction: Pharyngeal cancer (PHC) occurs in 5-10 of malignant neoplasms of the upper airways and presents low survival. Some factors such as subpopulations of neoplastic stem cells (NSCs) that exhibit high capacity for colony formation, migration, invasion, and drug resistance as well alterations in Tropomyosin-related kinase B (TrKB) gene involved in cell proliferation, resistance to apoptosis and angiogenesis are associated with poor prognosis in PHC. Objectives: The aim of this study was the identification and characterization of NSC, to evaluate the effects of the treatment with Paclitaxel and the gene expression of TrKB in these subpopulations. Methods: To identify and isolated the NSC of pharyngeal cancer cell line (FADU), was utilized ALDH1 biomarker by Fluorescent-activated cell sorting technique. The FADU cells were sorted in ALDH1+ (NSC) and ALDH1- (non-NSC). Both subpopulations were treated using 0.05mg/ml of Paclitaxel during 24 hours and MTS-assay was performed to investigate cell viability. TrKB gene expression was evaluated in NSCs and non-NSCs by quantitative real time PCR (qPCR) using TaqMan® Assay (Thermo Fisher) considering ALDH1- as relative control. Results: After sorting the percent of NSC was 57.6 and non-NSC was 8.1. The mean of colony formation assay in the NSC showed 19 colony and the non-NSC showed 13.3 but did not found statistical significance difference ($p=0.581$). MTS assay showed that NSC (33.98) had more viability that non-NSC (17.85), showing no statistically significant difference ($p=0.1357$) and the gene expression showed that TrKB was overexpressed in NSC ($RQ=1.167$). Conclusion: The high amount of NSCs in cell sorting with only ALDH1 was not efficient to differentiated NSCs and non-NSC evidenced by findings not significant of colony formation and chemotherapy resistance. Researches with NSC are important to improve the treatment in cancer, therefore more studies are necessary.

Palavras Chave: NEOPLASTIC STEM CELLS, PHARYNGEAL CANCER, TRKB, PACLITAXEL

Agradecimentos: FAPESP (2014/15009-6, 2015/04403-8, 2016/20087-1), CAPES 001, CNPQ 310987/2018-0, 310806/2018-6 AND



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-119 - CHALLENGES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES IN CEARÁ, A STATE FROM BRAZILIAN NORTHEAST

Autores: ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), FRANCISCO ANDRÉ GOMES BASTOS FILHO (FACULDADE DE MEDICINA UNICHRISTUS), ANA CAMILA BRINGEL (FACULDADE DE MEDICINA UNICHRISTUS), ANDRE LUIZ SANTOS PESSOA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ROSICLEIR GOIS (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), AMANDA DONATO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), KALINA CARNEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), PATRICIA KOZEMPA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), SONIA GUERREIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), AUGUSTO CESAR CARDOSO-DOS-SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introduction: Mucopolysaccharidoses (MPS) are rare genetic diseases characterized by accumulation of glycosaminoglycans in various organs and tissues. From 2000s, enzyme replacement therapy (ERT) for MPS-I, II and VI has been used to alleviate specific manifestations of these disorders.

Aims: To report the main challenges for diagnosis and treatment of patients with MPS treated from September 2006 to November 2011 in Ceará, a state of Brazilian Northeast.

Materials and methods: We performed a cross-sectional study approved by National Research Ethics Committee of Brazil. After obtained informed consent, a clinical assessment form was applied, based on a review of medical records, interview with patients and/or family and physical examination. Data analysis were performed in SPSS v.17.0 software.

Results: Fifty-one cases were included in the study (6 MPS-I, 17 MPS-II, 8 MPS-III, 6 MPS-IV and 14 MPS-VI). Clinical diagnosis of MPS in Ceará was late, with a delay of more than 5 years between the onset of symptoms and the diagnosis (median: 65.3 months, range 0 – 384). The laboratory diagnosis has changed widely after inclusion of the cases in the MPS Brazil Network, increasing the availability for exams and decreasing time between request and result. Forty-nine patients had low socioeconomic status. ERT was applied in 4 patients MPS-I, 10 MPS-II and 10 MPS-VI. Discontinuation of therapy was frequent and the main reason reported was ‘personal caregivers’ reasons’. Although all cases have obtained free access to therapy through judicial process, were reported other added costs, such as transportation to the reference center and absence from work. There was also a lack of medication delivery by the government.

Conclusion: The MPS Brazil Network had a positive impact on the diagnosis of MPS in Ceará. The majority of the MPS patients with available ERT received therapy, but interruption was still frequent.

Palavras Chave: GENÉTICA, MUCOPOLISSACARIDOSES, DOENÇAS GENÉTICAS INATAS

Agradecimentos: REDE MPS BRASIL PELA REALIZAÇÃO DOS EXAMES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-120 - DEEP VEIN THROMBOSIS IS A COMMON LIFE-THREATENING COMPLICATION IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II

Autores: ANATALIA LABILLOY (CINCINNATI CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER), LISA BERRY (CINCINNATI CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER), CONNIE WEHMEYER (CINCINNATI CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER), ROBERT HOPKIN (CINCINNATI CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER), CARLOS PRADA ()

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II) is an X-linked lysosomal disorder caused by deficiency of iduronate 2-sulfatase resulting in progressive accumulation of dermatan and heparan sulfate with multisystem involvement including neurological, respiratory, cardiac and skeletal. Long-term enzyme replacement therapy for MPS II has demonstrable benefits in walking ability, endurance and organomegaly and possibly life expectancy and is usually delivered by a central venous port system. Intravenous catheter use is a major risk factor for development of deep vein thrombosis (DVT) which is associated with significant morbidity, including debilitating extremity pain and swelling, pulmonary embolism, superior vena cava syndrome as well as increased overall mortality. Data from patients who require long-term central venous access show a prevalence of catheter related DVT with obstruction of 3-5, with higher rates of asymptomatic non-occlusive thrombi. Here we report a series of six individuals with MPS II that presented acutely with severe symptomatic DVT. Of our cohort of 18 MPS II patients, six (33.3%) ages 12 to 27 years presented with symptomatic DVT, five of which coinciding with site of catheter placement. Veins affected included subclavian, jugular, axillary, common femoral, and brachial veins. All patients were admitted to the ICU and underwent chest CT angiogram, four of which revealed the presence of remarkable diffuse tortuous collateral veins. Coagulation profile and thrombophilia workup were unremarkable in all cases. In conclusion, symptomatic DVT in Hunter patients appears to be at a higher rate than those with long-term central access for other indications. Interestingly, the majority of patients with DVT showed evidence of extensive formation of tortuous collateral vessels. The pathogenesis of these findings remains unclear. This highlights the importance of further understanding mechanisms and clinical implications of DVT and vasculopathy as well as of adopting measures for screening and prevention of these findings in MPS II patients.

Palavras Chave: MPS II, HUNTER, DOENCAS DE DEPOSITO LISOSSOMICO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-121 - VARIANTES DE MICROSSATÉLITES DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE NROB1 EM INDIVÍDUOS CONTROLES E AFETADOS PELO SARCOMA DE EWING

Autores: RODRIGO ROSA DE STEFANI (PUCRS), ALGEMIR BRUNETTO (UFRGS), CAROLINE DE FARIAS (UFRGS), CLARICE SAMPAIO ALHO (PUCRS), ELISE DE TONI (PUCRS), RAFAEL ROESLER (UFRGS), DEISE CRISTINE FRIEDRICH (PUCRS)

Introdução: O Sarcoma de Ewing (SE) é a segunda neoplasia óssea maligna primária mais prevalente da infância. Sua principal causa é a alteração $t(11,22)(q24,q12)$, que leva a síntese de um fator de transcrição quimérico (EWS/FLI1) com alta afinidade por regiões microssatélites (GGAAn). O gene NROB1 (Xp21.2), que se encontra superexpresso no SE, possui GGAAn em sua região promotora, sendo uma região de ligação para EWS/FLI1 com afinidade diretamente proporcional ao tamanho da sequência. Um maior número de repetições estaria associado à predisposição ao SE.

Objetivo: Determinar o tamanho e a estrutura da região GGAAn de NROB1 em uma população controle e afetados pelo SE. Avaliar se esse microssatélite está relacionado à suscetibilidade à doença.

Métodos: Foram incluídos 23 pacientes com diagnóstico de SE e 181 indivíduos adultos hígidos de mesma origem biogeográfica como controles. O DNA obtido de leucócitos foi amplificado e sequenciado pelo método de Sanger e analisado por eletroforese capilar. As variáveis avaliadas foram: número total de repetições GGAA, comprimento do microssatélite, número de segmentos e maior número de repetições de um segmento. A análise estatística foi realizada através do SPSS.

Resultados: No total, 31 variantes foram encontradas, sendo o grupo controle mais variável (30) e nos afetados apenas dez. A variante mais frequente nos dois grupos apresentou a seguinte estrutura: GGAA7, inserção de adenina, GGAA7, inserção de adenina e GGAA10, somando 24 repetições. A comparação das frequências entre os grupos não foi estatisticamente significativa (teste exato de Fisher). Não houve diferença significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney) com relação a estrutura e tamanho do microssatélite.

Conclusão: As frequências das variações GGAAn da região promotora de NROB1 se mostraram semelhantes às da literatura, para europeus. Porém, contrário a literatura, concluiu-se que esse microssatélite não é um fator de suscetibilidade ao SE.

Palavras Chave: SARCOMA DE EWING, MICROSSATÉLITES, SUSCETIBILIDADE.

Agradecimentos: LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MOLECULAR DA PUCRS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-122 - RELATO DE CASO DA SÍNDROME DE SCHEIE: NECESSIDADE DA TERAPIA ENZIMÁTICA?

Autores: JOSÉ FRANCISCO DA S FRANCO (IPEN/USP - PUCCAMP), ROBERTA MUNIZ MARQUES (PUCCAMP - CAMPINAS), NATHALIE PRINCE PROVEDA (PUCCAMP - CAMPINAS)

Introdução: A síndrome de Scheie (SS) é uma doença de depósito lisossomal e de padrão autossômico recessivo. Decorre da deficiência da enzima alfa-L-iduronidase e leva ao acúmulo multissistêmico de glicosaminoglicanos (GAGs). O diagnóstico se baseia principalmente na dosagem da atividade enzimática da alfa-L-iduronidase em leucócitos. Terapia de reposição enzimática (TRE) pode ser uma alternativa para pacientes com complicação da doença de base.

Relato de Caso: Paciente, sexo feminino, 44 anos, diagnóstico SS aos 17 anos de idade por apresentar deficiência alfa-L-iduronidase (0,5 nm/h/mg prot), mutação homocigótica W402X e fenótipo que incluía baixa estatura, face infiltrada, mãos em garra, disostose multiplex, hepatomegalia, retinose pigmentar, hérnia umbilical. Evoluiu com dilatação de câmaras e insuficiência cardíaca com fração de ejeção (FE)=26. TRE iniciou em 2002 e a paciente decidiu interromper em 2017 devido às graves reações de hipersensibilidade. Níveis de GAGs urinários: 70ug/mg (VR 13-45, antes), 204ug/mg (13-45, na interrupção) e 129ug/mg (13-45, após 1 ano). Atualmente sem queixas aos esforços, estável hemodinâmica, fígado a 4 cm do rebordo costal, em uso de carvedilol, enalapril e diurético de alça, FE 51 e perda de peso 6Kg.

Discussão: A falta de aderência ao tratamento enzimático pelas reações à infusão contribuíram para o abandono terapêutico do paciente. O teste de qualidade de vida foi necessário após relatos bem-estar físico e emocional referido pelo doente. Não houve piora clínica após interrupção da TRE, como esperado pela literatura. Até o momento, não houve queixas ou internações. A cardiopatia do paciente responde a medicamentos mas não respondeu a TRE e parece não haver benefício esperado em relação ao coração. Os GAGs urinários aumentados até o presente momento, não tiveram correlação com a estabilidade clínica do quadro.

Conclusão: A indicação da TRE na SS deve ser criteriosa e seus benefícios a longo prazo podem não superar seus efeitos adversos.

Palavras Chave: SÍNDROME DE SCHEIE, TRE, CARDIOPATIA

Agradecimentos: ALUNOS DA MONITORIA DE GENÉTICA DA PUCCAMP



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-123 - ENCEFALOPATIA METABÓLICA, COM RABDOMIÓLISE, ARRITMIAS CARDÍACAS E NEURODEGENERAÇÃO (MECRCN): RELATO DE UM CASO

Autores: POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO), AMANDA FERREIRA BARBOSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO), SILAS ZAMBALDI GARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO), SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO), KAREN EMANUELLY SILVA NASCIMENTO ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO), JEVERTON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO), SABRINA WEINY DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO), LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO), GABRIELLE CONCEIÇÃO SILVEIRA SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO)

INTRODUÇÃO: Encefalopatia metabólica recorrente, com rabdomiólise, arritmias cardíacas e neurodegeneração (MECRCN em inglês) é uma doença autossômica recessiva, caracterizada por crises encefalomiopáticas metabólicas, hipoglicemia, hiperamonemia, rabdomiólise episódica, aumento da suscetibilidade a taquiarritmias cardíacas que ameaçam a vida, além de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), retardo mental e atrofia cerebral difusa. Tem etiologia autossômica recessiva e está relacionada a mutações no gene TANGO2. Há apenas 24 casos diagnosticados no mundo.

RELATO DE CASO: P.J.F.M, sexo masculino, 5 anos, filho de casal consanguíneo (primos de primeiro grau), gestação e parto cesariano sem intercorrências. Aos 6 meses começou a apresentar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com 4 anos não sentava e não andava, mas ficava nas pontas dos pés, atualmente apresenta discretas dismorfias, hipotonia, dificuldade para mastigação e deglutição, e está acamado. Realizou cariótipo com banda G, triagem ampliada para EIM, TC e RM de crânio, ENMG e EEG todos com resultados normais. ECG diagnosticou taquicardia sinusal. Exames laboratoriais detectaram anemia microcítica e leucocitose. O sequenciamento do exoma identificou a variante p.Arg32Gln em homozigose no gene TANGO2, classificada como patogênica, confirmando o diagnóstico de MECRCN.

DISCUSSÃO: Pacientes com MECRCN apresentam manifestações em diversos sistemas, sendo o neurológico o mais afetado. A maior parte das manifestações laboratoriais estão presentes apenas durante as crises metabólicas. Estudos clínicos demonstram que a sobrevida dos pacientes não ultrapassa 30 anos.

CONCLUSÃO: Os portadores desta síndrome devem ser acompanhados por uma equipe multiprofissional para prevenir e tratar as possíveis complicações. A família recebeu aconselhamento genético adequado e tais informações foram passadas aos genitores.

Palavras Chave: SÍNDROME MECRCN, RELATO DE CASO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-124 - EXPRESSÃO DIFERENCIAL DE GENES DA VIA IGF1R/IRS EM UMA COORTE DE PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Autores: BRUNA ALVES FENERICH (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), JUAN LUIZ COELHO-SILVA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), ANTÔNIO BRUNO ALVES SILVA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), JOÃO AGOSTINHO MACHADO-NETO (DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FABIOLA TRAINA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO)

Introdução: As síndromes mielodisplásicas (SMD) representam um conjunto heterogêneo de neoplasias hematopoéticas de caráter clonal. Os processos envolvidos na fisiopatologia e na progressão da doença continuam sob investigação, ressaltando a relevância da identificação do perfil de expressão gênica desses pacientes. A via IGF1R/IRS encontra-se frequentemente desregulada em neoplasias hematológicas, emergindo como um potencial alvo para novos estudos. **Objetivo:** Avaliar a expressão de genes envolvidos na via de sinalização IGF1R/IRS em amostras de células-tronco hematopoéticas de indivíduos normais e pacientes com SMD. **Métodos:** As análises foram realizadas em dados de uma coorte de pacientes com SMD e indivíduos normais. A expressão gênica de células CD34+ foi obtida por microarray e disponibilizada na plataforma Gene Expression Omnibus (GSE58831, GEO-NCBI) por Pellagatti e colaboradores (GERSTUNG et al., 2015). As análises foram realizadas para os dados de cada sonda e para a média de todas as sondas. Para análise estatística foi empregado teste Mann-Whitney e análise de sobrevida por Log-rank, utilizando dados dicotomizados pela mediana. **Resultados:** A coorte é composta por 17 indivíduos saudáveis e 159 pacientes com SMD com mediana de idade de 67 anos (19-87), sendo 64,2 do sexo masculino. No total, foram avaliados 20 genes, incluindo DOK1, DOK2, DOK3, EPO, EPOR, FRS2, FRS3, GRB2, IGF1, IGF1R, INS, INSR, IRS1, IRS2, IRS4, JAK2, MPL, PPARG, TET2 e TPO. Os genes DOK1, IGF1R, GRB2, JAK2 e MPL foram hiperexpressos em pacientes com SMD comparado aos indivíduos saudáveis (todos $p < 0,05$), mas suas expressões diferenciais não foram capazes de predizer risco para sobrevida global (todos $p > 0,05$). **Conclusão:** Genes da via IGF1R/IRS apresentam expressão aumentada em SMD, sugerindo sua participação na fisiopatologia da doença.

Palavras Chave: NEOPLASIA, SMD, EXPRESSÃO, GENE, SINALIZAÇÃO

Agradecimentos: ESTE TRABALHO FOI FINANCIADO PELA FAPESP, CAPES E CNPQ.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-125 - TESTE DE RESPONSABILIDADE AO BH4 EM PACIENTES COM HIPERFENILALANINEMIA DO ESTADO DO CEARÁ

Autores: FRANCISCO ANDRÉ GOMES BASTOS FILHO (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS), ERLANE MARUQUES RIBEIRO (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS, HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN (FORTALEZA-CE)), AUGUSTO CÉSAR CARDOSO DOS SANTOS (UFRGS), JOANA AMARAL ACIOLY (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS), JOYCE MARIA MALHEIRO RODRIGUES (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS), ANA CAMILA BRINGEL (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS), ANDRE LUIZ SANTOS PESSOA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN (FORTALEZA-CE)), ROSICLEIR GOIS (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN (FORTALEZA-CE)), KALINA CARNEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN (FORTALEZA-CE)), AMANDA DONATO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN (FORTALEZA-CE))

Introdução: O Kuvan™ (dicloridrato de sapropterina ou BH4) é um medicamento aprovado pela ANVISA, indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA), que se mostram responsivos ao tratamento. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar um grupo de pacientes atendidos no serviço de genética do Hospital Infantil Albert Sabin (Fortaleza – CE), no qual o teste de responsividade ao medicamento foi aplicado. **Métodos:** Estudo quantitativo, descritivo, seccional, retrospectivo a partir de revisão de prontuários médicos. Os pacientes em atendimento no programa nacional de triagem neonatal que tivessem HFA 6 mg/dL. O ponto de corte considerado para a presença de responsividade foi de 30. Análises estatísticas foram feitas no software SPSS v18.0.

Resultados: Foram selecionados 42 pacientes (22 M:20 F), com média de idade de 10,4 anos (DP: 5.6). Destes, 16 não apresentaram quadro neurológico, enquanto 16 apresentaram Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, 5 atraso escolar isolado, 3 autismo e 2 déficit intelectual. 21 pacientes (50, 12M:9F) mostraram-se responsivos ao teste, com um percentual médio de responsividade de 49,9 e desvio padrão = 12,4. A diferença de idade entre os grupos responsivo e não responsivo não foi estatisticamente significativa (teste t, P = 0.288). Os únicos dois casos com diagnóstico tardio (com 20 e 19 anos de idade) mostraram-se responsivos. No grupo de pacientes responsivos, 12/21 não apresentaram quadro neurológico, enquanto no grupo de não-responsivos foram apenas 4/21, resultando em uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Teste exato de Fisher, P = 0.025). Na amostra, houve sete pares de irmãos, dos quais três mostraram-se responsivos.

Conclusão: O teste de responsividade em pacientes do Ceará foi eficaz em metade dos casos, o que representa uma taxa superior àquela normalmente obtida para o medicamento (30). A responsividade foi maior entre aqueles pacientes sem comprometimento neurológico aparente e nossos resultados apontam uma relação familiar importante.

Palavras Chave: FENILCETONURIA, TRATAMENTO FARMACOLÓGICO, DEF. INTELECTUAL

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-126 - RASTREAMENTO DE ALTERAÇÕES NO GENE TP53 EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA DO SUL E SUDESTE DO BRASIL.

Autores: SARA FERREIRA VALLE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), PRICILA DA SILVA SPÍNOLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), LUCIANA DE ANDRADE AGOSTINHO (HOSPITAL DO CÂNCER DE MURIAÉ), CAROLINA PANIS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ), DANIEL RENCH (HOSPITAL DE CÂNCER FRANCISCO BELTRÃO,), CIBELE RODRIGUES BONVICINO (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER)

O câncer de mama, uma das principais causas de morte entre mulheres, é uma das neoplasias mais comumente diagnosticadas. Os genes mais relacionados ao desenvolvimento dessa neoplasia são BRCA1 e BRCA2, que juntos são responsáveis por cerca de 5 a 10 de todos as mutações em câncer de mama. TP53 também está relacionado ao desenvolvimento dessa neoplasia, e a mutação germinativa c.1010G A (p.Arg337His), mais frequente no Sul e Sudeste do Brasil, conhecida como R337H, tem alta frequência, estando relacionado ao desenvolvimento de várias neoplasias. Tendo em vista este panorama, o objetivo desse estudo é investigar alterações genéticas em TP53 em pacientes com câncer de mama do Sul e Sudeste do Brasil, negativas para alterações em BRCA1 e BRCA2. O DNA foi isolado de amostras de sangue periférico de 72 pacientes com câncer de mama, e todo o gene TP53 foi amplificado e sequenciado pelo método de Sanger. Foram encontradas 9 alterações: (1) rs1642785 CA no íntron 2, n=2, (2) rs17883323 no íntron 3, n=1, (3) rs17880847AT no íntron 10, n=1, (4-6) rs1042522 CG, n=34, rs878854065 CG, n=1, e rs1800370 GA, n=1, no éxon 4, (7) rs1800372 no éxon 6 AG, n=1, (8) rs1642785 GA no éxon 10, n=1, (9) no éxon 11 com a posição no transcrito c.*13CA (n=2). Apesar da alteração mais frequente (47,2) nas pacientes estudadas, rs1042522 CG localizado no códon 72 do TP53, ser considerada um polimorfismo, ela está associada a resistência a droga, segundo a literatura, sendo por isso de interesse para o tratamento das pacientes. Além disso, a alteração no éxon 11 com a posição no transcrito c.*13CA vez, encontrada em duas pacientes, foi aqui descrita pela primeira, as demais alterações parecem não ter relação com o desenvolvimento da neoplasia segundo a literatura.

Palavras Chave: MUTAÇÕES, POLIMORFISMO, TP53

Agradecimentos: CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-127 - PROMOÇÃO DO ACESSO DE POPULAÇÕES INDÍGENAS DO ESTADO DO PARÁ AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇAS GENÉTICAS EM SERVIÇOS ESPECIALIZADOS: EXPERIÊNCIA COM AS MUCOPOLISSACARIDOSES.

Autores: RAFAELA VALMONT (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MISLENE CISZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), INGRID OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUCAS FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), GERALDA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ROBERTO GIUGLIANI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ISABEL SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

A população do estado do Pará apresenta elevada miscigenação indígena, no entanto pouco tem sido abordado quanto à investigação de doenças genéticas nas populações indígenas em si. As Mucopolissacaridoses (MPS) são erros inatos do metabolismo, caracterizadas como doenças de depósito lisossômico causadas pela deficiência de enzimas lisossomais responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanos, culminando no seu acúmulo. Esse armazenamento anormal compromete a arquitetura e função das células e órgãos, resultando em amplo espectro de manifestações clínicas progressivas e multissistêmicas. O objetivo deste trabalho foi descrever dados clínicos, bioquímicos e moleculares de pacientes indígenas com suspeita de MPS. Foram coletadas amostras de sangue impregnadas em papel filtro de 3 pacientes indígenas (2 do sexo masculino e 1 do sexo feminino) da tribo Munduruku (Jacareacanga-PA). As amostras foram encaminhadas ao LEIM- UFPA, que em parceria com o SGM/HCPA, procederam para investigação bioquímica e molecular. Os sintomas clínicos encontrados foram: hérnia umbilical, macrocefalia crônica, mucorréia crônica, deformidades em membros superiores e inferiores, baixa estatura, hepatoesplenomegalia, lábios grossos e macroglossia. O diagnóstico bioquímico para MPS II nos 2 pacientes masculinos foi confirmado pela baixa atividade enzimática da iduronato-2-sulfatase.

O diagnóstico molecular foi dado pela detecção de uma mutação nova e patogênica no éxon 6 do gene IDS (Xq28), confirmada pelo programa de análise in silico mutation taster capaz de prever a patogenicidade de variantes no gene IDS. A análise para MPS II da paciente do sexo feminino mostrou-se negativa, dessa forma, a investigação bioquímica e molecular ainda está em andamento. Questões culturais e socioeconômicas têm dificultado o diagnóstico de doenças genéticas nas populações indígenas da Amazônia. Políticas de saúde apropriadas e respeitando os traços culturais destas populações são importantes para as medidas de diagnóstico, tratamento (quando disponível) e aconselhamento genético.

Palavras Chave: PROMOÇÃO À SAÚDE, INDÍGENAS, MUCOPOLISSACARIDOSES.

Agradecimentos: AO LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO E AO INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA E POPULACIONAL



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-128 - LIPOFUSCINOSIS' EPIDEMIOLOGY IN INDIVIDUALS WITH INBORN ERRORS METABOLISM DISEASE AND SEIZURES ASSISTED AT REFERENCE CENTER IN BAHIA, BRAZIL

Autores: MARCOS FILIPE LIMA SANTOS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), ANE SARITA SILVA PEREIRA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), CAIO FONSECA DA CUNHA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), PAULA BRITO CORRÊA (COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), EMÍLIA KATIANE EMBIRIÇU DE ARAÚJO LEÃO (COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS)

Introduction: The Neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN) are a genetically heterogeneous group of 14 subtypes of neurodegenerative lysosomal storage diseases. One of the most prevalent types of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis is CLN type 2 (CLN2). These diseases are characterized by neuropsychomotor development regression (NPMDR) with dementia, visual loss, ataxia, cerebral atrophy and generalized epileptic seizures. The epileptic seizures are hallmarks. The best method of diagnosis is the identification of the mutation in one of the genes associated with CLN. **Objective:** To determine CLN as a cause of epilepsy in children with inborn errors of metabolism disease (IEM) assisted at reference center of Bahia, Brazil. **Methods:** It is an observational and descriptive study based on data review of patients records with seizures assisted at the reference center of the Neurometabolic diseases at Medical Genetic Service in Salvador, Bahia. **Results:** There are nine patients with CLN in the 35 patients with the seizures and IEM. Five are female, with age between five and fifteen years old. Three of them have CLN2, one has CLN6 one CLN7, two have CLN3 (being one unconfirmed case) and two patients have CLN1 (both unconfirmed). The mean time between disease presentation and onset of symptoms was five years. Epileptic seizures, development regression and pyramidal signs were the most often manifestations. **Conclusion:** In children with NPMDR and dementia associated with ataxia and epileptic seizures, one of the main diagnostic suspicions should be CLN, whose diagnosis is confirmed by molecular tests. Rapid diagnosis is essential for better management and feasibility of treatment in the case of CLN2, in order to prevent the rapid evolution of the disease and improve the quality of life of patients and their families.

Palavras Chave:

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-129 - ATENÇÃO ODONTOLÓGICA PARA INDIVÍDUOS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS: EXPERIÊNCIA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UFMG

Autores: TAHYNA DUDA DEPS (UFMG), HELOISA VIERA PRADO (UFMG), FLAVIA RABELLO (UFMG), NATÁLIA CRISTINA RUY CARNEIRO (UFMG), SUÉLEN ALVES TEIXEIRA (UFMG), LIA SILVA CASTILHO (UFMG), ANA CRISTINA BORGES DE OLIVEIRA (UFMG)

Introdução: Frente à grande demanda de assistência odontológica para indivíduos com deficiência, em 2013 foi criada, na Faculdade de Odontologia da UFMG (FO-UFMG), a disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência. A disciplina é teórico-prática e oferta, a cada semestre, 25 vagas para alunos de graduação e 5 vagas para alunos de pós-graduação. São atendidos pacientes sob livre demanda e pacientes encaminhados pela Genética Médica do Hospital das Clínicas da UFMG. Objetivo: Descrever o perfil de atendimento dos pacientes com doença genética rara na disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência” da FO-UFMG. Métodos: A coleta de dados foi realizada por meio do prontuário clínico de pacientes atendidos entre março de 2014 e dezembro de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Resultados: Foram atendidos 1021 pacientes com deficiência em 3238 consultas (Doenças raras, síndrome de Down, Transtorno do Espectro Autista, Paralisia Cerebral). 342 pacientes, entre dois e 29 anos, foram identificados com alguma doença genética rara (maioria Osteogênese Imperfeita e Mucopolissacaridoses). Os procedimentos mais frequentes foram: profilaxias, cirurgias orais (exodontias e cirurgia periodontal), raspagens gengivais e restaurações. Alguns pacientes receberam contenção física durante o atendimento. O percentual de faltas foi de 15,0. Um número significativo de pacientes vem de outras cidades do estado. Conclusão: A demanda por tratamento “curativo” é alta, evidenciando a alta vulnerabilidade dos pacientes para as doenças bucais. O atendimento odontológico para essa população ainda necessita de maiores evidências científicas que disseminem informações de qualidade e que, de fato, reforce questões sobre a importância do tratamento odontológico. A disciplina propicia aos alunos aprendizado e experiência de atendimento. A cada semestre finalizado consolida-se como uma atividade relevante para os alunos da FO-UFMG e para a sociedade, tanto no aspecto assistencial quanto no âmbito do ensino e pesquisa.

Palavras Chave: DOENÇAS RARAS. CÁRIE DENTÁRIA. ODONTOLOGIA. PESSOAS COM DEFI

Agradecimentos: COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA D



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-130 - GENETIC VARIANTS IN FMNL1 ARE ASSOCIATED WITH ASTHMA AND ATOPY IN A BRAZILIAN POPULATION

Autores: MARIANA SARAIVA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), HÉLLEN FREITAS FONSECA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), CAMILA ALEXANDRINA FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

It is estimated that more than 300 million people around the world are affected by asthma which is a chronic inflammatory disease, characterized by bronchial hyperresponsiveness, IgE and mucus production. It is a multifactorial pathology involving environmental and genetic factors, whose prevalence varies between different ethnic and racial groups. In admixed populations, individuals with greater African ancestry have higher rates of disease and hospitalizations, according to studies, suggesting a role of biogeographical ancestry. We have identified using Admixture Mapping the region 17q21 associated with risk for asthma in individuals with African ancestry. In this region, after performing logistic regression, the variant who showed higher peak was located in FMNL1 gene (formin-like 1). FMNL1 is involved in adhesion, cell migration and phagocytosis and never has been reported before associated to atopy. Thus, the aim of this study was to evaluate the association between SNVs in FMNL1 gene and asthma and atopy. The study included 1,253 children from the SCAALA (Social Change in Asthma and Allergies in Latin America) cohort where DNA was extracted from peripheral blood and genotyping was performed using the Illumina 2.5 Human Omni Bead chip. For the logistic regression, Plink v.1.9 was used. The allele T of rs18011353 in FMNL1 had 24.7 of frequency, and was negatively associated with asthma symptoms (OR 0.72, CI 0.56 – 0.92, p0.05) and skin prick test (SPT) for *Blatella germanica* (OR 0.52, CI 0.34 – 0.78, p0.05). The allele G of rs11867354 was negatively associated with IgE level (OR 0.50, CI 0.29 – 0.84, p0.05), SPT for *Blomia tropicalis* (OR 0.43, CI 0.21 – 0.88, p0.05) and SPT for *Periplaneta Americana* (OR 0.32, CI 0.12 – 0.89, p0.05). None of the variants has been previously described, associated with any of the phenotypes studied herein, demonstrating the value of the work.

Palavras Chave: ASTHMA, ATOPY, FMNL1, POLYMORPHISMS

Agradecimentos: FAPESB, CNPQ, PIBIC-UFBA, IMUNOBIO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-131 - ANÁLISE ENTRE O ÍNDICE DE TIFFENEAU ANCESTRALIDADE AFRICANA, ASMA PARENTAL E IGE

Autores: ALICE MENDES DE SOUSA (UESB), THIAGO MAGALHÃES DA SILVA (UESB)

Introdução: a espirometria é um exame não invasivo que analisa a função respiratória através do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) e Capacidade Vital Forçada (CVF). Esses parâmetros servem para diagnóstico e monitorização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e asma. O índice de Tiffeneau (VEF1/CVF) serve para avaliar a obstrução das vias aéreas, sendo muito utilizado na asma, pois essa doença se caracteriza por uma inflamação, obstrução reversível e hiper-reatividade brônquica. Além disso, utiliza-se um broncodilatador para fazer diagnóstico diferencial entre DPOC e asma. Estudos indicam uma relação entre a função pulmonar e variáveis como ancestralidade africana e fatores socioeconômicos entre outros. **Objetivo:** analisar a relação entre o índice de Tiffeneau e variáveis em uma amostra infanto - juvenil. **Metodologia:** foram analisadas 1445 crianças e adolescentes pertencentes ao projeto SCAALA, na cidade de Salvador - Bahia, em 2007. Das quais foram realizadas a estimativa da ancestralidade africana, questionário sobre asma parental, dosagem de IgE e espirometria. Os dados obtidos foram analisados através do software estatístico, SPSS versão 20. **Resultados:** a amostra tinha entre 6 e 14 anos de idade, a média de ancestralidade africana individual foi de 50,64, não sendo obtida associação entre o índice de Tiffeneau e a ancestralidade africana, já a asma parental apresentou uma associação significativa antes e após o broncodilatador ($p=0,032$ e $p=0,001$), respectivamente. Por fim, a dosagem de IgE apresentou associação significativa apenas após broncodilatador ($p=0,002$). **Conclusão:** a associação negativa encontrada entre o índice e a ancestralidade está provavelmente relacionada à questão do Tiffeneau ser uma razão, pois assim a redução pode estar presente em ambos os parâmetros. Além disso, a forte associação entre o índice, a asma parental e a dosagem de IgE, está provavelmente relacionada a obstrução das vias aéreas.

Palavras Chave: TIFFENEAU, ESPIROMETRIA, ANCESTRALIDADE, ASMA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-132 - EXPRESSÃO DIFERENCIAL DOS MICRORNAS 7-5P E 26B-5P EM PACIENTES PORTADORES DE HVE SECUNDÁRIA A HIPERTENSÃO

Autores: NEILA NASCIMENTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), THALINE GOES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), BRENDA SANTOS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), JADSON NASCIMENTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ), PATRÍCIA LIMA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), SANDRA SOUSA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), CARLA KANETO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ)

Introdução: Evidências recentes sugerem que microRNAs circulantes podem servir como biomarcadores de doenças cardiovasculares. Contudo, poucos estudos investigaram o potencial dos miRNAs circulantes como biomarcadores para a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), uma complicação frequente da hipertensão arterial sistêmica. **Objetivo:** Neste estudo, objetivou-se avaliar a expressão dos microRNAs miR-7-5p e miR-26b-5p em pacientes hipertensos com HVE em comparação a pacientes hipertensos sem HVE e indivíduos controle, avaliando o potencial destes microRNAs como biomarcadores de HVE. **Métodos:** A presença da HVE foi definida pelo índice de massa ventricular esquerda superior a 125 g/m² em homens e 110 g/m² em mulheres e os pacientes foram classificados como hipertensos quando apresentaram pressão arterial sistólica de 140 mmHg ou mais, ou pressão arterial diastólica de 90 mmHg ou mais. Foram coletadas amostras de sangue de 65 doadores mediante assinatura do TCLE. Das 65 amostras coletadas, sete pertenciam à pacientes portadores de HVE, 33 a pacientes que possuem apenas HAS e 25 de indivíduos normotensos a fim de constituir o grupo controle. As amostras coletadas foram fracionadas em plasma e conteúdo leucocitário de onde foram extraídos respectivamente RNA e DNA, que foram posteriormente quantificados. A análise da expressão de microRNAs foi realizada por PCR quantitativo em tempo real e os resultados foram analisados por meio da metodologia delta Ct. **Resultados:** As análises realizadas demonstraram que os microRNAs miR-7-5p e miR-26b-5p apresentaram expressão aumentada nas amostras de pacientes hipertensos com HVE, em comparação a indivíduos hipertensos sem HVE e indivíduos saudáveis. **Conclusão:** Nossos achados sugerem que esses miRNAs podem desempenhar um papel na patogênese da hipertensão HVE e podem representar novos biomarcadores para esta doença.

Palavras Chave: EXPRESSÃO GÊNICA, MICRORNA, HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-133 - PHENOTYPIC CHARACTERIZATION AND FOUNDING EFFECT HYPOTHESIS OF PATIENTS WITH CLASSICAL HOMOCYSTINURIA ASSISTED AT THE REFERENCE CENTER OF THE BAHIA'S STATE, BRAZIL

Autores: ANE SARITA SILVA PEREIRA

Introduction: Classical Homocystinuria (HCU), an autosomal recessive inherited disorder of the metabolism, presents worldwide prevalence of 1:900 000 to 1:1800. The cystathionine 946,-sintase (CBS) deficiency increases homocysteine and methionine in the blood, leading to classic clinical signs such as crystalline dislocation, premature thromboembolic events, intellectual disability and marphanoide appearance. These mutations p.Ile278Th, p.Trp323Ter, p.Thr191Met are prevalent in Brazil. Objective: To describe a serial of individuals diagnosed with HCU, phenotype, genotype and demografic concentration in Bahia, who are followed at reference center in Salvador, Bahia. Method: Observational, descriptive study, from data review of patients with HCU diagnosis followed at reference center. Results: It was diagnosed 10 individuals, 6 families, 2 siblings couples, 60 male, average age 17 years old. Regarding these, 20 referred consanguineous parents and 60 relatives with HCU confirmed diagnosis. The most common clinical features presented were: neuropsychomotor developmental delay (30), stroke (20), crystalline dyslocation (80), intellectual disability (90), marphanoide appearance (60), spinal deformities (60). In treatment, all individuals use Piridoxine and Betaine concomitantly, but 80 adhered to the diet with formula dependency. In diagnosis, the average was 269,63 Homocysteine of and 802,57 of Metionine. In treatment, the average of Homocysteine was 167,63 and of Metionine was 185,43. The most founded mutation was p.Trp323Ter/p.Trp323Ter, with 90 of prevalence in Bahia. There are different phenotypes in the same family related to age-diagnostic. Demografic concentration was 70 from Northeast (all p.Trp323Ter/p.Trp323Ter), 20 North-center (all p.Trp323Ter/p.Trp323Ter), 10 from Metropolitan region of Salvador (p.Glu110Val /p.Thr257Met). Conclusion: The most common mutation founded was in homozygosis, it reveals a founding effect in a region of Bahia. This serial cases is the second bigger in Brazil. The patients didn't show adequate serum HCy levels with regular use of Betaine and Piridoxine associated, according to the Piridoxine-non-responsive mutation most prevalent and hard clinical control phenotype.

Palavras Chave: CBS DEFICIENCY, DISORDER OF THE METABOLISM, NEUROLOGY

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-134 - ACIDÚRIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTÁRICA: UM RELATO DE CASO

Autores: AMANDA DE ARAÚJO CANCELIER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), ANA LUÍZA SANTOS ROCHA PINTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), MARCIA DE ANDRADE REIS NASCIMENTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA)

Introdução: A acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica é uma doença rara, de característica autossômica recessiva, na qual a catabolização dos ácidos graxos e da leucina estarão inibidos.

Relato do Caso: Paciente masculino, portador de acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica, nascido a termo, sem intercorrências no parto. Três dias após o nascimento, evoluiu com hipoglicemia severa, hipertermia e dispneia, sendo tratado com antibioticoterapia por suspeita de sepse neonatal. Nos primeiros meses de vida, apresentou atraso leve no desenvolvimento neuropsicomotor, macrocefalia, atrofia de lobos frontais, pés equinos. O diagnóstico da acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica foi realizado por meio do perfil de acilcarnitinas e de ácidos orgânicos, que constatou respectivamente: aumento de 3-hidroxi-isovalericarnitina e aumento da excreção de ácidos 3-hidroxi-metil-glutárico, 3-metil-glutacônico, 3-metil-glutárico, 3-hidroxi-isovalérico e 3-metil-crotonilglicina. Desde então, adotou-se uma terapêutica norteada pela dieta hipolipídica e hipoproteica restrita em leucina. Ademais, suplementa-se carnitina e evita-se longos períodos em jejum.

Discussão: A acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica geralmente apresenta sintomas no primeiro ano de vida, se instalando com descompensação metabólica, hipoglicemia, vômitos, convulsões e vigília comprometida. Em consonância, observou-se hipoglicemia nos primeiros dias de vida do escolar em questão. O diagnóstico é realizado através do perfil de ácidos orgânicos e de acilcarnitinas, como verificado no caso relatado. Deve-se evitar jejum prolongado e realizar dieta pobre em proteína e em ácidos graxos. Contudo, é necessário maior aporte energético alimentar. L-carnitina deve ser suplementada. Apesar do tratamento ser eficaz, ainda representa um grande desafio para a criança em questão e para sua família, uma vez que é custoso, restritivo e exige horários regrados, acompanhamento multiprofissional e seguimento através de diversos exames complementares.

Conclusão: Ainda que a acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica seja uma condição rara, pode deixar sequelas e levar a óbito. Assim, é imprescindível o diagnóstico diferencial deste erro inato do metabolismo e terapêutica precocemente instituídos.

Palavras Chave: ACIDÚRIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTÁRICA, HIPOGLICEMIA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-135 - IDENTIFICAÇÃO DE PROVÁVEL REGIÃO DO CROMOSSOMO 8 ENVOLVIDA NO SURGIMENTO DE CÉLULAS TUMORAIS: UMA ANÁLISE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Autores: NELSON ANTONIO BAILÃO RIBEIRO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), LUCAS BRABO ROTELLA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), RAMONA CARVALHO BARROS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ)

Introdução: O cromossomo 8 é um dos principais cromossomos alterado nas LMAs. Após sofrer alteração numérica e principalmente estrutural, as quais, passam a promover proliferação de células leucêmicas. Devido a presença de diversos genes, no cromossomo 8 a identificação de região específica geradora de mudanças clonais, agiria como um mapeamento para a identificação futura dos genes específicos, envolvidos na tumorigênese.

Objetivos: Quantificar as alterações cromossômicas estruturais de regiões específicas do cromossomos 8, relacionando com os casos de câncer.

Métodos: Realizou-se análise das alterações cromossômicas estruturais envolvendo o cromossomos 8, relacionadas aos casos de câncer e apresentando esses dados por meio de estatística descritiva, tal quantificação foi realizada a partir da utilização de dados presentes no site Atlas of Genetics and Cytogenetics.

Resultados: Em nosso estudo identificamos um grande número de alterações cromossômicas estruturais, relacionados a diferentes tipos de câncer, 60 tipos de Leucemia Mieloide Aguda, 49 tipos relacionados com outras leucemias e 530 tipos relacionados a tumores sólidos, em 80 deles envolvendo a região 8q22 a 8q24, sendo a maioria translocações.

Conclusão: Fica claro pelo número acentuado de alterações estruturais envolvendo a região 8q22 a 8q24, que os genes implicados a formação de diversos tipos de tumores estão localizados nessa região, ou proximamente relacionados a ela.

Palavras Chave: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, CITOGENÉTICA, CROMOSSOMO 8

Agradecimentos: UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-136 - ANÁLISE DO ATENDIMENTO DA S. DOWN COM DIFERENTES PERFIS ETÁRIOS EM PROGRAMA UNIVERSITÁRIO DE GENÉTICA COMUNITÁRIA NOS ÚLTIMOS 20 ANOS

Autores: RENATA MELO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), CLEITON SANTOS DAS VIRGENS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), VITÓRIA OHANA RAMOS E SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MONICA JACOBINA FONSECA VIEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), LILIA MARIA AZEVEDO MOREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Introdução- A síndrome de Down (SD) ou trissomia 21 é a principal causa genética de deficiência intelectual no Brasil e atinge 1 em 700 nascimentos vivos. De acordo com os dados do DATASUS 2007 estima-se que cerca de 300.000 brasileiros possuam essa síndrome. Considerando a necessidade de recursos financeiros para custear exames e consultas, os serviços públicos de genética trazem importante contribuição para a orientação às famílias. Nesse sentido, o programa comunitário Genética Sociedade da UFBA, tem oferecido orientação e exames genéticos, proporcionando a compreensão da condição, prognósticos e riscos de recorrência. **Objetivo-** O presente estudo analisa o perfil etário de pessoas com SD atendidas no programa nos últimos 20 anos. **Métodos-** Para a análise foi realizado estudo retrospectivo de fichas de anamneses e anexos, referentes aos atendimentos e retornos periódicos de pessoas com SD. **Resultados-** Ao todo 200 pessoas foram atendidas, sendo que entre estas 180 realizaram o cariótipo no programa. Os resultados deste exame foram compatíveis com os dados da literatura com 95 dos casos com trissomia livre, 4 de translocações e 1 de mosaicos. Entre as pessoas com SD, 171 eram crianças, 10, adolescentes e 19, adultos. Esclarecimentos sobre a síndrome, seus tratamentos e questões referentes a inclusão eram as mais solicitadas pelos familiares no atendimento da SD. Distúrbios de saúde associados a cardiopatias congênitas constituíram a principal causa de óbito precoce em crianças e adultos com a síndrome. **Conclusão-** Foi demonstrado uma maior prevalência de procura ao atendimento nos primeiros anos de vida da criança, com relatos posteriores de avanços na aquisição da mobilidade pela estimulação precoce e desenvolvimento de funções cognitivas e sociais. Orientação e esclarecimentos genéticos gratuitos nesta condição e em outros distúrbios genéticos constituem ações a serem estimuladas tendo em vista os resultados positivos na qualidade de vida da criança e da família.

Palavras Chave: SÍNDROME DE DOWN, GENÉTICA COMUNITÁRIA, PERFIS ETÁRIOS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-137 - A ATUAÇÃO DA LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO: CINCO ANOS DE ENSINO-PESQUISA-EXTENSÃO

Autores: AIRI CARVALHO MENDONÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), STEFANY BRITO DE AZAMBUJA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), JENILSON MOTA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAÍDE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), HUGO JOSÉ ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), JESSICA CAVALCANTE DOS SANTOS PAIVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), JÚLIA RESENDE RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO)

Introdução: O ensino em genética nos cursos de graduação das áreas da saúde e biológicas é fundamental para a formação de profissionais, uma vez que a cada dia determinantes genéticos possuem relação direta com muitas doenças. As ligas acadêmicas em genética auxiliam na formação desses profissionais por meio das atividades que elas desenvolvem.

Objetivo: Com isso, buscou-se verificar as atividades desenvolvidas pela Liga Acadêmica de Genética Médica (LAGeM) da Universidade Federal do Maranhão, no período de março de 2014 a março de 2019, e suas contribuições para os avanços da genética médica nas esferas acadêmica e social no Estado do Maranhão.

Resultados: Foi realizado um levantamento de todas as atividades da LAGeM-UFMA, durante os 5 anos de sua existência. No período avaliado, foram apresentados 7 ciclos de seminários, abordando mais de 70 doenças genéticas, 4 projetos, sendo dois de pesquisa e 2 de extensão, 12 organizações e 2 apoios a eventos científico-educativos. A LAGeM-UFMA também participou de 18 eventos científicos nacionais e regionais de genética, incluindo 6 congressos, 7 cursos de atualização genética, 2 estágios e 3 simpósios regionais, compreendendo mais de 30 trabalhos apresentados, dos quais 20 foram publicados em anais. Além disso, houve a confecção de um livreto informativo sobre doenças genéticas, no qual foram discutidos 12 tópicos em genética médica.

Conclusão: O trabalho da Liga Acadêmica de Genética Médica (LAGeM) da Universidade Federal do Maranhão, além de auxiliar os estudantes de áreas afins na formação acadêmica em estudos de genética, acaba por proporcionar também a integração de pacientes com doenças genéticas e raras com os profissionais e acadêmicos. Por meio da LAGeM-UFMA foi possível observar um aumento na busca de informações na área por parte de estudantes, profissionais e portadores de doenças genéticas e raras, refletindo assim o papel que a LAGeM-UFMA e demais ligas acadêmicas em genética desempenham na comunidade.

Palavras Chave: EDUCAÇÃO, LAGEM, DOENÇAS RARAS.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-138 - LESCH-NYHAN: RELATO DE CASO

Autores: AIRI CARVALHO MENDONÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), STEFANY BRITO DE AZAMBUJA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), JENILSON MOTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATOS), ANA PAULA NASCIMENTO FERNANDES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO (HUUFMA))

Introdução: A síndrome de Lesch-Nyhan é um distúrbio genético de herança recessiva ligada ao cromossomo X, com prevalência menor que 1/380.000. É caracterizada por disfunção neurológica, distúrbios cognitivos e comportamentais e superprodução de ácido úrico, devido à deficiência da Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase.

Caso Clínico: sexo masculino, pais não-consanguíneos. Iniciou dispneia com cerca de um mês, e aumento de volume de dígito com eritema e calor. Diagnosticada doença renal cursando com hiperuricemia, tendo iniciado uso de Alopurinol, Sorcal, Sulfato Ferroso e Ranitidina junto com dieta de restrição de potássio. Ao exame físico foram observados: hipotonia axial, estado geral regular, irritado, aos 7 meses com 5940g, 65.5cm e perímetro cefálico 39,5cm(p3), microcrania de início pós-natal, lesão gotosa em dedo médio da mão direita e em pé esquerdo, tumoração em punho esquerdo com anatomopatológico compatível com tofo gotoso. Outros exames complementares mostraram ácido úrico 11,7mg/dL e rins com perda da diferenciação corticomedular. A análise molecular de miniExoma por New Generation Sequencing (NGS) identificou em hemizigose uma deleção intragênica nos exons. 2 e 3 do gene HPRT1 (Xq26.2).

Discussão: A nefropatia, hiperuricemia, gota, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia e hipotonia axial são alterações que levaram a suspeita da síndrome de Lesch-Nyhan, porém a escassez de disponibilidade para realizar análise molecular específica para o gene HPRT1, tornou o miniExoma uma boa opção considerando os custos do mesmo.

Conclusão: As deleções nos éxons 2 e 3 do gene HPRT1, bem como os dados clínicos foram associados à síndrome de Lesch-Nyhan, ocasionada pela deficiência da Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase. A perda de função do alelo mutado faz com que essa variante seja considerada patogênica. A análise molecular para mãe é imprescindível para orientar sobre risco de recorrência para o casal e orientação a possíveis familiares em risco, incluindo opções frente a esse risco.

Palavras Chave: SÍNDROME DE LESCH-NYHAN, HIPERURICEMIA, HPRT1, GOTA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-139 - HETEROZIGOTO COMPOSTO COM MUTAÇÃO NO GENE ECHS1 NUNCA DESCRITA

Autores: MARIANA LUIZA JUNTA FERRO (HCFMRP-USP), LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO (HCFMRP-USP), THALIANE BURANELLO (HCFMRP-USP), JULIA TEIXEIRA LIUTTI (HCFMRP-USP), MARCELO SZEREMETA AYRES CORREIA (HCFMRP-USP), MARINA CANDIDO VISONTAI CORMEDI (HCFMRP-USP), JAIR HUBER (HCFMRP-USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HCFMRP-USP)

INTRODUÇÃO: A deficiência de CoA hidratase de cadeia curta mitocondrial é caracterizada por hipotonia, apneia episódica, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, espasticidade, acidose metabólica e neuroimagem com alteração de sinais nos núcleos da base. É uma doença de herança autossômica recessiva, cujo gene responsável é o ECHS1.

RELATO DE CASO: Paciente masculino, filho único de casal jovem não consanguíneo, 11 meses, encaminhado ao serviço de Genética Médica por irritabilidade, crises convulsivas e neuroregressão. Início do quadro aos 4 meses de vida, evoluindo para perda dos marcos do desenvolvimento, necessidade de gastrostomia e traqueostomia. Ao exame físico apresentava bom ganho pômbero-estatural e ausência de dismorfias.

Ressonância encefálica constatou áreas de alteração de sinal acometendo difusamente os núcleos da base bilateralmente, os pedúnculos cerebrais e substância cinzenta periaquedutal no mesencéfalo, sugerindo distúrbio tóxico-metabólico. Eletroencefalograma evidenciou acentuada desorganização difusa da atividade de base. Gasometria arterial demonstrou acidose metabólica. Realizado exoma e identificadas duas variantes em heterozigose no gene ECHS1: p.Ala132Thr e p.Ala247Val.

Paciente evoluiu para descompensação da doença de base e óbito com 1 ano e 4 meses de idade.

DISCUSSÃO: A primeira variante, p.Ala132Thr, foi previamente descrita na literatura em heterozigose composta, classificada como definitivamente patogênica. A segunda, p.Ala247Val, nunca foi descrita na literatura e, inicialmente, considerada de significado incerto.

As variantes foram pesquisadas pelo método Sanger nos genitores, sendo identificada apenas a presença da variante p.Ala132Thr em heterozigose em sua mãe, ao passo que seu pai possui apenas a variante p.Ala247Val em heterozigose, dessa maneira, constatado que encontravam-se em trans (em alelos distintos) no paciente. Assim, pelas recomendações da American College of Medical Genetics, a variante p.Ala247Val foi reclassificada como provavelmente patogênica.

CONCLUSÃO: Relatamos um caso de prognóstico reservado com molecular confirmado mostrando variante nunca antes descrita. Isso nos mostra a importância do sequenciamento total do exoma para o estudo etiológico de epilepsias não síndrômicas e adequado aconselhamento genético.

Palavras Chave: EPILEPSIA, ECHS1, DEFICIÊNCIA DE COA HIDRATASE

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-140 - PERFIL GENÉTICO-CLÍNICO DE SUJEITOS COM AMBIGUIDADE GENITAL: RESULTADOS PRELIMINARES DE UMA COORTE DE 10 ANOS

Autores: REINALDO LUNA DE OMENA FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS / UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS), REGINALDO JOSÉ PETROLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), SUSANE VASCONCELOS ZANOTTI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARICILDA PALANDI DE MELLO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Introdução: O fenótipo ambiguidade genital (AG), com prevalência de 1:4500 nascimentos, compreende diversas condições com sobreposição dos achados clínicos e hormonais. O diagnóstico é um desafio, especialmente no grupo 46,XY, no qual a análise molecular contribui para elucidar o diagnóstico. **Objetivo:** Descrever o perfil genético-clínico de sujeitos com AG atendidos entre 2008-2018. **Métodos:** Coorte de 77 sujeitos, com clínicos colhidos utilizando protocolo único. Cariótipo foi exame universal. PCR-AS para CYP21A2 e sequenciamento Sanger de RA, SRD5A2, NR5A1, HS17B3 e CYP21A2, seguiram indicações clínicas. **Resultados:** Foram realizados 76 cariótipos (um caso teve óbito precoce), sendo 46,XY em 46 (60), 46,XX em 26 (34), e alterações em 4 (5) casos. Consanguinidade ocorreu em 12 (15,6) e recorrência em 9 (11,7) famílias. Defeitos de síntese/ação de andrógenos ocorreram em 37 (48), distúrbios com excesso de andrógenos em 24 (31,2), distúrbios da diferenciação gonadal em 12 (15,6), 4 casos permanecem indefinidos. Análises moleculares foram concluídas em 44 (57) famílias, sendo identificadas as mutações: p.Ala475Val em RA, p.Gli183Ser em SRD5A2, p.Arg39Cis e c.-156_-136ins18pb em NR5A1, p.Ala203Val e p.Gli262Val em HS17B3. No CYP21A2 identificaram-se: c.290-13A/CG, p.Ser170Lisfs125, p.Ile172Asn, p.Ser301Pro, p.Gln318Stop e p.Arg356Trp. **Conclusão:** Nesta coorte, todos os casos de excesso de andrógenos eram hiperplasia adrenal congênita, fazendo desta o diagnóstico nosológico mais prevalente, seguido por disgenesias gonadais mistas. Embora os distúrbios de síntese/ação de andrógenos tenham sido o grupo mais prevalente, apenas seis casos tiveram diagnósticos nosológicos estabelecidos, com auxílio da análise molecular: síndrome de insensibilidade androgênica (1), deficiência de SRD5A2 (1), deficiência de HS17B3 (2) e disgenesia gonadal parcial (2). A mutação p.Gli262Val no gene HS17B3 não havia sido descrita anteriormente e necessita de estudos in vitro para definição de seus efeitos funcionais. Os resultados preliminares estão de acordo com a literatura. Pretende-se estender a análise molecular aos demais casos.

Palavras Chave: AMBIGUIDADE GENITAL, ANÁLISE MOLECULAR, DIAGNÓSTICO

Agradecimentos: CAPES, FAPEAL, CNPQ. SUPORTE TÉCNICO DE DEBORA MICHELATTO, DIOGO NASCIMENTO, TAIS MAZZOLA



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-141 - MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VII, SÉRIE DE CASOS E REVISÃO DA LITERATURA

Autores: SAMUEL ULISSES CHAVES NOGUEIRA DO NASCIMENTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS)

Local onde o trabalho foi realizado: Ambulatório de Erro Inato do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador-BA. Objetivos: Descrever e correlacionar os dados de história médica, exame físico, exames complementares e prognóstico dos pacientes com diagnóstico de mucopolissacaridose tipo VII (MPS VII) correlacionando-os com os dados disponíveis na literatura médica atual. Métodos: Realização de consultas periódicas antes e depois da instituição da terapia de reposição enzimática dos 04 pacientes com diagnóstico clínico e confirmação bioquímica e/ou molecular de MPS tipo VII. Resultados: Dos 04 pacientes avaliados neste estudo, todos possuem história pessoal de prematuridade, apresentam ao exame físico comprometimento motor importante e comprometimento cognitivo variável. Todos possuem história familiar de consanguinidade parental, vem da mesma microrregião do estado da Bahia, e apresentam a mesma mutação em homozigose. Conclusões: A mucopolissacaridose tipo VII (MPS7), também conhecida Síndrome de Sly é uma síndrome de depósito lisossômico de herança Autossômica Recessiva (AR), caracterizada por mutação homozigótica ou heterozigótica composta no gene que codifica a beta-glucuronidase. O fenótipo é altamente variável, variando desde hidropisia fetal severa a formas leves com sobrevida até a vida adulta. A maioria dos pacientes com o fenótipo intermediário apresenta hepatomegalia, anomalias esqueléticas e fácies grosseiras. A presença da mesma mutação em homozigose em todos os pacientes associada ao fato de que eles vêm da mesma microrregião do estado da Bahia nos leva a pensar na possibilidade de uma mutação fundadora.

Palavras Chave: MPS VII, MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VII, SÍNDROME DE SLY

Agradecimentos: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS, ATRAVÉS DA PESSOA DO DR. DIEGO S. C. G. MIGUEL



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-142 - HISTÓRIA DE MULTIPLAS NEOPLASIAS – QUANDO PENSAR EM NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA?: RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Autores: JÉSSICA DANIELLI MÜLLER SEDOR (UNISINOS), FERNANDA DE FREITAS BERTÃO (UNISINOS), ANA LUIZA HOLZ DAUERNHEIMER (UNISINOS), FERNANDA VALENTINI BOSCARDIN (UNISINOS), NATÁLIA CAMPANA AYZEMBERG (UNISINOS), LEONARDO FOLETTI REISDORFER (UNISINOS), ALINE ANTHEIA CAMARGO FRITSCH (UNISINOS), CAROLINA MAÇANS BORTONCELLO (UNISINOS), LUÍSA PLÁCIDO JANSSEN (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS)

Introdução: a síndrome de neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (MEN 1), autossômica dominante, caracteriza-se por expressar a associação de distintos tumores endócrinos ou não. É causada pela mutação do gene MEN 1, localizado no cromossomo 11q13. O diagnóstico da MEN 1 é composto pelo desenvolvimento de dois dos três principais tumores endócrinos localizados nas paratireoides, hipófise e pâncreas. A prevalência mundial estimada é de 1:10.000 a 1:100.000. **Relato do Caso:** sexo feminino, 53 anos, vem à consulta devido ao histórico de múltiplos tumores. Entre eles, leiomioma uterino, lipomas em dorso, abdômen e braços, nódulo tireoidiano que levou a tireoidectomia, adenoma em paratireoide inferior esquerda, carcinoma neuroendócrino bem diferenciado no pulmão, nódulo na cauda do pâncreas e adenoma tubular com displasia de baixo grau no ceco. Todos os tumores ocorreram antes dos 50 anos. Tabagista há 25 anos. Apresenta histórico familiar paterno de neoplasias: tias, tumor ocular e tumor adrenal, ambos os tipos desconhecidos, e avô câncer de pulmão. Foi solicitado o sequenciamento do gene MEN1, o qual resultou positivo para mutação patogênica c.841GA (p.G281R), confirmando-se a Síndrome Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo I. Foi sugerido a dosagem sérica anual de ACTH, cortisol, GH, IGF-1, TSH, Prolactina e a cada 3 anos uma RNM de crânio/hipófise para análise de adenomas de pituitária. **Discussão:** conforme visto, a paciente apresenta hiperparatireoidismo primário multifocal e tumores de ilhotas pancreáticas, já caracterizando a MEN1 e, ainda, tumor gastroenteroneuroendócrino, o que reforça o diagnóstico. **Conclusão:** apesar da MEN1 ser uma síndrome rara, o aconselhamento genético atua com um papel importante pós-diagnóstico. Assim, cabe ao médico saber quando pensar em MEN1 e poder melhorar o acompanhamento de seu paciente.

Palavras Chave: SÍNDROME NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA, MEN 1, MUTAÇÃO MEN1

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-143 - O TRATAMENTO DA HOMOCISTINURIA CLÁSSICA PODE AFETAR A COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL?

Autores: GUSTAVO MOTTIN RIZOWY (POSTGRADUATE PROGRAM IN MEDICINE: MEDICAL SCIENCE, UFRGS, PORTO ALEGRE – BRAZIL.), SORAIA POLONI (POSTGRADUATE PROGRAM IN MEDICINE: MEDICAL SCIENCE, UFRGS, PORTO ALEGRE – BRAZIL.), KARINA COLONETTI (POSTGRADUATE PROGRAM IN GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY, UFRGS, PORTO ALEGRE – BRAZIL.), KARINA C DONIS (HCPA, MEDICAL GENETICS SERVICE, PORTO ALEGRE – BRAZIL), THIAGO DOBBLER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA, CIP-BIOTEC, SÃO GABRIEL – BRAZIL), SANDRA L SEGAL (HCPA, MEDICAL GENETICS SERVICE, PORTO ALEGRE – BRAZIL), LUIZ FW ROESCH (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA, CIP-BIOTEC, SÃO GABRIEL – BRAZIL), IDA VD SCHWARTZ (GENETICS DEPARTMENT, UFRGS, PORTO ALEGRE - BRAZIL)

Introdução: O tratamento da homocistinúria clássica (HCU, deficiência de CBS) consiste basicamente em: dieta restrita em metionina, suplementação em altas doses de betaína e de vitaminas B6, B9 e B12. Ainda não é conhecido como este tratamento pode afetar a microbiota de pacientes com HCU. **Objetivos:** Verificar a variação da composição da microbiota intestinal de um paciente com HCU em pré- e pós-tratamento. **Métodos:** Estudo observacional, longitudinal e exploratório. Paciente proveniente do ambulatório do HCPA coletou 4 amostras de fezes em um período de 6 meses. As informações clínicas foram obtidas da análise dos prontuários médicos. O DNA bacteriano foi extraído e avaliado através do sequenciamento parcial do gene V4-16SrRNA (Plataforma PGM Ion Torrent™), conforme as recomendações do Brazilian Microbiome Project. A composição da microbiota intestinal foi realizado através do software online MicrobiomeAnalyst. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 4 anos e 9 meses, filho de pais não consanguíneos, diagnosticado com 4 anos e 4 meses com homocistinúria clássica não responsiva à piridoxina (genótipo: p.Glu176Lys/p.Val533Gly). Foram coletadas 4 amostras, sendo uma (pré) antes de iniciar o tratamento, 2 amostras com adaptações no tratamento e uma (pós) com tratamento estável por 4 meses: piridoxina (270mg/dia), ácido fólico (5mg/dia), vitamina B12 (5000IU/mês), dieta hipoproteica, e fórmula (24g/dia). Embora não seja possível realizar uma análise estatística sobre a diversidade bacteriana, é possível verificar um aumento da alfa-diversidade bacteriana (índices Observed e Chao1) no pós-tratamento. Também é possível verificar uma alteração na composição da microbiota intestinal entre os principais filos: Bacteroidetes (pré=57,4, pós=72,3), Firmicutes (pré=13,9, pós=24,4), Proteobacteria (pré=6,0, pós=2,3), e Verrucomicrobia (pré=21,8, pós=8804,0,1). **Conclusão:** Foi observada uma variação na composição da microbiota e um aumento na alfa-diversidade bacteriana após início do tratamento. Ainda está por ser determinado a quais fatores do tratamento estas alterações estão associadas e se esta mudança será mantida em longo prazo.

Palavras Chave: HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA, MICROBIOTA INTESTINAL

Agradecimentos: ESTE ESTUDO FOI APOIADO POR CAPES, FAPERGS E CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-144 - AMBULATORIO DE DOENÇAS RARAS – AVALIAÇÃO DE CASOS ATENDIDOS NO HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE APOS PORTARIA 199/2014 DE ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS

Autores: JOSIANE SOUZA (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), ELAINE LUSTOSA MENDES (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), DANIEL ALMEIDA DO VALLE (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), CAROLINE CELUCIO PRECOMA (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), ISRAEL GOMY (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

Uma doença rara é caracterizada pela sua ocorrência incomum na população, acontecendo em frequências inferiores a 1 para cada 2000 indivíduos. É um grupo formado por cerca de 8000 doenças sendo o principal fator etiológico e componente genético. A disponibilidade de novos exames diagnósticos melhorou em muito o processo da definição da causa primária, fazendo possível o diagnóstico em uma maior percentagem de casos e em um prazo mais curto de tempo. A disponibilidade pelo SUS de tais exames é extremamente limitada na maior parte dos centros de atendimento, condição modificada pela implantação da Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com Doenças Raras (Portaria MS no. 199/2014). O Hospital Pequeno Príncipe é um dos hospitais credenciados e atualmente 7 outros centros no Brasil são cadastrados. O objetivo deste trabalho é avaliar o atendimento aos pacientes com Doenças Raras após a implantação da Portaria 199/2014. Foram revisados todos os pacientes atendidos no período de Setembro de 2017 (início de atividades) a Dezembro de 2018. O total de 1130 consultas foi realizado avaliando-se 742 pacientes. A média de consultas por paciente foi de 1,49 (variação de 1 a 5 consultas), a idade média foi de 8,07 anos (variação de 4 meses a 34 anos) e houve predominância do sexo masculino (58,76 dos casos). O diagnóstico foi considerado definido em 264 pacientes (35,6) e isto foi baseado em avaliação clínica, evolução e exames complementares de imagem e eletrofisiológicos em 98 pacientes (37,1), foi baseado em exames laboratoriais, metabólicos e enzimáticos em 49 pacientes (18,6). O estudo de microdeleções e microduplicações foi realizado em 59 pacientes até Dezembro de 2018 e 29 (49,2) deles puderam ser diagnosticados com alterações patogênicas (11 dos pacientes com diagnóstico definido). O cariótipo permitiu o diagnóstico em apenas 7 pacientes (0,9). O estudo molecular por PCR, sequenciamento gênico ou painel que incluía genes específicos foi realizado em 106 pacientes e o diagnóstico etiológico foi possível em 62 deles (58,5 de exames com alteração, 23,5 dos pacientes com diagnóstico definido). O sequenciamento completo do exoma foi realizado em 30 pacientes e permitiu o diagnóstico etiológico em 23 (76,7 de exames com alteração, 8,7 dos pacientes com diagnóstico definido). A percentagem de diagnóstico destes exames moleculares é acima do observado em outros estudos, permitindo concluir que a solicitação é extremamente selecionada. Dado favorável quando se pensa em custos de investigação, entretanto também se conclui que um relativo número de pacientes sem diagnóstico e que poderiam se beneficiar de tais exames ainda não os realizaram. Esta análise é considerada ainda incompleta por vários fatores: vários pacientes ainda se encontram em estágio inicial de investigação, foram incluídos exames realizados através de outros meios que não somente os realizados pela Portaria MS no. 199/2014 e a análise prévia à implantação desta portaria também não foi realizada para comparação de dados.

Palavras Chave: DOENÇAS RARAS, PORTARIA 199/2014



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-145 - DISTRIBUIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE INDIVÍDUOS COM ERROS INATOS DO METABOLISMO ASSISTIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DA BAHIA

Autores: CAIO FONSECA DA CUNHA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), CÍCERO RODRIGUES VELOSO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), LUCIANO CONI COSTA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), JOANNA GÓES CASTRO MEIRA (COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), EMÍLIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO (COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS)

INTRODUÇÃO: Os erros inatos do metabolismo (EIM) têm, em conjunto, uma prevalência de 10 dentre as doenças genéticas. Dada a baixa prevalência dessas doenças e a carência de estudos em nosso meio, nota-se a importância de uma classificação demográfica dos indivíduos acometidos por EIM de acordo com suas etnias e locais de origem no estado da Bahia.

OBJETIVOS: Classificar, etnicamente, os indivíduos com diagnóstico de EIM no estado da Bahia, identificar as regiões onde estão localizados esses casos.

MÉTODOS: Estudo observacional, descritivo, baseado na revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de EIM atendidos no serviço supracitado. Foram coletadas informações sobre idade, gênero, etnia, procedência, naturalidade e diagnóstico. Os resultados foram analisados com frequências simples. Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do C-HUPES com o parecer n.º 1.501.996 em 15 de abril de 2016. Os responsáveis legais dos participantes assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS: Até o momento foram incluídos 34 pacientes, 58,8 do gênero feminino, com idade média de 8,6 anos. A etnia parda foi a mais comum, presente em 58,8 dos pacientes, seguida da caucasiana e da preta (20,6, cada), não foram relatados indivíduos que se denominavam indígenas ou amarelos. A mesorregião Metropolitana de Salvador foi a região de maior naturalidade (50), seguida pelo Centro-Norte Baiano (17,6) e pelo Nordeste Baiano (14,7). As mesorregião de maior procedência foi a Metropolitana de Salvador (58,8), seguida pelo Nordeste Baiano, Centro-Norte Baiano e Centro-Sul Baiano (11,7, cada).

CONCLUSÃO: Os grupos étnicos mais acometidos refletem a base populacional da Bahia, com predomínio da população parda. Não obstante, nota-se uma proeminência de diagnósticos nas regiões mais populosas do estado, dado especialmente pela centralização da assistência médica e o isolamento de casos ao redor do estado, relacionado ao caráter recessivo predominante nesse grupo de doenças.

Palavras Chave: GENÉTICA, EPIDEMIOLOGIA, METABOLISMO, BAHIA

Agradecimentos: SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO C-HUPES.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-146 - APLICAÇÃO DA TELEGENÉTICA PARA INFORMAÇÃO SOBRE DOENÇAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA: DESENVOLVIMENTO DE WEBSITE

Autores: LÍVIA SOBRINHO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), BÁBARA VENUTO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MELISSA MACHADO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MARCOS AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG)

INTRODUÇÃO: Doenças raras são aquelas que afetam até 65 pessoas em 10.000 habitantes (1,3:2000). Embora individualmente raras, como um grupo acometem um percentual significativo da população, resultando em um problema de saúde com grande impacto (350.000.000 pessoas no mundo, 15.000.000 no Brasil). Por outro lado, no Brasil, os defeitos congênitos passaram de quinta para segunda causa de mortalidade infantil entre 1980 e 2000. O médico geneticista tem papel proeminente no manejo dessas doenças, pois 80 delas são genéticas. Atualmente, existem poucos geneticistas ativos no país, sendo a especialidade médica com menor número de profissionais. A telegenética, entendida como o uso da tecnologia da informação e telecomunicação para auxiliar em processos de diagnóstico, terapêutica e educação em genética pode contribuir para amenizar esse paradoxo da Genética Médica, alta demanda e poucos profissionais especializados. **OBJETIVO:** apresentar o website TelegeneticaMG. **MÉTODOS:** Foi desenvolvido um website, em linguagem Java, composto por duas seções. Uma voltada aos pacientes e seus familiares, outra, de acesso restrito, voltada aos profissionais da saúde. **RESULTADOS:** O website TelegeneticaMG está em funcionamento desde fevereiro de 2019. Na seção voltada aos pacientes e familiares, são divulgados textos sobre doenças raras, links para endereços de associações de pacientes com doenças raras, além de eventos de interesse para os mesmos. Já a segunda seção contempla orientações de como agir diante de um paciente com suspeita de doença rara, protocolos clínicos para diversas doenças, fluxograma de encaminhamentos à genética médica no serviço público em Minas Gerais, artigos na área da genética, dentre outros. **CONCLUSÃO:** O TelegeneticaMG permitirá o aumento do conhecimento sobre doenças raras de causa genética e poderá desempenhar papel importante na disseminação de informações a profissionais de saúde sobre doenças raras, contribuindo para sua educação continuada, e para uma assistência de melhor qualidade aos pacientes.

Palavras Chave: DOENÇAS RARAS, TELEMEDICINA, TELEGENÉTICA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-147 - ABORDAGEM DO CUIDADO PALIATIVO PEDIÁTRICO EM PACIENTES COM DOENÇA GENÉTICA: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Autores: MARINA FRANÇA (UNIFESP), LUIZA DO AMARAL VIRMOND (UNIFESP), MANUELLA GALVÃO DE OLIVEIRA (UNIFESP), JOSELITO SOBREIRA FILHO (UNIFESP), ANGELA MITIYO IKEDA (UNIFESP), ROSELI APARECIDA MONTEIRO (UNIFESP), SILVIA MARA HERBELHA JOPERT (UNIFESP), AIDA DE FÁTIMA THOMÉ BARBOSA GOUVÊA (UNIFESP), SIMONE BRASIL DE OLIVEIRA IGLESIAS (UNIFESP), CECÍLIA MICHELETTI (UNIFESP)

Introdução: O cuidado paliativo (CP) começou a se estabelecer no final dos anos 60, direcionado para atenção a pacientes oncológicos. O conceito do CP como abordagem multidisciplinar do paciente e família, através do cuidado integral, foi aos poucos se solidificando. Recentemente, esta prática passou a ser aplicada também a pacientes com doenças crônicas, limitantes e incuráveis, como aqueles portadores de doenças genéticas (DG), e na faixa etária pediátrica. **Objetivos:** Descrever a experiência de um grupo de CP Pediátrico (GCPP) no atendimento a pacientes com DG, destacando a importância desta vivência na formação de residente de genética médica e a relevância do geneticista para o GCPP. **Métodos:** Relato de experiência do acompanhamento pelo GCPP de pacientes pediátricos com DG internados nas unidades pediátricas de um hospital universitário, entre abril/18 e abril/19. **Resultados:** Foram acompanhados nesse período, pelo GCPP, 14 pacientes (6F/8M) nas unidades pediátricas, sendo destes 11 com DG (5 Erros Inatos do Metabolismo, 4 múltiplas malformações e 2 outros). A idade na admissão variou de zero a 13 anos, o período de internação em UTI foi de 1 dia a 22 meses, em média ocorreram 2 reuniões multidisciplinares com cada uma das famílias. Ao final do período de avaliação, 4 pacientes permanecem internados, 3 receberam alta e 4 faleceram. Os residentes participaram das reuniões com familiares, observando e praticando técnicas adequadas de comunicação. Aspectos sobre a doença incluindo aconselhamento genético foram abordados nestes encontros, estabelecendo-se em conjunto um plano de cuidado individualizado, com propostas para manejo de sintomas, suporte à tomada de decisão no fim de vida e também espiritual, quando desejado. **Conclusão:** Atualmente sabe-se que pacientes com DG podem representar até 40 daqueles que necessitam de CP pediátrico. Refletimos então sobre a importância da integração do geneticista a grupos de CPP e desta vivência para a formação do residente.

Palavras Chave: CUIDADOS PALIATIVOS, DOENÇA GENÉTICA, PEDIATRIA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-148 - GERAÇÃO DE VETOR LENTIVIRAL BICISTRÔNICO PARA TERAPIA GÊNICA PARA DOENÇA DE GAUCHER UTILIZANDO BIOLOGIA SINTÉTICA E SISTEMA GATEWAY PARA OBTENÇÃO DA MOLÉCULA RECOMBINANTE

Autores: WILSON LAU JÚNIOR (FMRP-USP), HIGOR FERREIRA MARTINS ALVES (FFCLRP-USP), CLÁUDIA EMÍLIA VIEIRA WIEZEL (FMRP-USP), AGUINALDO LUIZ SIMÕES (FMRP-USP), DANIELA PRETTI DA CUNHA TIRAPELLI (FMRP-USP), CARLOS GILBERTO CARLOTTI JÚNIOR (FMRP-USP), KURUVILLA JOSEPH ABRAHAM (FFCLRP-USP), VÂNIA D' ALMEIDA (EPM-UNIFESP), APARECIDA MARIA FONTES (FMRP-USP)

A biologia sintética associada ao sistema gateway permitem expandir o conceito original de terapia gênica e, entre outros, incluir o aumento do nível de expressão do transgene. Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi gerar um vetor lentiviral bicistrônico portador dos cDNAs relativos aos genes da enzima lisossomal glucocerebrosidase, com mutações silenciosas, e do gene que confere resistência a puromicina utilizando ambas abordagens. A funcionalidade do vetor e da enzima GBA recombinante foi investigada após a modificação gênica da linhagem celular 293-FT. Primeiramente, foram produzidas partículas lentivirais e gerada uma linhagem celular humana (293-FT-rGBA) com produção estável de rGBA, após a seleção com puromicina. A atividade de rGBA produzida por essa linhagem foi comparada com controle negativo (293-FT-vg) e duas linhagens positivas (linhagem monocítica antes (U937) e após a diferenciação em macrófago (U937_PMA). Os níveis da atividade biológica da enzima rGBA presente nos sobrenadantes de 293-FT-rGBA, 293-FT-vg, U937 e U937_PMA foram $26,06 \pm 4,3$, $2,47 \pm 0,6$, $5,3 \pm 0,6$ e $3,2 \pm 0,3$ U GBA/mL, respectivamente ($p < 0,0001$). As atividades específicas foram $348,3 \pm 92,3$, $70,37 \pm 9,37$, $60,02 \pm 0,9$ e $41,6 \pm 2,3$ U GBA/mg de proteína, respectivamente ($p < 0,0001$). Foi investigada também a capacidade proliferativa e seus tempos de duplicação. Após 4 dias em cultura, as populações celulares aumentaram cerca de 3.76 ± 0.14 , 3.81 ± 0.09 , 2.51 ± 0.05 e 0.88 ± 0.16 vezes, respectivamente. Com relação ao tempo de duplicação os valores foram: $19.21h \pm 0.68$, $18.97h \pm 0.48$, $28.66h \pm 0.57$ e $92.37h \pm 15.97$ vezes, respectivamente. A correlação de Spearman mostrou para todas linhagens uma correlação positiva significativa entre os níveis de GBA secretados e produzidos intracelularmente ($\rho = 0,74$ e $p < 0,05$) e uma forte correlação negativa significativa ($\rho = -1$, $p < 0,0001$) entre o tempo de duplicação e a capacidade proliferativa. Em conjunto, os dados mostram que a biologia sintética, tecnologia do DNA recombinante e sistema gateway permitiram a geração de uma população celular humana com produção estável de rGBA cujo potencial proliferativo foi mantido ($p = 0,78$).

Palavras Chave: BIOLOGIA SINTÉTICA, TERAPIA GÊNICA, DOENÇA DE GAUCHER

Agradecimentos: FAPESP, CNPQ, AGILENT, CAPES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-149 - DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I, II AND VI.

Autores: JOSÉ ARAÚJO DE OLIVEIRA SILVA (UNIFESP), VANEISSE CRISTINA LIMA MONTEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), RENATA BERNARDES DE OLIVEIRA (UNIFESP), BEATRIZ JURKIEWICZ FRANGIPANI (UNIFESP), ANA MARIA MARTINS (UNIFESP), VÂNIA D'ALMEIDA (UNIFESP)

Introduction: There is scarce information about the plasma lipid profile in Mucopolysaccharidosis (MPS), and how the accumulation of glycosaminoglycans (GAG) affects it. The aim of this study was to investigate clinical and cardiovascular risk aspects in MPS types I, II and VI assisted at Reference Center for Inborn Errors of Metabolism at UNIFESP. Methods: This was a cross-sectional, observational study including clinical and plasma lipid profile analysis in 20 patients. Results: Twenty patients (8 MPS I, 5 MPS II and 7 MPS VI) who were under enzyme replacement therapy (ERT) were included. The mean age at diagnosis and at the time of the study was 16.9 years old (MPS I: 7y – 27y), MPS II: 6y – 30, and MPS VI 4y – 26y). The mean time under ERT was 3.5 years (0.8y – 7.6y). The plasma lipid profile was separately by age: group 19y (adults) and 19y (children and adolescents). The adults group mean value of total cholesterol (CT) was 153.2mg/dL (121mg/dL–215 mg/dL), HDL 46.8mg/dL (35 mg/dL–63 mg/dL), LDL 94mg/dL (72mg/dL–145mg/dL), VLDL 12.4mg/dL (9mg/dL–17mg/dL), and for triglycerides (TG) levels 63.3mg/dL (47mg/dL–85mg/dL). The children and adolescents group mean value of CT was 132mg/dL (100mg/dL–156mg/dL), HDL 51.5mg/dL (32mg/dL–39.25 mg/dL), LDL 70mg/dL (53mg/dL–97 mg/dL), VLDL 10.5mg/dL (6mg/dL–20mg/dL), and for TG levels 52.7mg/dL (29mg/dL–101mg/dL). There was no significant difference between the groups (ANOVA) however, 90 of adults' group presented reduced levels of HDL cholesterol and one adolescent (50 total of present's study) which is a potential risk factor for the development of cardiovascular diseases besides MPS condition. Conclusion: The present study demonstrates high dyslipidemia in adult patients with MPS I, II and VI.

Palavras Chave: MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, LIPID PROFILE, DYSLIPIDEMIA

Agradecimentos: PATIENT'S FAMILY AND FOR FINANCIAL SUPPORT: IGEN AND AFIP.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-150 - ESTUDO-PILOTO SOBRE RECURSOS ALIMENTARES EM NEONATOS E LACTENTES COM FENDA ORAL

Autores: JÉSSICA LIMA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ALEX SANDRO GUILHERMINO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Introdução: O Serviço de Genética Clínica (SGC) do HUPAA-UFAL implantou em 2013 uma estratégia de referência-contrarreferência de pacientes com fendas orais (FO). Neste modelo, 7 municípios de Alagoas realizam cuidados iniciais e continuados de saúde e nutrição da criança e a referenciam ao SGC para iniciar o acompanhamento especializado. Objetivos: Descrever os recursos utilizados nos municípios para alimentar crianças com FO desde o nascimento até a 1ª consulta no SGC-HUPAA-UFAL. Métodos: estudo prospectivo-descritivo, com informações colhidas por questionário. Resultados: Entre agosto/2018 e abril/2019, 30 lactentes foram referidos, 27 (90) nasceram nos municípios participantes. Fenda labial (FL) ocorreu em 2, fenda labiopalatal (FLP) em 12 e fenda palatal (FP) em 16 casos, sendo 21 não-sindrômicos. A ingestão de leite materno variou de 2-123 dias, com média de 24 (± 27), tendo predominado aleitamento misto 12/30 (40). Seio materno foi o 1º recurso para alimentação em 15, seguido por sonda oro/nasogástrica (SONG) em 13 crianças. Entre os lactentes que iniciaram alimentação ao seio, o tempo médio de ingestão de leite materno foi 30 (± 37) dias. Aleitamento materno exclusivo foi mantido em 4 destas crianças, sendo 34 e 45 dias (dois casos de FL), 123 dias (um caso de FL/úvula bífida) e 6 dias (um caso de FP). Para os 13 neonatos que iniciaram com SONG, apenas 1 (FLP) consumiu leite materno exclusivo por 34 dias. A média de consumo de leite materno neste grupo foi 17 (± 12) dias. Conclusões: A utilização de SONG como 1º recurso alimentar entre recém-nascidos com FO continua elevada. A quantidade de dias de ingestão de leite materno é baixa e não diferiu entre crianças que iniciaram alimentação ao seio ou por SONG ($p=0,62$). Pretende-se replicar este estudo em outras regiões para conhecer o estado atual do aleitamento de crianças com FO no Brasil.

Palavras Chave: FENDAS ORAIS, RECURSOS ALIMENTARES, ALEITAMENTO.

Agradecimentos: CAPES, CNPQ, FAPEAL



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-151 - MICRORNA EXPRESSION ASSESSMENT IN FORMALIN-FIXED, PARAFFIN EMBEDDED BREAST CANCER TISSUES FROM HEREDITARY BREAST CANCER PATIENTS

Autores: DANIELLE PESSÔA PEREIRA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), ADRIANE FEIJÓ EVANGELISTA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), RHAFELA LIMA CAUSIN (BARRETOS CANCER HOSPITAL), RENÉ ALOISIO DA COSTA VIEIRA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), LUCAS FARIA ABRAHAO MACHADO (BARRETOS CANCER HOSPITAL), VINICIUS DUVAL DA SILVA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), RENATO JOSÉ DA SILVA OLIVEIRA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), EDENIR INÊZ PALMERO (BARRETOS CANCER HOSPITAL), RUI MANUEL VIEIRA REIS (BARRETOS CANCER HOSPITAL), MÁRCIA MARIA CHIQUITELLI MARQUES (BARRETOS CANCER HOSPITAL)

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs involved in post-transcriptional gene expression regulation and have been implicated in multiple cancer-related pathways. Aberrant expression of miRNAs has been frequently reported in sporadic breast cancers (SBC), but few studies have focused on determining miRNA expression profiles and investigate their potential impact in hereditary breast cancer (HBC). Therefore, we performed a miRNA expression profiling in hereditary breast tumors and analyzed in silico their putative target genes and possibly affected biological pathways. For this purpose, we analyzed 74 FFPE breast tissue samples obtained from 43 HBC (15 BRCA1, 14 BRCA2, and 14 BRCAx), 23 SBC patients, and 8 normal breast tissues (NBT) from healthy individuals using the nCounter NanoString technology. Subsequently, we performed a target prediction analysis for each differentially expressed miRNA using miRDIP platform, followed by a pathway enrichment analysis on Reactome using the Cytoscape software. We found miRNA expression profiles in HBC showing a specific deregulation pattern compared to SBC and NBT. Interestingly, we also found distinct miRNA profiles that could discriminate BRCA1, BRCA2 and BRCAx tumors. Bioinformatic analysis revealed that these miRNAs shared target genes involved in cell proliferation, cell cycle regulation and apoptosis. Our findings suggested that are specifically deregulated miRNAs in HBC. Moreover, the expression of their predicted target genes using tissue microarrays (TMA) might validate the role of these miRNAs to better understanding BRCA1/2-mediated breast carcinogenesis.

Palavras Chave: HEREDITARY BREAST CANCER, MICRORNAS, NANOSTRING

Agradecimentos: CAPES, MINISTÉRIO PÚBLICO DO TRABALHO, HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-152 - VANTAGENS DA INVESTIGAÇÃO SIMULTÂNEA COM BIOQUÍMICA E MOLECULAR EM LACTENTES GRAVEMENTE ENFERMOS

Autores: CECILIA MICHELETTI (UNIFESP/DLE), RAMIRO AZEVEDO (UNIFESP), MARCIA RIBEIRO (UFRJ/DLE), KELLIN CHEN (DLE), MIREILLE GOMES (DLE), DAYSE ALENCAR CUPERTINO (DLE), JAQUELINE FONSECA (DLE), ARMANDO FONSECA (DLE)

Introdução: Doenças complexas em lactentes com manifestação grave, podem apresentar uma pequena janela de oportunidade para diagnóstico e mudança súbita de conduta.

Objetivo: demonstrar, através da descrição de um caso e revisão de literatura, possibilidade de associar simultaneamente análise molecular e bioquímica em lactentes gravemente enfermos aumentando a chance e rapidez diagnóstica de doenças genéticas.

Relato do caso: Lactente de 4 meses com quadro de colestase de início neonatal, associado a desnutrição e episódio de diarreia com desidratação, mantendo-se internado. Já realizou biopsia hepática inconclusiva, mas afastada a possibilidade de atresia de vias biliares. Realizada coleta de sangue em papel filtro com análise de acilcarnitinas, aminoácidos e painel de genes por NGS, associados a quadro clínico que podem apresentar descompensação de início precoce.

Resultados e discussão: A análise de acilcarnitinas e aminoácidos não apresentou alterações e a análise do painel encontrou variante e significado incerto em heterozigose em MYO5B, CPOX, DDOST, PMM2. Com esses resultados, mantida dieta sem nenhuma exclusão de nutrientes e direcionamento de possibilidades de maior investigação de patologias ligadas a colestase familiar com indicação de análise imunohistoquímica do material da biopsia hepática.

Mesmo sem definição diagnóstica no primeiro momento, a exclusão ou diminuição de possibilidade de hipóteses diagnósticas com direcionamento de passos posteriores mais ajustados e rápidos levou a melhor cuidado, inclusive na tentativa de recuperação nutricional da paciente. Dados de literatura demonstram que investigações de doenças genéticas, durante internações em lactentes pode ter, com bom direcionamento, maior chance de positividade e auxílio na alteração de condutas (Calvo, 2000, Meng 2017)

Conclusão: Associação de diferentes metodologias de investigação de uma só vez, com boa indicação clínica, aumenta a chance de encontrar a etiologia desses quadros dramáticos em uma fase inicial de vida, podendo levar a intervenção oportuna, mudança de conduta e diminuição de tempo de internação.

Palavras Chave: LACTENTES GRAVEMENTE ENFERMOS, DOENÇAS GENÉTICAS, CONDUTA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-153 - DOENÇAS GENÉTICAS NO OESTE DA BAHIA: IDENTIFICANDO OCORRÊNCIAS DE CASOS

Autores: BIANCA FRAZON NOGUEIRA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA), LARISSA PAOLA RODRIGUES VENANCIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA), LANCASTER MONTEIRO DINIZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA)

As doenças genéticas mais influentes na medicina são as cromossomopatias, os erros inatos do metabolismo, as anomalias congênitas e os distúrbios monogênicos. Para a elaboração de planos de ação, bem como estratégias e políticas públicas adequadas e direcionadas, é preciso, primeiramente, elucidar quais são as síndromes genéticas com ocorrência em uma região. Considerando a carência de pesquisas sobre o tema na região Oeste da Bahia, conhecer o perfil de doenças genéticas na região é fundamental para construção de dados mais robustos sobre a temática nesta área pouco conhecida do Nordeste. O objetivo deste estudo foi identificar e avaliar casos de doenças genéticas encontradas em um serviço do município de Barreiras, que atende a vários outros municípios da região Oeste da Bahia, com a intenção de realizar a primeira observação sobre a ocorrência de doenças genéticas e anomalias congênitas nesta região. No período de setembro a dezembro de 2018 foram analisados 19 prontuários de pacientes em atendimento no serviço municipal (Ceproeste). Os prontuários indicaram seis doenças diferentes, sendo a síndrome de Down a doença genética mais identificada (tanto por trissomia do cromossomo 21 por não disjunção meiótica, como translocação robertsoniana 14/21) (11 casos), seguida da Distrofia Muscular Duchenne (4 casos), Distrofia Muscular de Cinturas (1 caso), Acidúria glutárica (1 caso), Síndrome de Menkes (1 caso), e uma síndrome genética em investigação. Uma parcela importante das ocorrências são famílias de zona rural, com casos de consanguinidade (11), recorrência (21) e abortos prévios (29,41). Destaca-se a ocorrência de doenças com informações escassas sobre a frequência no país. Torna-se evidente a necessidade de estudos sobre a ocorrência de síndromes genéticas na região oeste da Bahia, tanto pelas síndromes raras aqui descritas, contribuindo para o conhecimento da ocorrência destas doenças, como pela composição da população da região, que deriva de diversas influências migratórias.

Palavras Chave: GENÉTICA MÉDICA. NORDESTE DO BRASIL. SÍNDROMES GENÉTICAS

Agradecimentos: À DEUS, À ORIENTADORA DRª LARISSA, AOS PAIS E AMIGOS.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-154 - MORTE SÚBITA E INESPERADA NA INFÂNCIA ASSOCIADA A ERROS INATOS DO METABOLISMO: UM PANORAMA DO BRASIL E DO RIO GRANDE DO SUL

Autores: FERNANDA HENDGES DE BITENCOURT (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (SERVIÇO DE BIOÉTICA, HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Morte súbita e inesperada na infância (SUDI) é uma das mais frequentes causas de óbito no primeiro ano de vida. De 0,9 a 6 das crianças com SUDI podem ter algum erro inato do metabolismo (EIM), sendo que SUDI pode ser a única manifestação dessas doenças. Objetivos: Estimar os óbitos relacionados a EIM associados a SUDI em neonatos e lactentes 1ano de idade no período de 2002 a 2014 no Brasil e no Rio Grande do Sul (RS) e avaliar o contributo relativos dos EIM nas situações de SUDI no estado. Metodologia: estudo transversal de base populacional com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). De 2002 a 2014 foram avaliados todos os óbitos de crianças 1ano cuja causa básica de óbito, pela CDI10, foram CID10-E70, E71, E74 – CIDs de EIM associados a SUDI, R95, R96 e R99 – CIDs de SUDI - no Brasil e no RS. Para os dados do RS, também foram avaliadas as declarações de óbito (DOs) dessas crianças. Resultados: Entre 2002 e 2014 foram registrados 199 óbitos de crianças 1ano no Brasil devido a EIM associados à SUDI e de 21 no RS, sendo a prevalência mínima de óbitos de 0,67:10.000 e 0,53:10.000 nascidos vivos, respectivamente. No mesmo período, a taxa de mortalidade infantil por SUDI no Brasil e no RS foi de, respectivamente, 47:10.000 e 45:10.000 nascidos vivos. A análise das DOs mostrou que há um alto grau de incompletude, principalmente no que diz respeito a afecções iniciais, sequenciais e terminais (que levam a identificação da causa básica de óbito) nos casos de SUDI, não permitindo a associação entre SUDI e EIM. Conclusões: Este é o primeiro estudo a avaliar o número de óbitos de crianças 1ano atribuído a SUDI e a EIM associados à SUDI em um período de treze anos.

Palavras Chave: ERROS INATOS DO METABOLISMO, MORTALIDADE INFANTIL,

Agradecimentos: FAPERGS, FIPE-HCPA



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-155 - AVALIAÇÃO DA TENSÃO ARTERIAL E DE INDICADORES DE FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM FENILCETONÚRIA ACOMPANHADOS PELO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HCPA

Autores: GUILHERME PAGEL (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TÁSSIA TONON (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), SORAIA POLONI (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA HENDGES DE BITENCOURT (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: Sabe-se que o tratamento padrão com dieta restrita em Phe e suplementação de fórmula metabólica na Fenilcetonúria (PKU) é eficiente. Contudo, ainda não são conhecidos os efeitos dessa dieta em longo prazo sobre a função renal e a pressão arterial (PA) dos pacientes. Objetivo: Verificar a prevalência de PA elevada e de alterações na função de renal de pacientes com PKU em acompanhamento no Serviço de Genética Médica do HCPA. Metodologia: Trata-se de um estudo observacional, transversal. Sessenta pacientes preencheram o critério de inclusão (idade 8805,9 anos), sendo 42 (70) com PKU clássica e 18 (30) com PKU leve. Através dos prontuários obtiveram-se as seguintes variáveis: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), tipo de PKU, níveis de Phe, ureia, creatinina, albumina e tensão arterial. Resultados: A média de idade dos pacientes foi 23,4 ($\pm 10,4$) anos, destes, 58,4 são do sexo masculino. Foi encontrado que 19,1 (n=9) apresentavam níveis de PA alta, destes, 33,3 (n=3) realizam tratamento para hipertensão. Nenhum dos pacientes sem PA alta faz tratamento anti-hipertensivo. Dos pacientes com PA alta, 22,2 (n=2) apresentam PKU leve e 77,7 (n=7) PKU clássica. Os pacientes com PA alta apresentavam média de Phe sérica de 906,8 ($\pm 391,0$) $\mu\text{mol/L}$, enquanto para os demais pacientes foi de 737,1 ($\pm 333,7$) $\mu\text{mol/l}$. Quanto ao IMC, 33,3 (n=3) dos pacientes com PA alta apresentaram sobrepeso. Nenhum paciente apresentou perfil laboratorial sugestivo de insuficiência renal. Conclusão: A prevalência de PA alta nos pacientes foi superior à prevalência de hipertensão observada na população brasileira dentro da faixa de 21 a 39 anos (19,1 vs 6,3, respectivamente). O acompanhamento anual dos marcadores de PA e função renal é de extrema importância, visto que o tratamento dietético na PKU é para toda a vida.

Palavras Chave: FENILCETONÚRIA, PRESSÃO ARTERIAL, FENILALANINA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-156 - THE CYTOTOXIC EFFECT OF THE AURORA KINASE INHIBITOR ALISERTIB IN HUMAN BREAST CANCER CELL LINES.

Autores: FÁBIO MORATO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), SABINE MAI (UNIVERSITY OF MANITOBA, CANADÁ)

In the current study, we identified the cytotoxic effects of the aurora kinase inhibitor alisertib on MDA-MB-231 breast cancer cell line. For the experiments MDA-MB-231 cells, and MCF10A (the normal breast epithelial cell line) were used to determine the effects of alisertib. Both cell types were plated into 6-well tissue culture plates in duplicate and grown in medium individually. The cells were treated with medium containing alisertib at 0.1, 1.0 and 5.0 μ M. After incubation for 24, 48, and 72h, cellular viability, cell cycle and apoptosis were determined. We observed that the reduced cell viability and capacity of apoptosis induction was considered a dose dependent. Thus, when MCF10A cells were treated with alisertib the percentage of cellular viability over the control cells, (24h of exposure) was 89.1(0.1 μ M), 72.6(1.0 μ M), and 55.3(5.0 μ M). The percentage of live MDA-MB-231 cells over the control cells was 59.5(0.1 μ M), 49.5(1.0 μ M), and 39.4(5.0 μ M). The cytotoxic effect of alisertib was more expressive on MDA-MB-231 cells than in normal cell line (MCF10A) (p706,0,05). We also observed that the exposure of MCF10A and MDAMB-231 cells with alisertib arrested cells in G2/M phase in a concentration-dependent way. The percentage of MCF10A and MDA-MB-231 cells in G2 /M phase was 34.8 and 41.7, respectively. The number of apoptotic cells was 18.2 and 10.3 in MCF10A and MDA-MB-231 cells treated with DMSO, respectively. In MCF10A cells treated with alisertib at 1.0 and 5.0 μ M (24h), the total percentages of apoptotic cells were 23.6 and 32.5, respectively. For MDAMB-231 cells using the same concentrations and 24 hours of exposure, the total percentages of apoptotic cells were 34,6 and 53.3, respectively. These results indicate that alisertib may represent a promising anticancer drug. However, more studies are necessary elucidate the safety of alisertib in the treatment of human breast cancer.

Palavras Chave: AURORA KINASE

Agradecimentos: ALISERTIB



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-157 - THE USE OF PARP INHIBITORS IN A BREAST CANCER CELL LINE DEFICIENT IN THE RAD50 GENE.

Autores: CÍNTIA REGINA NIEDERAUER RAMOS (BARRETOS CANCER HOSPITAL), ARIANE STÉFANI PEREIRA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), RENATA BARBOSA VAHIA ABREU (BARRETOS CANCER HOSPITAL), MARCELA NUNES ROSA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), RENATO JOSÉ DA SILVA OLIVEIRA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), VIVIANE ALINE OLIVEIRA SILVA (BARRETOS CANCER HOSPITAL), RUI MANOEL VIEIRA REIS (BARRETOS CANCER HOSPITAL), MATIAS ELISEO MELENDEZ (BARRETOS CANCER HOSPITAL), EDENIR INÊZ PALMERO (BARRETOS CANCER HOSPITAL)

INTRODUCTION: Breast and ovary tumors with germline mutation in BRCA1 or BRCA2 genes are more sensitive to treatment with PARP inhibitors than wild-type cells. However, little is known about the effect of PARP inhibitors on tumors with mutations in other genes involved in DNA repair pathways. **AIM:** To evaluate whether the absence of RAD50 protein may change the response to PARP inhibitors. **MATERIAL AND METHODS:** Breast cancer cell line T47D was modified using CRISPR/Cas9 technology to knockout the RAD50 gene. After Rad50 knockdown clone (KD) characterization, proliferative capacity of parental cell line and established clones was evaluated. Effect of PARP inhibitors (niraparib, olaparib and rucaparib alone or in combination with carboplatin) in T47D cells and KD cells was accessed by cell viability, cell cycle, apoptosis and DNA damage assays. **RESULTS:** Clones T47D_RAD50_2G, T47D_RAD50_5A and T47D_RAD50_6B evaluated by MTS assay showed slower proliferative capacity than parental cells in 72 hours. BrdU assay analysis demonstrated that T47D_RAD50_6B cells proliferated slower than parental cells in 24 hours. Treatment with niraparib and carboplatin showed a synergistic effect for KD cells and an antagonistic effect in T47D cells. Cell cycle analysis demonstrated an increase in G2/M population in cells treated with niraparib or rucaparib, as monotherapy or in combination with carboplatin. KD cells treated with rucaparib and carboplatin exhibited a significant increase in late apoptosis population and detection of cleaved PARP, caspase-3 and caspase-9. Cells treated with niraparib or rucaparib combined with carboplatin and rucaparib alone showed an increase in phosphorylation of H2AX. **CONCLUSIONS:** KD cells treated with PARP inhibitors alone or combined with carboplatin demonstrated a cell cycle arrest in G2/M phase, leading to cell death by apoptosis. These effects were accentuated in cells treated with rucaparib and carboplatin. Thus, RAD50 deficiency may be a good biomarker for predicting the response to PARP inhibitors.

Palavras Chave: INHIBITORS OF PARP, DNA REPAIR, HOMOLOGOUS RECOMBIANTION

Agradecimentos: THIS WORK WAS FINANCIALLY SUPPORTED BY FAPESP (PROCESS 2016/19033-4).



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-158 - USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS LÍCITAS DURANTE A GESTAÇÃO NAS CONSULTAS AO SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE AGENTES TERATOGENICOS - BAHIA EM DOIS ANOS

Autores: GILDASIO CONCEICAO (UFBA), VALMIR RASTELY (UFBA), IVANA SALES (UFBA), AMANDA RIBEIRO (UFBA), CAROLINA DOREA (UFBA), THALES SENA (UFBA), JOSE REIS (UFBA)

O uso de substâncias psicoativas durante a gestação como tabaco e o álcool, classificadas como lícitas, assim como as drogas ilícitas, têm efeitos negativos na gestante e no bebê. Essas substâncias podem estar relacionadas ao aumento na ocorrência de doenças mentais, comprometimento do desenvolvimento psicossocial, exposição às infecções sexualmente transmissíveis, mortalidade e, principalmente da gravidez indesejada, entre outros. A exposição ao comportamento de risco em diversas faixas etárias é comum, especialmente em relação ao uso de substâncias psicoativas. Publicidade do álcool e tabaco disseminadas pelos meios de plataformas digitais, influência dos amigos e celebridades, contribuem para a intensificação da exposição a esses agentes. Traçar o perfil do uso de substâncias psicoativas lícitas entre mulheres gestantes que consultaram o SIAT/BA é de extrema importância. Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo no período de dois anos. Das 44 consultas analisadas, a faixa etária das gestantes variou de 18 a 36 anos, com maior prevalência de mulheres entre 33 a 36 anos de idade (45), seguida das faixas de 28 a 32 anos (28), 23 a 27 anos (18) e 18 a 22 anos (9). Houve o predomínio das consultas procedentes de Salvador, 26 (59,10), região metropolitana 4(9,10), sudeste 9(20,45), norte 3(6,81), sul 1(2,27) e 1(2,27) do país de Israel. A ocorrência do uso de bebida alcoólica foi de 6(13,64), todas durante as primeiras semanas de gestação. A frequência do uso de tabaco foi de (4,54) casos. Quanto ao nível de escolaridade dessas mulheres, 33(75) tinham o terceiro grau completo ou a completar, 6(13,6), segundo grau completo e 5(11,4) possuíam apenas o primeiro grau completo. Observou-se que 36,4 não haviam planejado a gravidez. Mesmo com o número de consultas baixo, os resultados encontrados reforçam a necessidade da implantação de campanhas educacionais preventivas no intuito de minimizar esses efeitos, conforme demonstram vários estudos publicados.

Palavras Chave: GRAVIDEZ INDESEJADA, TERATOGENESE, SUBSTÂNCIAS LÍCITAS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-159 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES ATENDIDOS NO CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL PARA DOENÇA DE GAUCHER NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL.

Autores: BRUNA KERN DONAMORE (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE), BÁRBARA CORRÊA KRUG (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (UFRGS), ALÍCIA DORNELES DORNELLES (UFRGS), ANA PAULA PIZZIO BECKER (UFRGS), JOSHUA WERNER BICALHO DA ROCHA (UFRGS), KRISTIANE MICHELIN TIRELLI (HCPA), LIVIA D'AVILA PASKULIN (UFRGS), RODRIGO TZOVENOS STAROSTA (UFRGS), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UFRGS)

Objetivos: relacionar as características clínicas dos pacientes com doença de Gaucher, atendidos no Centro de Referência Estadual localizado no HCPA (HCPA).

Métodos: Os dados foram coletados através de banco de dados dos pacientes.

Resultados: O CR Gaucher atende, atualmente, 36 pacientes – 92 classificados como tipo 1 e 8 como tipo III –, constituídos por 21 mulheres e 15 homens. A terapia de reposição enzimática é realizada no HCPA por 25 dos pacientes, enquanto os outros 75 realizam em outros locais. A adesão ao tratamento é boa em 86 dos pacientes. A medicação mais utilizada é a imiglucerase (n= 23), seguida de alfataglicerase (n= 10), eliglustate (n= 2) e alfavelaglicerase (n= 1). Pacientes tratados com imiglucerase ou taliglicerase não apresentaram diferença estatisticamente significativa ao se comparar: dose (25,24 e 25,50 UI/Kg), plaquetas (185857 e 180400/mm³), hemoglobina (13,7 e 13,9 g/dl), ferritina (511,1 e 496,7 ng/ml), quitotriosidase (3178,86 e 3477,80 nmol/h/mL), escore de gravidade de Zimram (3,4 e 3,2) e DS3 (1,59 e 1,28), tempo de protrombina (92,3 e 81,24 segundos), TGO (22,6 e 33,00 U/L) e TGP (21,48 e 24,50 U/L). Observou-se, entretanto, que pacientes esplenectomizados recebem doses maiores de enzima – conforme preconizado por protocolo –, apresentando maiores níveis de plaquetas, alteração já esperada após a esplenectomia. Por outro lado não houve diferença estatisticamente significativa para os parâmetros laboratoriais quando comparados aos pacientes não esplenectomizados: hemoglobina (p= 0,121), ferritina (p= 0,682), quitotriosidase (p= 0,793), tempo de protrombina (p= 0,816), TGO (p= 0,496) e TGP (p= 0,217).

Conclusão: A criação do CR propicia um melhor acompanhamento dos pacientes e a gestão da efetividade clínica de seus tratamentos.

Palavras Chave: GAUCHER, TRATAMENTO, CENTRO DE REFERÊNCIA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-160 - DO PLURAL AO SINGULAR: O QUE DESEJAM AS MULHERES COM A MASTECTOMIA PROFILÁTICA?

Autores: VANESSA BARRETO NOGUEIRA COSTA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER), ANNA CLAUDIA EVANGELISTA DOS SANTOS (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER)

A questão da prevenção ou detecção precoce de uma doença pode produzir sentidos capazes de engendrar e mediar ações para o cuidado do corpo. Nesta perspectiva, a oncogenética é profícua no sentido de avaliar probabilidades de desenvolvimento tumoral direcionando medidas preventivas como as cirurgias profiláticas redutoras de risco. A mastectomia contralateral profilática é uma conduta médica, que apesar de gerar controvérsias, pode ser vislumbrada no cenário de cuidados a mulheres acometidas por câncer de mama e que apresentam mutação nos genes BRCA 1 e BRCA 2, esta pretende a retirada das mamas para minimizar o risco de incidência do câncer. O câncer de mama, atinge um órgão cujas funções podem estar vinculadas à feminilidade, à maternidade e à sexualidade, o que pode trazer efeitos no modo como a mulher se reconhece no mundo que a cerca. Num campo de decisões médicas, regidos por um horizonte histórico, onde a busca de controle sobre a vida e a tentativa incessante de eliminar o sofrimento figuram sustentadas pelo discurso do risco. As observações clínicas no ambulatório/pesquisa em aconselhamento genético do Instituto Nacional do Câncer foram baseadas nos atendimentos realizados pela geneticista e pela psicóloga a mulheres que tiveram câncer de mama unilateral com a confirmação da mutação através do teste genético e que decidiram realizar a mastectomia contralateral profilática, nos possibilita analisar os efeitos subjetivos em suas vidas. A experiência clínica de escuta a cada mulher nos permite remeter à vivência do singular, ao saber produzido por cada paciente, suas expectativas e anseios diante do temor da recorrência da doença e da alteração da imagem corporal.

Palavras Chave: BRCA1, BRCA2, MASTECTOMIA PROFILÁTICA CONTRALATERAL,

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-161 - CONCORDÂNCIA INTEREXAMINADOR NO DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÕES COROIDEANAS POR REFLECTÂNCIA DO INFRAVERMELHO EM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

Autores: RAYANA ELIAS MAIA (HCFMRP-USP (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA) E HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO), MARIA LÚCIA HABIB SIMÃO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA)), ANDRÉ MÁRCIO VIEIRA MESSIAS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA)), VICTOR FARIA E EVANGELISTA FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA))

Introdução: Nódulos de coróide são lesões frequentes nos pacientes com Neurofibromatose tipo 1 (NF1), doença genética autossômica dominante, com acometimento multissistêmico progressivo e grande variabilidade clínica intra e interfamiliar. Estas lesões coroideanas estão sendo indicadas como novo critério diagnóstico, porém não são identificados no exame oftalmológico convencional. Eles podem ser detectados pela reflectância do near infrared e a melhor compreensão desta lesão pode auxiliar na sua propedêutica.

Objetivos: Avaliar a presença de nódulos de coróide em pacientes com NF1 e avaliar a variação da observação das lesões entre examinadores,

Métodos: Estudo analítico observacional, que avaliou pacientes com diagnóstico de NF1, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP). As imagens foram obtidas por Laser Oftalmoscópico Confocal com luz monocromática infravermelha (815nm) e autofluorescência, e analisadas por dois oftalmologistas para avaliar presença (8805,2 nódulos em pelo menos um olho) e padrão de acometimento (delimitada e/ou confluenta) das lesões na coróide.

Resultados: Os nódulos de coróide estavam presentes em 85,25 dos 141 pacientes avaliados, com forte concordância interavaliador (964, = 0,782), sendo mais frequente que os nódulos de Lisch (77,4). Para o avaliador 1, a presença de ambos os tipos de lesão foi mais frequente (47,8), enquanto as lesões confluentes foram mais frequentes na análise do avaliador 2 (29,45), com concordância fraca neste quesito (K = 0,388).

Conclusão: As lesões em coróide são frequentes em paciente com NF1, contudo sua avaliação parece estar sujeita a fatores como subjetividade e experiência do examinador. Acreditamos que enquanto critério, a definição de sua presença é suficiente, porém mais estudos sobre sua caracterização e evolução são necessários a fim de compreender melhor sobre o comportamento desta alteração na NF1.

Palavras Chave: NEUROFIBROMATOSE TIPO 1, NÓDULOS DE CORÓIDE, OCT

Agradecimentos: CAPES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-162 - INFANTILE-ONSET POMPE DISEASE AND CRIM-NEGATIVE STATUS: IMMUNOMODULATION WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN AS AN ALTERNATIVE FOR ERT IMMUNE TOLERANCE

Autores: MARINA FRANÇA (UNIFESP), CAROLINA SANCHEZ ARANDA (UNIFESP), CARMEN SILVIA CURIATI (UNIFESP), MARCO ANTONIO CURIATI (UNIFESP), ANA MARIA MARTINS (UNIFESP)

Introduction: Infantile-onset Pompe Disease (IOPD) is a rare EIM and its early diagnosis is important for introduction of enzyme replacement therapy (ERT) with alglucosidase alfa (rhGAA), reducing morbimortality. Response to ERT depends on several factors, including patient's cross-reactive immunologic material (CRIM) status and IgG antibodies production against rhGAA. Prophylactic immune tolerance induction (ITI) with rituximab, methotrexate and intravenous immunoglobulin (IVIg) successfully prevents development of deleterious rhGAA IgG antibodies. The use of only high immune modulatory IVIg dose to induce ITI has not been described before in naive-ERT patients. Clinical report: Male patient presented poor feeding and hypoglycemia after birth. Fetal cardiomegaly was confirmed as biventricular hypertrophy. Patient progressed with motor delay and hypotonia. At 3m IOPD was confirmed, based on low GAA activity and pathogenic homozygous variant (c.2501_2502delCA - predicted CRIM-negative). At 4m, patient suffered prolonged cardiac arrest after bronchoaspiration before ITI protocol and ERT initiation. ECO revealed 327g/m² left ventricle mass (LVM). Due to severe clinical condition and high risk of death, ITI protocol could not be tolerated, so weekly ERT was initiated along with only IVIg high dose (1g/kg EOW – 2g/Kg/month). Dosage of anti-rhGAA were performed after 2, 3 and 8 months of ERT (negative results, third not yet available). Recently, patient is stable, out of ventilation during 8h/day and his last ECO shows a 258g/m² LVM. Discussion: This case highlights the importance of early diagnosis and treatment for IOPD. Also, reinforces the need for implementation of gastrostomy to minimize bronchoaspiration and complications. ITI protocol is essential for patients with CRIM-negative status, but it cannot be performed in all. Use of high immunomodulatory doses IVIg has promoted immune tolerance until now and improvement in clinical and complementary parameters. Conclusion: The use of immunomodulatory doses IVIg and double-dose of ERT in a single severe ICU patient reveals promising results.

Palavras Chave: POMPE DISEASE, IMMUNOMODULATION, IMMUNOGLOBULIN

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-163 - CLINICAL AND NUTRITIONAL STATUS IN 22 BRAZILIAN PATIENTS WITH THE CLINICAL DIAGNOSIS OF CLASSICAL HOMOCYSTINURIA

Autores: JOSÉ ARAÚJO DE OLIVEIRA SILVA (UNIFESP), BEATRIZ JURKIEWICZ FRANGIPANI (UNIFESP), RENATA BERNARDES DE OLIVEIRA (UNIFESP), SANDRA OBIKAWA KYOSEN (UNIFESP), JOÃO BOSCO PESQUERO (UNIFESP), VÂNIA D'ALMEIDA (UNIFESP), ANA MARIA MARTINS (UNIFESP)

Classical homocystinuria. (HCU) is an autosomal recessive inborn error of metabolism, caused by a deficiency of the enzyme cystathionine 946,-synthase . This deficiency results in the elevated plasma levels of homocysteine and methionine and the most common clinical manifestations are dislocation of optic lens, delay development, skeletal deformities, and thromboembolism. The aim of this study was to described clinical and nutritional status in 22 Brazilian patients (19 families) with the clinical diagnosis of HCU This was a cross-sectional, observational study with patients charts followed up in a center of reference between 1987 and 2016. Anthropometric were compared with World Human Organization references. Twenty-two patients (15 males/7 females) with median age at the onset of symptoms of the disease and diagnosis were 4.0 years (0.5 to 19y) and 9.0 years (2 to 22y), respectively. Median time from onset of symptoms to diagnosis was 5.0 years (0.5 to 19y). Plasma tHcy at diagnosis was 300 956, mol/L (170 to 448). Three patients were considered B6 responsive. Adherence in met-restricted diet with medical food was high in 11 patients for median tHcy level of $41 \pm 2 \mu\text{mol/L}$ and low with the median tHcy $181 \pm 70 \mu\text{mol/L}$ (n=11). For adults (n=13) BMI (kg/m²) was adequate in 7 adults (18.8 to 24.4), thiness 3 (13.8 to 15), overweight in 2 (26 to 28) and 1 was classified as obese. For children and adolescents (n=9) BMI for age and height-for-age (HT for age) was adequate in 8 adolescents (8805, z-score -2 and 8804, +1) and one adolescent was inadequate for both (Z score -3). The child was adequate in all parameters for age. Fasting glicose, hemoglobin, hemattocrit, iron, ferritin, cholesterol, K, CL, all were in normal range. In summary, patients with late diagnosis need nutritional monitoring to prevent future complications of HCU.

Palavras Chave: HOMOCYSTINURIA, NUTRITION, CLINICAL , ANTHROPOMETRY

Agradecimentos: PATIENTS. FAPESP(2014/27198-8 -201/25494-1). VD'A AND JBP ARE RECIPIENTS OF FELLOWSHIP FROM CNPQ.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-164 - NEUROLOGICAL AND NEUROIMAGING FINDINGS IN INDIVIDUALS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS VI ASSISTED IN A REFERENCE CENTER, BAHIA, BRAZIL

Autores: LAÍS ALVES MENDES (HEALTH SCIENCES DEPARTMENT, BAHIA STATE UNIVERSITY), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (MEDICAL GENETICS, UNIVERSITY HOSPITAL COMPLEX PROFESSOR EDGARD SANTOS), INGRID LORENA DA SILVA GOMES (HEALTH SCIENCES DEPARTMENT, BAHIA STATE UNIVERSITY), ANE SARITA SILVA PEREIRA (HEALTH SCIENCES DEPARTMENT, BAHIA STATE UNIVERSITY), TAÍS ALVES (HEALTH SCIENCES DEPARTMENT, BAHIA STATE UNIVERSITY), CAMILLA EMBIRUSSÚ OLIVEIRA CAVALCANTE (CDR CLINICS), CARLOS MAURÍCIO CARDEAL MENDES (HEALTH SCIENCES INSTITUTE, BIOFUNCTION DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF BAHIA), GUILHERME ROCHA (RADIOLOGIST, ALIANÇA HOSPITAL), EMÍLIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO (NEUROGENETICS, UNIVERSITY HOSPITAL COMPLEX PROFESSOR EDGARD SANTOS)

Introduction: Mucopolysaccharidosis VI (MPSVI) has neurological characteristics: visual or hearing impairment, sensibility loss, pyramidal signs, weakness and symptoms related to medullar or nerve root compression. The neuroimaging descriptions are white matter (WM) signal abnormality, atrophy, hydrocephalus and spinal canal stenosis progress. This study describes neurological and neuroimaging findings in individuals with MPS VI assisted in a reference center in Salvador, Bahia, Brazil.

Methods: cross-sectional, observational, descriptive study, based on a review of medical records and brain MRIs in T1 and T2-weighted images. Their cognitive functions were evaluated by WISC IV.

Results: Twelve individuals with MPSVI were evaluated, 75 male, mean age of onset of disease is 1.4 years old and the average age is 13.3 years old, 83 had visual impairment, 66 hearing impairment, 42 pyramidal signs, 8 seizures, 16 medullar compression symptoms. Cognitive evaluation was realized in seven patients: 86 presented intellectual disability and 14 borderline performance. The cognitive functions showed: 100 of processing speed deficit, 86 verbal comprehension deficit, 71 perceptual organization deficit, 71 working memory deficit. Six individuals had their brain MRIs analysed: 100 abnormal findings, 100 dilated perivascular spaces, 83,5 lateral ventricular mild enlargement, 50 mild-moderate WM lesions and 33,4 hydrocephalus.

Conclusion: The neurological and neuroimaging features were similar to literature. The cognitive profile showed impairment in all the skills evaluated, what represents new information about the neuropsychological development in MPSVI individuals. All brain MRIs had abnormal findings. Several studies have demonstrated a positive correlation between the burden of WM lesions and cognitive impairment, whereas others have not.

Palavras Chave: MUCOPOLYSACCHARIDOSIS VI, NEUROIMAGING, COGNITION

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-165 - COMBINED OXIDATIVE PHOSPHORILATION TYPE 15: A CASE REPORT

Autores: INGRID LORENA DA SILVA GOMES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), EMILIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS)

Introduction: Combined Oxidative Phosphorilation deficiency is a rare cause of multisystem disorder, caused by a defect in the mitochondrial oxidative phosphorilation system (OXPHOS). Homozygotes, or compound heterozygotes, patients present a variable phenotype, but the features commonly include muscular hypotonia, mild bilateral pyramidal tract signs, gait ataxia and development delay. The onset of symptoms occur in infancy or early childhood, and its prevalence is less than 1:1.000.000 live births. Cases of Leigh Syndrome have also been reported. Case report: male, 3yo, non consanguineous parents, presenting development delay, noticed since 2yo, and recurrent infections. At neurologic evaluation: bilateral ptosis, global hypotonia, ataxia, muscle weakness and Gowers Sign. Currently, he is not able to climb stairs, ride a bike or raise his arms above his head. He also presents a quiet voice and few words. He underwent brain Magnetic Resonance Imaging (MRI), but it was not available yet. Molecular investigation through New Generation Sequencing evidenced two pathogenic variants at MTFMT gene (p.Arg332*/p.Ser209Leu), suggesting the diagnosis of Combined Oxidative Phosphorilation type 15 (COXPD15). We prescribed Coq10 (50mg/kg/day) and raised his currently dose of Vitamin C to 500mg/day. Discussion: Even though COXPD15 is a rare disease, it should be suspected for patients with global hypotonia and gait ataxia associated to development delay, specially when presenting with Leigh Sd. Early diagnosis is essential to genetic counselling for the parents, as well as to quickly initiate rehabilitation and others therapeutic tools for the patient better prognosis. Conclusion: Mitochondrial diseases may present themselves as many different phenotypes. It commonly has a drastic course for the patient and its relatives. The early suspicion may lead to a better prognosis for patients, once prescribing vitamins and rehabilitation therapies sooner would increase the quality of life of these individuals and their caregivers.

Palavras Chave: COXPD15, MTFMT, LEIGH SD.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-166 - COMO ESTRUTURAR UM SERVIÇO DE ONCOGENÉTICA EM UM CENTRO DE ASSISTÊNCIA DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA (CACON)? RELATO DE EXPERIÊNCIA DA IMPLANTAÇÃO DO PRIMEIRO SERVIÇO NO NORDESTE BRASILEIRO

Autores: ISABELLE JOYCE DE LIMA SILVA-FERNANDES (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), MARIA JÚLIA BARBOSA BEZERRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), FLÁVIO DA SILVEIRA BITENCOURT (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), CLARISSA GONDIM PICAÇO DE ALBUQUERQUE (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), ROSANE OLIVEIRA DE SANT'ANA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), DEYSI VIVIANA TENAZOA WONG (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), FRANCISCA FERNANDA BARBOSA OLIVEIRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), JAMILE DE SOUSA OLIVEIRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), MARCOS VENÍCIO ALVES LIMA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ)

Introdução: O câncer é a segunda causa de morte no mundo, com cerca de 18,1 milhões de novos casos, sendo 5-10 hereditários. Logo, identificar as alterações genéticas responsáveis pelas síndromes hereditárias em pacientes com câncer, atendidos em um CACON filantrópico com mais de 70 de usuários do SUS, é fundamental. Tal rastreamento permite traçar estratégias redutoras do risco, garantindo prevenção ou diagnóstico precoce nos portadores. **Objetivos:** Descrever a implantação de um serviço de oncogenética voltado para pacientes suspeitos para síndrome de câncer de mama e ovário hereditárias (SCMOH) ou síndrome de Lynch (SL) em um CACON no Ceará. **Métodos:** Seguiram-se as seguintes etapas:

1) contratação dos profissionais, 2) parametrização dos sistemas (agendamentos/rastreabilidade de atendimentos), 3) seleção do prestador de serviço de seqüenciamento, 4) aquisição dos equipamentos/reagentes, 5) divulgação interna do serviço para o corpo clínico, 6) triagem dos candidatos com perfil. Nesse fluxo, após consulta com geneticista, os pacientes seguem para psicóloga e cedem 10ml de sangue para extração de DNA e seqüenciamento de 31 genes por painel NGS. Uma consulta de retorno com geneticista e psicóloga é agendada para informar o resultado do teste. Nos casos positivos, são convocados até quatro familiares de primeiro grau para realizar a pesquisa de mutação específica sem custos, seguindo o mesmo fluxo descrito para o paciente. **Resultados:** O serviço foi implementado em agosto de 2018, já realizou 442 consultas com geneticistas e incluiu 371 pacientes e 26 familiares. Um total de 260 amostras de DNA foram extraídas, 150 seqüenciadas, sendo 30 mutadas para SCMOH, 12 para SL e 12 em outros genes. **Conclusão:** Em menos de um ano o serviço de oncogenética permitiu que 150 famílias pudessem se beneficiar com os dados a partir de técnicas genéticas de alto padrão que podem permitir uma conduta personalizada no tratamento ou na prevenção do câncer.

Palavras Chave: CÂNCER HEREDITÁRIO, MUTAÇÕES, SERVIÇO DE ONCOGENÉTICA,

Agradecimentos: PROGRAMA NACIONAL DE APOIO À ATENÇÃO ONCOLÓGICA (PRONON) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PELO FINANCIAMENTO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-167 - ANÁLISE DE DADOS DE PAINÉIS GÊNICOS OBTIDOS POR NGS NA BUSCA DE VARIANTES GENÉTICAS DE PACIENTES COM CÂNCER CUTÂNEO NÃO MELANOMA

Autores: IURI MANDELA SIMÃO BATISTA (UNIR), LUCAS MOTA MACHADO DE FRANÇA (UNIR), RODOLFO LUIS KORTE (UNIR), VIVIAN SUSI DE ASSIS CANIZARES (UNIR), ANDONAI KRAUZE DE FRANÇA (UNIR)

O câncer cutâneo não melanoma (CCNM) é o mais comum no Brasil. Analisar o genoma humano é complexo e dispendioso. Dessa forma, utilizar a bioinformática para acelerar o cruzamento de informações com referências otimiza os estudos científicos e agiliza a busca por informações genéticas. Nosso intuito foi identificar os genes que possuem maior correlação com CCNM. Foram analisadas amostras germinativas de 8 pacientes. Inicialmente as bibliotecas foram construídas usando o DNA genômico e o painel de 50 genes em regiões HotSpot para estudo de câncer. As bibliotecas foram corridas em NGS semicondutor. Os dados da corrida foram exportados para o CLCWorkBench v12. As variantes foram anotadas a partir de 20 coberturas, frequência mínima de 20, significância de 1 e Ploidy '2', pela função 'Basic Variant Detector'. As 8 amostras foram reunidas em uma única análise por meio do 'Identify Shared Variants' com frequência de 10. Posteriormente, os dados foram anotados utilizando o Workflow 'Annotate Variants – Whole Genome Sequencing, com base no dbSNP 150 e ClinVar (20190219) para GRCh38. Foi possível identificar quais genes tem maior prevalência sobre a susceptibilidade ao câncer nas amostras coletadas. Foram encontradas 244 variantes, dessas houve prevalência de mutação nos genes TP53, FGFR3, EGFR e RET, – genes relacionados ao desenvolvimento de câncer – em 100 das amostras, sugerindo uma predisposição para surgimento de neoplasias. Além disso, os dados trazem as referências (RS – Reference SNP) e relevâncias clínicas para guiar as pesquisas sobre quais genes podem estar correlacionados com o CCNM. Os dados genéticos possuem uma grande quantidade de variáveis, principalmente quando não se conhece, com exatidão, os genes envolvidos. O uso da bioinformática facilita o direcionamento dos estudos e economiza recursos para pesquisa.

Palavras Chave: CÂNCER, BIOINFORMÁTICA, NEXT GENERATION SEQUENCE

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-168 - A MODIFIED METHOD FOR EXTRACTION OF CELL FREE MICRORNAS FROM SALIVA AND PLASMA OF BUCAL AND COLORECTAL CANCER PATIENTS

Autores: CARLOS ARTHUR CARDOSO ALMEIDA (CDDC-LADITEC/ICF. UFAL), TAYNA FERREIRA DE LIMA (CDDC-LADITEC/ICF. UFAL), JOYCEANE ALVES DE OLIVEIRA (CDDC-LADITEC/ICF. UFAL), MYLLENA DALILA SILVA PAULINO (CDDC-LADITEC/ICF. UFAL), ROBERTO MIGUEL DOS SANTOS NETO (CDDC-LADITEC/ICF. UFAL), RENATA ALICIA ALVES DOS SANTOS (CDDC-LADITEC/ICF. UFAL), CLAUDIA REBECCA COSTA CAVALCANTE SILVA (CDDC-LADITEC/ICF. UFAL), POLLYANA ALMEIDA DOS SANTOS ABU HANA (CDDC-LADITEC/ICF. UFAL UNCISAL)

INTRODUCTION: Nowadays less invasive diagnosis tests are in development using different body fluids, specially serum, plasma, saliva and urine. MicroRNAs are linear polymers (18-22 nucleotides-simple Ribbon) of RNAs responsible for regulating post transcriptional mRNAs. And, they are involved in many biological processes, including cancer (CA). Circulating Free miRNAs (cfmiRNA) found in body fluids may be important biomarkers for early diagnosis and prognosis of cancer. Despite the several protocols and kits available, the isolation and recovery of enough cfmiRNA from body fluids, suitable for molecular analysis still is a hard work. **OBJECTIVE:** Optimize a cfmiRNA extraction protocol from plasma and saliva. **RESULTS:** 09 plasma and 10 saliva samples of cancer patients and healthy donors (controls) were tested by 02 different methodologies: a Maxwell 16 miRNA Tissue kit (PROMEGA) and the protocol by Zununi V. et al. 2016 with some modifications. All samples were tested by the two methodologies, and fresh (processed up to 24h after collection) and frozen (more than 180 days) samples were also compared. Samples were quantified by spectrophotometry at 260nm and 280nm. And T test was used to verify the level of significance. The amount of cfmiRNAs recovery were significantly higher ($p < 0,05$), in both, saliva and plasma with the Zununi V. et al. 2016 modified protocol compared to the Maxwell 16 miRNA Tissue kit (PROMEGA). Regarding the amount of cfmiRNA recovery from fresh and frozen samples, it was observed no significance difference. **CONCLUSION:** The Zununi V. et al. 2016 modified protocol is a good method for cfmiRNA extraction from fresh and/or frozen plasma and saliva.

Palavras Chave: CFMIRNA, CANCER, BIOMARKER, BODY FLUIDS

Agradecimentos: FAPEAL,



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-169 - QUANDO O SEQUENCIAMENTO NÃO RESOLVE: HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA COMO UM LIMITADOR DIAGNÓSTICO

Autores: ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIFESP (UNIFESP – SP)), EDUARDO PERRONE (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIFESP (UNIFESP – SP)), SILVIA BRAGAGNOLO (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIFESP (UNIFESP – SP)), RODRIGO FOCK (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIFESP (UNIFESP – SP))

A deficiência auditiva (DA) é o comprometimento sensorial congênito mais comum, afetando 1:500 recém-nascidos. Aproximadamente 1:1000 nascimentos tem DA herdada geneticamente, podendo ser classificada em síndrômica ou não síndrômica, esta última responsável por 70 dos casos. Atualmente, há mais de 200 genes descritos associados a DA neurossensorial (NS). Alguns deles estando relacionados a formas síndrômicas e não síndrômicas concomitantemente. O diagnóstico molecular é importante para aconselhamento genético (AG) adequado e determinação de prognóstico. Relatamos o caso de uma paciente, 5 meses de vida, diagnosticada com DA NS, não síndrômica, desde o nascimento, submetida a sequenciamento de nova geração para genes associados a surdez e no qual foram identificadas as variantes c.1725CG (p.Tyr584*) e c.4420CT (p.Arg1474*) em heterozigose composta no gene PCDH15. O pico do eletroferograma do Sanger materno sugeriu que a variante da mesma estava presente em mosaico. Ambas variantes não foram descritas anteriormente em literatura. Diferentes variantes neste gene podem dar origem a fenótipos distintos, com somente comprometimento auditivo, caracterizado pela Surdez autossômica recessiva 23 (DFNB23) (OMIM 609533) ou auditivo e visual, sendo esta a Síndrome de Usher tipo 1D (OMIM 601067). Nossa paciente não apresenta comprometimento visual atualmente, entretanto é necessário seu acompanhamento, já que a perda de visão pode ocorrer tardiamente. Uma outra forma de diferenciar os dois fenótipos é através da avaliação da função vestibular, presente apenas na DFNB23, porém inviável de ser avaliada nessa idade. Para fins de AG, não podemos dar um risco de recorrência menor que 25 para o casal, pois não é possível saber a porcentagem de células gonadais maternas com a variante. A impossibilidade de avaliação da função vestibular nessa faixa etária dificulta a certeza a respeito do diagnóstico correto entre as duas possibilidades fenotípicas associadas ao gene PCDH15. O acompanhamento clínico possibilitará sua resolução, infactível apenas com o exame molecular.

Palavras Chave: SÍNDROME DE USHER, SURDEZ AUTOSSÔMICA RECESSIVA 23, FENÓTIPO

Agradecimentos: AOS MEUS PAIS E PRECEPTORES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-170 - DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DE BIOTINIDASE E DA FREQUÊNCIA ALÉLICA DE MUTAÇÕES NO ÉXON 4 DO GENE BTD EM POPULAÇÕES AMERÍNDIA, QUILOMBOLA E DO MUNICÍPIO DE BELÉM.

Autores: INGRID LUIZA OLIVEIRA DE OLIVEIRA (LEIM - UFPA), VICTOR CESAR MELO GOMES (LEIM - UFPA), LUCAS JORGE FERNANDES (LEIM - UFPA), RAFAELA LEAL VALMONT (LEIM - UFPA), ELIENE RODRIGUES PUTIRA SACUENA (LGHM - UFPA), GREICE DE LEMOS CARDOSO (LGHM - UFPA), JOÃO FARIAS GUERREIRO (LGHM - UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LEIM - UFPA)

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 (7) e da mutação Y483X foi de 0,4. Considerando 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 BTB 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.

Palavras Chave: ERROS INATOS DO METABOLISMO, GRUPOS ÉTNICOS, BTB

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-171 - ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE ANCESTRALIDADE SUBCONTINENTAL AFRICANA E FUNÇÃO PULMONAR EM UMA COORTE DE CRIANÇAS DA CIDADE DE SALVADOR, BAHIA

Autores: ALICE MENDES DE SOUSA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA (UESB), CAMPUS JEQUIÉ – BAHIA.), THIAGO MAGALHÃES DA SILVA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA (UESB), CAMPUS JEQUIÉ – BAHIA.), EDUARDO TARAZONA SANTOS (DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA GERAL, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERA), VICTOR BORDA (DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA GERAL, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERA), AURÍCIO LIMA BARRETO (CENTER OF DATA AND KNOWLEDGE INTEGRATION FOR HEALTH, INSTITUTO GONÇALO MUNIZ, FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ)

Introdução: A função pulmonar é avaliada através de medidas espirométricas, como o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) e Capacidade Vital Forçada (CVF). Uma relação inversa entre ancestralidade africana individual e função pulmonar é relatada na literatura. Contudo, nenhum estudo investigou a influência da ancestralidade de diferentes regiões do continente Africano sobre a função pulmonar. Objetivo: Analisar a relação entre componentes subcontinentais da ancestralidade do Sudeste e Oeste-Central africanos e a função pulmonar. Metodologia: Foram analisadas 1246 crianças do SCAALA, Salvador, Bahia. Foram colhidas informações sociodemográficas e antropométricas. A ancestralidade individual foi estimada através de 370.539 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). As análises feitas no programa ADMIXTURE com um modelo penta-híbrido (K=5), utilizando populações de origem africana, europeia, ameríndia, do Sudeste e Oeste-Central africano dos projetos HapMap, 1000 Genomas e HGDP. As análises realizadas no Stata versão 14.0, sendo estimados por modelos de regressão linear multivariados, o coeficiente de regressão (946,) e seus intervalos de confiança 95. Resultados: A média de idade foi 9,1 anos (IC95: 9,04 - 9,25), de ancestralidade individual do Sudeste africano foi 18 (IC95: 17,8 - 18,3) e do Oeste-Central africano de 30,1 (IC95: 29,5 - 30,7). Observou-se uma relação negativa e significativa entre a proporção de ancestralidade do Sudeste africano e CVF antes e após o broncodilatador (B= -0,656, IC95: -1,175 -0,137, p=0,013 e B= -0,702, IC95: -1,212 -0,192, p=0,007, respectivamente). O VEF1 apresentou associação negativa entre a proporção de ancestralidade individual do Oeste-Central africano após broncodilatador (B= -0,221, IC95: -0,431 -0,116, p=0,039). Conclusão: Verificou-se que a ancestralidade do Sudeste africano foi negativamente associada à CVF antes e após o broncodilatador, enquanto a ancestralidade do Oeste-Central africano foi negativamente associada ao VEF1 após o broncodilatador. Esses resultados sugerem que componentes subcontinentais da ancestralidade africana podem influenciar nas medidas de função pulmonar na população avaliada.

Palavras Chave: ANCESTRALIDADE, FUNÇÃO PULMONAR, ESPIROMETRIA

Agradecimentos: FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DA BAHIA (FAPESB)



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-172 - IMPACTO DO TESTE MOLECULAR EM PACIENTE COM SUSPEITA DE DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

Autores: NATALYA GONÇALVES PEREIRA (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), NATANA CHAVES RABELO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA-IFF/FIOCRUZ), MARIA EDUARDA DE SOUZA GOMES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA-IFF/FIOCRUZ), BIANCA DUQUE (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), VIRGÍNIA SALLES DE OLIVEIRA BARRA (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), LARISSA TEIXEIRA NASCIMENTO (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), SAYONARA DE CARVALHO GONZALEZ (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA-IFF/FIOCRUZ), MILTON PRUDENTE (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA)

Introdução: A deficiência de biotinidase é uma doença congênita do metabolismo da biotina que, se não tratada, pode levar a convulsões, problemas respiratórios, hipotonia, erupção cutânea, alopecia, surdez e atraso no desenvolvimento. O padrão de herança é autossômico recessivo e a condição pode ser identificada através do rastreio neonatal, de sinais e sintomas clínicos, que podem ser confirmados pela deficiência na atividade da BTB no soro ou por análise molecular.

Relato do caso: A paciente, 3 anos, foi encaminhada para uma avaliação com geneticista devido ao diagnóstico prévio de deficiência de biotinidase, detectada no teste do pezinho e confirmada pelo teste bioquímico através do sangue periférico. Por este motivo, a paciente passou a fazer suplementação com biotina oral na forma livre, não apresentando resposta esperada. Foi indicado exame molecular para análise de mutações no gene BTB. A investigação foi realizada pelo laboratório Invitae (São Francisco, Califórnia). O DNA genômico da paciente foi submetido ao enriquecimento das regiões-alvo do gene e foram sequenciadas utilizando a tecnologia Illumina. Foi identificada uma variante no gene BTB: c.459GA (p.Glu153Glu=), em heterozigose, que é associada ao quadro de deficiência de biotinidase e considerada patogênica.

Discussão: A variante encontrada é uma alteração missense sinônima localizada em um sítio de splicing, o que pode levar a erros nesse processo. Entretanto, apenas uma variante patogênica não é suficiente para causar a deficiência de biotinidase, que se dá apenas pela ocorrência de duas variantes patogênicas. O estado de portadora dessa variante, em heterozigose, afasta o diagnóstico da doença, mas se torna importante para o seu aconselhamento genético.

Conclusão: Através da análise molecular foi possível concluir que a paciente não apresentava deficiência de biotinidase e, por esse motivo, não respondia à suplementação de biotina. Impacto importante na condução dessa paciente, o tratamento foi suspenso de acordo com os guidelines vigentes e a mãe orientada quanto ao planejamento reprodutivo.

Palavras Chave: BTB, TRIAGEM NEONATAL, TESTE MOLECULAR

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-173 - APLICAÇÃO DA ESCALA MDC (CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO DE MITOCONDRIOPATIAS) EM PACIENTES COM DISTÚRBIOS MULTISSISTÊMICOS E SUSPEITA DE DOENÇA METABÓLICA SEM DIAGNÓSTICO ASSISTIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NA BAHIA, BRASIL

Autores: FELIPE ANTHONY DA MATA SILVA (), INGRID LORENA DA SILVA GOMES (), JULIETA SOBREIRA GOES (), EMÍLIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAUJO LEÃO ()

Introdução As mitocondriopatias são as mais frequentes doenças neurometabólicas e apresentam fenótipo heterogêneo, afetando vários sistemas, ou formando síndromes específicas. A heterogeneidade fenotípica dificulta a suspeita e o diagnóstico desses pacientes, levando ao início tardio de manejo terapêutico direcionado. O Mitochondrial Disease Criteria (MDC) é uma escala utilizada para alcançar a probabilidade final do diagnóstico de mitocondriopatia, sem a obrigatoriedade da presença de variante patogênica. **Objetivo:** Utilizar o MDC como instrumento de rastreio para doenças mitocondriais e orientador sobre a necessidade de investigação mais invasiva. **Métodos:** Preenchimento do MDC através da revisão de prontuários de 29 pacientes com distúrbios multissistêmicos ou com fenótipos específicos sugestivos de doença mitocondrial, acompanhados em um centro de referência em Salvador, Bahia. **Resultados:** No grupo de pacientes com acometimento multissistêmico, um paciente alcançou a pontuação compatível com improvável doença mitocondrial, nove, pontuação entre 2 e 4 (2-4: possível doença mitocondrial), um, pontuação de 5 (5-7: provável mitocondriopatia) e nenhum apresentou pontuação 8 ou 9 (8-12: define doença mitocondrial). No grupo com fenótipos de síndromes específicas, cinco alcançaram pontuação entre 2 e 4, onze, a pontuação 5 e um paciente alcançou pontuação 8. **Discussão:** A aplicação do MDC mostrou a necessidade de outros exames para investigação de doença mitocondrial, visto que o uso de marcadores bioquímicos é importante aliado no diagnóstico de pacientes com suspeita de distúrbio da cadeia respiratória. No total, oito pacientes deverão prosseguir investigação com biópsia muscular. Sobre os pacientes acompanhados por síndromes específicas, apenas um não deverá continuar investigação. **Conclusão:** O MDC não promove diagnóstico definitivo para as doenças mitocondriais, mas constitui importante ferramenta de rastreio, especialmente quando o exame molecular não está disponível. Isso ocorre pelo fato de, a partir desse score, ser possível iniciar condução diagnóstica e suplementação dietética específica para os pacientes com forte suspeita de doença mitocondrial.

Palavras Chave: MITOCONDRIOPATIAS, DIAGNÓSTICO, MDC

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-174 - ALÉM DA TEORIA: A EXPERIÊNCIA PRÁTICA NA LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA E DOENÇAS RARAS (LAGEN) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Autores: ADAIL FERNANDES VIEIRA NETO (UFPEL), ALEXSANDRO BEHRENS ZIBEL (UFPEL), ANDRÉ HENRIQUE SOUSA LEÃO (UFPEL), ARTHUR SILVA DA SILVA (UFPEL), GRACE THEIL ROSADO (UFPEL), LORENZO PETEFFI ROESE (UFPEL), MIGUEL GEISS ARNHOLD (UFPEL), TALITA VERONEZE PRATTI (UFPEL), VALQUIRIA PORTO GARCEZ (UFPEL), CLÁUDIA FERNANDES LOREA (HE-UFPEL)

OBJETIVOS: A Liga Acadêmica de Genética e Doenças Raras tem por objetivo proporcionar a seus membros atividades de pesquisa, ensino e extensão que venham a suprir a carência no conhecimento de genética médica e das doenças raras, desenvolvendo no acadêmico o pensamento diagnóstico sobre síndromes e doenças raras e cedendo informações úteis para o público leigo.

METODOLOGIA: A liga de genética e doenças raras foi criada no segundo semestre de 2018, sendo realizadas reuniões teóricas no formato de seminários ocorrendo a cada 15 dias abordando assuntos referentes às doenças raras com abordagem genética e temas relacionados, como estudos de caso, semiologia envolvida nas síndromes genéticas e abordagens terapêuticas. São ministradas tanto pelos membros da liga quanto por especialistas em determinado tema, professores ou mesmo pacientes e responsáveis destes trazendo para debate o contexto social e pessoal das doenças raras e genéticas. Buscando alcançar seu objetivo de forma mais profunda a liga proporciona a seus membros atividades práticas de atendimento no ambulatório de pediatria da Faculdade de Medicina a cada 15 dias, atendimentos estes realizados por duplas de alunos que estejam preferencialmente em diferentes momentos da graduação. Os atendimentos são agendados pelos professores responsáveis e as duplas tomam ciência antecipadamente sobre qual doença rara ou genética irão defrontar-se, assim como são indicados artigos e publicações sobre o assunto. Realizado o atendimento pelas duplas há discussão juntamente com professor preceptor sobre as condutas clínicas. Outra forma de desenvolvimento de habilidades de diagnóstico e conduta do acadêmico e integração entre os membros da liga que está sendo articulada para realização neste primeiro semestre de 2019 é a simulação médica a partir dos casos atendidos ambulatorialmente no semestre anterior para que ocorra uma vez a cada semestre em parceria com o Laboratório de Ensino por Simulação (Labensim). Serão utilizados manequins equipados com múltiplas funções realísticas, cenário adequado com os instrumentos necessários de simulação de atendimento, assim como atores acadêmicos. Para suprir a comunidade com informações relevantes sobre genética e doenças raras fora criada página em rede social administrada pela liga onde semanalmente são incluídos textos sobre temas relacionados à genética de livre escolha e redigidos pelos próprios membros da liga em linguagem acessível, possibilitando compartilhar a informação de forma rápida e esclarecedora com o público leigo.

CONCLUSÃO: A LAGEN vem aumentando sua atuação neste pequeno espaço de tempo desde sua criação, trazendo a genética médica e o conhecimento sobre doenças raras para mais próximo aos alunos da graduação. Indo além da teoria através de suas atividades práticas fornecendo a oportunidade do aluno refletir sobre seus erros e acertos durante o atendimento tanto simulado quando real, de testar seus conhecimentos de anamnese, exame físico, diagnóstico e condutas. Por meio do projeto na rede social que visa levar o conhecimento em genética para a população a liga pretende oferecer sua devolutiva à sociedade.

Palavras Chave: LIGA ACADÊMICA, ENSINO, DOENÇAS RARAS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-175 - PREVALÊNCIA DO USO DE DROGAS PSICOATIVAS INIBIDORAS SELETIVAS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) NAS CONSULTAS AO SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE AGENTES TERATOGENICOS - BAHIA NO PERÍODO DE 2001 A 2018

Autores: GILDASIO CONCEICAO (UFBA), VALMIR RASTELY (UFBA), IVANA SALES (UFBA), AMANDA RIBEIRO (UFBA), CAROLINA DOREA (UFBA), THALES SENA (UFBA), JOSE REIS (UFBA)

Um dos problemas clínicos mais importantes durante a gestação é a depressão, que apresenta uma frequência estimada de 10 a 15. O processo de depressão pós-parto é uma alteração no quadro clínico que se inicia na gestação e, geralmente não é diagnosticado nesta fase. Assim, o exame pré-natal rigoroso representa um papel importante no reconhecimento de sintomas que permitam o médico obstetra intervir precocemente e evitar complicações para a gestante e o bebê. Nos casos mais graves, ou naqueles que não houve resposta à psicoterapia, é mais indicado o uso farmacológico de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). As substâncias psicoativas podem não somente apresentar efeitos a curto prazo sobre o feto e o recém-nascido, como também possíveis efeitos tardios sobre as crianças expostas durante o desenvolvimento intrauterino. Avaliar o perfil do uso de fármacos psicoativos entre as mulheres gestantes que consultaram o SIAT/BA, é de extrema importância. Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo com a análise de dados dos formulários de consultas do SIAT Bahia, no período. Após a avaliação de 874 consultas, observou-se que 207 (23,7) faziam uso de algum tipo de droga antidepressiva e 667(76,3) não usavam nenhuma substância antidepressiva. Das que faziam uso de algum psicoativo, 87(42) eram Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). Sendo que, 53(26) usavam a fluoxetina, 10(5) faziam uso de sertralina, 13(7), velafaxina, 6(3), paroxetina, 6(3) citalopram, 5(2) outros ISRS, 27(13) faziam uso de drogas antidepressivas não ISRS e 667(76,3) não faziam uso de nenhum antidepressivo. Das gestantes que utilizavam fluoxetina, observou-se que a maioria não planejava engravidar 52,1. Embora não haja fortes evidências de malformações física, há relatos de sua associação com alteração no desenvolvimento psicomotor infantil e de parto prematuro. Mais estudos que abordem o envolvimento gestacional associado ao uso e/ou abuso de substâncias psicoativas é necessário.

Palavras Chave: DEFEITOS CONGÊNITOS, GRAVIDEZ, DROGAS PSICOATIVAS, DEPRESSÃO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-176 - MORTALIDADE FETAL RELACIONADA A ANOMALIAS NEUROLÓGICAS CONGÊNITAS NO BRASIL ENTRE 2007 E 2016

Autores: GILDASIO CONCEICAO (UFBA), VALMIR RASTELY (UFBA), IVANA SALES (UFBA), AMANDA RIBEIRO (UFBA), CAROLINA DOREA (UFBA), THALES SENA (UFBA), JOSE REIS (UFBA)

As anomalias congênicas são alterações funcionais e estruturais, cuja origem ocorre ao longo do desenvolvimento fetal. Essas anomalias têm apresentado grande impacto na morbimortalidade infantil, especialmente aquelas relacionadas a distúrbios e malformações neurológicas. O SIAT/BA é um Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos, que auxilia profissionais da área de saúde, gestantes ou mulheres que desejam engravidar quanto a prevenção do aparecimento de defeitos congênitos. Descrever os aspectos sociodemográficos, gestacionais e perinatais dos óbitos fetais com envolvimento de anomalias neurológicas congênicas, no Brasil, entre 2007 e 2016 é de extrema importância. Foi realizado um estudo retrospectivo, de caráter descritivo, cujos dados foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), entre os anos de 2007 e 2016. As variáveis categóricas do CID-10 foram: “anencefalia e malformações similares”, “encefalocele”, “microcefalia”, “hidrocefalia congênita”, “espinha bífida”, e “outras malformações congênicas do cérebro, sistema nervoso e medula espinhal”. Dos 4.646 óbitos fetais registrados e que apresentaram alguma anomalia neurológica congênita, no país, entre 2007 e 2016, 47 eram do sexo feminino e, muito embora, apenas 43 dos óbitos ocorressem em idades gestacionais inferiores a 32 semanas, 79 registraram peso ao desfecho menor que 2500g., 84 das notificações de morte fetal ocorreram antes do parto e 6 durante, das quais 4 eram advindas de uma gravidez dupla ou tripla. 44 das genitoras tinham idade igual ou inferior a 24 anos, enquanto que 36 tinham estudado até o ensino fundamental. Apesar do surto de infecções congênicas pelo Zika vírus em 2015 e 2016 no Brasil, vírus altamente teratogênico e neurotrófico - apenas os números de casos de óbitos fetais com “microcefalia” (n=27) e “outras malformações congênicas do sistema nervoso” (n=38) registraram aumento acima da média dos anos anteriores, dentre as anomalias avaliadas. Mais estudos com aprofundamento no tema é necessário no intuito de traçar programas preventivos.

Palavras Chave: ANOMALIA CONGÊNITA, MICROCEFALIA, MORTE FETAL

Agradecimentos: SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE (SIM)



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-177 - CHARACTERIZATION OF REPETITIVE ELEMENTS IN GENES ENCODING DIFFERENT MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Autores: HALLANA SOUZA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), GERDA CRISTAL VILLALBA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), GUILHERME BALDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), URSULA MATTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare and hereditary diseases caused by deficiencies in lysosomal enzymes responsible for degradation of glycosaminoglycans (GAGs). Repetitive elements (RE) comprise a large proportion of the human genome. This work aims to analyze the presence of RE in the MPS genes. We collected the reference sequences of ARSB, GALNS, GLB1, GNS, GUSB, HGSNAT, HYAL1, IDS, IDUA, NAGLU and SGSH and two other genesets: negative control (highly conserved genes, e.g. histones and homeotic genes) and positive control (oncogenes) from Ensembl genome browser (v.83) and analyzed them using the Repeat Masker program with the hmer and slow parameters. In order to normalize results by gene length, we estimated the percent of repetitive elements per gene. Also, we compared the genomic position of the elements with the possible pathogenic variants in MPS-related genes. The mean percent of RE in MPS genes was 45.43 ± 5 , which is higher than the 29 ± 7 in oncogenes and homeobox 3.64 ± 1.32 in conserved genes ($p=0.05$). The most abundant RE are the SINE family, more specifically the Alu elements. HYAL1 presents the greatest percent of RE (69.79), followed by HGSNAT (58.41) and ARSB (57.01). The other MPS genes have between 47.01 and 12.41. In the MPS genes, we found nearly 1170 SNP's in the RE, being 439 in coding regions. Out of these, 243 are non-synonymous and 216 synonymous. These results suggest that MPS genes have a large number of RE. Since some of them are inserted in exons, they may contribute to disease. In addition, those located in non-coding regions can also be related to small rearrangements and deletions. Therefore, the study of such elements in the human genome may contribute with broadening our understanding of the pathophysiological mechanisms of the diseases.

Palavras Chave: IN SILICO, MUCOPOLISSACARIDOSES, REPETITIVE ELEMENTS,
Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-178 - PROTOCOLO SPIKES COMO FERRAMENTA DE COMUNICAÇÃO DE MÁS NOTÍCIAS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Autores: MARIANA BRITO DE SOUZA (UNIVERSIDADE SALVADOR - UNIFACS), FILIPE MIGUEL BRITO FERNANDES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS), SABRINA WEINY DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS), HELOYSA FERNANDES SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS), HANA ALVES GUSMÃO CUNHA (UNIVERSIDADE SALVADOR - UNIFACS), EMERSON SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS)

Introdução: A adesão ao tratamento e a satisfação com o atendimento realizado são influenciados pela comunicação entre médico-paciente. Ademais, o médico não tem sempre notícias boas. Para ajudá-lo a comunicar más notícias, foram criados protocolos, como o mnemônico SPIKES, sequência de passos para que o médico aborde pontos importantes a serem trabalhados nesse tipo de situação limite. **Descrição do caso:** Paciente1: D.S.S, 13 anos, masculino, filho de casal não-consanguíneo, iniciou com regressão psicomotora aos 6 anos. A irmã mais velha apresentou quadro clínico semelhante aos 4 anos e faleceu devido convulsões incontroláveis. Foi encaminhado ao Ambulatório de Genética Médica devido à piora da ataxia/incoordenação, fala, declínio cognitivo, espasticidade e convulsões. Tomografia computadorizada mostrou leucoarrose. A variante patogênica em homozigose c.556GA p.(Arg189His) foi identificada no éxon 5 do gene HEXA. Então, foi mensurada a atividade da Hexoaminidase A (HEX A) mostrando resultado extremamente baixo. Paciente 2: BSB, 5 anos, segundo filho de casal não consanguíneo, cujo primogênito faleceu de “doença desmielinizante neurodegeneração progressiva”. Ele teve desenvolvimento neuropsicomotor normal até os 4 anos, quando iniciou com ataxia, declínio cognitivo e da fala. Ressonância magnética mostrou desmielinização com redução da substância branca. A variante patogênica em homozigose c.533GA p.(Arg178His) foi identificada no éxon 5 do gene HEXA. Mensuração da atividade da HEX A foi muito. Vem utilizando levetiracetam com controle parcial das convulsões. Seus pais decidiram tentar acetil-DL-leucina, apresentando ligeira melhoria da ataxia. **Discussão:** Fora feito o diagnóstico de deficiência de HEX A pelo sequenciamento completo do exoma e dosagem da HEX A, confirmando o péssimo prognóstico. O Protocolo Spikes foi prontamente aplicado nestes casos. **Conclusão:** Por se tratar de doença de prognóstico ruim, o Protocolo Spikes, que vem sendo aplicado pelos alunos dos três últimos anos do curso de medicina, auxiliou no aconselhamento genético, na comunicação de más notícias e das complicações.

Palavras Chave: ACONSELHAMENTO GENÉTICO, PROTOCOLO SPIKES, MÁS NOTÍCIAS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-179 - ASSOCIAÇÃO ENTRE SNPS EM DIFERENTES GENES DE SUSCETIBILIDADE GENÉTICA AO CÂNCER EM POPULAÇÃO MISCIGENADA DO BRASIL

Autores: POLYANNA CARÔZO DE OLIVEIRA (UNEB), PAULA BRITO CORREA (UFBA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UFBA), TAÍSA MANUELA BONFIM MACHADO-LOPES (UFBA), THAIS FERREIRA BOMFIM-PALMA (UFBA), ANDREA RIBEIRO8209,DOS8209,SANTOS (UFPA), SIDNEY EMANUEL BATISTA DOS SANTOS (UFPA), ROBERTO JOSÉ MEYER NASCIMENTO (UFBA), IVANA LÚCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO (UFBA), KIYOKO ABE-SANDES (UFBA)

O câncer é uma doença genética, multifatorial resultado da contribuição de fatores ambientais e predisposição genética. Mutações em genes de baixa penetrância que estão envolvidos em diferentes rotas da tumorigênese apresentam elevada frequência populacional, entretanto sua distribuição é variável e portanto, algumas populações podem estar mais ou menos suscetível ao risco de câncer. Assim, o objetivo desse trabalho foi analisar genes associados à suscetibilidade genética à diferentes tipos de câncer em uma população miscigenada no nordeste do Brasil. Participaram da pesquisa 103 indivíduos diagnosticados com câncer e 286 controles. Foram avaliadas 20 SNPs em 19 genes de suscetibilidade a câncer e 61 marcadores informativos de ancestralidade. A ancestralidade foi estimada através do programa STRUCTURE e as análises estatísticas com uso do software R v3.1. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responderam ao questionário. Considerando as populações parentais europeu, africano e ameríndios, foi encontrada maior contribuição ancestral europeia (66,7), seguida de contribuição africana (21,2) e ameríndia (12,1). Os marcadores de suscetibilidade associados ao risco para a doença foram aqueles nos genes: TP53 (16 pb), genótipo Ins/Ins (OR=2,05, IC 95= 1,1-4,0 e p= 0,027), HLA-G, genótipo Del/Ins ou Ins/Ins (OR=2,9, IC 95= 1,35 - 6,61 e p= 0,0078) e efeito protetor foi observado para aqueles com genótipo Ins/Ins no gene PAR1 (OR=0,39, IC 95= 10,23 - 0,66 e p= 0,000587). Os resultados sugerem que nesta população miscigenada a ocorrência de câncer esporádico foi associado a três polimorfismos em genes de suscetibilidade.

Palavras Chave: NEOPLASIAS, TP53, HLA-G, PAR-1, ANCESTRALIDADE GENÉTICA

Agradecimentos: FIOCRUZ, CAPES, INAGEMP, FAPESB



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-180 - A EPIGENÉTICA NO SURGIMENTO DO CÂNCER

Autores: LETÍCIA VIEIRA DA SILVA (FAGOC), BRUNO OLIVEIRA REZENDE (FAGOC), GISELE APARECIDA FÓFANO (FAGOC)

Introdução: Tem-se por epigenética alterações hereditárias independentes do DNA que são motivadas por alterações fenotípicas. A epigenética determina processos diversos no organismo e alterações em qualquer uma das vias pode contribuir para o surgimento de um câncer. **Objetivos:** este resumo busca relacionar os genes que sofrem alterações epigenéticas com os sítios de neoplasias descritos. **Métodos:** Esta é uma revisão integrativa feita utilizando-se os descritores “epigenetic” e “cancer”, foram selecionados 13 trabalhos de uma amostra total de 190. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, contendo um resumo disponível no PubMed e que fossem observacionais, relatos ou série de casos, ensaios ou estudos clínicos com ou sem randomização ou controle cujos focos eram seres humanos. Foram excluídos aqueles que não continham em seu resumo ou título o gene ou o sítio do câncer. **Resultado:** Dos tumores do trato gastrointestinal, unicamente o câncer colorretal, sendo pesquisado em 30.77 deles, apresentando cerca de 8 possíveis alterações epigênicas que levem a seu desenvolvimento e metastatase, dentre elas as relacionadas ao KRAS apareceram em 50.00 dos estudos. Os tumores do sistema genitourinário, acometendo próstata (GSTP1 e RASSF1), ovário (BRCA1), rins (miRNA) e o testículo (CRIPTO), também alcançaram 30,77 das publicações. Os tumores hematológicos foram contemplados com pesquisas sobre Mieloma (KDM6A/UTX) e Leucemia Mielomonocítica Juvenil (PTPN11), em 15.38 dos trabalhos. Pulmão e células da glia possuíam um artigo cada. **Conclusão:** As alterações relacionadas a malignidades são de grande importância, pois pode-se estudar novos alvos terapêuticos para trata-las de acordo com cada sítio. A presença de apenas 190 artigos, ressalta a importância da pesquisa nessa área, sobretudo relacionadas à tumores de pulmão e sistema nervoso central, visto que foram os menos contemplados. Entretanto, estes resultados podem transcrever uma alteração na distribuição das neoplasias mundialmente. Ademais, a epigenética também tem potencial para ser um marcador diagnóstico e profilático.

Palavras Chave: ALTERAÇÃO GENÉTICA, ORIGEM TUMORAL, ONCOGENÉTICA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-181 - CÂNCER DE MAMA BILATERAL E RECIDIVANTE, CARCINOMA DE TIREOIDE E CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE DE PARÓTIDA EM PACIENTE COM MUTAÇÃO PATOGÊNICA DE BRCA1: RELATO DE CASO

Autores: CLARISSA GONDIM PICAÑO DE ALBUQUERQUE (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), ISABELLE JOYCE DE LIMA SILVA-FERNANDES (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), ROSANE OLIVEIRA DE SANT'ANA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), MARIA JÚLIA BARBOSA BEZERRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), DEYSI VIVIANA TENAZOA WONG (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), FLÁVIO DA SILVEIRA BITENCOURT (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), FRANCISCA FERNANDA BARBOSA OLIVEIRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC), MARCOS VENÍCIO ALVES LIMA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ -ICC)

Introdução: Mutações em BRCA1 e BRCA2 direcionam à Síndrome de câncer de Mama e Ovário Hereditária (SCMOH), aumentando o risco para tumores de mama com alta taxa de recorrência. Objetivo: relatar um caso clínico de uma paciente com tumores mamários recidivantes que apresentou no curso terapêutico carcinoma papilífero de tireoide e carcinoma parotídeo. Relato do caso: Paciente, sexo feminino, 33 anos de idade, com histórico familiar de câncer de estômago (tio paterno), pulmão (tia materna) e laringe (tia paterna e avó materna) portadora de neoplasia maligna mamária triplo negativo em mama direita (T1N0) foi submetida em 1995 a quadrantectomia, esvaziamento axilar e radioterapia (RT) adjuvante. Apresentou aos 42 anos novo tumor primário triplo negativo em mama esquerda, sendo tratada com quimioterapia (QT) neoadjuvante, quadrantectomia e RT adjuvante. Aos 47 anos apresentou segundo tumor primário em mama direita (T2N0), triplo negativo, e foi submetida a QT neoadjuvante, quadrantectomia e RT. Aos 49 anos foi submetida à tireoidectomia e iodoterapia devido carcinoma papilífero da tireoide. Aos 51 anos foi diagnosticada com carcinoma mucoepidermóide de baixo grau e doença de Paget no mamilo direito, além de terceiro primário na mama direita (RE=50, RP=10, HER2=3+) sendo submetida à mastectomia direita e hormonioterapia. Em seguida, parotidectomia direita e RT adjuvante. Aos 56 anos apresentou segundo tumor primário (T1N0) na mama esquerda, triplo negativo, sendo submetida à mastectomia esquerda. Aos 57 anos, a paciente foi submetida a painel gênico que evidenciou variante patogênica no gene BRCA1 em heterozigose (NM_007294, c.470_471delCT, p.Ser157fs*1). Conclusão: Este relato sugere que pacientes que apresentem critérios clínicos para SCMOH sejam submetidos a painel de investigação genética e recebam atenção especial para a possibilidade de tumores recidivantes e outros tumores malignos não convencionalmente descritos.

Palavras Chave: BRCA1, BRCA2, MAMA, TIREOIDE, PARÓTIDA, SCMOH

Agradecimentos: PROGRAMA NACIONAL DE APOIO À ATENÇÃO ONCOLÓGICA (PRONON) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PELO FINANCIAMENTO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-182 - ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÉTICA COM O POLIMORFISMO DO GENE 5-HTT EM PACIENTES COM EPILEPSIA PROVENIENTES DO ESTADO DE ALAGOAS.

Autores: DELMA HOLANDA DE ALMEIDA (UNEAL), CAMILA SANTOS MELO (UNEAL), MARIA EDUARDA TENÓRIO OLIVEIRA (UNEAL), DIOGO BRANDÃO (CESMAC), THAYSA DAYSE ALVES (CESMAC), KARLA MORGANA MOTA DE ARAÚJO (CESMAC)

Introdução: Epilepsia é um transtorno neurológico que se caracteriza pela ocorrência de episódios recorrentes de alterações comportamentais, chamados de crises epiléticas. Muitos fatores estão envolvidos no processo de epileptogênese, um deles, relacionado ao neurotransmissor 5-HTT, transportador da serotonina. A diminuição da atividade serotoninérgica e acúmulo desse neurotransmissor facilita o início da crise e aumentar a gravidade da mesma. Sendo assim, esse neurotransmissor é um forte candidato a susceptibilidade do desenvolvimento de crises epiléticas. Dessa forma o objetivo do trabalho foi investigar a associação do polimorfismo 5-HTTVNTR do gene 5-HTT em pacientes com epilepsia do lobo temporal provenientes do Estado de Alagoas. Para isso, foi utilizada a seguinte metodologia: O estudo foi do tipo caso- controle, dos quais fizeram parte 18 pacientes com de Epilepsia do Lobo Temporal e 25 controles. Primeiramente foi realizada punção venosa para coleta de sangue e posteriormente extração de DNA genômico, e logo em seguida foi realizada a técnica de PCR para identificação do polimorfismo 5-HTTVNTR. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética com o parecer 2.506.012. Para análise dos dados estatísticos foi utilizado o programa SNPStat, o qual analisou as frequências alélicas e genotípicas e o equilíbrio de Hardy-Weinberg utilizando vários modelos de herança no qual foi utilizada a análise de regressão logística e o odds ratio (OR) com os 95 intervalo de confiança (IC95). Dessa forma, obtive os seguintes Resultados: Quanto á frequência de alelos entre os grupos foi possível observar que o alelo 10 foi mais freqüente no grupo controle. Quanto ás frequências genotípicas, o heterozigoto 10/12 foi predominantemente encontrado no grupo epilético, tendo apenas 5 genótipos do tipo 10/10 e 3 correspondentes ao 12/12. Dessa forma, podemos concluir que exista uma forte relação do polimorfismo 5-HTTVNTR com o desenvolvimento de crises nos pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal no Estado de Alagoas.

Palavras Chave: POLIMORFISMO, CRISE EPILÉPTICA, SEROTONINA

Agradecimentos: AGRADECEMOS AO HUPAA, AO NEUROLOGISTA FERNANDO TENÓRIO GAMELEIRA A FAPEAL.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-183 - ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER PATHWAY NETWORK ANALYSIS INDICATE DOPAMINERGIC SYNAPSE AS A KEY FUNCTION AFFECTED.

Autores: AMANDA FERREIRA LIMA (UFBA), OSCAR ALMEIDA DOS SANTOS NETO (UFBA), PATRÍCIA BELINI NISHIYAMA (UFBA), PATRÍCIA MARTINS DE FREITAS (UFBA), LEANDRO MARTINS DE FREITAS (UFBA)

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized by attention deficits, hyperactivity, and impulsivity that together interfere with academic behavior and performance, including changes in social behavior that are more prone to aggression and rule-breaking. We performed a search using the genes associated with ADHD collected in the SFARI, ADHDdb, and Malacards databanks. The set of genes associated with this disorder was used to investigate KEGG biological processes affected by the genes using the clusterProfile package R. We further investigated the interaction of the proteins encoded by the genes associated with ADHD and constructed a network using Cytoscape program. In the network we identified the central genes (with more connections). Dopaminergic synapse, serotonergic synapse, and calcium signaling pathway were the enriched pathway with more genes and lowest p-value. The dopaminergic synapse was a key function affected since this pathway has more connection with other pathways. The central genes in the network were glial cell derived neurotrophic factor (GDNF), protein tyrosine phosphatase, type G receptor (PTPRG), and protein kinase, cGMP-dependent, type I (PRKG1). These results point to important genes and pathways for the ADHD phenotype.

Palavras Chave: ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, BIOLOGICAL PROCESS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-184 - DOENÇA DE PICK EM UM NÚCLEO FAMILIAR COM HISTÓRICO DE DOENÇAS DEMENCIAIS: RELATO DE CASO

Autores: ALLAN CRISTHYAN ALVES CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), PAULO HENRIQUE PEREIRA DE SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), PEDRO FELLIPE DE AZEVEDO RANGEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ANTÔNIO CÉSAR DA SILVA SOUSA FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ROBERTO EUDES PONTES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ)

Introdução: A demência é uma psicossíndrome orgânica marcada pelo empobrecimento progressivo da capacidade de organização do pensamento e do sentir. Assim, as síndromes demenciais implicam uma gradativa desorganização da vida mental e social do sujeito. Trata-se de uma doença multifatorial, cujas principais causas incluem Alzheimer, doenças cerebrovasculares e demências frontotemporais. Estas são manifestações graves, que ocorrem a partir dos 40 – 50 anos e produzem alterações de personalidade, do comportamento e de várias funções cognitivas

Discussão: O relato refere-se a uma mulher de 52 anos, de Carnaubal – CE, que foi referida ao neurologista por apresentar alterações de comportamento (agressivo, desinibido), descuido com a aparência e aumento da frequência de episódios em que não reconhecia os familiares próximos. Em dois anos, os déficit de linguagem e motores evoluíram progressivamente e no momento da visita a paciente já se apresenta em franco estado de estupor - evidenciado pelo mutismo, abolição da expressão facial, incontinência urinária e hiporreatividade aos estímulos do ambiente, apesar de a paciente ser capaz de compreender alguns comandos. Além disso, tanto o filho quanto o sobrinho da paciente apresentavam alterações de funções cognitivas muito sugestivas de demência, cujos familiares relataram ter se iniciado antes dos 20 anos, em ambos os casos. Ademais, a família relatou que sua irmã havia falecido há algum tempo e possuía diagnóstico de Doença de Pick, bem como outra irmã possuía quadro sugestivo de Alzheimer.

Conclusão: O caso ilustra uma demência frontotemporal classicamente descrita na literatura, mas nem sempre reconhecida na prática clínica diária. Os achados familiares tornam a epidemiologia e a clínica fortemente sugestiva dessa patologia, bem como os exames de imagem e laboratoriais, o que evidencia a importância do rastreamento familiar em pacientes com suspeita de doenças de cunho genético e raras, visto que não o fazendo, tem-se sérios problemas aos indivíduos envolvidos.

Palavras Chave: DOENÇA DE PICK, DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL, GENÉTICA,

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-185 - RELATO DE CASO: ACOMPANHAMENTO DE UM PACIENTE COM MUTAÇÃO DE NOVO EM GENE KCNA2 CAUSANDO ENCEFALOPATIA EPILÉPTICA E ATAXIA

Autores: VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (PUCPR LONDRINA), REGINA CÉLIA POLI-FREDERICO (PUCPR LONDRINA)

Introdução: O gene KCNA2 codifica uma proteína de canal de potássio KV1.2. A alteração nesse gene gera hiperexcitabilidade ou silenciamento elétrico dos neurônios expressando o KV1.2 sendo descrito em 2015 como um novo gene envolvido em ataxia e encefalopatia epilética. Este relato é a evolução do quadro clínico do primeiro paciente relatado em 2014. **Relato do caso:** Paciente LNZ nascido em 08/07/2006, com convulsões mioclônicas desde os 15 meses de idade e a partir dos dois anos passou a ter crises de ausência. Foi diagnosticado com ataxia e encefalopatia epilética aos sete anos devido a mutação de novo no gene KCNA2. O quadro do paciente é de difícil controle, necessitando de troca de medicações, tendo períodos de estabilidade clínica e de refratariedade ao tratamento. Alguns fatores foram associados à refratariedade: períodos de muita ansiedade do paciente, puberdade (12 anos de idade) e fadiga. Outro aspecto relevante do quadro clínico é que logo após uma crise convulsiva a parte motora piora subitamente, porém a parte cognitiva do paciente parece melhorar, ele sente vontade de pintar, conversar e compreende melhor, buscando uma maior autonomia. **Discussão:** Relatos na literatura evidenciaram que baixos escores de ansiedade estão relacionados em menor frequência de crises convulsivas em adolescentes com epilepsia, além disso estudos mostram que a testosterona pode produzir comportamentos tanto pró-convulsivamente quanto anticonvulsivante dependendo do biotipo do paciente. **Conclusão:** O caso relatado expõe a evolução de um quadro de mutação de novo no gene KCNA2 a fim de contribuir para a melhor compreensão desta doença.

Palavras Chave: MUTAÇÃO/GE, ENCEFALOPATIA/GE, ATAXIA/GE, EPILEPSIA/GE

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-186 - CASO DE DELEÇÃO 4P HERDADA DE UM GENITOR SEM CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

Autores: SABRINA DIAS LEITE (HERMES PARDINI), FABIANA KALINA MARQUES (HERMES PARDINI), ALESSANDRO CLAYTON S.FERREIRA (HERMES PARDINI)

Introdução: Deleções parciais do braço curto do cromossomo 4 (4p) estão associadas a síndromes clinicamente reconhecíveis como a síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS). Cerca de 50 -60 dos indivíduos têm uma deleção de novo e 40-45 têm uma translocação desequilibrada. O quadro clínico e os tamanhos de deleções são variáveis, a gravidade depende da haploinsuficiência dos genes da região deletada. **Objetivo:** Relatar o caso de um menino de quatro anos com hipotonia grave, hipospádia, atraso no desenvolvimento psicomotor, hipertelorismo, anomalias cardíacas, convulsões e defeitos cerebrais. Possui deleção de 4p herdada de mãe assintomática, avaliada por cariótipo de bandas G e por hibridização genômica comparativa (array-CGH). Ele nasceu de pais não consangüíneos e assintomáticos. A análise cromossômica revelou o cariótipo 46,XY,del(4)(p16). Seu pai tinha um cariótipo normal (46,XY), mas a análise materna revelou o cariótipo 46,XX,add(4)(p15.2). A análise CGH-array do probando revelou uma deleção patogênica de 8,6 Mb no cromossomo 4p16.3p16.1 [arr [hg19] 4p16.3p16.1 (85.743-8.702.376) x1] englobando mais de 80 genes, incluindo a região crítica WHS. A análise materna revelou uma deleção intersticial de 5,5 Mb no cromossomo 4p16.3p16.1. Esta deleção inclui vários genes OMIM, como HTT, DOK7, ADRA2C, EVC, EVC2, mas esses genes isoladamente não foram relacionados a nenhum fenótipo, exceto para os genes MSX1 e WFS1. O gene WFS1 está relacionado à Síndrome de Wolfram e perda auditiva neurosensorial não sindrômica, enquanto a haploinsuficiência do gene MSX1 está associada à agenesia dentária seletiva. A deleção detectada na mãe é menor e exclui a região crítica WHS. Portanto, a WHS na criança não foi devida a uma translocação equilibrada dos pais, mas devido a um provavelmente defeito no mecanismo de reparo do DNA durante a divisão celular. Desta forma destacamos a importância e complementariedade das técnicas no diagnóstico e aconselhamento genético.

Palavras Chave: SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN, CGH, 4P

Agradecimentos: AOS PACIENTES DO RELATO, AO MÉDICO QUE CEDEU AS INFORMAÇÕES E INSTITUIÇÃO HERMES PARDINI PELO APOIO.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-187 - AFIBRINOGENEMIA CONGÊNITA EM PACIENTE COM ALTERAÇÕES VASCULARES: DESCRIÇÃO CLÍNICO MOLECULAR E REVISÃO DE LITERATURA.

Autores: LUIZA VIRMOND (UNIFESP), CECÍLIA MICHELETTI (UNIFESP), CHRISTIANE MARIA DA SILVA PINTO (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP), CARLOS AUGUSTO MEINBERG (UNIFESP)

Introdução: Afibrinogenemia congênita (AC) é uma doença de herança autossômica recessiva causada pela deficiência total do fibrinogênio, estando envolvidos os genes FGA, FGB e FGG. É caracterizada por episódios de sangramento, e laboratorialmente, por valores indetectáveis de fibrinogênio. Relatamos um caso de uma paciente com AC e alterações vasculares graves e revisamos os casos descritos com diagnóstico molecular, visando estabelecer correlação genótipo-fenótipo. Relato do Caso: Filha de casal não-consanguíneo, mãe G11P11, sem recorrência familiar. Diagnosticada aos 8 anos com AC após hemorragia, em uma extração dentária. Aos 11 anos apresentou choque hemorrágico, sendo observada também dilatação (com áreas de dissecação) do ramo ascendente até a aorta abdominal, com múltiplas calcificações e ateromas, além de obstrução de ramos do arco aórtico. Foi diagnosticada com hipertensão sistólica isolada, hipertrofia de ventrículo esquerdo e retinopatia. O sequenciamento do exoma clínico encontrou variante patogênica em homozigose no gene FGG em sítio de splicing (c.667-1GC). Discussão: Revisamos 107 casos (58 sexo masculino). O principal sintoma ao diagnóstico foi o sangramento de coto umbilical com média de idade ao diagnóstico de 1,7 anos (mediana 0). O grau de comprometimento clínico variou desde assintomáticos até graves. O gene FGA foi o mais acometido com duas variantes mais frequentes. As variantes classicamente consideradas como perda de função prevaleceram, exceto no gene FGB onde imperaram as variantes missense (todas nos éxons 7 e 8). Conclusão: Descrevemos nova variante associada a afibrinogenemia em paciente com alterações vasculares nunca antes descritas. O gene FGA é o mais acometido, havendo predomínio de variantes classicamente consideradas como perda de função. A correlação genótipo-fenótipo ainda é incerta, existindo variabilidade fenotípica, ainda que, em pacientes com mesma variante e perfil bioquímico. Não foi possível encontrar uma relação direta entre a afibrinogenemia e as alterações vasculares apresentadas, sendo questionada a possibilidade de outra patologia concomitante.

Palavras Chave: AFIBRINOGENEMIA, FGA, FGB, FGG, FIBRINOGEN, THROMBOEMBOLISM,

Agradecimentos: AGRADEÇO A TODOS OS PARTICIPANTES POR TODA DEDICAÇÃO E ENSINAMENTOS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-188 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E CITOGENÉTICA DE DOIS IRMÃOS COM DUPLICAÇÃO 14Q E DELEÇÃO 5P.

Autores: LUIZA VIRMOND (UNIFESP), MARINA FRANÇA (UNIFESP), RODRIGO FOCK (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP), SILVIA BRAGAGNOLO (UNIFESP)

Introdução: As microdeleções no braço curto do cromossomo 5 (5p-) possuem quadro clínico já definido, como a Síndrome Cri du Chat (SCdC), descrita classicamente em pacientes com choro agudo característico, dismorfias faciais, microcefalia, déficit de crescimento e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM). A duplicação 14q, mais rara, já foi associada a retardo de crescimento, dismorfias e ADNPM. Ambas no entanto, apresentam grande variabilidade fenotípica. Relatamos caso clínico de irmãos, com deleção 5p e duplicação 14q, detectadas através de SNP-Array e comparamos com casos descritos no DECIPHER e em revisões do PubMed, que apresentaram estas anomalias estruturais isoladas, com coordenadas sobrepostas, no intuito de estabelecer correlação genótipo-fenótipo. Relato do Caso: Paciente 1, sexo masculino, 3 anos, com ADNPM, dismorfias craniofaciais e microsomia. Paciente 2, sexo feminino, irmã do paciente 1, avaliada desde o nascimento, apresenta mielomeningocele lombo-sacra, epilepsia, deficiência auditiva, hidrocefalia, dismorfias craniofaciais, baixo peso e comprimento. Exame de SNP-Array revelou duplicação 14q32.11q32.33 de 16Mb e deleção 5p15.33 de 3Mb. Cariótipo dos pais em execução. Discussão: Os distúrbios do neurodesenvolvimento e retardo de crescimento foram comuns em ambas as anomalias, não foram observados dismorfias distintivas entre elas. A deficiência auditiva e alterações esqueléticas foram encontradas predominantemente na duplicação 14q e a microcefalia, predominantemente, na deleção 5p. Os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) já foram relatados em três casos com a deleção. Nos pacientes relatados em nosso trabalho, observamos tanto características em comum, quanto específicas para cada alteração, sendo difícil aferir uma correlação genótipo-fenótipo. Conclusão: Relatamos primeiro caso de irmãos que apresentam ambas anomalias cromossômicas. Existe importante sobreposição fenotípica, porém algumas características estão mais relacionadas à duplicação 14q e outras à deleção 5p. Não foi possível atribuir o quadro clínico dos pacientes a apenas a uma dessas anomalias cromossômicas.

Palavras Chave: 5P DELETION, CRI DU CHAT SYNDROME, 14Q DUPLICATION, NEURAL T

Agradecimentos: AGRADEÇO ESPECIALMENTE AO DR. EDUARDO PERRONE, POR SUA DEDICAÇÃO E AMOR AO QUE FAZ.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-189 - PERFIL DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Autores: SIMONE DE MENEZES KARAM (FACULDADE DE MEDICINA-PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA-UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE), RAFAELY SEVERO (FACULDADE DE MEDICINA-UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE), CAROLINE ZANIOLO PRATES (FACULDADE DE MEDICINA-UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE), LUNA KAROLINA NEVES DE ABREU (FACULDADE DE MEDICINA-UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE)

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Down, condição genética de etiologia cromossômica, é a causa mais comum de comprometimento cognitivo. No Brasil, de acordo com o Censo 2010 do IBGE, a prevalência é de 1:600 nascimentos, constituindo um importante problema de saúde pública.

MÉTODOS: Estudo do tipo Série de Casos, baseado na revisão de prontuários. Os dados foram tabulados no programa Excel, contemplando: dados de nascimento, idade ao diagnóstico, início da estimulação, procedência, marcos do desenvolvimento, cariótipo, exames cardíacos, malformações congênitas associadas, tipo de escola, histórico de comorbidades e de cirurgias, antropometria e uma pergunta aberta sobre as dificuldades enfrentadas desde o diagnóstico. Apenas os envolvidos no estudo tiveram acesso aos prontuários, preservando a identidade dos pacientes.

OBJETIVOS: Descrever o perfil de um grupo de pacientes com Síndrome de Down acompanhados em um ambulatório de genética de um hospital universitário.

RESULTADOS: Do total de 42 pacientes, 54,7 eram de Rio Grande, cidade onde se localiza o ambulatório. Também 54,7 eram do sexo feminino. Verificou-se que 78,5 foram encaminhados ao ambulatório de genética no primeiro ano de vida. A trissomia livre do cromossomo 21 foi o cariótipo mais frequente. Com relação às cardiopatias, 33,3 apresentavam, sendo maior a prevalência de CIA (comunicação interatrial). Por outro lado, malformações não cardíacas foram encontradas em apenas 16 dos casos. Apenas 33 dos pacientes estão sendo estimulados. As atividades são realizadas majoritariamente na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE).

CONCLUSÃO: Este estudo permitiu traçar o perfil dos pacientes portadores de Síndrome de Down que frequentam o ambulatório em Rio Grande (RS). Mais de um terço deles apresentou cardiopatia congênita. Além disso, menos de 50 foram ou estão sendo estimulados, fator que interfere na qualidade de vida, podendo refletir no prognóstico. Os dados permitirão traçar estratégias para melhor atender aos pacientes e informar suas famílias.

Palavras Chave: SÍNDROME DE DOWN, ATENDIMENTO CLÍNICO, TRISSOMIA DO 21

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-190 - ESTUDO MULTICÊNTRICO DE SUJEITOS COM FENDAS ORAIS E ESPECTRO MAC (MICROFTALMIA/ANOFTALMIA/COLOBOMA) REGISTRADOS NA BASE BRASILEIRA DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS: CARACTERIZAÇÃO PRELIMINAR

Autores: ALEX SANDRO GUILHERMINO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ELAINE LUSTOSA MENDES (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRADO AO FISSURADO LABIOPALATAL), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Introdução: Fendas orais (FO) ocorrem em 1/700 nascimentos. Malformações associadas são reportadas em 1,5-87 dos casos, sendo o sistema nervoso e olhos os mais acometidos. O espectro MAC (Microftalmia/Anoftalmia/Coloboma) ocorre em 1/7.000 nascimentos, 33-95 dos casos apresentam defeitos extraoculares, especialmente FO e alterações do sistema nervoso. FO e MAC apresentam extensa variabilidade fenotípica e heterogeneidade etiológica que compreende teratógenos, alterações monogênicas e cromossômicas. A associação FO-MAC tem sido pouco investigada. Objetivo: descrever as características genético-clínicas de sujeitos com a associação FO-MAC registrados na Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais (BBAC). Métodos: estudo multicêntrico, transversal, descritivo, com amostra de 7 centros. Os dados foram extraídos da BBAC, tabulados em Excel e analisados em Epiinfo. Resultados: Dos 2100 sujeitos atendidos entre 2009-2019, 28 tinham espectro MAC, sendo 19 com microftalmia/anoftalmia, 7 com coloboma e 2 microftalmia/anoftalmia/coloboma, todos esporádicos. Predominaram indivíduos do sexo feminino (57), abaixo de 2 anos de idade (54), originários do Nordeste (68). Fenda labial ocorreu em 14, fenda labiopalatal em 75 e fenda palatal em 11. A média de peso ao nascer foi 3130g (DP 658,3), 12/15 (80) eram adequados para a idade gestacional. O perímetro cefálico médio foi 38cm (DP 7,7), macrocefalia ocorreu em 4/10. Atraso de linguagem/motor/comportamental ocorreu em 14/21 (67) e déficit intelectual estabelecido/suspeito em 9/16 (56) sujeitos. Nenhum entre 16 casos apresentou alteração do cariótipo. Array-CGH foi realizado em 8, tendo sido identificado um caso de perda de heterozigosidade. Conclusões: Baixa frequência de fenda palatal, reconhecidamente mais associada a quadros sindrômicos, e alta frequência de alterações neurocognitivas chamaram a atenção. O detalhamento da caracterização clínica e a extensão da investigação etiológica a toda amostra são essenciais para estabelecer correlações genótipo-fenótipo. Os resultados deste estudo poderão contribuir cientificamente para caracterização clínico-etiológica e aconselhamento genético.

Palavras Chave: FENDAS ORAIS, MICROFTALMIA, ANOFTALMIA, COLOBOMA.

Agradecimentos: PESQUISADORES ASSOCIADOS DO PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL. FAPEAL, FAPESP E FAEPEX



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-191 - ANÁLISE DE GENES DE REFERÊNCIA PARA CARDIOPATIA CONGÊNITA ATRAVÉS DA TÉCNICA DE MLPA

Autores: BRUNA BAIERLE GUARANÁ (UFCSPA), ANDRESSA BARRETO GLAESER (UFCSPA), MAIARA ANSCHAU FLORIANI (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA)

Introdução: A cardiopatia congênita (CC) é uma das principais causas de morbidade infantil relacionada a malformações e representa um conjunto de anormalidades do coração e/ou dos grandes vasos, que estão presentes ao nascimento. Devido a sua origem multifatorial, genética e ambiental, a etiologia não é esclarecida. Mutações em fatores de transcrição cardíacos básicos, GATA4, TBX5, NKX2-5, e fatores do desenvolvimento cardíaco normal, CRELD1 e BMP4, estão associadas a CC. MLPA é uma técnica utilizada na investigação molecular de doenças genéticas e apresenta diversas vantagens em relação a outras técnicas de genética molecular. **Objetivos:** identificar a presença de variação no número de cópias (CNV) em genes de referência para CC. **Métodos:** Estudo transversal composto por 50 amostras de DNA de pacientes hospitalizados pela primeira vez na UTI por CC. A identificação de CNVs nos genes de referência foi realizada utilizando o painel de MLPA P311-A2, específico para doença cardíaca congênita. Os dados brutos obtidos a partir da eletroforese capilar foram processados através do software Coffalyser. **Resultados:** Entre as amostras analisadas, dois pacientes apresentaram deleção do gene GATA4. A deleção do gene GATA4 (151kb) está associada a um comprometimento da embriogênese e funcionalidade do coração, pois resulta em alterações na expressão gênica e compromete a resposta hipertrófica cardíaca. **Conclusão:** A identificação dessas alterações cromossômicas auxilia no acompanhamento pré-natal e no diagnóstico precoce, contribuindo para o planejamento familiar através de aconselhamento genético e o correto suporte e tratamento ao paciente portador de CC. A técnica de MLPA se apresenta como uma ferramenta promissora na detecção de desordens comuns, devido ao amplo espectro de doenças que sua análise é capaz de detectar, podendo atuar como uma ferramenta de diagnóstico confirmatório.

Palavras Chave: CARDIOPATIA CONGÊNITA, MUTAÇÃO, GENES, MLPA, MOLECULAR

Agradecimentos: AOS MEUS PROFESSORES, AOS MEUS COLEGAS, À MINHA NAMORADA E À MINHA FAMÍLIA, QUE SEMPRE ME APOIOU.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-192 - CARDIOMIOENCEFALOPATIA INFANTIL FATAL CAUSADA POR VARIANTES NO GENE COX15: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.

Autores: MANUELLA GALVÃO DE OLIVEIRA (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP), LUIZA AMARAL VIRMOND (UNIFESP), MARINA DE FRANÇA BASTO SILVA (UNIFESP), JOSELITO SOBREIRA FILHO (UNIFESP), FERNANDA MILANEZI (GENEONE DASA), VIVIANE NAKANO (GENEONE DASA), MIRLENE CECÍLIA SOARES PINHO CERNACH (UNIFESP), CECÍLIA MICHELETTI (UNIFESP)

Introdução: A enzima citocromo-c-oxidase (COX) é um complexo protéico transmembrana encontrado nas mitocôndrias. A deficiência de COX é uma das causas mais frequentes de defeitos na cadeia de transporte de elétrons em humanos. Pacientes com mutações em COX15 têm órgãos e tecidos com alta demanda energética afetados, apresentando expressividade fenotípica variável. Descreveremos caso de um neonato com quadro de cardioencefalomiopatia infantil fatal por deficiência de citocromo c oxidase (OMIM 615119) causado por variantes patogênicas em COX15 e comparamos com os casos já descritos em literatura. **Relato de caso:** Paciente, sexo masculino, filho único de casal não consanguíneo, nascido pré termo tardio por anidrâmio, pequeno para idade gestacional. Evoluiu, ainda em sala de parto, com quadro de hipotonia e insuficiência respiratória, sendo realizada intubação orotraqueal e encaminhamento para UTI neonatal, apresentou episódio convulsivo seguido de apneia, permanecendo em ventilação mecânica por 60 dias no total, necessitou de suporte intensivo até o oitavo mês de vida quando foi a óbito por choque cardiogênico. Exame neurológico mostrou hipotonia central, espasticidade de membros e ausência de reflexos primitivos, avaliação complementar demonstrou miocardiopatia hipertrófica e hiperlactecemia sérica e líquórica, o sequenciamento do exoma clínico mostrou uma variante patogênica COX15 em heterozigose composta com outra provavelmente patogênica (c.452CG, c.232GA). **Discussão/Conclusão:** A comparação das manifestações clínicas com os 5 pacientes já previamente descritos mostrou que todos apresentavam características neurológicas tais como hipotonia, epilepsia, microcefalia, espasticidade, distonia e atraso psicomotor. Esse caso ressalta a importância do sequenciamento exômico na elucidação da etiologia/prognóstico do paciente, uma vez que a avaliação clínica do paciente poderia apenas sugerir que fenótipo do paciente pertenceria a um grupo de doenças com grande heterogeneidade genética, convencionalmente denominado de doenças mitocondriais. Além disso, o exoma também foi fundamental para devido aconselhamento genético do casal.

Palavras Chave: DOENÇA MITOCONDRIAL, EXOMA, CARDIOENCEFALOMIOPATIA, COX15

Agradecimentos: AOS FAMILIARES DO PACIENTE, À EQUIPE DA UTI NEONATAL DO HOSPITAL SÃO PAULO E AO GRUPO DASA.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-193 - WHOLE EXOMA MAPPING IN FOCAL CORTICAL DYSPLASIA TYPE II IN CHILDREN

Autores: CAMILA ARAÚJO BERNARDINO GARCIA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP), WILSON ARAÚJO JR (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP), HÉLIO RUBENS MACHADO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP), JOSEPH GLEESON (UNIVERSIDADE DA CALIFÓRNIA DE SAN DIEGO - UCSD), THIAGO LYRIO TEIXEIRA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP)

Introduction: Focal cortical dysplasia type II and the refractory epilepsy arising from it are responsible for great morbidity in the pediatric affected population. However, in light of current knowledge, a significant portion of these children do not achieve a good seizure control after all available treatment lines have been established. **Objectives:** Carry out the genetic mapping, identifying the mutated genes and the type of mutations, of children and adolescents with focal cortical dysplasia type II. **Methodology:** The study will include twenty consecutive patients, who have undergone to a surgical procedure to treat refractory epilepsy with histopathological diagnosis of focal cortical dysplasia type II. A sample of the cerebral parenchyma and peripheral blood of the participant will be obtained, following strict collection technique, during the surgical procedure indicated for the treatment of epilepsy. From this material will be extracted DNA, followed by exoma sequencing and validated of mutated cells, using dropet QX200 PCR, for the desired genomic analysis. **Results:** These results corroborate the hypothesis that somatic mutations of PI3K-Akt-mTOR pathway genes may contribute to the genetic causes of FCD as we have identified several pathogenic mutations in genes of the mTOR pathway. **Conclusion:** These cases are an important cause of childhood epilepsy and frequently associate cognitive deficits and behavioral alterations. Activating somatic mutations in the MTOR gene are to date the most frequent mutations found in FCD brain specimens. Our findings suggest a correlation between the potency of mTOR mutation to activate mTORC1 pathway and disruption of cortical migration.

Palavras Chave: FOCAL CORTICAL DYSPLASIA, EPILEPSY, MOLECULAR PATH

Agradecimentos: NATIONAL SUPPORT PROGRAM FOR THE HEALTH CARE OF PERSONS WITH DISABILITIES (PRONAS/PCD).



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-194 - SÍNDROME DE GOMEZ-LOPEZ-HERNANDEZ EM PACIENTE COM HISTÓRICO DE EXPOSIÇÃO A MISOPROSTOL DURANTE A GESTAÇÃO.

Autores: EDUARDO PERRONE (UNIFESP), ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ (UNIFESP), VÂNIA D'ALMEIDA (UNIFESP), NARA LYGIA MACENA SOBREIRA (UNIVERSIDADE JOHNS HOPKINS)

A Síndrome de Gomez Lopez Hernandez (SGLH) é caracterizada pela tríade alopecia, rombencéfalosinapse e anestesia trigeminal, além de fenótipo característico com turribraquicefalia e hipoplasia de face média. Até o momento, existem aproximadamente 44 casos descritos da síndrome no mundo. A etiologia dessa síndrome ainda não foi elucidada. O fenômeno de disrupção vascular já foi sugerido como uma possível etiologia. Relatamos caso de paciente com diagnóstico de SGLH e histórico de exposição pré-natal à misoprostol.

Relato de Caso: Paciente, sexo feminino, filha única de casal não consanguíneo, com ultrassom pré-natal revelando hipoplasia de vérmis cerebelar e dilatação de terceiro ventrículo e ventrículos laterais. Nascida de parto cesárea, à termo, adequada para idade gestacional, com perímetro cefálico acima do P90 (36,5 cm), permanecendo por 15 dias em UTI neonatal onde foi avaliada. O exame morfológico que revelou alopecia bilateral parietal, braquituricefalia e hipoplasia de face média, sugerindo o diagnóstico de SGLH. A investigação complementar com RNM de crânio mostrou rombencéfalosinapse, além disso, resultados da investigação com cariótipo e SNP array foram normais. A paciente também foi submetida a sequenciamento de exoma que não mostrou variante patogênica em gene já previamente associado a outra síndrome. Aos 6 anos, foi submetida a avaliação neuropsicológica com WISC IV que mostrou QI médio de 98. Nessa ocasião, foi revelada a informação de que a mãe havia usado misoprostol (via vaginal e oral) aproximadamente 3 semanas após a fecundação, ocorrendo sangramento vaginal posterior, porém sem sucesso no intento da interrupção da gestação.

Discussão e Conclusão: Relatamos primeiro caso de SGLH com história de exposição a agente disruptivo (misoprostol). O período em que o mesmo foi utilizado é crítico para desenvolvimento de estruturas do sistema nervoso central, incluindo cerebelo. Sugerimos que um evento disruptivo possa ser um dos mecanismos envolvidos na gênese dessa síndrome.

8195,

Palavras Chave: ROMBENCÉFALOSINPASE, GOMEZ-LOPEZ-HERNANDEZ, MISOPROSTOL

Agradecimentos: UNIVERSIDADE JOHNS HOPKINS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-195 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E SEQUENCIAMENTO EXÔMICO DE 6 PACIENTES COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE GOMEZ LOPEZ HERNANDEZ.

Autores: EDUARDO PERRONE (UNIFESP), ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ (UNIFESP), VÂNIA D'ALMEIDA (UNIFESP), NARA LYGIA MACENA SOBREIRA (UNIVERSIDADE JOHNS HOPKINS)

Introdução: A Síndrome de Gomez Lopez Hernandez (SGLH) é caracterizada por alopecia, rombencéfalosinapse (RES), anestesia trigeminal e fenótipo craniofacial característico com braquitricefalia e hipoplasia de face média. A etiologia dessa síndrome ainda não está esclarecida. **Objetivos:** caracterizar clinicamente 6 pacientes com suspeita de SGLH e avaliar dados de sequenciamento exômico desses pacientes. **Métodos:** avaliação clínica de 3 pacientes com protocolo, incluindo avaliação morfológica e neuropsicológica, revisão de fotos/prontuário de 3 pacientes com suspeita da síndrome. Conforme características clínicas e exames de imagem, esses pacientes foram classificados como apresentando SGLH definitiva, provável ou possível. Amostras de DNA desses pacientes foram submetidas a sequenciamento do exoma. Os dados clínicos foram submetidos a plataforma PhenoDB e a análise dos arquivos VCFs também foi feita nessa plataforma. **Resultados:** a amostra apresentou 2 pacientes do sexo feminino (F) e 4 pacientes do sexo masculino (M). A avaliação neuropsicológica realizada em duas pacientes revelou em uma delas QI dentro do esperado e na outra, QI compatível com deficiência intelectual (DI) leve. Três pacientes foram classificados com SGLH definitiva e uma como SGLH provável, essa última, apresentava anestesia trigeminal, alopecia, porém ausência de RES. Dois pacientes foram classificados como SGLH possível, pois apresentaram fenótipo sugestivo, porém não foi possível avaliar a presença de RES. O cruzamento dos dados de sequenciamento dos pacientes não revelou genes em comum com variantes raras nos 6 pacientes. Os genes ARFGEF1, COL3A1, FGL1, ITGB4, KCNV2, NCOR2, RAB11FIP5, WDFY4 apresentaram variantes em heterozigose raras em 2 dos 6 pacientes (apenas em pacientes que não tinham sequenciamento do trio). Esses genes foram colocados na plataforma GeneMatcher. **Discussão e Conclusão:** Não foi possível sugerir gene candidato para SGLH até o momento. A DI pode estar ausente nesses pacientes. O fato de uma paciente apresentar anestesia trigeminal e alopecia parietal bilateral sem RES, sugere expressividade variável.

Palavras Chave: GOMEZ-LOPEZ-HERNANDEZ, EXOMA, NEUROPSICOLÓGICO, PHENODB

Agradecimentos: UNIVERSIDADE JOHNS HOPKINS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-196 - CARACTERIZAÇÃO DE NOVA MUTAÇÃO NO GENE NF1 E ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM CRIANÇAS COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

Autores: GLAUCIA MARIA DE MENDONÇA FERNANDES (UNIDADE DE PESQUISA EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), BEATRIZ PAVARINO BERTELLI (UNILAGO – UNIÃO DAS FACULDADES DOS GRANDES LAGOS), LEANDRO PEDRO GOLONI BERTOLLO (FMUSP – FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (UNIDADE DE PESQUISA EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (UNIDADE DE PESQUISA EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO)

Introdução: A Neurofibromatose Tipo I (NF1) (OMIM: 162200) é uma doença autossômica dominante com penetrância completa e progressiva. Afeta aproximadamente 1/3.000 indivíduos. Causada por mutação heterozigótica no gene neurofibromina 1 (NF1), cromossomo 17q11.2. Aproximadamente 4629 variantes têm sido descritas para este gene nos bancos de dados. O diagnóstico clínico de NF1 é realizado principalmente pela presença de neurofibromas, manchas café-com-leite, nódulos de Lisch, sardas axilares e/ou inguinais e neurofibromas subcutâneos ou plexiformes. Relato de Caso: Foi realizada anamnese das crianças, exame físico, molecular do gene NF1 por meio de sequenciamento de nova geração e de imagem. Ambas do sexo feminino, menores de 2 anos, apresentaram em comum manchas café-com-leite (6), sardas axilares e/ou inguinais bilateralmente. O Raio X da paciente I revelou pseudo-artrose da tíbia e escoliose, além de apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM). Trata-se de mutação nova, pois não há casos semelhantes nas genealogias. A paciente I apresentou alteração c.6792CA (p.Tyr2264*) detectada no exon 45 e a paciente II apresentou deleção c.5367_5371delCACCT (p.Thr1790Hisfs*6) ambas em heterozigose no gene NF1 resultando em uma proteína truncada. Discussão: Estas alterações são classificadas como patogênicas compatível com NF1. Pela primeira vez a mutação c.6792CA aparece associada com pseudo-artrose da tíbia (5 dos casos de NF1) e ADNPM. Na literatura esta alteração foi associada com sinais clássicos da doença (3 casos) e escoliose (1 caso). A deleção c.5367_5371delCACCT é uma variante ausente nos bancos de dados populacionais, entretanto, análise in silico prediz impacto desta variante para disfunção da proteína final (proteína truncada) e portanto, relacionado com NF1. Conclusão: Contribuição no esclarecimento dos mecanismos moleculares da patogênese e relação genótipo/fenótipo da NF1. Reforça a importância do aconselhamento genético para o acompanhamento médico adequado e cuidados específicos em revelar o diagnóstico de doenças genéticas progressivas para progenitores de crianças com NF1.

Agradecimentos: CAPES Nº001, CNPq Nº310987/2018-0, FAMERP/FUNFARME.

Palavras Chave: NEUROFIBROMATOSE 1, MUTAÇÃO, ACONSELHAMENTO GENÉTICO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-197 - INTRACRANIAL CALCIFICATIONS ASSOCIATED WITH RARE MONOGENIC DISORDERS WITH SKELETAL INVOLVEMENT

Autores: BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), MATHEUS AUGUSTO ARAÚJO CASTRO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), RODRIGO ATIQUE FERRAZ DE TOLEDO (IB - USP), MARIA RITA PASSOS BUENO (IB - USP), RACHEL SAYURI HONJO KAWAHIRA (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP, IB - USP), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), DEBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP, IB - USP)

Introduction: intracranial calcifications (ICCs) are seen in a large number of encephalopathies, with a broad spectrum of clinical and radiological findings, as well as etiologies -- from congenital infections, including Zika virus, to genetic syndromes. Thus, associated features like skeletal abnormalities could help to narrow the range of the differential diagnosis, specially between the monogenic disorders.

Objectives: to report rare, genetic disorders combining ICCs with skeletal involvement, highlighting the clinical/radiological, as well as the molecular findings.

Methodology: we evaluated five patients from four families at University of São Paulo with ICCs and skeletal anomalies seen by CT scan and skeletal survey presenting three different and rare genetic conditions. Next Generation Sequencing (NGS), through whole exome sequencing (WES), was performed in order to identify the molecular basis of these undiagnosed disorders.

Results: two unrelated individuals showing scattered ICCs and dental anomalies presented homozygous variants in FAM20C, indicating a non-lethal form of Raine syndrome, a well characterized disorder. On the other hand, two other cases without a precise diagnosis or without a known molecular basis were also evaluated: two siblings with radial-ray deficiency associated with ICCs (basal ganglia and lenticulostriate arteries) were compound heterozygous for variants in CTC1, another isolated case with periventricular ICCs, along with neurological compromise and dysosteosclerosis, presented variants in compound heterozygosity in CSF1R.

Conclusion: NGS has emerged as an important tool in the uncover of the molecular basis of rare disorders. This technique was used here to unravel the rare combination of skeletal anomalies and ICCs, broadening the phenotypic spectrum of CTC1 disorder and uncovering the molecular basis of dysosteosclerosis with neurological involvement. Thus, these new diagnosis should be added to the large list of etiologies responsible for ICCs.

Palavras Chave: NGS, INTRACRANIAL CALCIFICATIONS, SKELETAL,

Agradecimentos: FAPESP E CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-198 - GENÓTIPO E FENÓTIPO DE PACIENTE COM SÍNDROME DE HALLERVORDEN-SPATZ, UMA NOVA MUTAÇÃO NO GENE PANK2

Autores: CAROLINE IZAK CUZZIOL (UNIDADE DE PESQUISA EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UPGEM/FAMERP), GLAUCIA MARIA DE MENDONÇA FERNANDES (UNIDADE DE PESQUISA EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UPGEM/FAMERP), LENNON PEREIRA CAIRES (UNIDADE DE PESQUISA EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UPGEM/FAMERP), MÁRCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES (UNIDADE DE PESQUISA EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UPGEM/FAMERP), TIAGO HENRIQUE (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – FAMERP), REGINA CÉLIA AJEJE PIRES DE ALBUQUERQUE (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – FAMERP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (UNIDADE DE PESQUISA EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UPGEM/FAMERP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (UNIDADE DE PESQUISA EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UPGEM/FAMERP)

Introdução: A síndrome de Hallervorden-Spatz (SHS) é uma doença autossômica recessiva causada por mutação no gene pantotenato quinase-2 (PANK2) localizado no cromossomo 20p13. É caracterizada pelo acúmulo progressivo de ferro no cérebro, resultando em sinais extrapiramidais. A SHS foi classificada clinicamente como: clássica (início precoce, progressão rápida) e atípica (início tardio, progressão lenta). (OMIM, 234200). **Relato do caso:** Paciente, homem, 12 anos, possui histórico de múltiplas quedas durante a infância, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), miopatia, disartria, palilalia, alterações na marcha e desequilíbrio, ansiedade/depressão, ataxia e espasticidade. Ressonância magnética do encéfalo mostrou lesões de hipossinal na sequência gradiente echo nas regiões dos núcleos da base na projeção dos globos pálidos (deposição de material paramagnético) com áreas centrais de hipersinal em T2 no interior das lesões (áreas de gliose), configurando aspecto de “olho de tigre”. Os achados sugerem deficiência de PANK2. O sequenciamento do gene PANK2 com cobertura de 1002.65X (gene total) utilizando MiSeq Illumina identificou duas mutações em heterozigose: c.638GA nonsense (p.Trp213Stop), que gera proteína truncada com perda de 63 dos aminoácidos e c.1211AT missense (p.Asn404Ile). As mutações encontradas no paciente foram preditas in silico (bioinformática UCSC, referência Hg19) como variantes patogênicas. **Discussão:** A anamnese do paciente em conjunto com o exame de imagem e o exame molecular foram compatíveis com a SHS. A mutação c.1211AT foi descrita em heterozigose em cinco pacientes (entre 6-18 anos) com neurodegeneração associada à Pantotenato Quinase da forma clássica em população europeia. Entretanto, pela primeira vez nós descrevemos esta mutação juntamente com a mutação c.638GA, ainda não descrita, em um mesmo paciente com início precoce dos sintomas e uma progressão rápida. **Conclusão:** O exame molecular contribui para o diagnóstico de certeza, aconselhamento genético e tratamento adequado de paciente com doença neurodegenerativa progressiva.

Palavras Chave: MUTAÇÃO, GENE PANK2, SÍNDROME DE HALLERVORDEN-SPATZ

Agradecimentos: CAPES 001, CNPQ 310987/2018-0, 310806/2018-6, FAMERP/FUNFARME.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-199 - MUTAÇÃO MISSENSE RARA NO GENE NSD1 ASSOCIADA À SÍNDROME DE SOTOS

Autores: LENNON PEREIRA CAIRES (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), VILSON SERAFIM JUNIOR (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), GLAUCIA MARIA DE MENDONÇA FERNANDES (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), MARLON FRAGA MATTOS (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO)

Introdução: Síndrome de Sotos (OMIM117550), também conhecida como gigantismo cerebral, é uma doença autossômica dominante resultante de mutação heterozigótica no gene NSD1 ou deleção 5q35, com prevalência de 1-9/100.000. Mutações no gene NSD1 correspondem aproximadamente 60 dos casos de Síndrome de Sotos. É caracterizada pelo crescimento avançado na fase infantil, frontal proeminente, fissuras palpebrais antimongolóide, mãos e pés grandes, anomalias cardiovasculares, cerebrais e urinárias, com possível desenvolvimento de hepatocarcinoma e tumor de Wilms. Relato de Caso: Paciente, sexo masculino, dados antropométricos acima do percentil 95, apresentando convulsões. Foi diagnosticado com Síndrome de Sotos aos três anos após anamnese, exames físico, de imagem e molecular do gene NSD1. O sequenciamento de nova geração(NGS) (Nextera – Target Enrichment – Illumina) e os dados de sequência foram comparados com a versão GRCh37/hg19 do genoma humano. Eletroencefalograma mostrou distúrbios epileptiforme na região posterior do hemisfério cerebral direito. Ressonância magnética revelou redução volumétrica encefálica fronto-temporal bilateral e lesões hipertensas nas sequências T2 na substância branca periventricular e subcortical de ambos hemisférios cerebrais, associada a dilatação dos ventrículos. Neste relato foi identificada mutação missense em heterozigose no exon 22, c.6418AG (p.Lys2140Glu), provavelmente patogênica para Síndrome de Sotos. Discussão: Na literatura esta mutação está incluída nos bancos de dados como possivelmente patogênica e relatada em outros dois pacientes com Síndrome de Sotos, entretanto, não estão descritas as características destes pacientes, impossibilitando a correlação genótipo/fenótipo. Em contrapartida, nosso relato mostra características fenotípicas presentes no paciente com Síndrome de Sotos relacionadas a esta variante. Conclusão: O presente caso mostra associação fenótipo/genótipo com mutação missense rara no gene NSD1 pouco caracterizada na literatura e possivelmente patogênica, tratando-se do terceiro caso descrito para Síndrome de Sotos.

Palavras Chave: SÍNDROME DE SOTOS, GENE NSD1, MUTAÇÃO

Agradecimentos: AGRADECIMENTOS: CAPES Nº001, CNPQ Nº 310987/2018-0 E FAMERP/FUNFARME



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-200 - SÍNDROME DE ROBINOW: RELATO DE SÉRIE DE CASOS

Autores: NELMA GLAUCIA SILVA MEIRA (UFBA-HUPES)

Introdução: Síndrome de Robinow é uma displasia esquelética heterogênea, com ambos os padrões de herança, autossômica dominante e recessiva, caracterizada por baixa estatura, encurtamento mesomélico de membros, defeitos vertebrais, anormalidades craniofaciais e hipoplasia de genitália externa. A síndrome tem uma incidência de 1: 500.000 e uma relação de 1: 1 entre homens e mulheres. A etiologia se deve a mutação no gene ROR, para o padrão autossômico recessivo e, no gene WNT para padrão autossômico dominante. O diagnóstico é baseado no quadro clínico, principalmente na face fetal típica dos doentes, e o exame radiológico pode confirmar malformações esqueléticas. Apesar de rara, a Síndrome de Robinow deve ser suspeitada diante dessas características.

Relato de Casos: Foram descritos três casos de pacientes atendidos no Complexo Hospitalar Prof. Edgar Santos na cidade de Salvador-Ba, com suspeita clínica de Síndrome de Robinow. Dois dos pacientes são irmãos, uma menina de 08 anos e um menino de 01 mês de idade, ambos com lábio leporino bilateral, fenda palatina, presença de encurtamento mesomélico de membros, mais proeminente em antebraços, hemivertebbras e dismorfias faciais. O menino apresenta ainda ectrodactilia em pé esquerdo e pênis hipoplásico e a menina hipoplasia de grandes lábios. A terceira paciente, sexo feminino, 07 meses de vida, possui as características dismórficas da síndrome, porém sem fendas labial ou palatina. Todos os pacientes apresentam baixa estatura e alterações cardíacas tipo CIA e PCA. A consanguinidade parental foi observada nas duas famílias.

Discussão: Tais achados apontam para diagnóstico clínico de Síndrome de Robinow autossômica recessiva com relato de consanguinidade parental e genitores saudáveis. Atualmente os três pacientes estão em acompanhamento clínico com solicitação de exames moleculares aguardando resultado. A criança mais velha já fez correção da fenda palatina.

Conclusão: Devido a raridade da Síndrome de Robinow, relatos de casos não são frequentes na literatura, e a presença simultânea de três casos, no mesmo centro de referência, sinaliza a importância de ter essa síndrome como diagnóstico diferencial em indivíduos com características similares. Além disso, a divulgação de novos casos clínicos pode contribuir com dados para o estudo da sua frequência.

Palavras Chave: SÍNDROME DE ROBINOW, AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-201 - TRIAGEM GENÉTICA DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): UMA PROPOSTA DIAGNÓSTICA

Autores: MICHELE DA SILVA GONÇALVES (HERMES PARDINI/FACULDADE DE MEDICINA), FABIANA KALINA MARQUES (HERMES PARDINI), ADRIANA ARAÚJO GOMES DA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), NATHALIA DIDONE POPPI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ANISSE MARQUES CHAMI (HERMES PARDINI), FELIPE GUIMARÃES DE CASTRO AMORIM (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARIA RAQUEL SANTOS CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), JANAINA MATOS MOREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por comprometimento social. A condição é multifatorial e causas genéticas são identificadas em uma fração dos pacientes. A frequência de TEA atinge cerca de 1 a 2 em diversas populações. Este aumento de frequência tem justificado diversos estudos sistemáticos, buscando caracterizar a contribuição dos diversos tipos de etiologias em diferentes populações.

Investigar através de testes genéticos a contribuição de distúrbios genéticos para a etiologia do TEA em uma amostra de pacientes com diagnóstico clínico em um hospital terciário de Minas Gerais.

Trata-se de um estudo transversal com amostra de conveniência (CAAE:67953817.6.0000.5149). Os testes genéticos foram realizados de forma escalonada: cariótipo, triagem para mutações expansivas em FMR1 e detecção de deleções e duplicações específicas usando-se os kits SALSA MLPA P245-B1 e P343-C2. No cariótipo foram analisadas 20 células, com resolução de 400 a 450 bandas. A pesquisa molecular da Síndrome de X frágil foi baseada na determinação do número de repetições CGG no gene FMR1. Na pesquisa de deleções e duplicações, foram usados os kits de SALSA MLPA P245-B1 e P343-C2.

Foram analisadas 65 amostras de crianças e adolescentes de 2 a 17 anos. Um (1,5) de 65 pacientes apresentou Síndrome do X frágil. Dois pacientes tiveram diagnóstico molecular estabelecido com o kit SALSA MLPA P245-B1: uma deleção em 15q24, e outra deleção em 22q13. Esta última alteração foi também detectada pelo kit SALSA MLPA P343-C2.

A taxa de detecção global com os testes genéticos usados foram de 3:49- 6,1 (IC-95, 2,1-17). A frequência de diagnóstico molecular estabelecidos com esta abordagem reforça a necessidade de se investigar diagnóstico etiológico em pacientes com TEA.

Os métodos usados permitem avaliar apenas regiões específicas do genoma. Este estudo de ser continuado e complementado com métodos mais abrangentes, como aCGH e exoma.

Palavras Chave: AUTISMO, MLPA, TEA, TRIAGEM GENÉTICA

Agradecimentos: HERMES PARDINI, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS- FACULDADE DE MEDICINA



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-202 - SOBREVIDA ESTENDIDA DE PACIENTES COM SÍNDROME DE EDWARDS EM SERGIPE: RELATOS DE DOIS CASOS

Autores: POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), AMANDA FERREIRA BARBOSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), SILAS ZAMBALDI GARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), KAREN EMANUELLY SILVA NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), JEVERTON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), SABRINA WEINY DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE), LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), GABRIELLE CONCEIÇÃO SILVEIRA SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

INTRODUÇÃO: Na síndrome de Edwards (SE), trissomia do cromossomo 18, a maioria dos indivíduos afetados vai a óbito na fase embrionária ou fetal. Os sobreviventes apresentam prognóstico reservado: dos recém-nascidos com SE, 55-65 vão a óbito na primeira semana de vida e 5-10 estarão vivos ao final do primeiro ano. **RELATO 1:** E. V. J, filha de pais jovens, não consanguíneos. Gestação com pré-eclampsia, sem exposição a teratógenos. Nascida a termo, evoluiu com insuficiência respiratória e permaneceu 21 dias na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Ultrassonografia transfontanelar evidenciou disgenesia do vermis cerebelar e ecocardiograma comunicação interatrial e interventricular, sendo solicitada avaliação do geneticista pelo quadro polimalformativo (dolicocefalia, microftalmia, pescoço curto, punhos cerrados, sobreposição dos dedos, pés planos com sindactilia dos segundos e terceiros pododáctilos). Cariótipo 47, XX+18, confirmou trissomia do 18. Atualmente paciente tem 06 anos de idade, apresenta-se com severo atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM).

RELATO 2: J. N. S, filha de pais jovens, não consanguíneos. Gestação sem exposição a teratógenos, nascimento a termo, evoluindo com hipóxia neonatal, ficou 26 dias na UTIN e teve o diagnóstico de “paralisia cerebral”. Evoluiu com ADNPM e no primeiro ano de vida apresentou crises convulsivas tônico-clônicas e episódios de luxação de ombro, sendo encaminhada à genética médica. Cariótipo também evidenciou trissomia do 18. Atualmente paciente tem 10 anos de idade, bastante comprometida neurologicamente.

DISCUSSÃO: Pacientes com SE apresentam malformações de diversos órgãos, falecendo principalmente por complicações respiratórias, sendo raros casos de pacientes que sobrevivem até a primeira infância. Sexo feminino tem maior sobrevida, mas associada ao ADNPM e dependência de cuidados especiais.

CONCLUSÃO: A sobrevida estendida nos casos relatados é extremamente rara. O grave comprometimento neurológico/cognitivo de ambas crianças compromete a qualidade de vida das mesmas e desafia a equipe de reabilitação.

Palavras Chave: SÍNDROME DE EDWARDS, SOBREVIDA ESTENDIDA, RELATO DE CASO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-203 - SÍNDROME DE SOTOS II: RELATO DE CASO

Autores: STEFANY BRITO DE AZAMBUJA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), AIRI CARVALHO MENDONÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), JENILSON MOTA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS)

INTRODUÇÃO: A síndrome de Sotos II é um distúrbio genético raro de caráter autossômico dominante, com prevalência menor que 1/100.000, caracterizada por hipercrecimento pós-natal, dismorfismo craniofacial, atraso global do desenvolvimento, déficit intelectual, alterações oftalmológicas, manifestações clínicas gastrointestinais, musculoesqueléticas e anomalias no sistema nervoso central.

DESCRIÇÃO DO CASO: sexo masculino, 14 anos, apresenta atraso global do desenvolvimento, comportamento autístico, crises convulsivas iniciadas aos 11 anos, além de diarreia e vômitos. Ao exame físico foram observados: marcha atípica, alta estatura, tendência a macrocrania, fronte ampla, face alongada, estrabismo divergente, filtro nasolabial curto, dentes espaçados, pectus excavatum, escoliose, hérnia inguinal (corrigida), mãos e pés grandes, sindactilia proximal entre o terceiro e quarto quirodáctilos, hiperextensibilidade articular. Os exames complementares evidenciaram: hipocortisolismo, T4 livre baixo com TSH e ACTH baixos, sugestivos de hipopituitarismo. A análise citogenética convencional não identificou alterações numéricas ou estruturais, e a análise molecular do miniExoma por New Generation Sequencing (NGS) identificou uma alteração em heterozigose (c.303_316del) no gene NFIX (19p13.13), que promove uma substituição de um aminoácido (p.Gln102Pro), ocasionando uma mudança na matriz de leitura, com consequente criação de um códon de parada.

DISCUSSÃO: O atraso global do desenvolvimento com comportamento autístico, deficiência intelectual, convulsões, alta estatura, mãos e pés grandes, tendência a macrocrania, e hiperextensibilidade articular, levaram a suspeição da síndrome de Sotos, porém dada a heterogeneidade genética, a análise molecular foi fundamental para o diagnóstico diferencial.

CONCLUSÃO: A análise molecular identificou a variante, em heterozigose c.303_316del no gene NFIX, não previamente descrita na literatura. Apesar disso, os dados clínicos e resultado molecular compatíveis com a síndrome de Sotos II, levam nos a considerar essa variante como causal. Podemos sugerir o miniExoma-NGS como ferramenta com bom custo benefício para diagnóstico etiológico em casos de heterogeneidade genética, particularmente se presentes deficiência intelectual, epilepsia e autismo.

Palavras Chave: SOTOS II, EPILEPSIA, AUTISMO, DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-204 - SÍNDROME DE KLIPPEL-TRENAUNAY: RELATO DE CASO

Autores: ALLAN CRISTHYAN ALVES CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), PAULO HENRIQUE PEREIRA DE SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), PEDRO FELLIPE DE AZEVEDO RANGEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ALLEN LOPES DE BARROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), YAN NASCIMENTO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ)

A síndrome de Klippel-Trenaunay é descrita como uma tríade que consiste de hemangiomas capilares cutâneos, hipertrofia óssea e/ou de tecidos moles e malformações venosas. A etiologia é incerta. Sugere-se, porém, ser resultado de anormalidade mesodérmica que ocorre durante o desenvolvimento fetal levando à manutenção de comunicações arterio-venosas microscópicas nos tecidos e resultado de eventos genéticos. É uma síndrome pouco frequente em nosso meio, porém merece destaque pelo fato de que vários estudos já relatam um padrão de herança autossômica dominante em alguns indivíduos, sendo a maioria dos casos esporádicos. A teoria gênica sugere que um único gene de defeito letal em indivíduos que são homozigóticos esteja envolvido no caso.

O relato refere-se a uma mulher, 24 anos, natural e procedente de Morada Nova-CE, a qual possui Síndrome de Klippel-Trenaunay. Ao nascimento, foram observadas “manchas avermelhadas”, na coxa direita e dorso, entretanto não foram investigadas. Refere que lembra de sentir dores no membro inferior direito desde os cinco anos de idade, bem como foram observadas inúmeras “veias saltadas”, o que levou sua mãe a leva-la ao médico. Na consulta, o médico observou sutil atrofia na perna direita, mas não diagnosticou nenhuma doença. As dores continuaram, bem como a atrofia progrediu bastante, a ponto de impossibilitá-la de andar com a perna direita. Aos 17 anos, foi levada à UNICAMP por sua tia, onde ainda na primeira consulta recebeu o diagnóstico de Síndrome de Klippel-Trenaunay. Os pacientes com SKT devem ser avaliados anualmente, ou mais frequente conforme a indicação clínica, mantendo a doença estável. Caso progrida, exames de imagem devem ser realizados e a intervenção cirúrgica avaliada, para a correção da discrepância no comprimento entre os membros inferiores. SKT é de ocorrência bastante rara. É importante, também, salientar que os aspectos genéticos da síndrome devem ser melhor esclarecidos, visando melhor entendimento da etiopatologia.

Palavras Chave: SÍNDROME DE KLIPPEL-TRENAUNAY, RELATO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-205 - RELATO DE CASO: LONGEVIDADE NA SÍNDROME DE EDWARDS

Autores: KAROLINE DUTRA DE SOUSA (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS), VITHÓRIA DE MATOS MACHADO LEOPOLDINO (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS), LETÍCIA LOBATO TAVARES (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS), LORENA MONTANDON DUMONT LOPES (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS), ANNE RIBEIRO MAGALHÃES (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS), LUANA ROSA RODRIGUES (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS), ANNA CAROLINA DE FREITAS POLICARPO (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS)

Introdução: A síndrome de Edwards é provocada por uma alteração cromossômica numérica envolvendo o cromossomo 18, provocando inúmeras alterações fenotípicas, reduzindo a expectativa de vida dos portadores. Daqueles que chegam a termo, cerca de 60 vem a óbito na primeira semana. O estudo descreve o caso de uma mulher, portadora de Síndrome de Edwards (SE), que apresenta idade superior às relatadas na literatura para essa condição. Relato do caso: N.C.B., 28 anos e 5 meses, sexo feminino, foi diagnosticada com a síndrome aos nove meses de idade. Sua mãe engravidou aos 39 anos, não havendo histórico familiar da doença. O diagnóstico foi feito por exame de cariótipo e análise dos fenótipos característicos. Na infância apresentou quadros respiratórios que necessitaram de alguns cuidados específicos, além de quadros convulsivos. Na adolescência, apresentou complicações intestinais severas, as quais necessitaram de intervenções que culminaram na retirada de parte do seu intestino, sendo somente esse seu histórico cirúrgico. Evoluiu sem alterações cardíacas significativas, apesar de essas serem comuns em indivíduos com a síndrome. Os achados fenotípicos foram: baixa estatura, pés em cadeira de balanço, pouca hipertrofia muscular e hipotonia, com baixo controle de tronco, aliado ao déficit percepto-cognitivo. Discussão: A SE é um distúrbio decorrente da trissomia livre do cromossomo 18 devido a uma não disjunção na meiose II. Semelhante às trissomia do 13 e do 21, a idade materna avançada está relacionada à ocorrência da trissomia, sendo observada na maioria dos casos. Segundo a literatura, portadores da síndrome que diferem desse padrão podem sugerir mosaïcismo, além disso, o sexo feminino apresenta maior longevidade em relação à esta trissomia. Conclusão: Por apresentar sobrevida prolongada, N.C.B mostra-se como um caso raro de Síndrome de Edward. A paciente apresenta-se atualmente estável, dentro das limitações da síndrome.

Palavras Chave: SÍNDROME, TRISSOMIA, EXPECTATIVA DE VIDA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-206 - FRÊNULO LINGUAL EM PACIENTES COM SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA

Autores: FRANCISCO ANDRÉ GOMES BASTOS FILHO (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS), ERLANE MARQUES RIBEIRO (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS, HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN(FORTALEZA-CE)), AUGUSTO CÉSAR CARDOSO DOS SANTOS (UFRGS), ANA CAMILA BRINGEL (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS), THAIS FURTADO (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS), ANDRÉ LUIS SANTOS PESSOA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN(FORTALEZA-CE)), MARINISI SALES ARAGÃO LEITE SANTOS (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN(FORTALEZA-CE)), CÉLIA MARIA GIACHETTI (UNESP MARILIA), LUCIANO PAMPLONA (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNICHRISTUS, UFC), CRISTIANE SÁ RORIZ FONTELES (UFC)

Introdução: Apesar dos atuais conhecimentos sobre a Síndrome da Zika Congênita (SZC), pouco se sabe sobre os acometimentos intraorais, como, por exemplo, a capacidade de sugar e deglutir.

Objetivo: avaliar a anatomia do frênulo lingual de crianças com SZC, para testar a hipótese de que as crianças não tem frênulo lingual e analisar a associação dos fenótipos do frênulo lingual com outras variáveis relacionadas.

Metodologia: estudo transversal, descritivo, seccional de crianças com SZC no Ceará. Foram realizados exame intraoral e avaliação do frênulo lingual. Usamos dados sobre avaliação neurológica e avaliação dos distúrbios da deglutição.

Resultados: Foram avaliados 54 lactentes (32F:22M), de 1 a 12 meses de idade (idade mediana: 9 meses). O diagnóstico de SZC foi baseado na clínica do paciente e Tomografia de crânio compatível. Encontramos que 16,7 dos lactentes tinham tônus muscular reduzido em bochechas, 13 em lábios e 13 em língua. 81,5 apresentaram desorganização postural, 75,9 hipertonia global e 68,5 controle inadequado da coluna cervical. O frênulo lingual foi observado com a realização de manobras simples (63) ou específicas. Dos que tiveram manobras específicas 11,1 apresentaram frênulo lingual posterior e 25,8 submucoso. 40 lactentes foram avaliados quanto à disfagia, cuja presença mostrou associação com sinais neurológicos, e frênulo lingual posterior.

Conclusão: A ausência de frênulo lingual não foi observada entre os lactentes acometidos pela SZC, no entanto muitos deste tiveram o frênulo lingual posterior, que pode não ser detectado sem uma manobra específica, e ser interpretado erroneamente como uma ausência do frênulo lingual. O posicionamento posterior do frênulo lingual nos lactentes estudados foi correlacionado à disfagia. Faz-se necessário um estudo com uma população maior de crianças acometidas pela SZC para estabelecer o nível de relação entre o posicionamento posterior do frênulo e a disfagia.

Palavras Chave: ZIKA VÍRUS, FREIO LINGUAL, TRANSTORNOS DA DEGLUTIÇÃO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-207 - SÍNDROME DE BARDET-BIEDL: RELATO DE CASO

Autores: LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES (UFS - CAMPUS LAGARTO), KAREN EMANUELLY SILVA NASCIMENTO ANDRADE (UFS - CAMPUS LAGARTO), JEVERTON DE SANTANA SANTOS (UFS - CAMPUS LAGARTO), AMANDA FERREIRA BARBOSA (UFS - CAMPUS LAGARTO), SILAS ZAMBALDI GARCIA (UFS - CAMPUS LAGARTO), SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE (UFS - CAMPUS LAGARTO), SABRINA WEINY DA SILVA (UFS - CAMPUS LAGARTO), POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (UFS - CAMPUS LAGARTO), GABRIELLE CONCEIÇÃO SILVEIRA SANTANA (UFS - CAMPUS LAGARTO), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UFS - CAMPUS LAGARTO)

Introdução: A síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é ciliopatia de herança autossômica recessiva, geneticamente heterogênea, com mais de 20 genes distintos já identificados, caracterizada por distrofia retiniana, polidactilia pós-axial, obesidade, retardo mental e hipogenitalismo e possui prevalência que varia de 1:13.500 a 1:160.000.

Descrição do caso: H.O.S, 8 anos, sexo masculino, encaminhado para avaliação genética por atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, polidactilia pós-axial nos dedos das mãos e dos pés, obesidade, hipogenitalismo (micropênis e testículos de volume reduzidos para idade) e redução da acuidade visual em ambos os olhos. Trata-se do segundo filho de casal jovem, hígido e não consanguíneo, sem recorrência familiar. Genitora negou exposição teratogênica na gestação. O paciente nasceu a termo, de parto normal, sem intercorrências com alta após 48 horas.

Discussão: Os critérios clínicos para o diagnóstico da SBB incluem distrofia retiniana, obesidade, polidactilia, retardo mental e hipogenitalismo. A literatura considera que quatro destes achados são suficientes para se firmar tal diagnóstico. O paciente H.O.S possui todos os 5 critérios diagnósticos. Genitores não desejam ter outros filhos. Aconselhamento genético foi realizado baseado no diagnóstico clínico. Não foi realizada a análise molecular.

Conclusão: O diagnóstico clínico precoce da SBB é de suma importância devido as possíveis complicações associadas a esta doença e porque condutas antecipatórias podem ser tomadas para evitá-las ou minimizá-las. O aconselhamento genético às famílias dos afetados pode ajudar a prevenir novos casos e a abordagem multiprofissional pode melhorar a qualidade de vida dos afetados.

Palavras Chave: SÍNDROME BARDET-BIEDL, DISTROFIA RETINIANA, ACONSELHAMENTO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-208 - SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS: RELATO DE CASO

Autores: LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES (UFS - CAMPUS LAGARTO), KAREN EMANUELLY SILVA NASCIMENTO ANDRADE (UFS - CAMPUS LAGARTO), JEVERTON DE SANTANA SANTOS (UFS - CAMPUS LAGARTO), AMANDA FERREIRA BARBOSA (UFS - CAMPUS LAGARTO), SILAS ZAMBALDI GARCIA (UFS - CAMPUS LAGARTO), SAMANTHA RAISSA SILVA DUARTE (UFS - CAMPUS LAGARTO), SABRINA WEINY DA SILVA (UFS - CAMPUS LAGARTO), POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (UFS - CAMPUS LAGARTO), GABRIELLE CONCEIÇÃO SILVEIRA SANTANA (UFS - CAMPUS LAGARTO), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UFS - CAMPUS LAGARTO)

Introdução: A Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiper mobilidade (SED-TH), de etiologia ainda não definida, afeta o tecido conjuntivo, caracterizada por hiperextensibilidade da pele, cicatrização atrófica e hiper mobilidade articular generalizada. SED-TH é considerada o tipo menos grave de SED, embora complicações significativas possam ocorrer. A dor crônica, distinta da associada a luxações agudas, é uma complicação grave da doença e pode ser incapacitante. O diagnóstico da SED-TH é eminentemente clínico.

Descrição do caso: L.S.V., 7 anos, sexo feminino, com desenvolvimento neuropsicomotor normal, encaminhada para avaliação genética após professora perceber que ela senta em “W”, possui pele hiperelástica, hiperflexibilidade e hiper mobilidade articular. Paciente queixa-se de dores crônicas nas pernas e nos tornozelos. Genitora possui quadro semelhante. Trata-se da primeira filha do relacionamento dos genitores que são jovens e não consanguíneos. Gestação sem exposição teratogênica. A paciente nasceu prematura, gestação interrompida no sétimo mês em decorrência de pré-eclampsia, parto cesariano, permaneceu em UTIn por 15 dias.

Discussão: Os achados clínicos e a história familiar sugerem o diagnóstico de SED-TH. Apesar da SED ser uma doença relativamente comum e a criança ter passado por vários profissionais de saúde, esta hipótese diagnóstica nunca foi levantada, até que sua professora observou que ela senta em “W”. Aconselhamento genético foi realizado baseado no diagnóstico clínico. Não foi realizada a análise molecular.

Conclusão: O diagnóstico clínico precoce da SED-TH é muito importante pois possibilita tanto o tratamento das manifestações como a prevenção de manifestações primárias e complicações. Desta forma ressaltamos a importância de os profissionais de saúde conhecerem as manifestações clínicas proporcionando a estes pacientes acesso aos serviços de saúde para acompanhamento e manejo o mais precoce possível. O aconselhamento genético às famílias dos afetados pode ajudar a prevenir novos casos e a abordagem multiprofissional pode melhorar a qualidade de vida.

Palavras Chave: SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS TIPO HIPER MOBILIDADE, ACONSELHAMENTO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-209 - WILLIAMS SYNDROME: A CASE REPORT

Autores: LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UFMT), GABRIELA GONDIM MOURA (UFMT), GEORGES BADIN HOFMEISTER (UFMT), OTÁVIO MAURÍCIO-SILVA (UFMT), IRVELY LUANA MUNIZ SANTOS (UFMT), KARINA ARAGÃO FERRAZ (UFMT), BRUNO BATISTA SANTANA VALADARES (UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT), GLÁUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UFMT)

Introduction: Williams syndrome (OMIM 194050) is an autosomal dominant disorder that occurs due to a microdeletion on chromosome 7q11.23. Multiple systems are affected.

Case report: Male patient was born at term from a pregnancy without complications, weighing 2.99 kg and 48 cm in height. At 13 days old he was admitted with bilateral orbital cellulitis. At 30 days old he underwent surgery to correct bilateral inguinal hernia. When he was two years old, he was diagnosed with bilateral convergent strabismus. At 5 years of age, a heart murmur caused by an atrial septal defect was identified. He also presented global developmental delay, cognitive and behavioral disorders, stereotyped movements, and failure to thrive at school. The patient also presented characteristic phenotype, with periorbital sacs, flat nasal bridge, full cheeks, thick lips, large mouth, hoarse voice, elfin facies, protruding maxilla, atypical thorax with murmurs, and testicular hydrocele. A year later, it was reported sleep-related bowel movements and increased urinary frequency, with pollakiuria and nocturia, without sphincter control. It was also observed subclinical hypothyroidism, with increased TSH. At 7 years old, FISH revealed an altered pattern of hybridization at one chromosome 7, revealing a microdeletion in 7q11.23 region, thus confirming Williams syndrome diagnosis.

Discussion: Chromosome 7q11.23 microdeletion causes characteristic facial features and is associated with increased risk for learning disabilities, intellectual disability, behavioral disorders, and cardiopathies. Such clinical conditions are consistent with the phenotype of the patient reported herein. The patient is now nine years old and shows some academic improvement.

Conclusion: The patient was diagnosed with Williams syndrome based on clinical assessment, later confirmed by molecular testing. The patient is on a regular follow-up schedule.

Palavras Chave: WILLIAMS SYNDROME, CHROMOSOME 7, MICRODELETION.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-210 - VULNERABILIDADE À CÁRIE DENTÁRIA EM UMA CRIANÇA COM A SÍNDROME DE ARTROGRIPOSE, DISFUNÇÃO RENAL E COLESTASE (SÍNDROME ARC): RELATO DE CASO

Autores: TAHYNA DUDA DEPS (UFMG), VALÉRIA CRISTINA ALMEIDA FABRETTI (), NATÁLIA CRISTINA RUY CARNEIRO (UFMG), FLÁVIA RABELLO (UFMG), SUÉLEN ALVES TEIXEIRA (UFMG), HELOÍSA VIEIRA PRADO (UFMG), ANA CRISTINA BORGES-OLIVEIRA (UFMG)

Introdução: A síndrome de Artrogripose, Disfunção Renal e Colestase (síndrome ARC) é uma doença genética bastante rara. rara que compromete o fígado, o rim, a pele, o sistemas nervoso central e o sistema musculoesquelético. Algumas manifestações orofaciais são comuns, como limitação de abertura bucal, hipoplasia de esmalte, agenesia dentária, obliteração da polpa dentária e alterações faciais. **Relato do caso:** Refere-se a uma criança com síndrome ARC, sexo masculino, com oito anos de idade. O menino foi atendido entre 2013 e 2018, na clínica “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”, da UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, em Belo Horizonte. As manifestações bucais observadas na primeira consulta foram: prevalência alta de cárie dentária (todos os dentes eram restos radiculares), higiene bucal deficiente e inflamação gengival. O tratamento consistiu de profilaxia dos dentes, aplicação tópica de flúor e procedimentos cirúrgicos e restauradores. **Discussão:** Considerando as complicações relacionadas à síndrome de ARC que os pais/cuidadores e a equipe médica precisam lidar no dia a dia da criança,. muitas vezes os cuidados com a saúde bucal podem não ser vistos como prioridade pelos envolvidos. Esse fato pode dificultar a acesso ao cuidado odontológico preventivo e, conseqüentemente, contribuir para maior susceptibilidade à cárie dentária e outras doenças bucais. A cárie provoca quadros de dor, infecção e perda dentária, podendo resultar em complicações sistêmicas, sociais e psicológicas.

Conclusão: A criança com síndrome ARC apresentou grande vulnerabilidade à cárie dentária. Sua condição revelou supervisão alimentar e higienização bucal precárias. Um trabalho multidisciplinar, envolvendo a equipe médica e odontológica, é de grande importância no intuito de orientar os pais/responsáveis sobre os cuidados com a saúde bucal dos pacientes.

Palavras Chave: DOENÇAS RARAS. ARTROGRIPOSE. DISFUNÇÃO RENAL. COLESTASE. CÁR

Agradecimentos: COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA D



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-211 - RELATO DE CASO: PSEUDODICENTRICO DE Y, ABERRAÇÃO RARA RESPONDENDO PELA INFERTILIDADE.

Autores: TATHIANE REGINE PENNA LIMA (GRUPO FLEURY), ANA LUCIA P. M. CATELANI (GRUPO FLEURY), NEUZA K. KUSAGARI (GRUPO FLEURY), ALINE DOS SANTOS BORG PERAZZIO (GRUPO FLEURY), MARIA DE LOURDES F. CHAUFFAILLE (GRUPO FLEURY)

Atualmente diversos casos de infertilidade estão relacionados a alterações genéticas. O avanço e desenvolvimento científico-tecnológico possibilita precisão no diagnóstico e na orientação aos pacientes e familiares. O exame cariótipo é uma das metodologias mais tradicionais na genética, indicado, por exemplo, para o diagnóstico de alterações estruturais e síndromes, fazendo a genética clínica mais presente na sociedade. O objetivo deste trabalho é relatar um caso que pelo cariótipo foi possível elucidar a causa de infertilidade. Um homem adulto de 30 anos veio realizar o cariótipo no Grupo Fleury, para investigar possível quadro de infertilidade. O exame evidenciou a presença de um cromossomo Y pseudodicêntrico em seis metáfases, enquanto em 94 de 100 analisadas havia a ausência do mesmo. Além do cariótipo, também foram realizados exames de hormônios masculinos com os seguintes valores: testosterona de 391ng/L e testosterona livre de 314,6pmol/L, dentro da normalidade e a pesquisa de microdeleção no cromossomo Y (DELYPCR). Essa pesquisa revelou ausência de microdeleção para os quatro marcadores: AZFa, AZFb, AZFc e AZFd, e na área do gene SRY. Outro dado relevante foi a ausência e/ou a não produção de espermatozoides detectados em repetidos testes de espermograma. Correlacionando esses achados, pôde-se interpretar que esse indivíduo apresenta duas linhagens: 45,X[96]/46,X,psudic(Y)(?p11.2), sendo uma com o pseudodicêntrico responsável pela determinação sexual, talvez a única linhagem presente no trato urogenital. Porém, a presença da outra linhagem desencadeou desvios na diferenciação sexual resultando na infertilidade, nesse indivíduo.

A normalidade do DELYPCR deve-se à presença do Y pseudodicêntrico. Portanto, não tivesse o cariótipo sido feito, o caso não teria sido elucidado, demonstrando a importância de diferentes técnicas citogenéticas e molecular possibilitando explicar a etiologia e as múltiplas anormalidades. Sendo assim o cariótipo se mantém como único teste genético com uma visão global do genoma, mesmo com o avanço das técnicas de genômica molecular.

Palavras Chave:

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-212 - CASE REPORT OF AN INDIVIDUAL WITH SUSPECTED CHEDIAK-HIGASHI SYNDROME

Autores: OTÁVIO MAURÍCIO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), KARINA ARAGÃO FERRAZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MILENA YUMI COMETTI OZAKI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), IRVELY LUANA MUNIZ SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GEORGES BADIN HOFMEISTER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BRUNO BATISTA SANTANA VALADARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPT DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPT DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPT DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO)

Introduction: Chediak-Higashi syndrome (CHS) (OMIM 214500) is a rare autosomal recessive disorder, characterized by decreased pigmentation of hair and eyes, photophobia, nystagmus, and abnormal susceptibility to infection, consequence of neutropenia. It is caused by homozygous or compound mutations of the lysosomal trafficking regulator (LYST) gene.

Case report: Male patient was born at term of a non consanguineous marriage, fifth in birth order, presenting silvery gray hair, white eyelashes and hypopigmented skin. Albinism diagnosis was soon discarded. At 28 months old, he was diagnosed with a bacterial pneumonia, which was treated with standard antibiotics. Two months later, the patient was diagnosed with hemorrhagic dengue fever. After that, the child presented recurrent episodes of pneumonia, asthma attacks, and diarrhea, thus, the patient was referred to our Medical Genetics Service for investigation. Leukogram analysis showed immunodeficiency, myelogram did not detect presence of abnormal granules, spirometry revealed a mild expiratory flow reduction, and hair microscopy found no presence of abnormalities. Currently, the patient is seven years old and is subject to frequent hospitalizations due to his primary immunodeficiency and for asthma control.

Discussion: Clinical features such as oculocutaneous albinism and repeated pyogenic infections are consistent with a range of conditions described as silvery hair syndromes, most notably CHS and Griscelli syndrome type 2 (GS2) (OMIM 607624). Despite that, hair analysis discarded GS2 diagnosis as large clumps of pigment were not detected. Also, myelogram was not conclusive for CHS diagnosis.

Conclusion: The patient reported herein has phenotypic characteristics compatible with the CHS, but molecular investigation is necessary to identify the causative mutation and to confirm diagnosis. The patient is currently on a regular follow-up schedule for supportive care to improve life quality.

Palavras Chave: CHEDIAK-HIGASHI SYNDROME, PRIMARY IMUNODEFICIENCY,

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-213 - EFFECT OF ATALUREN ON AGE AT LOSS OF AMBULATION IN NONSENSE MUTATION DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: OBSERVATIONAL DATA FROM THE STRIDE REGISTRY

Autores: ABDALLAH DELAGE (PTC THERAPEUTICS, ZUG, SWITZERLAND), FILIPPO BUCCELLA (PARENT PROJECT ONLUS, ROME, ITALY), ISABELLE DESGUERRE (NECKER-ENFANTS MALADES APHP, PARIS V DESCARTES UNIVERSITY, PARIS, FRANCE), FRANCESCO MUNTONI (UNIVERSITY COLLEGE LONDON GREAT ORMOND STREET INSTITUTE OF CHILD HEALTH, LONDON, UK), ANDRÉS NASCIMENTO (HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU, UNIVERSIDAD DE BARCELONA, CIBER, ISCIII, BARCELONA, SPAIN), MÁR TULINIUS (GOTHENBURG UNIVERSITY, QUEEN SILVIA CHILDREN'S HOSPITAL, GOTHENBURG, SWEDEN), LUCIANA GIUGLIANI MENEGUZZI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SÃO PAULO, BRAZIL), RAFAEL DE MARCHI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SÃO PAULO, BRAZIL), PANAYIOTA TRIFILLIS (PTC THERAPEUTICS INC., SOUTH PLAINFIELD, NJ, USA), EUGENIO MERCURI (DEPARTMENT OF PEDIATRIC NEUROLOGY, CATHOLIC UNIVERSITY, ROME, ITALY)

Aim: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a fatal, X-linked disease, characterized by progressive muscle weakness. Loss of ambulation is a major milestone in disease progression. Approximately 10–15% of cases of DMD are caused by a nonsense mutation (nmDMD) in the dystrophin gene, which leads to translation of truncated, non-functional dystrophin. Ataluren is the first approved therapy to target the underlying cause of nmDMD, enabling formation of full-length, functional dystrophin.

Methods: In this study, age at loss of ambulation was evaluated in patients with nmDMD taking ataluren for at least 12 months while enrolled in the international, multi-center STRIDE (Strategic Targeting of Registries and International Datasets of Excellence) Registry (N=207). Data were extracted from the registry on 9 July 2018. Kaplan–Meier analyses were used to investigate age at loss of ambulation.

Results: Mean (standard deviation, SD) age of registry participants starting ataluren treatment was 9.8 (3.7) and 89.2% were being treated with corticosteroids in addition to ataluren. At the date of data extraction, registry participants had a mean (SD) age of 11.6 (3.6) years. Mean (SD) exposure to ataluren within the registry was 372.6 (211.6) patient-years and 44.6% of patients had been on ataluren for more than 720 days. Mean (standard error) age at loss of ambulation in registry participants was 15.5 (0.3) years, and 50% of patients were still ambulatory at the age of 16.5 years.

Conclusion: Safety outcomes were consistent with the known safety profile of ataluren. In summary, ataluren may delay loss of ambulation in patients with nmDMD.

Palavras Chave: DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY, LOSS OF AMBULATION, OBSERVATION

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-214 - RELATO DE CASO: MICRODELEÇÃO 15Q11.2 EM PACIENTE COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Autores: ALESSANDRA PAWELEC DA SILVA (UNILA/HMCC), MARIA LEANDRA TERCENIO (UNILA), MARIA CLAUDIA GROSS (UNILA), MATHEUS LOURENÇO MENDES (UNILA), JHONATHAN LUIZ DE GOUVEIA (UNILA), PAULO LUCAS CAPELINI FRISSE (UNILA)

Introdução: A microdeleção 15q11.2 BP1 e BP2 (Burnside-Butler) engloba uma região de 500 kb localizada entre os pontos de quebra BP1 e BP2 da região 15q11-q13. Nesta região são encontrados quatro genes (TUBGCP5, CYFIP1, NIPA1, NIPA2) com importante papel no desenvolvimento neurológico. Estes genes, individualmente, quando sofrem mutações, contribuem para convulsões, espasticidade, ataxia e problemas cognitivos e comportamentais. **Relato do Caso:** Paciente do sexo feminino, primeira filha de casal não consanguíneo, sem intercorrências durante o período pré-natal e perinatal, nascida de parto normal, a termo. Mãe procurou avaliação especializada ao observar que paciente apresentava menor interação social. Foram identificados atraso na aquisição de linguagem, dificuldades nas relações sociais, contato visual fugaz, seletividade alimentar, prejuízo da motricidade fina e estereotípias motoras, compatíveis com diagnóstico de autismo. Na história familiar, havia casos com suspeita de autismo não investigados. No exame físico, a paciente apresentava cabelos de implantação anteriorizada, epicanto bilateral, raiz nasal rasa e larga, orelhas baixo implantadas, hipertelorismo mamilar e prega de transição na mão direita. O cariótipo foi normal. A análise por array CGH genômico identificou uma perda de 518 Kbp em 15q11.2, contemplando os genes TUBGCP5, CYFIP1, NIPA1, NIPA2, LOC283683, WHAMMP3, GOLGA81P e HERC2P2. **Discussão:** Os pacientes com a microdeleção 15q11.2 apresentam vários achados clínicos, sendo a deficiência intelectual e o atraso de linguagem os mais comuns. Outros achados incluem distúrbios neurocomportamentais, autismo e dismorfias. Devido à penetrância incompleta e expressividade variável, nem todos os indivíduos apresentarão manifestações típicas. Aproximadamente metade das deleções são herdadas de um genitor aparentemente saudável. A existência de fenótipos não clássicos associados a deleções nesta região, como manifestações psiquiátricas subclínicas sugerem que deleções em 15q11.2 podem ser mais frequentes do que o relatado. **Conclusão:** A microdeleção 15q11.2 encontrada na probanda reforça a associação dessa região como anormalidade citogenética ligada ao autismo.

Palavras Chave: AUTISMO, MICRODELEÇÃO 15Q11.2, DISMORFIAS

Agradecimentos: CAPES



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-215 - SÍNDROME DE BARTTER TIPO 3: RELATO DE CASO

Autores: STEFANY BRITO DE AZAMBUJA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), AIRI CARVALHO MENDONÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), JUCÉLIA SOUSA SANTOS GANZ (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), LUCIANA HELENA GAMA VAZ (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - UFMA)

INTRODUÇÃO: A síndrome de Bartter é um distúrbio genético de herança autossômica recessiva, com prevalência desconhecida, caracterizada pelo distúrbio da reabsorção renal de sais, na porção espessa da alça de Henle.

DESCRIÇÃO DO CASO: sexo feminino, apresenta polidipsia e poliúria desde o nascimento, internada aos 7 meses, com febre, vômitos, diarreia e desnutrição grave, evoluindo com convulsão, diagnosticados acidose, infecção do trato urinário e sepse. Acompanhada pela Nefropediatria e Neuropediatria, em uso de cloreto de potássio, Espironolactona e Fenobarbital. Ao exame físico (19 meses), estado geral regular, corada, hidratada, eupneica, ativa e reativa, baixo ganho ponderoestatural (p3), orelhas proeminentes, tórax com aspecto raquítico, pectus carinatum, cifose postural, sem outras alterações significativas. Exames complementares de triagem neonatal biológica, auditiva, teste do coraçãozinho e ecografia de aparelho urinário normais, TC crânio com dois pequenos focos hiperdensos na região frontal esquerda sugestivos de conteúdo hemático, hemograma mostrando linfopenia, anemia e plaquetose, hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e acidose metabólica. Na urina, hematúria, leucocitúria e hipocloremia, Nas fezes, leucócitos frequentes e sangue oculto presente. O painel NGS incluindo genes relacionados à disfunção renal detectou duas variantes (ambas descritas na literatura), em heterozigose, no gene CLCNKB: c.18dupG, que promove a substituição do aminoácido p.Leu7Ala fs*3, criando um códon de parada prematuro da tradução proteica, e c.610GA, promovendo a substituição de aminoácido (p.Ala204Thr).

DISCUSSÃO: A baixa estatura, microcefalia de início pós-natal, polidipsia, poliúria, alcalose metabólica com ânion gap elevado, hipocalemia, hipocalcemia e convulsões levaram a se pensar na Síndrome de Bartter, suspeição que foi corroborada pela análise molecular. Seria essa síndrome realmente rara ou subdiagnosticada?

CONCLUSÃO: Doenças genéticas autossômicas recessivas podem ser frequentes pelo menos em determinadas populações, e casos como esse, podem ser considerados um rumor. Ressalta-se também a importância de diagnóstico precoce para o tratamento adequado, bem como para o aconselhamento genético aos familiares em risco.

Palavras Chave: BARTTER TIPO III, ACIDOSE METABÓLICA, HIPONATREMIA, POLIÚRIA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-216 - INVESTIGAÇÃO DE MUTAÇÕES NOS GENES GBA E CHCHD2 EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON EM UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Autores: DANIELLE DUTRA VOIGT (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO (UNIGRANRIO)), CAROLINE NASCIMENTO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), CAMILLA DA SILVA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), RITIELE BASTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), KAROLINE MEDEIROS (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO (UNIGRANRIO)), JOÃO PEREIRA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO (UERJ)), ANA LUCIA ROSSO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO (UFRJ)), LUIZ FELIPE VASCONCELOS (HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), PEDRO CABELLO (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO (UNIGRANRIO)), MÁRCIA PIMENTEL (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO)

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda desordem neurodegenerativa mais comum, atinge 3 das pessoas com idade superior a 60 anos e se caracteriza por ser uma condição multissistêmica, de etiologia complexa, que envolve a ação de múltiplos genes, bem como, interações com o ambiente. Além das mutações monogênicas já conhecidas que promovem alterações nas proteínas, variantes genéticas de risco também contribuem para a suscetibilidade à DP, podendo inclusive atuar como modificadores da progressão da doença, afetando a penetrância, a idade de manifestação e o seu curso clínico. O presente estudo, conduzido em casuística brasileira, teve como objetivo o rastreamento de mutações em toda extensão dos genes GBA e CHCHD2. Os pacientes foram diagnosticados por médicos especialistas em doenças do movimento de diferentes hospitais (HUPE/RJ, HUCFF/RJ, HUAP/RJ, INDC/RJ, SCMRJ e IINEURO/GO). As análises moleculares de ambos os genes foram realizadas através do sequenciamento automático em 304 probandos com DP para o gene GBA e 122 com DP familiar para o gene CHCHD2. A análise do gene GBA identificou 17 alterações exônicas (13 missense, 3 sinônimas e 1 nonsense) em 37 probandos (14,1). A partir das análises in silico, seis alterações missense (L444P, N370S, D409H, H311R, W378C e S196P), uma sinônima (V460V) e uma nonsense (W533X) foram classificadas como patogênicas e, ao compararmos esses dados com àqueles de controles saudáveis observamos diferenças estatisticamente significantes ($P = 0,012$, OR: 13,07, IC95: 1,72 - 98,98). A análise dos quatro exons do gene CHCHD2 revelou ausência de variantes patogênicas ou de risco nos 122 probandos com história familiar de DP, corroborando trabalhos da literatura conduzidos em outras populações. O presente trabalho constitui o primeiro a investigar a presença de mutações no gene CHCHD2 em uma população latino-americana. Nossos resultados sugerem que variantes patogênicas neste gene são causas raras da DP em pacientes brasileiros.

Palavras Chave: DOENÇA DE PARKINSON, GENE GBA, GENE CHCHD2, MUTAÇÃO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-217 - BLEPHAROPHIMOSIS, PTOSIS, AND EPICANTHUS INVERSUS SYNDROME (BPES) ASSOCIATED WITH DEVELOPMENTAL DELAY, DYSPHAGIA AND MICROGNATHIA: A CASE REPORT

Autores: GEORGES BADIN HOFMEISTER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), IRVELY LUANA MUNIZ SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), OTÁVIO MAURÍCIO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GABRIELA GONDIM MOURA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BRUNO BATISTA SANTANA VALADARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO)

Introduction: BPES (OMIM 110100) is caused by an autosomal dominant mutation affecting FOXL2 gene, located on chromosome 3q22.3. Patients with this syndrome present a triad of eyelid malformations (blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus) that cause difficulty in opening the eyes completely, what may affect vision. Other symptoms that may be present are developmental delay, premature ovarian failure, and microcephaly.

Case report: Female patient was born at term from a pregnancy without complications. The neonatal physical exam was normal, patient was born weighing 2.7 kg, 48 cm in height and a cephalic perimeter of 34 cm. When the patient was two months old, it was detected blepharophimosis, epicanthus inversus, small palpebral fissures, micrognathia, and low implanted, malformed ears. Also, rooting and sucking reflexes were absent, resulting in dysphagia and severe malnutrition. A month later, global developmental delay was confirmed. Currently, the patient is six years old and is unable to walk without assistance. Dysphagia and malnutrition are still present. G-banding karyotype analysis was normal.

Discussion: The patient present classic features of BPES but also dysphagia. Even though dysphagia is not a common clinical condition in BPES patients, there are case reports of patients carrying chromosome 3q23 deletions that presented, in addition to BPES features, laryngeal hypoplasia, digit abnormalities, and global developmental delay. These characteristics are consistent with the clinical conditions observed in our patient, except for digit abnormalities, which are absent. Premature ovarian failure has not yet been investigated given the age of the patient.

Conclusion: The patient reported herein was diagnosed with BPES based on clinical assessment. Possible chromosome 3q23 deletion has yet to be confirmed with GTG banding karyotype or other molecular tests such as FISH.

Palavras Chave: BLEPHAROPHIMOSIS, DYSPHAGIA, DEVELOPMENTAL DELAY.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-218 - CASE REPORT OF AN INDIVIDUAL WITH CHROMOSOME 9P DELETION SYNDROME

Autores: GABRIELA GONDIM MOURA (UFMT), GEORGES BADIN HOFMEISTER (UFMT), KARINA ARAGÃO FERRAZ (UFMT), LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UFMT), MILENA YUMI COMETTI OZAKI (UFMT), BRUNO BATISTA SANTANA VALADARES (UFMT), IRVELY LUANA MUNIZ SANTOS (UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (UFMT), GLAUCIA CHİYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT)

Introduction: Chromosome 9p deletion syndrome (OMIM 158170) consists in a rare structural chromosomal abnormality. In addition to intellectual disability, common clinical features include trigonocephaly, prominent forehead, malformed external ears, hypertelorism, and hypertonía.

Case report: Male patient was born from a pregnancy of consanguineous parents. Parents reported a prior miscarriage. Patient was born at 36 weeks by caesarean section (weight 2.88 kg, height 44cm). Four days after delivery, the patient underwent corrective surgery to repair an omphalocele. Karyotype analysis showed a deletion in the short arm of chromosome 9 [46,XY,del(9)(p22)] and since then, the patient is in a regular follow-up schedule. During the first 24 months, the patient presented age-inappropriate global development, presenting delay to walk and talk, in addition to distinctive facial features, presenting ocular hypertelorism and prominent forehead. Currently, the patient is 31 months old, and has learned to walk, weighs 11.55 kg, and speaks few words. Based on the Denver Scale, speech delay was observed. The patient is also on a periodic follow-up schedule with an ophthalmologist due to severe myopia.

Discussion: The prominent forehead and hypertelorism combined with age-inappropriate global developmental delay are consistent with the chromosome 9p deletion syndrome. The omphalocele is an important differential of this case, as it is not among the most common features. However, the combined presentation of chromosome 9p deletion syndrome with omphalocele is not unprecedented.

Conclusion: Due to the global developmental delay caused by the chromosome 9p22 deletion, the patient is currently in a regular medical follow-up schedule. In this case, the anamnesis and careful physical examination were fundamental for diagnosis and identification of this unusual deletion.

Palavras Chave: DEVELOPMENTAL DELAY, 9P DELETION, OMPHALOCELE

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-219 - CASE REPORT: HUTCHINSON-GILFORD PROGEROID SYNDROME

Autores: MILENA YUMI COMETTI OZAKI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), IRVELY LUANA MUNIZ SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), OTÁVIO MAURÍCIO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GABRIELA GONDIM MOURA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BRUNO BATISTA SANTANA VALADARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), KARINA ARAGÃO FERRAZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT)

INTRODUCTION: Hutchinson-Gilford syndrome is a progerid syndrome, which manifests itself through premature aging, accelerating approximately 7 times the normal aging. The individuals affected by this, however, do not present mental retardation, being marked by characteristic phenotypes, which manifest themselves from one year of age, such as alopecia, craniofacial disproportion, short stature, low weight, prominent eyes, micrognathia, abnormal dentition and absence of secondary sexual characteristics.

CASE DESCRIPTION: A full-term female patient weighing 2.5 kg was delivered at home from non-blood-curdling parents. At 5 years and 9 months of age, she was referred with developmental delay, congenital alopecia and xerophytic skin. On physical examination, he exhibited normal neuropsychomotor development, heart rate of 80 bpm, respiratory rate 28 bpm, hypochromic spots spread throughout the body, decreased adipose tissue, xerophytic skin, weight of 10.350 kg and height of 90 cm. He presented alopecia with sparse hairs in the occipital region, micrognathia, craniofacial disproportion, nasal bridge narrowing, prominence of vessels in the face and other parts of the body, small lobe and dystrophic nails. Finally, the patient was diagnosed with Hutchinson-Gilford Syndrome.

DISCUSSION: Hutchinson-Gilford syndrome caused by a change in the LMNA gene located on chromosome 1. The main cause of death is acute myocardial infarction and stroke, due to the tendency to atherosclerotic plaques. In addition, there was no report of incidence of the syndrome in the three generations that precede our patient.

CONCLUSION: The patient was diagnosed with Hutchinson-Gilford Syndrome mainly by observing its phenotype. As a management, tests were prescribed to evaluate possible complications and risks of cardiovascular problems due to atheroma formation.

Palavras Chave: HUTCHINSON-GILFORD, PROGERID, PREMATURE AGING, LMNA GENE
Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-220 - FORMA PROGRESSIVA DE MACRODACTILIA: UM RELATO DE CASO

Autores: DEBORAH BEZERRA BEZERRA (UFRN), ÍCARO FIORAVANTE FIORAVANTE (UFRN), EDGAR FERREIRA DE ANDRADE JÚNIOR JÚNIOR (UFRN), GABRIEL NUNES ROCHA ROCHA (UFRN), JANINE SOARES DE CASTRO CASTRO (UFRN), VICTOR BARRETO GARCIA GARCIA (UFRN), VICTOR MATHEUS ROLIM DE SOUZA SOUZA (UFRN), LEONARDO MOURA MOURA (UFRN), MARIA IONE FERREIRA DA COSTA COSTA (SESAP - RN)

INTRODUÇÃO: A macrodactilia é uma anomalia congênita rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por hiper crescimento ósseo e de partes moles dos dedos das mãos ou dos pés. Está presente ao nascimento ou é reconhecida no início da infância, tendendo a ser progressiva durante o período normal de maturação esquelética.

RELATO DE CASO: MCSL, 15 anos, sexo feminino, parda, filha única de um casal não consanguíneo e saudável. Genitora relata que desde os 6 meses de idade observou aumento de volume e crescimento desproporcional progressivo do 3º e 4º quirodáctilos direitos da criança. Evoluiu ao longo dos anos com dor moderada nos quirodáctilos afetados, intensa artralgia e discreto edema no punho, além de parestesias no trajeto do mediano direito. Diz que os sintomas pioravam com trabalhos manuais e nega outras queixas e comorbidades. Ao exame físico, nota-se aumento de volume e comprimento de 3º e 4º quirodáctilos direitos, em relação aos esquerdos, com desvio varo e valgo, respectivamente, além de abaulamento de 3 cm de diâmetro em palma da mão e punho direitos, doloroso ao toque.

DISCUSSÃO: No presente, sendo o caso estudado, isolado em uma família que não apresenta outros casos de malformações congênitas, devemos manter o acompanhamento clínico e investigação do espectro sindrômico, visto que a macrodactilia, hipertrofia assimétrica de membros e hemangioma, fazem parte dos aspectos dismorfológicos de Hamartoses, principalmente como a Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber e Síndrome de Proteus. Assim como deverá ser realizado o devido encaminhamento da paciente para as especialidades que auxiliem no aconselhamento genético, reabilitação motora, melhora do quadro clínico e qualidade de vida.

CONCLUSÃO: Apesar de serem patologias raras, é preciso reconhecer e fazer o diagnóstico diferencial entre as diferentes condições causadoras de macrodactilia. Dessa forma, pode-se prevenir e controlar possíveis complicações e moléstias associadas às síndromes

Palavras Chave: MACRODACTILIA, ANOMALIA CONGÊNITA, ARTRALGIA

Agradecimentos: À UFRN, PELO APOIO À REALIZAÇÃO DO TRABALHO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-221 - SÍNDROME DE GORLIN: UM FENÓTIPO ALÉM DO CARCINOMA BASOCELULAR.

Autores: MATEUS OLIVEIRA TORRES (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIFESP (UNIFESP-SP)), ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIFESP (UNIFESP-SP)), SILVIA BRAGAGNOLO (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIFESP (UNIFESP-SP)), FERNANDA MILANEZI (GENEONE DASA BRASIL), VIVIANE NAKANO (GENEONE DASA BRASIL), EDUARDO PERRONE (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIFESP (UNIFESP-SP))

INTRODUÇÃO: A síndrome de Gorlin (SG) apresenta herança autossômica dominante, sendo causada por variantes patogênicas em heterozigose no gene PTCH-1. Uma de suas principais características é a predisposição ao desenvolvimento de carcinoma basocelular. A macrossomia e polidactilia são achados descritos nessa síndrome. Apresentamos relato de caso de paciente encaminhada ao ambulatório de genética por macrossomia e polidactilia, cuja investigação molecular revelou SG, permitindo o diagnóstico clínico na paciente e em seu pai, o qual não apresentava antecedente de CBC. **CASO CLÍNICO:** paciente, sexo feminino, 8 anos, encaminhada para avaliação genética por macrossomia e polidactilia. A história gestacional e perinatal não mostrou antecedentes relevantes. A antropometria revelou peso: 60,6kg, estatura: 142cm e perímetro cefálico: 58cm (todos P97). Ao exame morfológico, apresentava face plana, orelhas de baixa implantação, fenda oblíqua inferior, palato alto, filtro curto, polidactilia pós axial bilateral em mãos, sem lesões sugestivas de CBC. Seu pai também apresentava estatura: 195cm, peso: 121,9kg e PC de 63,2cm (todos P97), sem histórico de CBC. Os exames complementares da probanda como ECO, US abdômen, Rx de esqueleto estavam normais. O sequenciamento do exoma clínico revelou variante patogênica em heterozigose, nunca antes descrita, no gene PTCH-1 - c.2713 CT (p. Glu905Ter), compatível com diagnóstico de SG. A probanda e seu pai foram reavaliados, sendo vistos pits róseos em palma da mão, confirmando o diagnóstico clínico. Foi solicitado Rx de crânio e mandíbula para avaliação de calcificação de foice e presença de cistos odontogênicos, respectivamente. **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:** A predisposição ao carcinoma basocelular é uma das principais características da síndrome de Gorlin, no entanto aproximadamente 10 dos casos relatados não apresentam esse fenótipo. O diagnóstico de síndrome de Gorlin deve ser pensado como diferencial em casos de macrossomia associado a polidactilia, mesmo na ausência de antecedente de CBC.

Palavras Chave: SÍNDROME DE GORLIN, CARCINOMA BASOCELULAR, FENÓTIPO

Agradecimentos: AGRADEÇO A DEUS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-222 - REPORT OF A SUSPECTED SPONDYLOCOSTAL DYSOSTOSIS CASE

Autores: BRUNO BATISTA SANTANA VALADARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (UFMT), GLAUCIA CHİYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UFMT), GABRIELA GONDIM MOURA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GEORGES BADIN HOFMEISTER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MILENA YUMI COMETI OZAKI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), OTÁVIO MAURICIO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), KARINA ARAGÃO FERRAZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT)

Introduction: Spondylocostal dysostoses (SD) form a heterogeneous group of disorders affecting axial skeleton formation. There are six different subtypes, which are defined according to the mutated gene. The majority of SD subtypes are inherited in an autosomal recessive manner. Common features are vertebrae segmentation defects and rib fusion.

Case report: Male patient was born at term by spontaneous vaginal delivery after a pregnancy free of complications. The patient is 23 months old and was first referred to an orthopedic specialist due to a growing chest protuberance. In anamnesis, the mother denied episodes of vomiting, diarrhea, drug allergy, blood transfusion, fever, or weight loss. Pediatric neurological and developmental examination found no deficits. X-ray images evidenced spine malformations: hemivertebrae, severe scoliosis, and rib fusion. Abdominal and Doppler ultrasound exams revealed no other anatomical or functional abnormalities. The patient was then referred to our Medical Genetics Service. Upon family history investigation, the mother reported that she is first-degree cousin of the father. Also, a family member, great uncle of the patient, died at young age from an undiagnosed condition.

Discussion: The spine and rib malformations of the patient reported herein are suggestive of SD. Also, the fact that the patient is the offspring of a consanguineous marriage may indicate an autosomal recessive disorder.

Conclusion: The clinical picture is consistent with SD, but the diagnosis is still under investigation. Karyotype examination has been requested to discard chromosome abnormalities. Molecular testing is required to confirm SD and identify the subtype. Currently, the patient is in a regular follow-up schedule.

Palavras Chave: SPONDYLOCOSTAL DYSOSTOSES

Agradecimentos: À MINHA MÃE.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-223 - NUSINERSEN IN TYPE 2 SMA CHILDREN : PRELIMINARY RESULTS ON MOTOR FUNCTION

Autores: LUISA COIMBRA PEREIRA (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), NATALIA OLIVEIRA MORAIS (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), NAYARA TANNOUS TAKAMINE (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), TATIANE SILVEIRA MIRANDA (CENTRO PAULISTA DE DIAGNOSTICO E PESQUISA), MARIA CLARA SILVEIRA NALIATI (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), LAURA VAGNINI (CENTRO PAULISTA DE DIAGNOSTICO E PESQUISA), ZUMIRA A. CARNEIRO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO), CHARLES MARQUES LOURENCO (CENTRO UNIVERSITARIO ESTACIO DE RIBEIRAO PRETO)

INTRODUCTION: Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder that is caused by an insufficient level of survival motor neuron (SMN) protein. Type 2 SMA patients are individuals able to sit, but never achieving the ability to walk. Nusinersen is an antisense oligonucleotide drug that modifies pre-messenger RNA splicing of the SMN2 gene, promoting increased production of full-length SMN protein. Its intrathecal administration is currently the only approved therapy for SMA.

METHODS: Comparative retrospective chart review of SMA type 2 patients using the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND), and the developmental section of the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) pre and post Nusinersen treatment.

RESULTS: We report preliminary data on the 12 months use of Nusinersen in two type 2 patients (one male with 36 months of age and one female with 28 months of age). Both patients had two SMN2 copies. After 12 months an improvement of more than two points was found in both patients 58 on the CHOP INTEND and on the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE). Lumbar punctures were well tolerated, and no serious adverse events occurred.

CONCLUSION: In several controlled trials nusinersen showed a favorable benefit-risk profile along with clinically relevant improvements in motor function. The efficacy was most pronounced in presymptomatic patients, which underlines the necessity for a newborn screening program and is the key to start efficient treatment prior to motor neuron death. The repeated intrathecal administration of nusinersen is associated with practical challenges, but no major adverse events have been reported. Although being a very short observation period, our findings suggest that a motor functional improvement can be observed in SMA 2 patients. A longer follow up will allow to establish and better quantify the magnitude and frequency of motor changes over a longer exposure to treatment.

Palavras Chave: SMA, NUSINERSEN, HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-224 - ANÁLISE CLÍNICA DE PACIENTES COM DISPLASIA ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL: UM ESTUDO SECCIONAL

Autores: ANA CAMILA BRINGEL (UNICHRISTUS), JOSEVALDO MONTEIRO MAIA FILHO (UNICHRISTUS), ABRAÃO DE FREITAS PEREIRA (UNICHRISTUS), FRANCISCO ANDRÉ GOMES BASTOS FILHO (UNICHRISTUS), JOANA AMARAL ACIOLY (UNICHRISTUS), DANIELA COSTA DE OLIVEIRA SANTOS (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ROSICLER PEREIRA DE GOIS (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), AMANDA DONATO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), AUGUSTO CESAR CARDOSO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN)

Introdução: Apesar de ser uma doença genética rara, com incidência de 1:25.000 – 56.000 nascidos vivos, a displasia óculo-aurículo-vertebral (OAV) é uma das síndromes congênitas dos arcos branquiais mais comuns. A etiologia da OAV permanece desconhecida. Objetivo: Determinar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com displasia óculo-aurículo-vertebral (OAV) acompanhados no serviço de genética do estado do Ceará do Hospital Infantil Albert Sabin. Método: Revisão dos prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico de OAV de 1995 a 2017. Resultados: Foram incluídos no estudo 57 pacientes, destes 34 (59) eram do sexo masculino. Três pacientes (5) tinham pais consanguíneos e todos eram casos esporádicos. Um paciente apresentava síndrome de Down e OAV. A maioria dos indivíduos (75) possuía assimetria facial, 57 apresentava apêndice pré-auricular, 24 apresentavam macrostomia, 8 dos 12 pacientes (66,6) que realizaram exame radiológico da coluna vertebral possuíam anormalidades vertebrais, 5 dos 9 pacientes (55) que realizaram ecocardiograma apresentavam envolvimento cardiovascular, 3 dos 25 pacientes (12) que realizaram estudo radiológico do aparelho urinário possuíam anormalidades e 3 dos 5 pacientes (60) que realizaram tomografia de crânio/ultrassom transfontanelar mostraram alterações relacionadas ao sistema nervoso central. Conclusão: Na casuística apresentada, foi observado leve predomínio do sexo masculino. Todos casos foram esporádicos. A assimetria facial, apêndice pré-auricular e macrostomia foram as características clínicas mais frequentes. As avaliações laboratoriais e de imagem não foram realizadas em todos os casos devido às dificuldades do sistema público brasileiro. Apenas um caso teve cariótipo alterado, em que houve S. Down associada.

Palavras Chave: SÍNDROME DE GOLDENHAR, ANORMALIDADES CRANIOFACIAIS, GENÉTICA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-225 - UM PADRÃO ENCÉFALO-ÓCULO-LABIAL PARECE DEFINIR UMA SÍNDROME RARA E LETAL, AINDA SEM BASES MOLECULARES DEFINIDAS.

Autores: CAROLINA ARAUJO MORENO (PROGRAMA DE GENÉTICA PERINATAL, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA, FCM - UNICAMP), DENISE PONTES CAVALCANTI (PROGRAMA DE GENÉTICA PERINATAL, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA, FCM - UNICAMP)

Em dismorfologia, a delimitação de uma síndrome requer, como primeiro passo, o reconhecimento de uma associação única de anomalias que se repete em diferentes indivíduos. Nesse sentido, a tríade hidrocefalia (H), microanftalmia (M) e fenda labial/palatina (FLP) – HMFLP, inicialmente descrita em 1994, parece definir uma síndrome extremamente rara. Provavelmente pela sua raridade, tanto a delimitação clínica quanto a definição etiológica desse fenótipo permanecem indefinidas até o momento. O objetivo desse trabalho preliminar é revisar o fenótipo de cinco pacientes com a tríade HMFLP na tentativa de delimitar o espectro dessa síndrome e estimular a descrição de novos pacientes, que juntamente com esses, permitam uma investigação sobre as bases moleculares do quadro. Todos os pacientes apresentaram hidrocefalia grave com macrocefalia ao nascimento (PC variou de 38 a 55,5 cm), microanftalmia [microanftalmia grave (4/5) e ausência de globo ocular e de nervo óptico (1/5)], fenda labial [mediana (2/5), unilateral (2/5) e bilateral (1/5)] e palatina (2/5). Outras alterações observadas foram: agenesia/hipoplasia de corpo caloso (2/5), apêndice em couro cabeludo (1/5), dente neonatal (1/5), duplicação pielocalicial (1/5), fôvea pré-auricular (1/5), hemivértebra (1/5), holoprosencefalia (1/5), hipoplasia adrenal (1/5). Quatro recém-nascidos apresentaram óbito perinatal. A única sobrevivente foi reavaliada aos 18 anos e apresentava atraso profundo do desenvolvimento neuropsicomotor, epilepsia, escoliose e amenorreia primária. A razão de sexo observada foi 1:4. Todos nasceram a termo ou próximo ao termo. Todos os casos foram esporádicos, filhos de pais jovens e sem consanguinidade. Nenhum fator de risco gestacional foi identificado. O cariótipo foi normal em todos os indivíduos. Concluindo, os pacientes aqui apresentados reforçam a hipótese de uma síndrome muito rara e letal, para a qual não há evidências de uma herança monogênica até o momento.

Palavras Chave: HIDROCEFALIA, MICROANOFTALMIA, FENDA LABIAL

Agradecimentos: FAPESP 98/16006-6



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-226 - RELATO DE CASO DE UMA DUPLICAÇÃO COMPLEXA DO CROMOSSOMO 15Q

Autores: NATÁLIA CAMPANA AYZEMBERG (UNISINOS), FERNANDA VALENTINI BOSCARDIN (UNISINOS), LEONARDO FOLETTO REISDORFER (UNISINOS), JOSÉ LUIZ FONTOURA JUNIOR (UNISINOS), GUSTAVO ZENI (UNISINOS), ANA CAROLINA SOUZA DE AZEVEDO (UNISINOS), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (UNISINOS), ISABELA SLOMP BETTONI (UNISINOS), KELLY EL AMMAR CAMERA (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS)

Introdução: A Síndrome de duplicação 15q11.2-q13.1 (Dup15q) ocorre quando há ao menos uma cópia extra da região crítica de Prader-Willi Angelman (PWACR). Em 80 dos casos a dup15q compreende duas cópias extras, supranumerária materna, gerando a tetrassomia, normalmente mais grave, e 20 dos casos, há inclusão de uma cópia extra no cromossomo 15, gerando a trissomia. Estima-se que a prevalência dessa síndrome é cerca de 1:5000 na população geral e ainda maior em pacientes encaminhados para análise clínica por atraso no desenvolvimento. **Relato do caso:** sexo feminino, 2 anos 10 meses. Sem intercorrências durante a gestação, parto normal com 36 semanas, APGAR 8. Ao nascimento foi observado hipotonia moderada com dificuldade de sucção. Apresentou sustento cefálico aos 6 meses, sentou com 1 ano, andou aos 2 anos, ainda não expressa desenvolvimento da linguagem. Apresenta comportamentos compatíveis com o transtorno do espectro autista (TEA). Histórico familiar negativo. Ao exame físico observou-se face com leve estrabismo convergente bilateralmente, micrognatia, pés e mãos diminutos e genitália típica feminina. O cariótipo revelou 47,XX com marcador extra não especificado com características acrocêntricas. Foi realizado CGG-array constatando dup15q com região 11.2 a 13.2 do braço longo do cromossomo 15 em duplicata e também região 13.2 a 13.3 do braço longo do cromossomo 15 em triplicata. **Discussão:** A dup15q é caracterizada por hipotonia, atrasos motores, TEA, deficiência intelectual e epilepsia. A paciente apresenta características físicas e neurológicas compatíveis com as alterações já descritas nessa região cromossômica. Ressalta-se a importância do diagnóstico genético específico na tentativa de elucidar os mecanismos complexos que podem estar na base dos fenótipos clínicos. **Conclusão:** Para ajudar na resolução de sintomas associados e desenvolver o potencial desses pacientes, recomenda-se um tratamento multidisciplinar que envolva estimulação da aprendizagem, fisioterapia, fonoterapia e terapias medicamentosas se necessário. Adicionalmente, aconselhamento genético familiar e acompanhamento clínico contínuo.

Palavras Chave: DUP15Q, DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTO, TEA.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-227 - SÍNDROME DE CLOVES: UM RELATO DE CASO

Autores: LÍVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), BÁRBARA VENUTO CASTRO SOARES DE MOURA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), RODRIGO REZENDE ARANTES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MELISSA MACHADO VIANA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG)

Introdução: Descrita inicialmente em 2007, a síndrome CLOVES (congenital lipomatous asymmetric overgrowth of the trunk, lymphatic, capillary and combined-vascular malformations, epidermal nevi, skeletal and spinal anomalies) cursa com supercrescimento segmentar associado a anomalias esqueléticas, lipomatose, malformações vasculares e nevo epidérmico. Sua descrição em neonatos é rara, assim, a evolução clínica nesta população não é bem conhecida. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, primeiro filho de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. Ultrassons pré-natais evidenciaram grande massa que se estendia da região do flanco esquerdo até a sacrococcígea exteriorizando para a cavidade amniótica. Parto cesáreo a termo (38 semanas), peso 3685g (AIG), comprimento 49 cm, perímetro cefálico 37cm, Apgar 8/9. Após nascimento, foi observada hemi-hipertrofia corporal à direita, extensa massa violácea em flanco esquerdo e região sacral e presença de malformação arteriovenosa em membro inferior esquerdo. Foi evidenciada hemimegalencefalia direita à ressonância nuclear magnética de encéfalo. Após a alta foi submetido ambulatorialmente a embolização da malformação vascular aos seis dias de vida. Evoluiu com necrose de membros inferiores e desenvolveu insuficiência renal aguda. Permaneceu em regime de internação por 6 meses. Encontra-se estável clinicamente, aos 13 meses de vida. **Discussão:** O fenótipo é compatível com o diagnóstico clínico de Síndrome CLOVES, doença genética, usualmente esporádica, relacionada a mutações somáticas no gene PIK3CA. Os diagnósticos diferenciais incluem: síndrome de Proteus, em que não há sinais e sintomas no período neonatal, e síndrome Klippel-Trenauney, em que, usualmente, há uma hemi-hipertrofia respeitando acometimento simétrico do corpo. Na apresentação neonatal de CLOVES, há um pior espectro de malformações, com menor chance de sobrevivência. A embolização precoce resultou em graves repercussões clínicas. **Conclusão:** Por se tratar de síndrome rara, especialmente no período neonatal, é importante a descrição de casos e discussão do manejo multidisciplinar de tais pacientes para evitar iatrogenias e melhorar a chance de sobrevivência.

Palavras Chave:
Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-228 - CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL COGNITIVO DE PACIENTES COM FORMAS PURAS E COMPLICADAS DE PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

Autores: LAÍS ALVES JACINTO-SCUDEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), GUSTAVO DARIVA MACHADO (HCPA (HCPA)), ANNELISE AYRES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE, UFCS), DANIELA BURGUÊZ (HCPA), MARCIA POLESE-BONATTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CARELIS GONZÁLEZ-SALAZAR (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), MARINA SIEBERT (HCPA), MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JUNIOR (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), MAIRA ROZENFELD OLCHIK (UFRRGS), JONAS ALEX MORALES SAUTE (HCPA)

Introdução: As paraparesias espásticas hereditárias (PEH ou SPG da sigla em inglês) são um grupo heterogêneo de doenças genéticas cujo principal sinal é a espasticidade de predomínio nos membros inferiores. O perfil de alterações cognitivas das PEH foi pouco estudado na literatura, em especial nas formas puras da condição. **Objetivos:** Realizar a caracterização das funções cognitivas de pacientes com formas puras e complicadas de PEH. **Métodos:** Realizamos um estudo transversal, caso-controle, em dois hospitais universitários brasileiros. Foram incluídos pacientes que apresentavam diagnóstico molecular confirmado de PEH e indivíduos saudáveis, sem parentesco, como grupo controle. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação por meio de dois testes de rastreio e três testes para avaliação de habilidades cognitivas específicas. Para a população menor de 17 anos, foi aplicada a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (WISC III). **Resultados:** Foram incluídos no estudo 54 pacientes com PEH e 10 controles saudáveis. A maioria dos pacientes com SPG4 apresentou alterações cognitivas não compatíveis com demência, apresentando baixo desempenho em memória, atenção e função executiva. Todas as funções cognitivas avaliadas foram alteradas em pacientes com xantomatose cerebrotendínea (2/4 com demência) e SPG11 (todos com demência). Quando comparados ao grupo controle, os escores dos pacientes com SPG4 foram inferiores nos testes cognitivos: Montreal Cognitive Assessment (MOCA, $P = 0,001$), FAScat ($P = 0,001$), Rey's Verbal Auditory Learning Test (RAVLT, $P = 0,001$), A6 ($P = 0,001$) e A7 ($P = 0,001$). Os resultados do WISC-III mostraram escores de QI médio-inferior em 60 (3/5) das crianças com SPG4 e médio nos demais. **Conclusão:** Anormalidades cognitivas são frequentes nas PEH, sendo mais graves nas formas complicadas. No entanto, as deficiências cognitivas das formas puras de PEH podem impactar negativamente na vida dos pacientes, diminuindo o status socioeconômico das famílias e contribuindo para a carga global da doença.

Palavras Chave: PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA, SPG, PERFIL COGNITIVO, M

Agradecimentos: FINANCIAMENTO: MCTI/CNPQ/UNIVERSAL 14/2014 (460941/2014-3) AND FIPE-HCPA (17-0012)



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-229 - SÍNDROME DE TREACHER COLLINS: RELATO DE CASO

Autores: GABRIELLE CONCEIÇÃO SILVEIRA SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), JEVERTON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), ELISSANDRA ALMEIDA SILVEIRA (UNIVERSIDADE TIRADENTES)

Introdução: A síndrome Treacher Collins (STC) afeta 1 a cada 50.000 pessoas no mundo. É uma doença de expressividade variável, causada por mutações nos genes TCOF1 (5q32-q33.1), POLR1C (6p21.1) e POLR1D (13q12.2). As proteínas codificadas por estes genes são responsáveis pelo desenvolvimento embrionário inicial dos ossos e outras estruturas da face. Na grande maioria dos casos há padrão autossômico dominante com mutação de novo, porém algumas formas autossômicas recessivas já foram descritas.

Relato do caso: N.L.R.J.M., 1 ano e 7 meses, sexo masculino, primeiro filho de casal jovem, hígido e não consanguíneo. Nasceu a termo, parto cesariano, evoluindo com insuficiência respiratória grave e infecções respiratórias recorrentes. Necessitou de traqueostomia e permaneceu por 3 meses na UTI neonatal. Foi avaliado pela genética médica ainda no período neonatal que detectou os seguintes achados: fendas palpebrais bilaterais inclinadas para baixo, fenda palatina, hipoplasia malar, microretrognatia e microtia bilateral com anomalias da orelha externa. Foi então firmado o diagnóstico clínico de STC. Atualmente, além do acompanhamento ambulatorial na genética, faz seguimento com a pneumologia, neurologia, cardiologia, otorrinolaringologia e pediatria. Está em reabilitação com a fisioterapia motora/respiratória, fonoaudiologia e terapia ocupacional. A broncoscopia revelou traqueobronquite leve. A ultrassonografia de abdome total constatou hepatomegalia leve. Ecocardiograma normal e eletrocardiograma sugeriu taquicardia sinusal e sobrecarga no ventrículo direito. Não foi possível realizar ainda a confirmação molecular.

Discussão: O paciente apresenta as manifestações clínicas necessárias para o diagnóstico da STC. A família e a equipe multiprofissional foram informadas sobre as possíveis complicações como problemas respiratórios crônicos, alimentares, oftalmológicos e perda auditiva condutiva. A família aguarda o acesso judicial ao exame molecular para decisão reprodutiva.

Conclusão: O aconselhamento genético para a família e as informações transmitidas à equipe multiprofissional auxiliaram na otimização do tratamento do paciente e minimização dos eventuais danos e complicações em decorrência da STC.

Palavras Chave: TREACHER COLLINS, ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-230 - SÍNDROME BRANQUIO-OTO-RENAL: RELATO DE CASO

Autores: GABRIELLE CONCEIÇÃO SILVEIRA SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LILIAN DE ARAUJO MELO MENDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), ELISSANDRA ALMEIDA SILVEIRA (UNIVERSIDADE TIRADENTES)

Introdução: A síndrome Branquio-oto-renal (SBOR) afeta 1 a cada 40.000 pessoas no mundo. É uma doença autossômica dominante de expressividade variável, causada por mutações nos genes EYA1, SIX1 e SIX5. As proteínas produzidas a partir desses genes desempenham papéis importantes para a formação normal de muitos órgãos e tecidos, incluindo o segundo arco branquial, orelhas e rins. A SBOR tem como principais características: hipoacusia, fossetas pré-auriculares, defeitos estruturais na orelha, fístulas ou cistos branquiais, anormalidades renais.

Relato do caso: K.S.S.S., 7 anos, sexo feminino, única filha de casal não consanguíneo. Genitor tem deficiência auditiva. Encaminhada para avaliação genética por apresentar perda auditiva moderada bilateral e fosseta pré-auricular, a mãe relatou que a criança já realizou três cirurgias: uma para retirada de fístula branquial, outra para atresia vaginal e outra para persistência do canal arterial. Ao exame físico, apresentava baixa implantação das orelhas, que eram em abano, além da presença de fosseta pré-auricular bilateral e apêndice pré-auricular direito. A paciente tem perda auditiva neurosensorial severa bilateral e usa aparelho auditivo. Os níveis séricos de creatinina, potássio, sódio e ureia estavam normais, porém a uroanálise constatou proteinúria. A ultrassonografia de vias urinárias constatou dilatação bilateral em pelve renal.

Discussão: Os achados clínicos acima atendem aos critérios diagnósticos da SBOR, pois são necessários 3 critérios maiores (anormalidades branquiais, surdez, fosseta pré-auricular, anormalidades renais), ou 2 critérios maiores associados a 2 menores (anormalidades de ouvido interno, médio e/ou externo, cisto pré-auricular) para sua confirmação. O genitor possivelmente é afetado, embora ainda não tenha sido possível realizar o estudo molecular da família.

Conclusão: O diagnóstico precoce da SBOR é importante pois as queixas nefrológicas e audiológicas costumam ser silenciosas e tardias. Sendo assim, a possibilidade de prevenção das alterações renais e reabilitação auditiva precoce implicam um melhor prognóstico e qualidade de vida.

Palavras Chave: SBOR, DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-231 - SÍNDROME 47,XYY: RELATO DE CASO E REVISÃO DE UMA ANEUPLOIDIA COM ALTA TAXA DE SUBDIAGNÓSTICO

Autores: ALINE ANTHÉIA CAMARGO FRITSCH (UNISINOS), CAROLINA MAÇANS BORTONCELLO (UNISINOS), LUÍSA PLÁCIO JASSEN (UNISINOS), CAROLINA CONTE SIMON (UNISINOS), RAFAELA DORBBER ESCOBAR (UNISINOS), CAMILA CRISTINA SILVA (UNISINOS), JESSICA DANIELE MÜLLER SEDOR (UNISINOS), ANA LUIZA HOLZ DAUERNHEIMER (UNISINOS), FERNANDA DE FREITAS BERTÃO (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS.)

Introdução: A síndrome 47, XYY trata-se de uma aneuploidia, gerada pela não disjunção cromossômica durante a gametogênese paterna, resultando em um cromossomo Y extra, com prevalência estimada de 1,3/1.000 meninos. **Relato do caso:** Sexo masculino, 16 anos, vem à consulta para investigar alta estatura. Paciente em bom estado geral, sem queixas. Estudante, sem dificuldades de aprendizado relatadas, apresenta desenvolvimento neuropsicomotor adequado, sem alterações descritas na infância e adolescência. Histórico familiar de pais não consanguíneos, saudáveis. Mãe medindo 172cm, pai medindo 179cm, irmã hígida, com altura e peso na média para idade, sem histórico de patologias. Ao exame físico apresenta face atípica, sem dismorfias. Altura: 193cm (+2SD), peso 65kg (+2SD), apresenta leve escoliose, sem repercussão ortopédica, mãos e pés longos, com membros proporcionais ao tronco. Genitália típica masculina, sem alterações, testículos de volume adequado para idade. Estágio de Tanner IV. O exame cariótipo demonstrou resultado 47, XYY. **Discussão:** Considera-se essa síndrome com muita subnotificação, pois a maioria dos pacientes diagnosticados são aqueles que apresentam sintomas clínicos, como altura acima da média, adiposidade central, macrocefalia, hipotonia, clinodactilia, hipertelorismo, macroorquidia, problemas dentários e tremor leve. Há também associação ao transtorno do espectro autista, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, transtornos psiquiátricos, disfunção de linguagem e de funções executivas. Exceto a alta estatura, as demais características não foram encontradas no paciente, retardando assim o seu diagnóstico e corroborando a subnotificação, reafirmando o pouco conhecimento sobre os possíveis fenótipos associados a síndrome 47, XYY. **Conclusão:** O aconselhamento genético é recomendado, visto que propicia assistência às famílias e uma avaliação individualizada. Além disso, mesmo com a inexistência de tratamento específico, o diagnóstico precoce auxilia no manejo adequado do paciente, com possíveis intervenções educacionais ou psiquiátricas, visando uma assistência completa e multiprofissional.

Palavras Chave: SÍNDROME 47, XYY, SUBNOTIFICAÇÃO, ANEUPLOIDIA.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-232 - TRIAGEM GENÉTICA EM FAMÍLIAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DO X FRÁGIL: RELATO DE CASOS

Autores: AMANDA PINHEIRO FARIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LEANDRO MAURÍCIO OLIVEIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RAFAELA LEAL DE VALMONT (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), BEATRIZ PINHEIRO DAS NEVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARIA SUELY BEZERRA FERNANDES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA), ANTONETE EL HUSNY (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA), FERNANDA JOSÉ RODRIGUEZ RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIS FRANCISCO HEREDERO BAUTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARIA HELENA THOMAZ MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

A Síndrome do X frágil (SXF) é o distúrbio hereditário mais comumente relacionado à Deficiência Intelectual herdada em seres humanos, sendo sua incidência de 1 em cada 4000 no sexo masculino e 1 em cada 6000 no sexo feminino. Sua etiologia está associada a alterações na expressão do gene FMR1. O aconselhamento genético acompanhado da triagem familiar para esta síndrome é extremamente importante principalmente do ponto de vista da compreensão da clínica, da transmissão e dos riscos de recorrência da doença. Este trabalho, objetivou investigar os possíveis portadores de pré-mutação da Síndrome do X-Frágil nas famílias de pacientes do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS)-UFPA, com diagnóstico positivo para mutação completa da doença. A triagem clínica dos pacientes foi realizada pela equipe médica geneticista do hospital com auxílio de um checklist que contém os principais achados clínicos da SXF. A análise das repetições CGG para genotipagem do FMR1 foi realizada através de reação em cadeia da polimerase (PCR) seguida de eletroforese vertical em gel de poliacrilamida posteriormente corado com nitrato de prata. A montagem do heredograma foi realizada com auxílio do programa Progeny online. A genotipagem das amostras das mães dos pacientes foi realizada pela técnica de triplet primed PCR. Dos 89 pacientes testados, 5 apresentaram resultado positivo para mutação no gene FMR1. Foram testadas 2 mães de 2 desses pacientes e o resultado demonstrou uma mãe heterozigota para pré-mutação e a outra, heterozigota para mutação completa. A análise do heredograma permitiu observar dentre os familiares das duas mães outros possíveis portadores de mutação completa e de pré-mutação tendo o intuito de convidá-los para a testagem molecular e participação da pesquisa, sendo esta pesquisa um instrumento para conscientizar sobre a importância da investigação da SXF e realização da triagem familiar em cascata.

Palavras Chave: SXF, TRIAGEM FAMILIAR, ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Agradecimentos: UFPA, ICB-UFPA, LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO- UFPA, INSTITUTO EVANDRO CHAGAS



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-233 - PACIENTE COM FENÓTIPO ATÍPICO DAS SÍNDROMES DE PRADER-WILLI E MICRODELEÇÃO 15Q13.3 RESULTANTE DE TRANSLOCAÇÃO NÃO BALANCEADA RARA

Autores: MILENY ESBRAVATTI STEPHANO COLOVATI (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS), BEATRIZ MORAES GROSSI (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS), GABRIELA DIAS NUNES (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS), RODRIGO AMBROSIO FOCK (UNIFESP), DULCE RONDINA GUEDES (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS), MARIA ISABEL MELARAGNO (UNIFESP), MIRLENE CECÍLIA SOARES PINHO CERNACH (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS)

INTRODUÇÃO: As deleções na região cromossômica 15q11q13 resultam nas síndromes de Angelman, Prader-Willi e/ou microdeleção 15q13.3. Raras deleções expandidas em 15q, englobando as síndromes de Prader-Willi e microdeleção 15q13.3, já foram descritas em alguns casos da literatura, nos quais o fenótipo era decorrente de grandes deleções intersticiais ou translocações não balanceadas, envolvendo alterações em outros cromossomos. **RELATO DE CASO:** A paciente apresenta hipotonia, microcefalia, atraso de fala e deficiência intelectual, perda auditiva, dismorfias faciais, pescoço curto, clinodactilia de 4° e 5° dedos esquerdos e alteração cerebral. O cariótipo mostrou 45 cromossomos e translocação entre os cromossomos 15 e 19. A análise de metilação revelou padrão consistente com PWS. O resultado de SNP array confirmou deleção de 10,7 Mb em 15q11.2q13.3 de origem paterna. **DISCUSSÃO:** Nós relatamos uma paciente portadora de uma translocação 15,19 não balanceada rara, resultando em deleção 15pter até 15q13.3, que apresenta características clínicas adicionais às características das síndromes de PWS e microdeleção 15q13.3, um fenótipo atípico paciente-específico, como descrito em casos similares da literatura com deleções 15q expandidas e PWS. Considerando que, a contribuição de genes para o fenótipo de PWS e síndrome da microdeleção 15q13.3 é desconhecida, estudos futuros em pacientes com alterações cromossômicas similares são necessários para investigar os fatores envolvidos no fenótipo atípico de deleções expandidas em 15q.

Palavras Chave: SÍNDROME DE PRADER-WILLI, MICRODELEÇÃO 15Q13.3, T(15,19)

Agradecimentos: FAPESP (2014/11572-8)



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-234 - EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA RELACIONADO À DUPLICAÇÃO 15Q13.3

Autores: MARTINA SCHROEDER WISSMANN (UNISINOS), ISABELA SLOMP BETTONI (UNISINOS), KELLY EL AMMAR CAMERA (UNISINOS), CAROLINA CONTE SIMON (UNISINOS), RAFAELA DOEBBER ESCOBAR (UNISINOS), CAMILA CRISTINA SILVA (UNISINOS), FERNANDA DE FREITAS BERTÃO (UNISINOS), JÉSSICA DANIELLI MÜLLER SEDOR (UNISINOS), ANA LUIZA HOLZ DAUERNHEIMER (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS)

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA), um distúrbio de neurodesenvolvimento, é caracterizado pelo prejuízo da comunicação e interação social, além de comportamentos restritos e repetitivos. Segundo a OMS, cerca de 1 da população brasileira tem TEA, podendo ter causas diversas. **Relato do Caso:** Sexo masculino, 13 anos, consulta por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e déficit de aprendizado. Gestação sem intercorrências, mãe nega uso de medicações. Parto normal a termo, com crise de hipoglicemia neonatal e hipotonia leve nos primeiros meses de vida. Nega crises convulsivas e apresenta EEG normal. Sustentou o tronco com 9 meses e caminhou com 1 ano e 7 meses. Atualmente, faz uso de Ritalina de ação prolongada 1 comprimido por dia e tem acompanhamento fonoaudiólogo e fisioterapêutico. O paciente mantém dificuldade no aprendizado, mas ainda apresenta ganhos, é estudante do 6º ano, tendo o currículo adaptado na escola. Apresenta dificuldades de socialização com colegas e estranhos e possui diagnóstico de TEA fechado por volta dos 6 anos em acompanhamento neurológico. No exame físico, apresentou hipodontia, sem outras alterações. Os exames mostraram cariótipo normal 46,XY e no CGH identificou-se duplicação 15q13.3, incluindo o gene CHRNA7. Paciente possui irmão, de 8 anos, sem alterações de desenvolvimento neuropsicomotor, sem alteração de socialização ou comportamento, contudo, presença de déficit de atenção e hiperatividade leve em uso de ritalina em período escolar com excelente resposta e com CGH mostrando dup15q13.3. **Discussão:** Os irmãos apresentam a mesma alteração genética, entretanto a manifestação fenotípica é expressa de maneira distinta. Essa característica faz da duplicação do 15q13.3 uma alteração genética com expressividade variável. **Conclusão:** Portanto, nesse caso, o TEA apresenta-se como uma condição de padrão autossômico dominante com expressividade variável, manifestando-se de maneiras diferentes em cada portador da duplicação 15q13.3.

Palavras Chave: TRANSTORNO ESPECTRO AUTISTA. EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-235 - IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES NAS CRANIOSSINOSTOSES SINDRÔMICAS

Autores: FERNANDA ROLEMBERG G RIBA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA - INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA – FIOCRUZ – RJ), SAYONARA MARIA DE CARVALHO GONZALEZ (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA - INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA – FIOCRUZ – RJ), TATIANA PROTZENKO (DEPARTAMENTO DE NEUROCIRURGIA PEDIÁTRICA - INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA – FIOCRUZ – RJ), JUAN LLERENA JUNIOR (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS – IFF/FIOCRUZ – RJ.), DAFNE DAIND HOROVITZ (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS – IFF/FIOCRUZ – RJ.), ANTONIO BELLAS (DEPARTAMENTO DE NEUROCIRURGIA PEDIÁTRICA - INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA – FIOCRUZ – RJ), MARIA EDUARDA SOUZA GOMES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA - INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA – FIOCRUZ – RJ)

A craniossinostose é caracterizada pela fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas e é uma das anomalias craniofaciais mais comuns. Aproximadamente 92 dos casos são esporádicos. Esta condição afeta 1/2500 crianças. As craniossinostoses ocorrem de forma isolada ou sindrômica (10-20 dos casos). Muitas vezes um defeito genético é identificado envolvendo genes que codificam para os receptores do fator de crescimento fibroblastos 1, 2 e 3 (FGFR1, FGFR2 e FGFR3) e TWIST1. Este estudo tem como objetivo investigar mutações em pacientes encaminhados pelos Departamentos de Genética Médica e de Neurocirurgia do Instituto Fernandes Figueira/IFF ao Laboratório de Medicina Genômica com suspeita de craniossinostoses sindrômicas (síndromes de Muenke, Couzon, Apert, Pfeiffer e Saethre-Chotzen). Para a identificação de mutações nos genes FGFR1, FGFR2, FGFR3 e TWIST1 por análises moleculares foi realizada a extração de DNA de amostras de sangue periférico, amplificação do DNA pela técnica de PCR (Reação em cadeia da polimerase) e sequenciamento de Sanger. Neste estudo, relatamos 12 casos de pacientes diagnosticados clinicamente com craniossinostoses, sendo dois com suspeita de Muenke, cinco com suspeita de Couzon, três com suspeita de Apert e um com suspeita de Pfeiffer. Dos dois pacientes com suspeita de Muenke, um apresentou a mutação g.13533 CG no gene FGFR3 e outro resultado negativo. Os três pacientes com Apert apresentaram a alteração g.83296 CG no gene FGFR2. Dos cinco pacientes com suspeita de Couzon, um apresentou a mutação g.86080 TC, um a mutação g.83367 TG e um a alteração g.86082 CG, encontradas no gene FGFR2, e dois pacientes apresentaram a mutação g.83374 GT no gene FGFR2, sendo reclassificados para Pfeiffer. O paciente com Pfeiffer apresentou a mutação g.85994 AG no gene FGFR2. O diagnóstico molecular associado ao diagnóstico clínico e radiológico, são relevantes para a determinação do tipo de craniossinostose e para o aconselhamento genético destas famílias.

Palavras Chave: CRANIOSSINOSTOSE. GENOTIPAGEM.

Agradecimentos: FINANCIAL SUPPORT: FIOCRUZ/FIOTEC Nº IFF-008-FIO-13-3-18-30



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-236 - NOVA VARIANTE EM HIVEP2 LEVANDO A DEFICIÊNCIA INTELECTUAL TIPO 43.

Autores: JOSELITO SOBREIRA (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA – UNIFESP), DANIELA TSUBOTA (PSICÓLOGA COMPORTAMENTAL – PROTEA – IPQ HFMUS), RODRIGO AMBROSIO FOCK (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA – UNIFESP)

A investigação etiológica dos transtornos do neurodesenvolvimento sempre foi um desafio, tanto para os médicos como para as famílias. Quadros como deficiência intelectual (DI) e transtorno do espectro autista (TEA), que antes seriam considerados multifatoriais, atualmente podem apresentar uma etiologia devido a possibilidade de sequenciamento de nova geração e a capacidade de compartilhar informações com centros de genética ao redor do mundo. Diversas formas de deficiência intelectual isolada são sabidamente monogênicas.

Relatamos o caso de um menino, cuja primeira consulta foi aos 3 anos, com quadro de TEA-like associado a dismorfismos sutis e atraso do desenvolvimento, apresentando Quociente Intelectual avaliado por SON-R compatível com deficiência intelectual leve, com escala de raciocínio em valor limítrofe. A investigação etiológica contemplou exames como cariótipo, SNP-Array, MLPA-MS para Síndrome de Angelman e triagem para erros inatos do metabolismo, todos normais. Por fim, o sequenciamento EXOMA evidenciou a variante de novo c.5935CT (p.Arg1979*) no gene HIVEP2, não descrita anteriormente em literatura com frequência populacional nula e CADD-score de 48.0.

O HIVEP2 (proteína de ligação ao realçador do tipo I do vírus da imunodeficiência humana 2), é um gene que tem sido associado a deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento, com um fenótipo reconhecido no OMIM como Retardo Mental Autossômico Dominante Tipo 43 (OMIM: 616977). O HIVEP2 codifica um fator de transcrição que regula várias vias do neurodesenvolvimento, e leva a alteração na via da somatostatina, o que parece causar o quadro clínico.

Até o momento são descritos nove casos na literatura mundial, e todos os pacientes apresentam atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, hipotonia e características dismórficas.

Em nosso relato de caso descrevemos um paciente que apresenta uma variante novel, nonsense, associado com fenótipos semelhantes aos publicados anteriormente, com deficiência intelectual objetivamente quantificada como foi avaliada em neuropsicológico, ampliando o número de relatos relacionados ao HIVEP2.

Palavras Chave: DEFICIÊNCIA INTELECTUAL, EXOMA, HIVEP2

Agradecimentos: CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA- UNIFESP, PACIENTE E PAIS,



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-237 - SÍNDROME DE NOONAN COM DISPLASIA FIBRO-ÓSSEA MANDIBULAR: RELATO DE CASO

Autores: ANA LAURA DA COSTA MEDEIROS (UNIFAMAZ), MÍDIÃ QUARESMA QUINTAIROS (UNIFAMAZ), TAYANA NASCIMENTO DA SILVA (UEPA), JOSÉ THIERS CARNEIRO JUNIOR (CESUPA), MARCELO NEWTON CARNEIRO (CESUPA), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (CESUPA)

Introdução: A associação clínica de Querubismo com a Síndrome de Noonan foi relatada pela primeira vez em 1986. O querubismo é uma displasia fibro-óssea de origem genética geralmente relacionada ao gene SH3BP2 (4p16.3). Lesão óssea semelhante pode apresentar-se em associação com a Síndrome de Noonan tradicionalmente conhecida por baixa estatura, fascies típica, cardiopatia congênita e deficiência intelectual leve. Esta associação foi conhecida como síndrome de múltiplas lesões de células gigantes Noonan-like. Mas a sua relação com variantes patogênicas em PTPN11(12q.24.1) ou SOS1(2p.22.1) a tornam apenas parte do espectro da síndrome de Noonan.

Descrição de caso: O.S.S.J, 32 anos, masculino, encaminhado à avaliação genética pelo Cirurgia Bucomaxilofacial com impressão diagnóstica de Querubismo. Paciente relatou crescimento anormal da mandíbula desde os 5 anos de idade. Seus exames de imagem (Tomografia Computadorizada de crânio e face com reconstrução 3D) seguidos de biópsia óssea revelaram displasia óssea rara com padrão de células gigantes, corroborando com a impressão inicial. Durante avaliação dismorfológica ficou evidente baixa estatura, dismorfias faciais menores e sopro holossistólico. Trazia exames ecocardiográficos confirmando estenose pulmonar e achados eletrocardiográficos com sinais de sobrecarga de ventrículo direito. Diante destes achados clínicos, a impressão diagnóstica principal passou a ser de síndrome de Noonan com lesão fibro-óssea de células gigantes, reorientando as necessidades de seguimento médico que passam a incluir, além das correções ortodônticas e cirurgias de face, o acompanhamento cardiológico e genético clínico.

Conclusão: Lesões de células gigantes têm sido associadas a síndrome de Noonan e a outras Rasopatias. Acredita-se que a desregulação da via RAS-MAPK representa o evento molecular comum e básico que predispõe à formação das lesões. O caso ilustra a importância de avaliação dismorfológica completa em pacientes com alterações craniofaciais de forma a contribuir para o diagnóstico precoce e seguimento clínico adequado.

Palavras Chave: SÍNDROME DE NOONAN, QUERUBISMO, CÉLULAS GIGANTES

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-238 - DELEÇÃO 14Q32.31Q32.33: RELATO DE CASO DE UMA RARA SÍNDROME DE MICRODELEÇÃO

Autores: ALINE ANTHÉIA CAMARGO FRITSCH (ACADÊMICA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS.), JOSÉ LUIZ FONTOURA JUNIOR (ACADÊMICO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS.), GUSTAVO ZENI (ACADÊMICO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS.), ANA CAROLINA SOUZA DE AZEVEDO (ACADÊMICA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS.), NATÁLIA CAMPANA AYZEMBERG (ACADÊMICA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS.), FERNANDA VALENTINI BOSCARDIN (ACADÊMICA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS.), LEONARDO FOLETTI REISDORFER (ACADÊMICO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS.), CAROLINA MAÇANS BORTONCELLO (ACADÊMICA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS.), LUÍSA PLÁCIDO JANSSEN (ACADÊMICA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS.), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (PROFESSOR DO CURSO DE MEDICINA DA UNISINOS.)

Introdução: A análise cromossômica pelo CGH-array conduz a descobertas de alterações genéticas, tais como a deleção 14q32.31q32.33, que até então eram desconhecidas, sendo isso essencial para o entendimento do processo de saúde e doença. **Relato de Caso:** Sexo feminino, 14 anos, vem à consulta com queixa de alteração do desenvolvimento neuropsicomotor grave. Sem intercorrências durante a gestação, parto prematuro com 33 semanas, pequena para idade gestacional. Ao nascimento, APGAR 5/8, hipotonia grave com dificuldade de sucção e necessidade de sonda nasogástrica para amamentação. Crescimento abaixo do P3 para altura e peso, perímetro cefálico no limite inferior da normalidade, atraso no desenvolvimento (caminhou apenas com 2 anos e 3 meses, fala iniciada por volta dos 4 anos, ainda não forma frases completas), dificuldade de aprendizado, déficit de atenção e episódios isolados de crises convulsivas na infância. Nega histórico familiar de patologias. Ao exame físico apresentava pés e mãos pequenos e face dismórfica, com fronte ampla, epicanto bilateral, orelhas protusas e micrognatia. Exame laboratorial constatou carótipo normal e CGH-array diagnosticou a deleção 14q32.31q32.33. **Discussão:** A paciente apresenta fenótipo compatível com os poucos casos descritos de deleção 14q32, incluindo dismorfias e graves alterações de desenvolvimento. Não identificamos outros casos da deleção 14q32.31q32.33 relatados na literatura e não existe um tratamento específico conhecido até o momento. **Conclusão:** A análise de microarranjos cromossômicos se tornou a chave da descoberta de síndromes de microdeleção/microduplicação antes não conhecidas. Porém, é necessário realizar o acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor da paciente e intervir a fim de minimizar os déficits que ela apresenta.

Palavras Chave: DELEÇÃO 14Q32.31Q32.33, CGH-ARRAY.

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-239 - RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X-DOMINANTE: RELATO DE TRÊS CASOS

Autores: MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO (UFRJ), RAQUEL GERMER TOJA COUTO (UFRJ), NATHALIA CORREIA KRAUSE DOS SANTOS (UFRJ)

Introdução: O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante é o raquitismo hereditário mais frequentemente encontrado entre famílias. Clínica: baixa estatura (BE) desproporcionada, genu varo, distúrbios da marcha, dor óssea/articular, fraturas, entesopatia, etc. Alterações radiológicas clássicas: raquitismo/osteomalácia, fraturas, pseudofraturas, deformidades da caixa torácica, alargamento epifisário e arqueamento de ossos longos.

Descrição dos Casos: Caso 1: MSR, feminino, DN: 05/03/2003, BE em idade pré-escolar, com diminuição da força muscular de membros inferiores. Evolução: deformidades ósseas e cinco cirurgias ortopédicas. Laboratorialmente: hipofosfatemia, aumento do paratormônio, diminuição da taxa de reabsorção do fosfato e mutação p.Gly572Cys (ENST00000379374) em heterozigose no gene PHEX. Inventário radiológico: diminuição da densidade óssea, alargamento e irregularidade metafisária em ossos longos, deformidades ósseas e próteses utilizadas. Caso 2: MMF, masculino, DN: 08/07/2012, BE desproporcionada em idade pré-escolar. Mãe com BE e genu varo corrigido cirurgicamente. Evolução: deformidades ósseas e duas cirurgias ortopédicas. Dor no quadril e membros inferiores. Laboratorialmente: hipofosfatemia, aumento da fosfatase alcalina e deleção do éxon 5 (ENST00000379374), em hemizigose no gene PHEX. Inventário radiológico: diminuição da densidade óssea, alargamento e irregularidade metafisária em ossos longos, coxa vara e pseudofratura em úmero esquerdo. Caso 3: LSC, feminino, DN: 11/11/2013, alteração da marcha ao iniciar deambulação e várias quedas. Evolução: genu varo leve. Laboratorialmente: hipofosfatemia e mutação c.849_849+2delGGT (ENST00000379374) no sítio de splicing, em heterozigose no gene PHEX. Inventário radiológico: arqueamento dos ossos longos.

Discussão: BE, hipofosfatemia e histórico de cirurgias chamam atenção para suspeição diagnóstica. Apesar das alterações laboratoriais e radiológicas típicas encontradas, a identificação de mutação patogênica no gene PHEX selou o diagnóstico.

Conclusão: O quadro clínico-radiológico apresentado é compatível com o descrito na literatura, onde a BE é prevalente e o histórico de cirurgias ortopédicas é uma realidade. Obtivemos uma família com dois afetados, de modo que é essencial a investigação familiar detalhada.

Palavras Chave: RAQUITISMO, OSTEOMALÁCIA, HIPOFOSFATEMIA, GENE PHEX

Agradecimentos: ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-240 - TÍTULO: RELATO DE UM CASO DE SÍNDROME DE ZIMMERMANN-LABAND COM POLEGARES TRIFALANGEANOS

Autores: ELAINE CRISTINA MIGLORINI (HCPA), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA)

Introdução: A síndrome de Zimmermann-Laband é uma condição genética rara com fibromatose gengival associada a alterações ungueais, hipoplasia de falanges distais, escoliose, hirsutismo e alterações das cartilagens em orelha e nariz.

Relato do Caso: Paciente do sexo masculino, nascido de parto cesáreo após gestação sem intercorrências, com idade gestacional de 39 semanas e 4 dias, seu peso ao nascimento foi 4760g (GIG), comprimento 53cm, perímetro cefálico 40cm. Ao nascimento foram observados polegares alongados. Evoluiu com bom desenvolvimento neuropsicomotor, entretanto desenvolveu importante hiperplasia gengival. Foi avaliado em nosso serviço pela primeira vez aos 3 anos e 3 meses de idade, e, nesta ocasião foram observadas as seguintes alterações: hiperplasia gengival, polegares alongados e trifalângicos, ausência das falanges distais e aniquia em ambos os háluces, hipertricose em membros inferiores e criptorquidia unilateral à esquerda. Foi realizado cariótipo 46,XY. Com base nas características observadas ao exame físico e morfológico concluímos diagnóstico clínico de síndrome de Zimmermann-Laband. Aos 4 anos e 1 mês foi realizada cirurgia para correção de hiperplasia gengival.

Discussão: Existem duas formas de apresentação desta síndrome causadas por variações genotípicas distintas, ambas com herança autossômica dominante, relacionadas ao gene *KCNH1* (síndrome de Zimmermann-Laband tipo 1) e ao gene *ATP6V1B2* (síndrome de Zimmermann-Laband tipo 2). As duas principais características fenotípicas em ambas as variantes fenotípicas são a hiperplasia gengival associada a hipo ou aplasia de falanges e unhas. Polegar trifalângico não foi descrito até o momento após extensa revisão da literatura.

Conclusão: Este é o primeiro caso relatado de Zimmermann-Laband associado a polegares trifalangeanos. Análise molecular é importante para confirmação diagnóstica.

Palavras Chave: ZIMMERMANN-LABAND, POLEGARES TRIFALANGEANOS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-241 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA NUTRICIONAL DE PACIENTES COM SÍNDROME DE RETT ENCAMINHADOS PARA UM LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA EM BELÉM-PA

Autores: FERNANDA JOSÉ RODRIGUEZ RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAMILA DOS SANTOS RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUCAS JORGE DA SILVA FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARIA HELENA THOMAZ MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: A Síndrome de Rett (SR) afeta aproximadamente 1:10000 nascidas vivas, geralmente devido a mutações no gene MECP2 localizado no cromossomo X. É um distúrbio neurológico caracterizado por regressão psicomotora, estereotípias nas mãos, alteração na fala e marcha, convulsões e problemas nutricionais e digestivos.

Objetivos: Realizar levantamento de prontuários de pacientes com suspeita clínica de SR atendidos no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (LEIM/UFPA).

Métodos: Trata-se de um estudo descritivo realizado a partir de levantamento de prontuários de pacientes com suspeita clínica de SR encaminhados para o LEIM, de 2018 a junho de 2019. Os dados foram organizados e categorizados em planilhas de Excel.

Resultados: Foram atendidos 11 meninas e 1 menino, sendo 6 (50) pacientes com SR atípica. 66 tem mais de 4 anos de idade, 91 nasceram com peso adequado com média de 3,238 kg, e 10 pacientes com média de estatura ao nascer de 48,3 cm. Nove pacientes possuíam dados antropométricos atuais, no indicador P/I: 2 (22) com muito baixo peso para idade, 3 (33) com baixo e 4 (44) adequado. E/I: 3 (33) baixa estatura para idade e 6 (66) adequado. Um com infecção frequente (pneumonia), 58 apresentaram convulsão antes de 1 ano, do tipo afebril (33), tônica (25), e 25 não apresentaram ou não souberam responder. 50 faz uso de 2 medicamentos ou mais. 83 apresenta dificuldade de mastigar, 16 com intolerância a lactose, 25 apresentam constipação. 33 foram amamentados até mais de 1 ano, 33 não sustentou a cabeça até 4 meses, 75 não ficou de pé até 1 ano e 41 apresentam distúrbio do sono. **Conclusão:** Os pacientes atendidos apresentaram problemas nutricionais importantes e parâmetros de crescimento alterados que corroboram a literatura. Eles necessitam de um acompanhamento multiprofissional e mais estudos para utilização de parâmetros específicos para essa patologia.

Palavras Chave: SÍNDROME DE RETT, ANTROPOMETRIA, DISTÚRBO NEUROLÓGICO

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-242 - SPASTIC PARAPLEGIA TYPE 64: A CASE SERIES.

Autores: KARINA CARVALHO DONIS (HCPA), LIVIA D'AVILA PASKULIN (HCPA), RENATA BARRETO TENÓRIO (HCPA), JOSHUA WERNER BICALHO DA ROCHA (HCPA), THIAGO OLIVEIRA SILVA (HCPA), JONAS ALEX MORALES SAUTE (HCPA)

Objective: to present Three cases (two families) with a likely diagnosis of spastic paraplegia type 64 (SPG 64), broadening this disease phenotype. Background: SPG64 is an ultra rare autosomal recessive complicated form of hereditary spastic paraplegia (HSP) caused by pathogenic variants in ENTPD1. Currently, three families with SPG64 has been described in the literature, presenting with microcephaly, intellectual disability, dysarthria, abnormal gait and spasticity. Methods: Case series from a single neurogenetics center. Results: Patient 1 (Family 1) is a 26 yo female, born to consanguineous parents, who presented intellectual disability with speech regression at 2yo, imbalance, seizures, scoliosis and ankle contracture. Her phenotype have also included flaccid paraparesis, arreflexia, Babinski sign, and minor facial dysmorphisms. Nerve conduction studies were normal, and thin corpus callosum was present on brain MRI. Whole exome sequencing (WES) showed a homozygous likely pathogenic variant (c.769_770delGG, p.Gly257Glu fs*18) in ENTPD1. Patient 2 (Family 2) is a 16yo female, born to consanguineous parents, with a Rett-like phenotype characterized by regression of developmental milestones, intellectual disability (marked in speech), stereotypies, seizures, hyporreflexia, and Babinski sign. Her sister (Patient 3) presented a very similar clinical picture, associated to feet contractures. WES revealed a homozygous likely pathogenic variant in ENTPD1 (c.574-8_574-5delTCTT) in both sisters. Conclusion: We have presented 3 cases from 2 families with the core feature of intellectual disability with mild pyramidal signs associated to likely pathogenic variants in ENTPD1. Functional and pathophysiological studies are paramount to establish and understand better this nosological entity, which up to now was based only on clinical and genetic data. ENTPD1 variants should be considered in the differential diagnosis of patients with intellectual disability or suspicion of complicated forms of HSP with or without thin corpus callosum.

Palavras Chave: SPASTIC PARAPLEGIA TYPE 64, ENTPD1

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-243 - PRELIMINARY REPORT: CHROMOSOMAL IMBALANCES IN INDIVIDUALS WITH UNCONFIRMED 22Q11.2 DELETION SYNDROME

Autores: ILÁRIA CRISTINA SGARDIOLI (DEPARTMENT OF MEDICAL GENETICS AND GENOMIC MEDICINE, UNICAMP), TARSIS PAIVA VIEIRA (DEPARTMENT OF MEDICAL GENETICS AND GENOMIC MEDICINE, UNICAMP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (DEPARTMENT OF MEDICAL GENETICS AND GENOMIC MEDICINE, UNICAMP)

The 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) is the most common microdeletion in humans with a prevalence of 1/4000 live births and an extensive clinical variability. The phenotype overlaps with several conditions, including chromosomal imbalances. Despite of this, there is not a systematic report focusing on these findings. This study aims to characterize chromosomal imbalances in individuals with unconfirmed hypothesis of 22q11.2DS. Based on previous study of our research group, 347 individuals were evaluated with a standard protocol and perform the investigation of 22q11.2DS using a low cost approach, which includes Fluorescent in situ Hybridization (FISH) or Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification (MLPA) as the first tier techniques. Of them, 98 cases presented 22q11.2DS. Chromosomal Microarray Analyses (CMA) through Cytoscan 750K or Cytoscan HD (Affymetrix®, Santa Clara, CA, USA) were used to investigate 131/249 cases. Data were reanalyzed using the Chromosome Analysis Suite software (ChAS - Affymetrix®) (hg19), following an “in-house” workflow based on standard international recommendations. CMA detected chromosomal imbalances at other genomic regions in 19 individuals, including five atypical deletions in 22q11.2. Besides, variants of uncertain clinical significance (VOUS) were detected in 31 cases, which require other laboratory techniques for conclusion, such as three cases suggestive of Uniparental Disomy (UDP), which are still under investigation. CMA was normal 82 cases. CMA is recognized as an important diagnostic strategy for Intellectual Deficit / Multiple Congenital Anomalies, which is reinforced in this study. Comparison among the individuals with chromosomal imbalances and those presenting 22q11.2DS would be helpful to determine clinical similarities, basing studies of genic modulation.

Palavras Chave: ARRAY, CHROMOSOMAL IMBALANCES, 22Q11.2 DELETION, PHENOTYPE

Agradecimentos: FAPESP, CAPES, CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-244 - BODY MASS INDEX (BMI) AND PERIPHERAL SENSITIVITY TO INSULIN (PSI) IN SPINOCEREBELLAR ATAXIA TYPE 3/MACHADO-JOSEPH DISEASE (BIGPRO STUDY)

Autores: KARINA CARVALHO DONIS (HCPA), GABRIELA BOLZAN (UFRGS), CAMILA OLIVEIRA (UFRGS), JONAS ALEX MORALES SAUTE (UFRGS), NATHALIA KERSTING (UFRGS), VANESSA BIELEFELDT LEOTTI (UFRGS), MARIA LUIZA SARAIVA-PEREIRA (UFRGS), LAURA BANNACH JARDIM (UFRGS)

Background and Objective: BMI and PSI are altered in spinocerebellar ataxia type 3/ Machado-Joseph disease (SCA3/MJD). Contradictory associations have been described with disease progression and mutation severity. We aimed to review our previous results by expanding our sample size of SCA3/MJD subjects studied so far. Methods: we performed case-control observations in 2007 in group 1 (1) and (2), 2011-2013 in group 2 (3), and 2017-2018 in group 3, BIGPRO study (bigpro.webnode.com). BMI was calculated as $[\text{weight}/(\text{height})^2]$. PSI was studied by means of HOMA2-S, estimated by Calculator v2.2.2. For asymptomatic carriers (SARA 3), time from onset (corrected by age) was estimated as described elsewhere (4). SARA, ICARS, SCAFI, CCFS, NESSCA, INAScount, age, age at onset, time to/after onset and the CAG repeat length at the expanded allele (CAGexp) were obtained. HOMA2-S and CAGexp were logarithm10 transformed for parametric analyses. Results: BMI of carriers were lower than controls - 24.9 ± 4.6 in symptomatic ($n=138$) and 24.7 ± 4.7 in pre-symptomatic ($n=47$) subjects and 26.8 ± 5.3 in controls ($n=109$) ($p=0.004$, ANOVA with Tukey). Similarly, logHOMA2-S of carriers were higher than controls - 4.76 ± 0.39 in symptomatic ($n=44$) and 4.78 ± 0.38 in pre-symptomatic ($n=34$) subjects and 4.51 ± 0.43 in controls ($n=39$) ($p=0.007$, ANOVA with Tukey). No differences were found between symptomatic and pre-symptomatic subjects. Although BMI was correlated to age at onset, age, logCAGexp and HOMA2-S on SCA3/MJD carriers, only HOMA2-S explained BMI on linear regression ($r=0.500$, $p<0.05$). BMI was unrelated to time to/after onset or any of the clinical scales. LogHOMA-S was not correlated with any of these variables but BMI ($r=-0.48$, $p<0.0001$) - similarly as seen in controls. Conclusion: Although low BMI and high PSI are clearly associated with the carrier status in SCA3/MJD and are quite interrelated, they did not seem to present good potential to be used as biomarkers of neurological progression in SCA3/MJD.

Palavras Chave: SPINOCEREBELLAR ATAXIA TYPE 3, MACHADO-JOSEPH DISEASE

Agradecimentos: CAPES, FIPE HCPA, CNPQ.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-245 - VARIANTE DA SÍNDROME DE TURNER EM PROLE DE CASAL CONSANGUÍNEO E METABOLISMO DO FOLATO

Autores: BEATRIZ PAVARINO BERTELLI (UNIÃO DAS FACULDADES DOS GRANDES LAGOS- UNILAGO, SÃO JOSÉ DO RIO PRETO, SP), MARLON FRAGA MATTOS (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), OLIVIA BORGHI NASCIMENTO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), THAIS LOUVAIN DE SOUZA ((UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO – UENF)), ENRIQUE MEDINA-ACOSTA ((UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO – UENF))

Introdução: O mosaicismo 45,X/47,XXX ocorre em apenas 1 dos casos de síndrome de Turner, geralmente como resultado de não-disjunção cromossômica pós-zigótica precoce em células dissômicas. Também é relatado que a perda do cromossomo X paterno ocorre em casos de monossomia, enquanto os casos XXX resultam de não-disjunção materna. O metabolismo anormal do folato, como resultado de polimorfismos genéticos, pode resultar em não-disjunção cromossômica. **Objetivo:** Avaliar polimorfismos nos genes MTR, MTHFR e RFC1, envolvidos no metabolismo do folato, de paciente mosaico 45,X/47,XXX e de seus pais. **Metodologia:** Foi realizado anamnese, exame físico, exame do cariótipo e ecocardiograma. Os polimorfismos MTR A66G, MTHFR C667T e RFC1 A80G foram investigados por reação em cadeia da polimerase (PCR) e enzimas de restrição. **Resultado:** O cariótipo por amniocentese, realizado em função de perdas gestações anteriores, revelou mosaicismo 45,X[19]/47,XXX[11]. A paciente nasceu a termo, de 39 semanas, de parto cesáreo e foi encaminhada ao Serviço de Genética. Cariótipo do sangue periférico pós-natal confirmou o mosaicismo e genealogia revelou união consanguínea, primos em primeiro grau. Avaliação genético-clínica mostrou cílios longos, epicanto discreto, unhas displásicas, frontal proeminente, raiz nasal baixa, pescoço curto, hipertelorismo ocular (distância intercantal interna = 3 cm 95) e mamário (distância intermamilar: 13 cm 90), retinopatia e comunicação interatrial (CIA). O alelo polimórfico MTR66G mostrou-se em heterozigose na paciente e em seu pai, enquanto os alelos selvagens MTHFR667C e RFC180A apresentaram-se em homozigose no trio familiar. **Conclusão:** A presença de apenas um alelo polimórfico MTR66G não evidencia associação entre não-disjunção e metabolismo folato no presente caso, entretanto, estudo de outras variantes genéticas do metabolismo do folato pode contribuir para o esclarecimento da não-disjunção cromossômica. Destaca-se o diagnóstico precoce de cromossomopatia em caso de história de consanguinidade. Apoio: CNPq (310806/2018-6 e 310987/2018-0), CAPES (001), FAMERP/FUNFARME.

Palavras Chave: MOSAICISMO, FOLATO, NÃO-DISJUNÇÃO.

Agradecimentos: CNPQ (310806/2018-6 E 310987/2018-0), CAPES (001), FAMERP/FUNFARME.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-246 - DIAGNOSTIC CLUES FOR KBG SYNDROME: REPORT OF TWO CASES

Autores: ANA MONDADORI DOS SANTOS (UNIVERSITY OF CAMPINAS / UNICAMP), LUCIANA MOTA BISPO (UNIVERSITY OF CAMPINAS / UNICAMP), NATALIA SANTANDER ORTENSI (UNIVERSITY OF CAMPINAS / UNICAMP), JOANA ROSA MARQUES PROTA (UNIVERSITY OF CAMPINAS / UNICAMP), ANTONIA PAULA MARQUES DE FARIA (UNIVERSITY OF CAMPINAS / UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSITY OF CAMPINAS / UNICAMP)

KBG syndrome (KBGS) is a genetic disorder caused either by a subtelomeric microdeletion of 16q24.3, in about 17 of cases, or mutations in ANKRD11 gene in 83. Until now, there is no clear genotype-phenotype correlation. However, individuals with microdeletions have increased risk of having congenital heart defects, astigmatism, and thrombocytopenia, whereas those with large deletions have associated higher risk of neurobehavioral abnormalities.

A clinical diagnosis of KBGS should be suspected in an individual with at least two of the following findings: macrodontia of permanent upper central incisors, characteristic facial appearance, post-natal short stature, palatal abnormalities, large anterior fontanelle with delayed closure, costovertebral anomalies, scoliosis, hand or hair findings, and cryptorchidism.

Here we present two unrelated females with KBGS due to different etiologies focusing on molecular techniques for diagnosis and differential diagnosis.

Patient 1 was diagnosed with KBGS at the age of 5 y.o.. Clinical findings revealed the presence of short stature, development delay, synophrys, and triangular face. The set of these characteristics led to the diagnostic hypothesis of Cornelia de Lange syndrome (OMIM 122470). Genetic evaluation through whole-exome sequencing revealed heterozygous mutation in ANKRD11 gene (frameshift de novo c.3225_3256del deletion). Patient 2 was 18 y.o.. at the time of diagnosis. She presented facial dysmorphism including macrodontia, costovertebral anomalies, and postnatal short stature. Microdeletion of the 16q24.3 region encompassing ANKRD11 gene was found by array CGH (arr[hg19]16q24.2q24.3(88,288,472-89,624,323)x1). Of note, medical records pointed out that she was evaluated at 1 y.o., presenting only unspecific dysmorphic characteristics for KBGS, preventing the diagnosis at that age.

Through these cases report we emphasize the importance of the use of specific genetic tests in newborns and child because at early ages can be difficult to diagnose KBGS, especially before permanent teeth eruption. In conclusion, genetic tests can be an excellent tool for early diagnosis of KBGS.

Palavras Chave: KBG SYNDROME, ARRAY CGH, WHOLE-EXOME SEQUENCING

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-247 - AVALIAÇÃO DE FREQUÊNCIA E PATOGENICIDADE DE VARIANTES NÃO-SINÔNIMAS EM GENES CANDIDATOS DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Autores: RENATA MOLDENHAUER MINILLO (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR -HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), TATIANA FERREIRA DE ALMEIDA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR -HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MARIA RITA DOS SANTOS PASSOS-BUENO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA IBUSP)

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por uma incapacidade de comunicação, comportamento e interações sociais que afeta em torno de 1-2 da população mundial. Até o momento a etiologia do TEA ainda não é totalmente compreendida, entretanto, muitos avanços foram feitos para entender seu componente genético. As metodologias de sequenciamento de nova geração foram fundamentais para a descrição das mutações de ponto e pequenas inserções e deleções associadas ao TEA. Atualmente afirma-se que as alterações raras não-sinônimas com alta predição de dano por ferramentas computacionais, em genes de susceptibilidade a doenças do neurodesenvolvimento sejam contribuintes para o mecanismo da doença.

Objetivo: verificar as frequências e patogenicidade de variantes não-sinônimas em genes candidatos de TEA.
Metodologia: Foram avaliados sequenciamentos completos de exoma (SCE) de 48 indivíduos com TEA e 119 controles em 11 listas de genes de relevância para o TEA, variando entre 23 a 7764 genes. O número de variantes raras (frequência inferior a 0,01) e privativas (variante única entre os 167 indivíduos ausente em bancos populacionais) foi contabilizado para cada indivíduo. As variantes não-sinônimas foram ordenadas quanto à sua patogenicidade pelo software SPRING e a distribuição das variantes comparada nos grupos de interesse. **Resultados:** Não houve diferença na média de variantes não-sinônimas por indivíduo, nem tampouco no grau de patogenicidade em indivíduos com TEA e controles em nenhum dos cenários testados. **Conclusão:** Devido ao pequeno número amostral, os resultados deste estudo devem ser interpretados com limitações, sendo necessária a replicação deste cenário em outros bancos de dados. Entretanto, estes achados sugerem que a escolha dos genes candidatos a causa do TEA pode elevar a quantidade de falsos positivos nos relatórios clínicos e a determinação de variante causativa deve estar acompanhada de outras investigações além do SCE.

Palavras Chave: TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA, VARIANTES NÃO-SINÔNIMAS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-248 - SÍNDROME DE JOHANSON BLIZZARD – RELATO DE CASO

Autores: TALYTA DE MATOS CANÓ (GENETICISTA DA SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL SES-DF/UGEN/HAB), GABRIELLE ROOS DIEHL (MÉDICA RESIDENTE DO PROGRAMA DE GENÉTICA MÉDICA DA SES-DF), MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (GENETICISTA DA SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL SES-DF/UGEN/HAB), GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI (GENETICISTA DA SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL SES-DF/UGEN/HAB)

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Johanson Blizzard é uma doença autossômica recessiva rara, com aproximadamente 100 casos descritos, causada por mutação no gene UBR1 em 15q15.2. É caracterizada por insuficiência pancreática exócrina, hipoplasia de asas nasais e hipodontia. Pode apresentar distúrbios variáveis incluindo padrões anormais de implantação do cabelo, aplasia cútis, déficit de crescimento e desenvolvimento, hipotireoidismo, perda auditiva neurosensorial, ânus imperfurado e fenda labiopalatina.

RELATO DE CASO: L.E.G.P, segunda filha de casal não consanguíneo, 35 dias, encaminhada para avaliação genética por fácies sindrômica e dificuldade de ganho ponderal. Parto normal a termo. Ao nascimento, 2490g (P3), 46cm (P3) sendo classificada como pequena para idade gestacional (PIG) e observadas distúrbios faciais. Assintomática e sem queixas no momento.

Ao exame dismorfológico, 2310g (P3), 47cm (P3), fronte ampla e proeminente, implantação anômala de cabelos, fendas palpebrais levemente oblíquas para cima, baixa implantação das orelhas com rotação incompleta, raiz e dorso nasal largos, hipoplasia de asas nasais, fístula nasolacrimonial à direita, hipoplasia de face média, filtro nasolabial longo e bem marcado, lábio superior fino, protusão lingual, retrognatias. Aplasia cútis em região occipital. Hipertricose em dorso e membros superiores.

DISCUSSÃO: O diagnóstico da Síndrome de Johanson-Blizzard foi realizado clinicamente em vista do conjunto de características fenotípicas apresentadas pela paciente em concordância com as anteriormente relatadas. Na literatura observa-se uma prevalência importante de insuficiência pancreática com má absorção e perda auditiva nos pacientes com esta síndrome, a paciente não apresenta alterações intestinais e exame de imagem renal normal. Teste da orelhinha falhou bilateralmente. Foram solicitados ecocardiograma, BERA e avaliação oftalmológica.

CONCLUSÃO: A Síndrome de Johanson Blizzard é uma síndrome rara que cursa com displasia ectodérmica e alterações endócrinas, além de anomalias congênitas e retardo do crescimento. Descrevemos caso de diagnóstico clínico comprovando a importância do exame físico dismorfológico para elucidação etiológica de pacientes encaminhados a genética.

Palavras Chave: DISMORFOLOGIA, DIAGNÓSTICO CLÍNICO, SÍNDROME DE JOHANSON BLI

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-249 - RELATO DE CASO: A PRECOCIDADE NO APARECIMENTO DE SINTOMAS DA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 7 NO ESPAÇO DE UMA GERAÇÃO

Autores: RAYANNE MACHADO FONTES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), KARLA GAVA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), LUCAS MOTA MACHADO DE FRANÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), MARIA GABRIELA SOUZA FANTIN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), ANDONAI KRAUZE DE FRANÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), JOSÉ JULIANO CEDARO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), VIVIAN SUSI DE ASSIS CANIZARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA)

A Ataxia Espinocerebelar do tipo 7 (SCA7) é uma doença autossômica dominante, causada por progressiva desordem neurodegenerativa acompanhada de uma degeneração da mácula. Seu desenvolvimento relaciona-se à quantidade anormal do número de repetições do nucleotídeo CAG no gene ATXN7, contido no locus 3 p 21.1- p 12. A doença causa uma expansão entre 18 e 55 cópias, sendo o padrão normal de 4 a 18 repetições. O Objetivo deste trabalho é relatar um caso de SCA7 em pai e filho de uma família diagnosticada clinicamente e acompanhada pelo Laboratório de Genética Humana da Universidade Federal de Rondônia. Foi realizado levantamento de dados por meio de entrevistas, além de revisão de literatura. Descrição de caso: A.S.L, 55 anos, masculino, diagnosticado com SCA7 há 13 anos é pai de F.L.A.L, 29 anos, masculino, diagnosticado com a mesma doença há 9 anos. A.S.L. apresentou os primeiros sintomas aos 42 anos, com manifestação de desequilíbrio na marcha e dificuldade visual. Atualmente, com 55 anos de idade, apresenta dislalia, disfagia, incontinência urinária e fecal, afasia motora e de expressão, algidez, bradicinesia, disartria, discinesia, disdiadococinesia, espasticidade, movimentos coreicos e marcha ebriosa. Em contrapartida, a manifestação dos primeiros sintomas em F.L.A.L. seu filho, deu-se vinte anos antes da paterna, com déficit na coordenação motora e na acuidade visual e dislalia. Atualmente, com 28 anos, apresenta dislalia, disfagia, hipertrofia muscular, espasticidade, afasia motora, bradicinesia, disartria, discinesia, disdiadococinesia, hipotonia e marcha ebriosa. A precocidade do surgimento dos sintomas de F.L.A.L, quando comparados aos do pai, leva a hipótese de antecipação do desenvolvimento dos sintomas decorrente do aumento do número de repetições na prole. Entender esse aumento, causador da precocidade dos sintomas de SCA7, e as condições clínicas envolvidas, permitirá ao paciente procurar por práticas terapêuticas que visem retardar a progressividade sintomas, gerando maior qualidade de vida.

Palavras Chave: ATAXIA ESPINOCEREBELAR 7, GENE ATXN7, DOENÇA HEREDITÁRIA.

Agradecimentos: FAPERO, UNIR, MS.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-250 - VARIAÇÕES NO NÚMERO DE CÓPIAS (CNVS) PATOGÊNICAS E DE SIGNIFICADO INCERTO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: ESTUDO DE CASOS.

Autores: CAMILA CAPINAM PEREIRA DE JESUS (PROG. DE PÓS-GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), PAULA MONIQUE LEITE PITANGA (DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR.), LAYLA DAMASCENO DO ESPÍRITO SANTO (DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR.), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR.), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR.), ACÁCIA FERNANDES LACERDA DE CARVALHO (PROG. DE PÓS-GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um grupo de condições caracterizadas por alteração no comportamento social, comunicação e linguagem e por um repertório restrito, este-reotipado e repetitivo de interesses e atividades. A etiologia do TEA desperta muitos questionamentos, entretanto os fatores genéticos e ambientais tem sido amplamente atribuídos como uma das principais causas para o desenvolvimento do TEA . A pesquisa de Variações no Número de Cópias (CNVs) através da técnica de Microarranjos tem sido amplamente utilizada como teste inicial no diagnóstico do TEA em vários países. Objetivo: Descrever CNVs patogênicas associadas ao TEA nos pacientes avaliados, e pesquisar as CNVs classificadas como de significado incerto. Metodologia: Estudo descritivo de uma amostra por conveniência composta de 49 pacientes com TEA. Foram utilizados os resultados dos dados de SNP-Array realizados no DNA Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular. Foram analisados dados clínicos e genéticos de forma anônima. As CNVs foram analisadas no software ChAS – Plataforma AppliedBiosystem e avaliados em bancos de dados públicos. Resultados: Foi identificado um caso com a síndrome de trissomia 18p11.3p11.2, um caso com a Síndrome de duplicação 15q11-q13, um paciente apresentou uma CNV provavelmente patogênica em Xq28 envolvendo o gene TMLHE (OMIM: 300777) descrito associado a susceptibilidade ao autismo ligado ao X (OMIM: 300872). Adicionalmente, 9 pacientes apresentaram CNVs classificadas como de significado incerto, de acordo com o American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), dos quais 2 pacientes apresentaram CNVs envolvendo o gene MECP2 associado a síndrome de Rett e outros casos apresentaram CNVs descritas associadas a deficiência intelectual. Conclusão: As CNVs patogênicas encontradas respondem pelo fenótipo do TEA. Enquanto que, as CNVs consideradas, até o presente momento, de significado incerto, quando associadas a fenótipos de deficiência intelectual, podem estar contribuindo para a expressão do TEA e precisam ser investigadas.

Palavras Chave: VARIAÇÃO NO NÚMERO DE CÓPIAS, AUTISMO, SNP-ARRAY

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-251 - DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS PELA CITOGENÉTICA CONVENCIONAL NA ROTINA CLÍNICA

Autores: BIANCA ARCARO TOPÁZIO (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), PATRÍCIA TREVISAN (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), ELISABETE STEPHANI FONTENELE (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), FERNANDA BORGES DA SILVA (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), JESSIKA DE MOURA DA SILVA (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), LÍLIAN BARROS QUEIROZ (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), NATHALIA ORTIGARA (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), THAIS APARECIDA DE SOUSA (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), ANDRÉ LUÍS DO CARMO JESUS (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA), DÉBORAH AFONSO CORNÉLIO (SABIN MEDICINA DIAGNÓSTICA)

Introdução: A análise do cariótipo constitucional de sangue periférico (SP) é uma importante ferramenta diagnóstica que permite a detecção de alterações cromossômicas numéricas e estruturais. O Sabin Medicina Diagnóstica internalizou o exame de cariótipo de SP em junho de 2017, com o objetivo de empregar toda sua qualidade e excelência na realização deste exame.

Objetivo: Descrever a frequência de alterações cromossômicas em SP de pacientes atendidos durante os primeiros 18 meses de funcionamento do setor de Citogenética do Sabin.

Métodos: As amostras de SP foram coletadas no período de junho de 2017 a dezembro de 2018 nas diversas unidades do Sabin no Brasil e processadas em Brasília. O cultivo celular in vitro de linfócitos ocorreu por aproximadamente 68h para posterior análise cromossômica com badeamento GTW em sistemas de captura e análise automatizados.

Resultados: Foram realizados 4194 cariótipos, provenientes de 2267 (54) pacientes do sexo feminino e 1927 (46) do sexo masculino, com mediana das idades ao diagnóstico de 32 anos (P25 = 7, P75 = 37). As principais indicações clínicas foram: infertilidade e/ou fertilização in vitro (40), perdas gestacionais (8), baixa estatura e/ou síndrome de Turner (8), ADNPM (5), investigação genética (4), TEA (4) e síndrome de Down (2). As especialidades médicas que mais solicitaram o exame foram: Ginecologia e/ou Obstetrícia (42), Clínico geral (17), Endocrinologia (9), Pediatria (8) e Geneticista (7). Foi detectado resultado alterado em 288 (6,9) casos e resultado normal em 3906 (93,1) casos. Entre os resultados alterados, a maior frequência foi de trissomia do cromossomo 21 (32,6), seguido de alterações estruturais (23,3) e monossomia do X em mosaico (18).

Conclusão: O setor de Citogenética do Sabin obteve excelentes resultados durante seus primeiros 18 meses de funcionamento, mostrando a utilidade do cariótipo convencional na identificação de 6,9 casos alterados neste período, com importante aplicação clínica.

Palavras Chave: CITOGENÉTICA, CARIÓTIPO CONVENCIONAL, CROMOSSOMOS

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-252 - CARACTERIZAÇÃO DE UM BANCO DE DADOS INTERNO DO LABORATÓRIO NO SEQUENCIAMENTO COMPLETO DE EXOMA.

Autores: PEDRO HENRIQUE SEBE RODRIGUES (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), DEYVID EMANUEL AMGARTEN (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MURILO CERVATO (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), TATIANA FERREIRA DE ALMEIDA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Resultados de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) são usados para o diagnóstico de doenças raras e ultrarraras na prática clínica como rotina. A característica primordial de análise para essas doenças é a busca por variantes que estejam ausentes em bancos de dados populacionais. Entretanto erros sistemáticos de sequenciamento e erros de referência podem confundir o analista e levar a conclusões equivocadas sobre a presença de uma variante rara no indivíduo analisado, ou extensivo esforço para confirmação do status de artefato. O objetivo deste trabalho é mostrar as diferenças entre bancos populacionais como o gnomAD e ABraOM e um banco de dados construído internamente sem a exclusão de variantes por qualquer critério. O gnomAD representa o sequenciamento completo de exoma (SCE) de 125.748 indivíduos, ABraOM, SCE de 609 indivíduos e o banco interno de SCE 565 indivíduos. A quantidade de variantes em cada banco de dados é de 2.375.256 para ABraOM, 16.490.927 para gnomAD, 110.972.760 para o banco de dados interno. O banco de dados interno apresenta 89 das variantes exclusivas deste banco, indicando uma alta quantidade de variantes que podem ser indicativas de artefatos, sendo 0,4 das variantes comuns entre os três bancos e 0,8 de concordância entre os bancos ABraOM e interno. Uma análise de correlação e heatmap entre as frequências das variantes nos bancos indica uma alta correlação entre os bancos gnomAD e ABraOM e um excesso de variantes nas menores frequências no banco de dados interno. Estes resultados mostram que a construção de bancos de dados internos de NGS é fundamental para a caracterização de variantes não representativas em bancos populacionais que podem ser potencialmente artefatos de sequenciamento.

Palavras Chave: BANCO DE DADOS, SCE, NGS, ABRAOM, GNOMAD

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-253 - RELATO DE CASO: DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL

Autores: ROSENELLE OLIVEIRA ARAUJO BENICIO (CENTRO DE REABILITAÇÃO E READAPTAÇÃO DR. HENRIQUE SANTILLO), CRISTIANE ALENCAR MACHADO TEIXEIRA (CENTRO DE REABILITAÇÃO E READAPTAÇÃO DR. HENRIQUE SANTILLO)

INTRODUÇÃO. A distrofia neuroaxonal infantil é um dos 3 fenótipos de neurodegeneração associada ao gene PLA2G6 (PLAN). Trata-se de condição autossômica recessiva rara, que cursa com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, epilepsia, regressão neurológica. A evolução é inexorável e óbito ocorre geralmente na primeira década de vida.

RELATO DE CASO. O paciente foi encaminhado ao ambulatório de Genética aos 2 anos e 9 meses de idade pela Neurologia Pediátrica. Desenvolvimento neuropsicomotor adequado no primeiro ano de vida. A partir de 1 ano e 6 meses, foi observado distúrbio de deglutição. A partir de 1 ano e 9 meses, evoluiu com perda de aquisições. No início do terceiro ano de vida, começou a apresentar crises epilépticas fugazes e evoluiu com piora da regressão neurológica. Ao exame físico, apresentava evidência de baixa visão, sialorreia profusa, hipotonia. Eletroneuromiografia sugestiva de polineuropatia de predomínio axonal, ressonância magnética de encéfalo normal, avaliação oftalmológica com atrofia de nervo óptico. Painel de genes para epilepsia por NGS, revelou a variante definitivamente patogênica em homozigose no gene PLA2G6, levando ao diagnóstico de distrofia neuroaxonal infantil.

DISCUSSÃO. O quadro da distrofia neuroaxonal infantil é caracterizado pelo início precoce (entre 6 meses a 3 anos de idade) e cursa com hipotonia, atraso na aquisição de marcos do desenvolvimento e epilepsia (que pode ocorrer apenas tardiamente na evolução da doença). A ressonância magnética de encéfalo pode evidenciar hipointensidade de globos pálidos (por acúmulo de ferro), gliose cerebelar, alterações em substância branca e corpo caloso. A confirmação diagnóstica é feita pelo achado de variantes patogênicas (em homozigose ou heterozigose composta) no gene PLA2G6.

CONCLUSÃO. A distrofia neuroaxonal infantil é um diagnóstico diferencial para quadros de regressão neurológica e epilepsia com início na infância. A realização de painel de genes por NGS pode abreviar a investigação, permitindo um diagnóstico mais rápido e aconselhamento genético preciso.

Palavras Chave: DISTROFIA NEUROAXONAL, NEURODEGENERAÇÃO ASSOCIADA A PLA2G6

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-254 - SÍNDROME DE TREACHER COLLINS EM NÚCLEO FAMILIAR: RELATO DE CASO

Autores: PEDRO FELLIPE DE AZEVEDO RANGEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ALLAN CRISTHYAN ALVES CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), YAN NASCIMENTO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), JOANNAH HÜBNER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ANTÔNIO CÉSAR DA SILVA SOUSA FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), EULLER GOMES RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ALLEN LOPES DE BARROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ)

A Síndrome de Treacher Collins (STC) é um distúrbio hereditário caracterizado por anomalias craniofaciais e manifesta-se com diversas variáveis clínicas. A transmissão ocorre ao acaso, mas é suspeitado uma transmissão autossômica dominante de expressividade variável. A probabilidade de uma criança herdar a condição quando um dos progenitores apresenta a síndrome é de 50. A expressão fenotípica desta doença provavelmente resulta de uma malformação congênita envolvendo o primeiro e o segundo arcos branquiais, bilateralmente. Este distúrbio hereditário é caracterizado por inclinação antimongolóide das fissuras palpebrais, coloboma da pálpebra inferior, micrognatia e hipoplasia das arcadas zigomáticas e microtia. O relato refere-se a uma família composta de 5 membros, sendo três crianças e dois adultos. As três crianças, uma com 12, outra com 8 e última com 5 anos, apresentaram ao nascimento inclinação antimongolóide das fissuras palpebrais, coloboma da pálpebra inferior, micrognatia e hipoplasia das arcadas zigomáticas e hipoplasia das eminências malares e zigomática. Foram referidas ao neuropediatra e receberam diagnóstico de Síndrome de Treacher Collins. Na visita à família, notou-se que todas as crianças não tinham uma fala desenvolvida, comunicando por murmúrios e gestos, além de apresentarem também déficit auditivo. Além disto, ao se questionar a despeito do histórico familiar, a mãe afirmou que dois de seus irmãos apresentavam também STC., deixando evidente o forte aspecto genético da condição. A Síndrome de Treacher Collins deve continuar sendo pesquisada, a fim de que se possa aprimorar a abordagem atual das correções funcionais e estéticas, valorizando o apoio psicossocial e a participação conjunta de uma equipe multidisciplinar formada por otorrinolaringologistas, cirurgiões craniofaciais, oftalmologistas, fonoaudiólogos e psicólogos. As descobertas das alterações genéticas facilitam, sobretudo, o diagnóstico precoce e o aconselhamento genético familiar, contribuindo para o aperfeiçoamento do tratamento e melhora do prognóstico, minimizando o estigma social e dando qualidade de vida ao paciente e sua família.

Palavras Chave:
Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-255 - SÍNDROME DE MOEBIUS: RELATO DE CASO

Autores: ANDRÉ VINICIUS VASCONCELOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ALLAN CRISTHYAN ALVES CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), PAULO HENRIQUE PEREIRA DE SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ROBERTO EUDES PONTES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), YAN NASCIMENTO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), JOÃO VICTOR ROSA CHAGAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), JOANNAH HÜBNER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), PEDRO FELLIPE DE AZEVEDO RANGEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ)

A síndrome de Moebius se caracteriza por paralisia congênita e não progressiva do NCVI e NCVII, quase sempre bilateral, o que produz uma aparência facial pouco expressiva e estrabismo convergente. Frequentemente outros NC apresentam-se comprometidos, uni ou bilateralmente, determinando ptose palpebral, distúrbios da sensibilidade nos territórios inervados pelo trigêmeo, disфонia e atrofia da língua, que podem ser verificados em diferentes combinações. A origem da SM permanece especulativa, mas, certamente, é influenciada por fatores genéticos e ambientais, como a utilização de misoprostol no intuito de promover aborto.

O presente relato refere-se ao caso de uma mulher, 27 anos, natural e procedente de Crateús-CE, a qual possui Síndrome de Moebius. O diagnóstico foi estabelecido quando tinha ainda 2 meses de idade, quando apresentava inexpressividade facial ("face em máscara"), pés valgus, estrabismo convergente total e ficava roxa quando chorava, de acordo com a avó. Algum tempo após diagnosticada, passou por duas cirurgias com intuito de reverter os pés valgus. Foi relatado ainda a ocorrência de episódios convulsivos na infância com frequência maior do que uma vez por ano. Em 2011, passou por uma cirurgia corretora do estrabismo. Além do estrabismo ao nascimento, desenvolveu miopia bilateral, em que hoje utiliza óculos corretores. É de fundamental importância relatar que sua mãe fez uso de misoprostol na tentativa de abortá-la, visto que esta relação tem sido frequente em casos de Síndrome de Moebius.

A SM é de ocorrência rara, entretanto, vem sendo observada mais frequentemente nos últimos anos. O uso do misoprostol com o objetivo de interromper a gravidez - informação cada vez mais presente na história gestacional de muitas mulheres do nosso meio - deve, na nossa opinião, ter relação com tal fato. É importante, também, salientar que os aspectos genéticos da síndrome têm que ser melhor esclarecidos, visando melhor entendimento da etiopatologia da doença.

Palavras Chave: SÍNDROME DE MOEBIUS, MISOPROSTOL,

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-256 - SÍNDROME DE COLE-CARPENTER: RELATO DE CASO

Autores: LÍVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), BARBARA VENUTO CASTRO SOARES DE MOURA (SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), RODRIGO REZENDE ARANTES (SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MELISSA MACHADO VIANA (SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR (SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

INTRODUÇÃO: A síndrome de Cole-Carpenter é uma displasia óssea muito semelhante à osteogênese imperfeita (OI), muito rara, caracterizada por fragilidade óssea, fraturas múltiplas, deformidades ósseas, esclera azulada, atraso do crescimento, craniossinostose, hidrocefalia, e face característica. **RELATO DE CASO:** Paciente do sexo masculino, pré-termo (36 semanas e cinco dias), pesando 3050g (AIG), medindo 45,5cm, perímetro cefálico 35cm. Apgar 9 e 10. Segundo filho de pais jovens, sadios, não consanguíneos. História familiar sem dados relevantes. Ultrassonografias pré-natais evidenciaram encurtamento de ossos longos, padrão micromélico, ossos longos encurvados com sinais sugestivos de fraturas patológicas, calota craniana hipocogênica. Ao nascimento: baixa estatura desproporcionada (tórax alongado, membros encurtados), turricefalia, bossa frontal, diminuição da distância bitemporal, proptose, retrognatia, rizomia discreta em membros. Radiografias revelaram mineralização óssea diminuída, encurtamento de ossos longos, fêmures em forma de halter, alargamento metafisário, costelas finas, fratura de clavícula. Tomografia computadorizada do crânio revelou malformação de Dandy-Walker, não havendo craniossinostose. Avaliação oftalmológica: glaucoma bilateralmente. Avaliação auditiva: perda auditiva coclear moderada bilateral. Evoluiu estável clinicamente. Alta da maternidade com 16 dias. Atualmente com cerca de 12 meses, desenvolvimento neuropsicomotor adequado. Painel de genes para displasias ósseas: negativo para variantes patogênicas. Em discussão em reunião do ECLAMC foi sugerido o diagnóstico de Cole Carpenter. **DISCUSSÃO:** Esta síndrome é diagnóstico diferencial da OI. Embora sem diagnóstico molecular, o fenótipo do paciente é compatível com a síndrome de Cole Carpenter, Trata-se de doença autossômica dominante, atribuída a mutações no gene P4HB, ausente no painel de displasias ósseas realizado, do qual a OI faz parte. **CONCLUSÃO:** Por se tratar de displasia óssea muito rara, com sobreposições ao fenótipo das OI, é importante a apresentação e discussão entre pares de casos semelhantes para o diagnóstico correto, conhecimento de outros profissionais e compreensão da doença. Aguardamos oportunidade para o diagnóstico molecular.

Palavras Chave: COLE CARPENTER, DISPLASIA ÓSSEA, OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-257 - COMPLICAÇÕES OTORRINOLARINGOLÓGICAS EM PACIENTES COM ACONDROPLASIA

Autores: PAULA F MEDEIROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), ANDARA LILYANNE BEZERRA DOS ANJOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), VALÉRIA BRANDÃO MARQUIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)

Introdução: A acondroplasia é a forma mais comum de condrodysplasia, causada por mutação no gene FGFR3 e caracterizada por rizomelia, hiperlordose lombar, braquidactilia, macrocefalia e hipoplasia da face média. O comprometimento ósseo pode levar a complicações ortopédicas, neurológicas e otorrinolaringológicas (ORL). As comorbidades ORL mais frequentes são a apneia obstrutiva do sono, otites médias de repetição e perda auditiva parcial.

Objetivos: identificar e quantificar as complicações otorrinolaringológicas nos pacientes com acondroplasia acompanhados no serviço de referência.

Metodologia: Estudo observacional e longitudinal, descritivo com análise quanti e qualitativa de dados de 8 pacientes, sendo 5 do sexo masculino, entre 3 e 10 anos que possuem diagnóstico clínico, radiológico e molecular de acondroplasia. Todos foram avaliados clinicamente, através de nasofibrosopia e audiometria, sendo 5 deles também avaliados através da polissonografia. Todas as avaliações foram realizadas por um mesmo profissional ORL e com experiência em polissonografia.

Resultados: Hipertrofia das adenoides foi observada em 62,5 dos pacientes, roncos em 100, tonsilectomia em 50. Na otoscopia 75 dos pacientes apresentavam espessamento da membrana timpânica. Na audiometria não foi identificada perda auditiva em nenhum paciente, apesar do histórico de otites médias de repetição em 50 deles. Na avaliação polissonográfica, o índice de apneia foi normal em 20 dos pacientes, levemente aumentado em 40, moderadamente alto em 20. Em 60 dos pacientes foi observada dessaturações durante o sono, mas desacompanhadas de alterações eletrocardiográficas..

Conclusão: Complicações ORL foram frequentes na amostra estudada, o que reforça a necessidade de acompanhamento regular por especialista, incluindo-se a polissonografia, para prevenção e tratamento das complicações.

Palavras Chave: ACONDROPLASIA, COMPLICAÇÕES ORL, DISPLASIA ÓSSEA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-258 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM SÍNDROME DE KABUKI ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE GENÉTICA MÉDICA DO NORDESTE BRASILEIRO ENTRE 2017-2018

Autores: MARIANA BRITO DE SOUZA (UNIVERSIDADE SALVADOR - UNIFACS), FILIPE MIGUEL BRITO FERNANDES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS), SABRINA WEINY DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS), HELOYSA FERNANDES SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS), HANA ALVES GUSMÃO CUNHA (UNIVERSIDADE SALVADOR - UNIFACS), EMERSON SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS)

Introdução: A Síndrome de Kabuki (SK), desordem autossômica dominante, composta pela “Pêntade de Niikawa”: face dismórfica, anomalias esqueléticas, alterações dermatoglíficas, leve a moderado retardo mental, e retardo do crescimento pós-natal. Outros achados incluem defeitos cardíacos congênitos, anomalias geniturinárias, alterações em lábio e/ ou palato, anomalias gastrointestinais, ptose e estrabismo, alterações dentárias. Há maior susceptibilidade a infecções e doenças auto-imunes, convulsões, anormalidades endócrinas (telarca isolada precoce em mulheres), problemas de alimentação e perda auditiva. Afeta 1:32.000 recém-nascidos. Mutações foram documentadas nos genes KMT2D (maioria) e KDM6A (rara), porém 30 dos casos não tem alteração em testes genéticos moleculares. **Objetivos:** Relatar o perfil clínico dos pacientes do Ambulatório de Genética Médica de Lagarto-SE, que têm diagnóstico clínico de SK. **Métodos:** Analisou-se 7 casos diagnosticados de SK do Ambulatório de Genética Médica, entre 2017-2018. 1/3 do gênero feminino e 2/3 masculino. A mediana de idade foi de 4,5 anos. Estavam presentes: fâcias dismórfica em 100 dos pacientes, deficiência de crescimento pós-natal em 16,6, atraso cognitivo leve a moderado em 16,6, coxins fetais persistentes em 50, anormalidades esqueléticas em 50 e anormalidades em outros órgãos em 50. **Resultados:** As características fundamentais foram descritas por Niikawa: 1. Face dismórfica, encontrada em 100 dos casos, 2. Anomalias esqueléticas (92), 3. Alterações dermatoglíficas, com polpa digital abaulada e alças digitais ulnares (93), 4. Leve a moderado retardo mental (92), 5. Retardo do crescimento pós-natal (83). Portanto, a presença da fâcias da SK dos pacientes do ambulatório segue os dados da literatura, contudo as outras anormalidades são menos frequentes do que é o estado da arte da SK. **Conclusão:** É necessária a observação da Pêntade de Niikawa para o diagnóstico da SK, nem sempre auxiliado pelo exame genético molecular. A alta prevalência dessas manifestações documentada reforça a importância da clínica, para manejo adequado desses pacientes.

Palavras Chave: SÍNDROME DE KABUKI, DIAGNÓSTICO CLÍNICO, SEMIOLOGIA GENÉTICA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-259 - HERDABILIDADE E REPERCUSSÃO FENOTÍPICA DE CROMOSSOMO MARCADOR FAMILIAR

Autores: AMANDA OLIVEIRA (UFRJ), MONIQUE FREITAS (UFRJ), AMANDA FIGUEIREDO (UFRJ), RAQUEL GERMER (UFRJ), MIRIAM GOULART (UFRJ), SANDRA ALVES PELLEGRINI (UFRJ), MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO (UFRJ), ISAÍAS PAIVA (UFRJ), LUCIANA SANTOS (UFRJ), MARIA CECÍLIA MENKS RIBEIRO (UFRJ)

Introdução: As alterações constitucionais envolvendo o cromossomo 12, a trissomia completa e síndrome de Pallister-Killian (SPK), são observadas apenas em mosaico. Os relatos de trissomias parciais e cromossomos marcadores (sSMC) são incomuns. A variabilidade fenotípica é influenciada pelo segmento envolvido e distribuição das células anormais.

Descrição de caso: MSR, sexo feminino, 7 anos, filha de pais não consanguíneos, mãe com 22 e pai com 27 anos ao nascimento, com queixa de atraso global do desenvolvimento, epilepsia e distúrbio do comportamento. Ao exame físico foram observadas dismorfias faciais e hipermobibilidade articular. A avaliação complementar evidenciou hipoacusia condutiva, cariótipo: 46,XX/47,XX,+mar.ish der(12)(wcp12+,TEL-), e através da aCGH a trissomia parcial foi delimitada entre as bandas 12p11.21 e 12q13.11. A mãe apresentou cariótipo 46,XX e o pai cariótipo 46,XY/47,XY+marder(12). O pai, avaliado aos 35 anos, não apresentava alterações fenotípicas, histórico de atraso de desenvolvimento ou dificuldade escolar.

Discussão: A frequência de células com cromossomo marcador nas células sanguíneas foi maior na filha (24) do que no pai (19), o que poderia explicar o comprometimento fenotípico observado na paciente. A herdabilidade do sSMC, sugere zigoto com constituição (47,XX+mar), seguido de perda mitótica do sSMC acarretando o mosaicismo, que é observado em outros desequilíbrios do cromossomo 12 como a SPK e trissomia do 12.

Conclusão: Os desequilíbrios do cromossomo 12, excluindo a SPK, são raros de forma que a caracterização de sua repercussão fenotípica amplia a compreensão da relação genótipo/fenótipo. A ausência de manifestação fenotípica no pai sugere que pode ocorrer um processo de imprinting nesta região. A análise da seleção celular e capacidade de sobrevivência das células com sSMC podem esclarecer os processos envolvidos na manutenção dos cromossomos anômalos. A análise de outros tecidos e a triagem familiar seriam informativas no preenchimento das lacunas remanescentes.

Palavras Chave: CROMOSSOMO MARCADOR, FISH,PALLISTER-KILLIAN,CROMOSSOMO 12

Agradecimentos: CAPES , FAPERJ E PIBIC



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-260 - ASSOCIAÇÃO ENTRE IDADES MATERNAS E PATERNAS E OCORRÊNCIA DE DEFEITOS CONGÊNITOS MAIORES

Autores: RAFAEL VIANNA BEHR (PUCRS), BEATRIZ FREITAS SUGAHARA (PUCRS), FRANCIELLE LAISE SCHMIDT (PUCRS), HELENA DAI PRA MAESTRI (PUCRS), LUCAS FALEIRO (PUCRS), LUIZA ESTEVES PETZOLD (PUCRS), MARIANA HORN SCHERER (PUCRS), RODRIGO ROSA DE STEFANI (PUCRS), VICTÓRIA MACHADO SCHEIBE (PUCRS), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (PUCRS)

Introdução: Aproximadamente 55 dos defeitos congênitos não possuem etiologia definida. A associação entre idade materna (IM) aumentada e doenças cromossômicas é bem estabelecida na literatura, enquanto estudos recentes sugerem uma associação entre idade paterna (IP) e doenças gênicas.

Objetivo: Avaliar a associação entre idades parentais e ocorrência de malformações congênitas maiores.

Métodos: Estudo caso-controlado realizado em hospital universitário do sul do Brasil, vinculado a um programa latino-americano de vigilância de defeitos congênitos. Nesse estudo, todos os recém-nascidos (RNs) do hospital são examinados e suas malformações (MFs) registradas. São considerados controles nascimentos seguintes de mesmo sexo, sem MFs. Para a presente análise, foram consideradas MFs maiores aquelas que resultam em prejuízo funcional.

Resultados: De agosto de 2016 a julho de 2018, foram registrados 100 RNs com MFs maiores. Destes, 13 tinham síndromes cromossômicas. 99 tinham IM registrada e 81 IP registrada. Entre as mães dos malformados, 20,2 tinham idade < 20 anos, 32,3 20-29 anos, 35,3 30-39 anos, e 12,1 idade > 80,40 anos. Entre as mães dos controles, 14,1 tinham idade < 20 anos, 49,5 20-29 anos, 30,3 30-39 anos, e 6,06 idade > 80,40 anos. Entre pais dos malformados, 6,2 tinham idade < 20 anos, 38,3 20-29 anos, 35,8 30-39 anos, e 19,8 idade > 80,40 anos. Entre pais dos controles, 8,6 tinham idade < 20 anos, 44,4 20-29 anos, 38,3 30-39 anos, e 8,6 idade > 80,40 anos. Comparando casos e controles, a distribuição nesses intervalos de IM e IP não apresentou diferença estatisticamente significativa. Observou-se, entretanto, tendência de maior ocorrência de extremos de IM nos casos. Destaca-se também a maior prevalência de IP avançada entre casos, inclusive superior à observada para IM.

Conclusão: Neste estudo, embora sem relevância estatística, houve maior prevalência de extremos de IM e principalmente de IP avançada entre RNs com MFs maiores. São necessários maiores estudos para melhor elucidar a importância da IP para a ocorrência de defeitos congênitos.

Palavras Chave: ANOMALIAS CONGÊNITAS, IDADE MATERNA, IDADE PATERNA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-261 - IMPORTÂNCIA DA INVESTIGAÇÃO FAMILIAR NOS CASOS DE TRANSLOCAÇÃO APARENTEMENTE BALANCEADA

Autores: AMANDA OLIVEIRA OLIVEIRA (UFRJ), MONIQUE FREITAS (UFRJ), AMANDA FIGUEIREDO (UFRJ), LUCIANA SANTOS (UFRJ), RAQUEL GERMER (UFRJ), MIRIAM GOULART (UFRJ), ISAÍAS PAIVA (UFRJ), SANDRA ALVES PELLEGRINI (UFRJ), MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO (UFRJ), MARIA CECÍLIA MENKS RIBEIRO (UFRJ)

Introdução: As translocações envolvem a quebra e troca de segmentos entre dois cromossomos, geralmente não- homólogos, havendo junção de um segmento cromossômico na região fraturada do outro. A maior parte destes rearranjos é privada, sendo compartilhados pelos familiares. A disrupção gênica no local das fraturas e o efeito de posição poderiam acarretar manifestações fenotípicas, enquanto que a segregação meiótica pode produzir gametas desequilibrados.

Descrição do Caso: JPVC, 11 anos, sexo masculino, filho de pais não consanguíneos, mãe com 18 e pai com 23 anos ao nascimento, com queixa de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbios. Ao exame físico apresentou alta estatura, macrocefalia com dolicocefalia e occipito proeminente, alterações faciais, fístula branquial bilateral, clinodactilia, dedos finos com pontas fusiformes e pregas palmares acessórias, mamilos umbilicados, pectus excavatum leve, e criptorquidia unilateral com bolsa escrotal em xale. Cariótipo 46,XY, t(9,12)(9q13,12p11.2). FISH utilizando sondas 9ptel30, TEL/AML1 e pintura cromossômica do 9 (wcp9) evidenciou translocação aparentemente equilibrada. O estudo citogenético dos pais mostrou cariótipo 46,XX na mãe e 46,XY,t(9,12)(9q13,12p11.2) no pai.

Discussão: Observamos a segregação familiar de translocação aparentemente equilibrada entre os cromossomos 9 e 12, mas apenas o propótipo apresentou repercussão fenotípica. Esta pode ser decorrente de efeito de posição, uma vez que o braço curto do cromossomo 12 foi justaposto à região de heterocromatina constitutiva do cromossomo 9. Outra possibilidade seria a disrupção de genes regulados por imprinting parental na região do rearranjo. Pode-se ainda considerar fortuita presença de translocação.

Conclusão: O presente relato evidencia a complexidade da relação genótipo/fenótipo salientando o significado da arquitetura do genoma. A avaliação familiar seria informativa para compreender este processo instrumentalizando o aconselhamento genético.

Palavras Chave: TRANSLOCAÇÃO BALANCEADA, FISH, ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Agradecimentos: CAPES, FAPERJ E PIBIC



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-262 - RELATO DE CASO DE DOENÇA DE HUNTINGTON EM VILHENA/RO, NA AMAZÔNIA OCIDENTAL.

Autores: THIAGO VINÍCIUS FERREIRA BESERRA (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), VIVIAN SUSI DE ASSIS CANIZARES (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), ANDONAI KRAUZE (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), KARLA GAVA DE OLIVEIRA (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), JAMAIRA DO NASCIMENTO XAVIER (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), CRISTIANO LUCAS DE MENEZES ALVES (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), MARIA GABRIELA SOUZA FANTIN (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA)

A Doença de Huntington (DH) é neurodegenerativa progressiva, de caráter autossômico dominante, com manifestações clínicas com início entre 30 e 40 anos. Sua etiologia é a expansão anormal de repetições CAG do gene HTT. O fenótipo é caracterizado por coreia, distonia, incoordenação, declínio cognitivo, e distúrbios de comportamento. Descrição do caso: Adulto, 38 anos, sexo feminino, última filha de uma prole de cinco irmãos, pais não consanguíneos. Em sua história familiar, apresenta mãe e três irmãos afetados. Há cinco anos, apresentou quadro neurológico leve, como dificuldades na marcha e irritabilidade. Atualmente apresenta-se lúcida e orientada em tempo, espaço e pessoa, todavia manifesta amnésia recente e sintomas depressivos associados a um contínuo afastamento social. Ao exame físico, houve progressão dos distúrbios neurológicos, evidenciando afasia motora e de expressão, bradicinesia, disartria, disdiadococinesia em movimentos grosseiros, disfagia para alimentos sólidos e líquidos, dislalia, espasticidade, hipotonia, marcha ebriosa, movimentos coreicos nos membros superiores e inferiores. A análise de segregação gênica e o perfil eletroforético, confirmam a hipótese clínica com mais de 40 repetições CAG. Os achados clínicos encontrados há cinco anos eram insipientes para o diagnóstico de DH, por isso a paciente foi diagnosticada erroneamente com doença de Parkinson, de forma a não obter todos os cuidados assistenciais de saúde exigidos para a manutenção da qualidade de vida do afetado pela DH, como fisioterapia, psicoterapia e aconselhamento genético familiar, agravando o prognóstico e influenciando nas tomadas de decisões de vida. Nesse contexto, destaca-se que a afetada possui vida sexual ativa, ciclo menstrual regular, sem uso de anticoncepcional ou outro método contraceptivo, estando sujeita a uma gravidez de risco. Conclusão: O aconselhamento genético familiar, nestes casos, fornece aos afetados e familiares informações essenciais sobre o transtorno genético, de forma a colaborar com a tomada de decisões pessoais e cuidados que essa família deve priorizar.

Palavras Chave: COREIA, DOENÇA RARA, CUIDADO, ACONSELHAMENTO GENÉTICO.

Agradecimentos: LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA (LGH), FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA (UNIR).



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-263 - VARIANTE PATOGENICA DETECTADA POR NGS EM PACIENTE COM SÍNDROME DE KABUKI

Autores: NATANA CHAVES RABELO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA-IFF/FIOCRUZ), NATALYA GONÇALVES PEREIRA (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), BIANCA DUQUE (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), VÍRGÍNIA SALLES DE OLIVEIRA BARRA (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), MARIA EDUARDA DE SOUZA GOMES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA-IFF/FIOCRUZ), SAYONARA DE CARVALHO GONZALEZ (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA-IFF/FIOCRUZ), MILTON PRUDENTE (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA)

Introdução: A síndrome de Kabuki é caracterizada por múltiplas malformações congênitas como: fenda labial e/ou palatina, anomalias esqueléticas associada a uma deficiência intelectual (leve a moderado) e baixa estatura pós-natal. Tem prevalência de 1:32000 indivíduos e apresenta sobreposição fenotípica com outras condições, incluindo as RASopatias.

Relato do caso: Paciente chegou ao consultório aos 9 anos de idade apresentando baixa estatura, dismorfias faciais, hidronefrose e malformação cardíaca. Sem história familiar de quadro semelhante. O teste molecular foi indicado para confirmação da suspeita clínica de Síndrome de Kabuki e investigação concomitante de genes relacionados às RASopatias, devido ao quadro clínico sobreposto. A investigação molecular foi realizada pelo laboratório Invitae (São Francisco, Califórnia) através da análise de 20 genes contidos nos painéis de RASopatias e da síndrome de Kabuki. O DNA genômico da paciente foi submetido ao enriquecimento das regiões-alvo que foram sequenciadas utilizando a tecnologia Illumina. Todas as regiões-alvo tiveram cobertura 8805,50x. Os reads foram alinhados ao genoma de referência (GRCh37) e as variantes chamadas para os genes-alvo foram identificadas e interpretadas de acordo com o contexto clínico apresentado. Foi identificada uma variante patogênica no gene KMT2D: c.544_548del (p.Ile182Leufs*36), gene previamente relacionado à síndrome de Kabuki.

Discussão: A variante encontrada é uma deleção que cria um códon de parada prematuro no gene associado à síndrome. Um grande número de alterações em frameshift já foram descritas por todo o gene KMT2D e associadas à patogenicidade desta condição, dados que corroboram com uma condição de haploinsuficiência. Esta variante não foi encontrada em bancos de dados populacionais (ExAC), sendo mais um indicativo de patogenicidade. Sua classificação foi feita seguindo os critérios propostos pela ACMG.

Conclusão: Através do NGS foi possível identificar uma variante patogênica relacionada ao quadro clínico da paciente, auxiliando na condução do acompanhamento clínico, prevenção de condições secundárias e no aconselhamento genético.

Palavras Chave: SINDROME DE KABUKI, AGD, BAIXA ESTATURA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-264 - SÍNDROME DE TREACHER COLLINS: UM RELATO DE CASO

Autores: HANA ALVES GUSMÃO CUNHA (UNIVERSIDADE SALVADOR - UNIFACS), FILIPE MIGUEL BRITO FERNANDES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS), SABRINA WEINY DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS), HELOYSA FERNANDES SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS), MARIANA BRITO DE SOUZA (UNIVERSIDADE SALVADOR - UNIFACS), EMERSON SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS)

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Treacher Collins é um distúrbio craniofacial congênito autossômico dominante, sem predileção por sexo, com uma incidência estimada de 1:50.000 nascidos vivos, caracterizado por hipoplasia malar, mandibular e maxilar, além de anomalias periorbitais. Em aproximadamente metade (40-50) dos casos é observada uma perda auditiva atribuída à malformação dos ossículos do ouvido médio e hipoplasia de suas cavidades. **DESCRIÇÃO DO CASO:** N.L.R.J.M, sexo masculino, 1 ano e 3 meses, primeiro propósito de gestação de casal jovem, hígido e não consanguíneo. Gestação sem intercorrência e parto cesáreo com necessidade de reanimação neonatal e permaneceu internado na maternidade por 03 meses. Em uso de fenobarbital, ranitidina, domperidona, atropina. Ao exame físico apresenta fenda palatina, dismorfias craniofaciais, hipoplasia de zigomático, microretragnatia, orelhas pequenas e displásicas, fendas palpebrais oblíquas descendentes, infecções respiratórias de repetição e respira por meio de traqueostomia. Exames complementares revelam: leve hepatomegalia, meteorismo, traqueobronquite leve, taquicardia sinusal e sobrecarga de ventrículo direito.

Discussão: A Síndrome de Treacher Collins é uma doença genética rara com várias alterações e deformidades que repercute no estilo de vida, no convívio social e em questões estéticas. Ademais, o aconselhamento genético pode orientar para o risco de recorrência familiar e na prole do afetado. **Conclusão:** Os portadores desta síndrome devem ser acompanhados por equipe multiprofissional especializada, a fim de realizar correção estética, funcional, além de apoio psicossocial, uma vez que a doença afeta múltiplos órgãos e ossos e as alterações faciais associa-se a estigmas sociais.

Palavras Chave: TREACHER COLLINS, ACONSELHAMENTO GENÉTICO, ANORMALIDADE CRAN

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-265 - INVESTIGAÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Autores: PAULA BRITO CORREA (UFBA), POLYANNA CARÔZO DE OLIVEIRA (UNEB), ARUANÃ MAITÊ FONTES (UFBA), MILENA MAGALHÃES (UFBA), DANIEL DA SILVA JESUS (UFBA), EMILIA KATIANE EMBIRIÇU LEÃO (UFBA/UNEB), JESSICA FERNANDES (UFBA), KIYOKO ABE-SANDES (UFBA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UFBA)

INTRODUÇÃO: Os erros inatos do metabolismo (EIM) resultam na deficiência na atividade de uma ou mais enzimas específicas ou no defeito de transporte de moléculas. As apresentações clínicas possuem enorme variabilidade, podendo se manifestar em qualquer faixa etária e afetar diversos órgãos e tecidos, como alterações neurológicas: deficiência intelectual (DI) e transtorno do espectro autista (TEA). **OBJETIVO:** investigar EIM em indivíduos com DI e/ou TEA sem etiologia definida. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi definido um fluxograma de testes laboratoriais metabólicos de triagem visando identificar os principais EIM associados mais frequentemente com DI e/ou TEA. Os pacientes foram provenientes de serviços de referência (Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo da Escola Bahiana de Medicina), e do Município de Monte Santo-BA. Foram coletado dados clínicos e sociodemográficos, bem como amostras biológicas. **RESULTADOS:** Dos 202 indivíduos selecionados, 151 para DI e 51 para TEA, a maioria foi do sexo masculino (63,8), com idade média de 15,7 anos, taxa de consanguinidade de 20,3 e presença de história familiar em 34,6. A consanguinidade parental e história familiar positiva dos casos de DI foi maior em Monte Santo do que nos Centros de Referência, local onde foi observado com mais frequência a DI com comorbidades. O diagnóstico só foi possível definir, após aplicação do fluxograma de investigação, em apenas 3 casos com DI, todos apresentando fenilcetonúria (PKU) e provenientes de Monte Santo. **CONCLUSÃO:** DI e TEA são manifestações clínicas frequentes e inespecíficas de diversos EIM, necessitando de investigação com fluxogramas laboratoriais de triagem, para orientar estudos mais específicos. Esta estratégia foi útil no município de Monte Santo, por ser uma região de grande vulnerabilidade para doenças genéticas recessivas, permitindo diagnosticar três indivíduos com PKU. Porém, para os demais casos, a diversidade fenotípica e limitação da abordagem laboratorial comprometeram a eficiência diagnóstica.

Palavras Chave: DOENÇA GENÉTICA, FENILCETONÚRIA, TRIAGEM

Agradecimentos: FIOCRUZ, CAPES, INAGEMP, FAPESB, CNPQ



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-266 - AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DA LOSARTANA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES TIPOS IVA E VI: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Autores: FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (HCPA), DIANE BRESSAN PEDRINI (HCPA), MARINA BAUER ZAMBRANO (HCPA), ANGELA BARRETO SANTIAGO SANTOS (HCPA), LIVIA ADAMS GOLDRAICH (HCPA), ESTEBAN ALBERTO GONZALEZ (HCPA), LUZ ELENA DURAN CARABALI (HCPA), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HCPA), GUILHERME BALDO (HCPA), ROBERTO GIUGLIANI (HCPA)

Introdução: Alterações cardiovasculares, incluindo a dilatação de raiz de aorta (DRA), estão entre as principais manifestações das mucopolissacaridoses (MPS). Considerando que algumas manifestações cardiovasculares das MPS podem não melhorar apenas com a terapia de reposição enzimática (TRE), é importante o desenvolvimento de tratamentos auxiliares. Nesse contexto, a losartana foi estudada em modelos murinos, com resultados promissores para a DRA e outros parâmetros cardíacos. Sua eficácia em pacientes com MPS, porém ainda é desconhecida.

Objetivos: Avaliar a segurança e a eficácia da losartana em pacientes com mucopolissacaridoses tipos IVA e VI.

Métodos: Trata-se de um ensaio clínico fase 2, duplo cego, randomizado (ClinicalTrials.gov: NCT03632213). Pacientes elegíveis são alocados de maneira aleatória para receber losartana ou placebo em uma proporção de 1:1, por um período de 12 meses. O desfecho primário é a frequência de eventos adversos entre os grupos e os desfechos secundários são a redução do escore Z do diâmetro máximo da aorta medido ao seio de Valsalva, bem como mudanças de outros parâmetros ecocardiográficos e níveis séricos de biomarcadores cardíacos.

Resultados: O recrutamento se iniciou no terceiro trimestre de 2018. Até o momento, sete sujeitos foram avaliados quanto à elegibilidade, dois recusaram a participar e cinco foram randomizados, sendo um com MPS VI e quatro com MPS IVA. A idade dos pacientes incluídos variou de 11 a 35 anos, sendo quatro do sexo feminino e um do sexo masculino. Três pacientes vinham em uso regular de TRE. A média dos níveis de glicosaminoglicanos na triagem foi de 101,50 e a mediana do escore Z da aorta foi de 2,92. Nenhum paciente apresentou evento adverso considerado relacionado ao tratamento ou alterações clinicamente significativas de sinais vitais ou de exames laboratoriais de segurança.

Conclusão: O estudo deve ser completado em 2020. Até o momento, o medicamento do estudo tem sido seguro e bem tolerado.

Palavras Chave: LOSARTANA, MUCOPOLISSACARIDOSES, AORTA



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

P-267 - SÍNDROME DE NOONAN – UMA RASOPATIA. RELATO DE CASO, REVISÃO DE LITERATURA E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS GENÉTICAS NA ATENÇÃO BÁSICA

Autores: CAMILA SIQUEIRA LEAL (FACULDADE SANTA MARCELINA/CASA DE APOIO SANTA MARCELINA), MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES (FACULDADE SANTA MARCELINA/CASA DE APOIO SANTA MARCELINA), DEBORA ROMEO BERTOLA (FMUSP/ICRUSP), ALYSSON COELHO SAMPAIO (FACULDADE SANTA MARCELINA/CASA DE APOIO SANTA MARCELINA), CARLOS EUGENIO FERNANDEZ ANDRADE (FACULDADE SANTA MARCELINA/CASA DE APOIO SANTA MARCELINA)

O diagnóstico da Síndrome de Noonan (SN) por apresentar grande variedade fenotípica com diversos genes envolvidos na via RAS/MAPK é relativamente difícil aos profissionais médicos não geneticistas. O presente estudo retrospectivo e documental relata o caso de um adolescente com Síndrome de Noonan (SN). Adolescente de 17 anos, com história de cianose labial associada ao choro aos 3 meses de vida, permanecendo internado com diagnóstico de Pneumonia Afebril do Lactente. Na evolução foi identificado sopro cardíaco, solicitada avaliação da cardiologia, realizado ecocardiograma com diagnóstico de Estenose Pulmonar Valvar. Aos 03 anos a criança foi avaliada por geneticista apresentando fácies característica, pescoço alado, pectus excavatum e baixa estatura. Realizado diagnóstico clínico de Síndrome de Noonan. O paciente realizou estudo molecular por sequenciamento por Sanger do gene PTPN11 sendo identificada a variante NM_002834.4:c.188A,p.(Tyr63Cys), classificada como patogênica na presente data pelos critérios ACMG 2015. Segue em acompanhamento na atenção especializada nos serviços de Genética, Cardiologia, Endocrinologia, Hematologia, Oftalmologia e Odontologia, sempre com bom desenvolvimento neuropsicomotor. Ainda que a especialidade de Genética, não seja recente, faz-se necessário um melhor conhecimento das doenças raras na Atenção Básica. Algumas estratégias na área da genética médica foram implementadas no SUS com o objetivo de prevenção, monitoramento, manejo e tratamento de doenças geneticamente determinadas. A Portaria 199, de 2014, insere no SUS a atenção em Genética, buscando o atendimento longitudinal dos pacientes, em toda a rede de atenção: básica, domiciliar e especializada. A identificação de um risco genético tem um papel-chave para os profissionais da APS, permitindo o encaminhamento dos casos quando necessário, bem como o acompanhamento dos pacientes afetados e de suas famílias.

Palavras Chave: NOONAN, SINDROME, RELATO, RASDOPATIA

Agradecimentos:



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019



CASOS SEM DIAGNÓSTICO



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

SÍNDROME DO QUE? ASSOCIAÇÃO ENTRE DISMORFIAS CRANIOFACIAIS, DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL, CARDIOPATIA CONGÊNITA, FENDA PALATINA E BAIXA ESTATURA

CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO

Paciente do sexo feminino, atualmente com 19 anos e extensivamente avaliada por oito geneticistas clínicos em quatro diferentes Centros de Genética Médica desde o nascimento. Probanda é a filha mais velha (tem uma irmã hígida) de casal jovem, não consanguíneo e sem história familiar de malformações congênitas e/ou deficiência intelectual, porém sua mãe referiu 3 abortamentos de 1730; trimestre. Nasceu de parto pré-termo (36s) com Pn:1940g (p10/50) e C: 44cm (p10/50). Ao nascimento, observado fenda palatina completa, persistência do ducto onfalomesentérico e cardiopatia de fluxo (CIV) associada à anomalia de Ebstein. Evoluiu com hipotonia generalizada e atraso global do desenvolvimento, sendo indicado gastrostomia. Andou aos 2 anos e 6 meses e nunca emitiu sons. Atualmente, apresenta deficiência intelectual grave, baixa estatura proporcionada associada à deformidades esqueléticas (escoliose e genu valgo bilateral), microbraquicefalia e dismorfias craniofaciais que incluem: frontal curto com estreitamento bitemporal; orelhas baixo implantadas; epicanto; blefarofimose com FPO discretamente para cima, sobrancelhas escassas e arqueadas; raiz nasal baixa; filtro nasolabial longo e apagado; braquidactilia com camptodactilia principalmente de 4730; e 5730; quirodáctilos, além de hipoplasia de falanges distais; prega de transição bilateral e hipoplasia ungueal e de grandes lábios. Realizou 4 diferentes exames citogenéticos, incluindo um de alta resolução, que foram normais, assim como o cariótipo do seus pais. RNM de crânio evidenciou microcefalia, displasia cortical occipital direita, redução volumétrica cerebelar e pontina, além de sela túrcica parcialmente vazia. EEG evidenciou atividade epileptiforme rolândica-parietal à esquerda e BERA demonstrou perda auditiva neurossensorial. US de abdomen/pelve demonstrou redução volumétrica dos rins e ovários, além de útero didelfo. Dentre as hipóteses consideradas figurava a de uma alteração cromossômica submicroscópica, porém array-CGH foi normal. A síndrome orofaciodigital do tipo 1 pode justificar a síndrome de malformações múltiplas apresentada pela probanda, já que é uma ciliopatia com alta letalidade no sexo masculino.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

CASO SEM DIAGNOSTICO: DEFICIÊNCIA COGNITIVA, ATAXIA PROGRESSIVA E EPILEPSIA

ANE SARITA SILVA PEREIRA

Introdução: A ataxia progressiva de início na infância é um desafio diagnóstico. Manifestações neurológicas concomitantes podem colaborar nas hipóteses diagnósticas. O comprometimento cognitivo associado à epilepsia sugerem um envolvimento cortical. Alterações de neuroimagem do encéfalo, às vezes, são pouco específicos. Afastado causas ambientais, a possibilidade de uma doença genética subjacente deve ser aventada, e os exames moleculares são essenciais para o diagnóstico. Relato de caso: Menino, 12 anos, filho de pais sem consanguinidade, previamente hígido, aos 9 anos e 7 meses passou a cursar com episódios de soluços repetitivos e ataxia. Evoluiu com dificuldade de marcha, crises tônico-clônicas e mioclônicas, dificuldade de aprendizado, cefaleias recorrentes, comportamento agressivo flutuante e episódios de perda de consciência. Ao exame físico se apresentava vigil, bradicinesia, entende e responde a comandos, disfonia, fala escandida, língua com movimentos involuntários, hipotonia, fraqueza muscular, reflexos miotáticos hipoativos, sinal de Babinski, marcha atáxica e movimentos involuntários. Primeira neuroimagem em dezembro de 2017 apresentou múltiplas pequenas áreas cortico-subcorticais com hipersinal em Flair nas regiões frontoparietais bilaterais, regiões nucleocapsulares; em ambos hemisférios cerebelares e pedúnculos cerebrais, substância negra e bulbo à direita. Segunda neuroimagem em janeiro de 2018 em apresentou hipersinal difusa em T2 e restrição a difusão envolvendo predominantemente a cortical do lobo frontal, lobo olfatório esquerdo, região parieto-temporal bilateral e cuneo esquerdo, além de focos na ponte à direita; hipersinal em T2 circunjacente ao aqueduto mesencefálico e colicular; atrofia cerebelar. No Teste de caminhada de 6 minutos (TC6) o paciente apresentou performance de 57 do previsto. Discussão: Na fase inicial foi suspeitado de Encefalite e iniciado tratamento com corticoide, com melhora clínica discreta, seguido de piora e mudança do padrão das alterações na neuroimagem. Foi iniciado o tratamento com Coenzima Q10, na suspeita de mitocondriopatia, e observado melhora do comportamento e estabilidade do quadro clínico motor.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

SÍNDROME COATS PLUS? ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME PROGEROIDE E MICROANGIOPATIA DE RETINA

RAYANA ELIAS MAIA

Paciente do sexo feminino, 32 anos, estudante de Letras, encaminhada da Oftalmologia para avaliação por baixa acuidade visual e dismorfias craniofaciais. Probanda tem descrição de avaliação oftalmológica na infância que descrevia telangiectasias e exsudatos retinianos. Evoluiu com amaurose de olho esquerdo, após descolamento de retina e sem associação a trauma ocular ou à alta miopia. Ela é a filha mais nova de casal jovem, não consanguíneo e sem descrição de síndromes malformativas ou alterações degenerativas da retina. Ao exame físico, pela Genética Clínica, observado características de síndrome progeroide que incluíam baixa estatura proporcionada pré e pós-natal (Peso: 24kg e Estatura: 132cm), rarefação capilar com a presença de alguns cabelos grisalhos, hipodontia, pele atrófica, com redução de tecido subcutâneo e distrofia de unhas. Além disso apresentava frontal amplo, estrabismo divergente e clinodactilia de 5730; quirodáctilos. Referia ciclos menstruais regulares e exames complementares evidenciaram anemia normocítica e normocrômica e osteopenia. Não apresenta perda auditiva ou distúrbios de movimento como ataxia, tremor ou incoordenação. Exame citogenético com exclusão de mosaicismo, ECG, ecocardiograma e ultrassom de abdômen foram normais. A associação entre as manifestações clínicas de síndrome progeroide, a ausência de deficiência intelectual e de catarata e a presença microangiopatia de retina sugerem condição que altera a homeostase do comprimento e replicação dos telômeros (telomeropatia) que pode incluir a Síndrome COATS plus. Outras síndromes progeroides mais comuns parecem apresentar fenótipo mais grave que a apresentada pela probanda.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

NEURODEGENERAÇÃO NA INFÂNCIA DE ETIOLOGIA INDEFINIDA – POSSÍVEL RELAÇÃO COM DEPÓSITO DE FERRO E METABOLISMO LIPÍDICO

MILENA ATIQUE TACLA

Paciente do sexo masculino, 24 anos, único filho de pais não consanguíneos, sem caso semelhante na família. Avaliação inicial aos 12 anos com quadro caracterizado por atraso do desenvolvimento nos primeiros anos de vida, especialmente da fala, alteração da marcha (instável inicialmente) com piora progressiva a partir do 3º ano, tornando-se cadeirante aos 15 anos, déficit cognitivo, evoluindo com perda lenta e gradual da autonomia, da interação social, da compreensão e da fala. Ao exame físico: PC normal (55,6 cm), face alongada, olhos profundos, movimentos involuntários especialmente nos membros superiores caracterizados por tremores de baixa amplitude, espasticidade nos membros superiores, membros inferiores com hipotonia, ROT abolidos globalmente, ausência de interação. RM de crânio (9 anos): atrofia cerebelar; exame com espectroscopia (23 anos): hiposinal em SWI nos globos pálidos e pedúnculos cerebrais (depósito de ferro ou calcificação); hipersinal em T2/FLAIR no mesencéfalo, na ponte e na substância branca cerebelar; redução do volume cortical e do núcleo caudado e atrofia cerebelar. A investigação complementar também mostrou polineuropatia sensitivo-motora crônica axonal, distúrbio epileptiforme e aumento intermitente do lactato (1,5-3,7 mmol/L – normal: 0,5-1,6). Biópsia muscular, exame oftalmológico, dosagem de vitamina E/B12/ácido fólico, alfa-feto proteína, imunoglobulinas, glicemia, perfil lipídico, função renal/hepática e hemograma com pesquisa de acantócitos: normais. Investigação metabólica [análise de ácidos orgânicos na urina, dosagem de aminoácidos no plasma, avaliação de LCN1, LCN2, doença de Krabbe, leucodistrofia metacromática, gangliosidose GM1 e GM2]: negativa. Exame para Niemann-Pick tipo C: teste de Filipin positivo (padrão típico da forma clássica), porém com dosagem de oxisteróis e análise molecular dos genes NPC1 e NPC2 ambas normais. Hipótese diagnóstica: NBIA (Neurodegeneration with brain iron accumulation) – grupo heterogêneo de doenças genéticas, a maioria de herança autossômica recessiva, não sendo possível definir clinicamente o subtipo em função da sobreposição fenotípica dos quadros de NBIA. Material adicional: vídeo, imagens da RM



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

ARTROPATIA NODULAR PROGRESSIVA ASSOCIADA A ESPESSAMENTO CUTÂNEO FOCAL COM HIPERTRICOSE E ATRASO DE DESENVOLVIMENTO: UMA CONDIÇÃO DE PADRÃO AUTOSSÔMICO RECESSIVO.

ANA LAURA DA COSTA MEDEIROS

Paciente de 9 anos de idade, sexo feminino, natural de Cametá-PA, foi encaminhada a avaliação por atraso de desenvolvimento com alterações articulares e cutâneas. É a segunda de uma prole de três filhos de um casal consanguíneo e sua irmã mais nova apresenta o mesmo quadro clínico. Iniciou com edema de articulações interfalangeanas por volta dos 2 meses de vida, havia dor e rubor associados, estes sinais passaram a acometer outras articulações como punhos e cotovelos ao longo do primeiro ano de vida, sempre em caráter progressivo e causando restrição de mobilidade articular. Aos dois anos, já se palpavam nódulos subcutâneos em plantas dos pés, havia aumento de pelos em cotovelos e membros inferiores principalmente em áreas de pele onde se desenvolveu espessamento. Em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, houve atraso pronunciado de fala. O exame físico atual evidencia restrição articular de pequenas e grandes articulações, pés com depósitos nodulares subcutâneos em face lateral que dificultam a ortostase e deambulação. Também se observam áreas esclerodermiformes lineares em braços e pernas com hipertricose associada, espessamento de nervo ulnar bilateralmente, além de pequena hérnia umbilical e nevos de Ota oculares. A biópsia de pele revelou áreas multinodulares com proliferação fibrohistocítica e vacuolização em HE. Radiografias demonstram marcada redução de densidade óssea e osteocondrite difusa. VHS aumentado. Ecocardiograma revela CIA em regressão. Dosagem de GAGs normal. Sequenciamento do gene *ASAH1* para doença de Farber, sem alterações. As principais hipóteses diagnósticas para este caso são: displasia pseudoreumatóide progressiva relacionada ao gene *CCN6/WISP3*; Doença de Farber a despeito do teste molecular inalterado; ou outra condição recessiva de depósito cutâneo, ósseo e articular a esclarecer.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

HIPOPARATIROIDISMO PRIMÁRIO ASSOCIADO A DEFICIÊNCIA INTELECTUAL, ALTERAÇÃO DE DENTINOGÊNESE E FRAGILIDADE ÓSSEA.

ANTONETTE SOUTO EL HUSNY

Paciente de 16 anos, sexo masculino, foi encaminhado para avaliação por apresentar ausência de erupção dentária. É o segundo filho de casal não consanguíneo. Parto vaginal a termo após diversas complicações obstétricas com sangramento vaginal recorrente desde o terceiro mês de gestação e rotura prematura de membranas. Nasceu com baixo peso, hipoativo, necessitando de hospitalização no período neonatal. Aos 2 meses, iniciaram crises convulsivas controladas com uso de Gardenal®. Evoluiu com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor: iniciou lalação após 1 ano; sentou aos 3 anos, caminhou aos 4 anos após fisioterapia e atualmente aos 16 anos, ainda não encontra-se alfabetizado. Registra pelo menos cinco fraturas ao longo da vida: duas em braço direito e uma em punho, braço esquerdo e fêmur direito. Há ainda registro de internação por anemia grave por volta dos 7 anos. Ao exame físico observou-se baixa estatura proporcionada, macrocrania e opacidade de cristalino bilateralmente. O exame intraoral evidenciou ausência de quase todos os elementos dentários permanentes, apresentando apenas os elementos 24, 31, 41 erupcionados, porém hipoplásicos, com dentinogênese imperfeita. Nunca houve erupção de dentição decídua. As imagens tomográficas da face revelaram dentes inclusos e impactados, notando-se ainda malformação corono-radicular de todos os elementos de ambas as arcadas. Radiografia de crânio sugere presença frustra de ossos wormianos em região temporal. Radiografias de ossos longos, mãos e bacia, sem alterações. Dosagens bioquímicas para avaliação de metabolismo ósseo apresentaram redução nos níveis de PTH e cálcio sérico e elevação de fósforo e fosfatase alcalina. Exame oftalmológico revelou catarata incipiente que pode ser atribuída ao hipoparatiroidismo. Uma vez que a causa principal de hipoparatiroidismo é iatrogênica, pós-cirúrgica, pouco se conhece sobre as demais causas desta condição endócrina. As causas sindrômicas devem ser consideradas quando há associação a retardo de crescimento e deficiência intelectual, entre outros, como acontece neste caso sem diagnóstico.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019



**COMPARTILHANDO
EXPERIÊNCIAS**



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

SIGILO MÉDICO-PACIENTE VERSUS ACONSELHAMENTO GENÉTICO DA FAMÍLIA: O QUE FAZER?

LAILA GALLO, YURI MORAES, SHEILA MABOTE, GUSTAVO TORRACA, ANNELIESE BARTH, PATRICIA SANTANA CORREIA

Definir quais são os limites do aconselhamento genético de um consulente jovem com desejo reprodutivo, quando sabemos o resultado de exames de seus familiares, mas cuja divulgação dos mesmos não foi autorizada pelo paciente ou seu responsável.

Paciente de 19 anos, com desejo reprodutivo futuro, procurou o ambulatório de aconselhamento genético devido a meia-irmã por parte de mãe com história de malformações, falecida aos 5 dias de vida. À segunda consulta ambulatorial, após conversa com sua família, relatou que sua mãe revelou que tinha um 'problema nos cromossomos', mas que não autorizava a divulgação do resultado de seu cariótipo nem o da filha neomorta para a consulente. Como todas eram pacientes do hospital, a equipe médica sabia do resultado de todos os exames: a mãe era portadora de uma translocação cromossômica balanceada (cariótipo 46,XX,t(4;13)(p15;q34); a neomorta, de uma translocação não balanceada (cariótipo 46,XX,del(4p)(p15.2-pter) e a consulente tem cariótipo normal. Sendo assim, o risco para a consulente de ter um filho com uma translocação não balanceada herdada, presumindo-se que seu futuro parceiro também tenha cariótipo normal, seria nulo; no entanto, o diagnóstico de síndrome de Wolf-Hirschorn da irmã malformada não foi divulgado, o que poderia ter sido tranquilizador para a consulente, visto que não ofereceria risco de recorrência em sua futura prole.

- Na ausência de autorização da divulgação do resultado do cariótipo da mãe e da meia irmã da paciente, até que ponto podemos tranquilizá-la quanto a seus riscos (relacionados ao diagnóstico da irmã)?

- Devemos abordar outras possibilidades diagnósticas



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO NO GRUPO DAS RASOPATIAS E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

SHEILA MABOTE MUCUMBI, ANNELIESE BARTH, PATRÍCIA CORREIA E LAILA GALLO

Uso de hormônio de crescimento em pacientes com baixa estatura e mutação patogênica em vias metabólicas que envolvem oncogenes

Paciente 16a/M encaminhado ao serviço de genética com 1a3m para avaliação de atraso global do desenvolvimento. Trata-se de primeiro filho de casal jovem não-consanguíneo. Nasceu pré-termo, com 7 meses e meio de idade gestacional, parto cesáreo, peso de nascimento de 2905g e comprimento de 45cm.

Na época apresentava fontanela anterior ampla, hipertelorismo ocular e desproporção crânio-facial. Evoluiu com baixa estatura e baixo ganho de peso, hiper mobilidade articular, déficit visual importante, fendas palpebrais oblíquas voltadas para baixo, hipertelorismo ocular, narinas antevertidas, pescoço curto, pectus excavatum e comunicação interatrial tipo ostio secundum pequeno. Tem ultrassonografia de abdome normal, avaliação auditiva normal, cariótipo 46,XY (masculino, normal), o eletrocardiograma evidenciou bloqueio incompleto de ramo direito.

Considerando as características clínico-morfológicas apresentadas pelo paciente, foi proposto como diagnóstico a Síndrome de Noonan. Esta condição, faz parte do grupo das RASopatias, com características clínicas que se sobrepõem, sendo a diferenciação clínica entre elas muitas vezes difícil. Assim, optou-se por solicitar o painel para RASopatias por ser mais custo-efetivo. O resultado mostrou uma mutação patogênica em heterozigose no gene KRAS(c.15AT), que explicaria o quadro clínico do paciente.

Devido a baixa estatura, o endocrinologista aventou a hipótese de iniciar o uso do GH e solicitou o parecer da Genética.

1. A heterogenidade clínica, fenotípica e genotípica, torna algumas vezes difícil o diagnóstico definitivo, mesmo com o exames genéticos;
2. Para além do acompanhamento multidisciplinar, é fundamental a interdisciplinaridade entre as diferentes especialidades, com vista a melhorar a assistência e desfecho clínico favorável dos pacientes;
3. Faz-se necessário o compartilhamento de experiências clínicas e realização de estudos a longo prazo de pacientes com mutação em genes oncogenes que fazem TRE com GH .



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

TESTES PREDITIVOS EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL: COMO PROCEDER?

THIAGO OLIVEIRA SILVA, RHANÁ CAROLINA SANTOS, GREICE TOSCANI CHINI, KARINA CARVALHO DONIS, LAURA BANNACH JARDIM

Relato: Descrevemos o caso de 2 irmãos, identificados como indivíduo 1, B.G.S.G., 19 anos, mulher; e indivíduo 2, B.S.G., 18 anos, homem. Ambos filhos de mãe sintomática e com molecular confirmatório para Doença de Machado-Joseph (DMJ), com início de disartria aos 20 anos e desequilíbrio aos 27 anos, atualmente com 37 anos, em seguimento ambulatorial regular em serviço de referência em Neurogenética, em hospital do Sistema Único de Saúde em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Indivíduos 1 e 2 foram encaminhados, a pedido da mãe, para avaliação em realização de Teste Preditivo (TP) em Neurogenética. Desde a primeira avaliação médica, suspeitada deficiência intelectual (DI) em ambos os indivíduos por relato de dificuldades escolares, com repetência de alguns anos escolares; dificuldade em cálculos matemáticos e manipulação monetária; e dificuldade de interação social. Ambos sem história pré-natal e perinatal digna de nota. Indivíduo 2 com crises convulsivas dos 2 aos 11 anos, reiniciadas aos 17, em uso irregular de ácido valproico. Ao exame físico, ausência de sinais consideráveis de ataxia cerebelar, com SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) menor que 3 para ambos, e presença de alguns sinais piramidais em ambos. Indivíduo 2 ainda apresentava dismorfias faciais (face alongada, sinofres, orelhas proeminentes, lábio superior fino). Ao longo das avaliações médicas, observada ausência de elaboração das motivações pessoais de ambos os indivíduos para a realização do TP. Durante avaliações psicológicas, com equipe de atendimento direcionada aos pacientes com intenção de realizar TP em Neurogenética, persistiam impressões de embotamento social e ausência de elaborações das motivações. Rede familiar frágil, com poucos cuidadores. Avaliação de inteligência de indivíduo 1: QI verbal 56, QI execução 80, QI total 65 (extremamente baixo); indivíduo 2: QI verbal 68, QI execução 91, QI total 76 (limítrofe). Interrogada DI por falta de estímulo ambiental, com predominante componente verbal. Diante da ausência de elaborações para o TP e da provável ausência de capacidade cognitiva para entendimento da indicação e dos possíveis resultados do teste, optado por suspender o protocolo de realização de TP e iniciar investigação diagnóstica para a DI, em discussão compartilhada com a família. Exames disponíveis com resultados normais (cariótipo e triagem metabólica para indivíduo 1; cariótipo, pesquisa para X-Frágil e triagem metabólica para indivíduo 2). Verbalizado pela mãe em última consulta que a intenção de realizar o TP seria para obtenção de laudo para benefício social, mesmo já tendo sido explicado que não seria fornecido laudo para indivíduos assintomáticos. Objetivo da discussão do relato: discutir as implicações éticas de TP em Neurogenética em indivíduos com distúrbio psiquiátrico e/ou deficiência intelectual, considerando as particularidades dos indivíduos apresentados e o contexto da família.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

AMIOOTRODIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO I

KARINA CARVALHO DONIS KDONIS

Paciente, feminina, DN 16/07/2018, indígena da tribo Guarani, apresentou diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal tipo 1 (AME tipo 1). Foi realizada a análise molecular ao nascimento e o resultado confirmou o diagnóstico de AME, com deleção em homozigose dos éxons 7 e 8 do gene SMN1 e com a presença de 2 cópias do gene SMN2. Sua irmã (filha de outro companheiro, também Guarani) apresenta diagnóstico de atrofia muscular espinhal tipo I, tem atualmente 11 anos e está internada no HCPA desde 2008. Após o diagnóstico de AME foi colocada em ventilação mecânica, tendo sobrevivido ao longo dos anos com o auxílio de aparelhos. Paciente também teve um irmão, filho de outro companheiro da mesma tribo que faleceu precocemente com diagnóstico clínico de AME tipo I. A paciente iniciou Spinraza aos 2 meses e 9 dias. Apresentava, ao exame físico, hipotonia global, sem sustento cefálico. Atualmente paciente senta sem apoio e rola. Mãe com dificuldade social para retornar ao hospital para as consultas e realizar reabilitação como orientado.

Discussão: Uso de um tratamento caro, dificuldade de acesso à saúde e medidas de reabilitação e questões legais sobre abordagem da frequência de portadores na tribo.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

EXPERIÊNCIA DO PROGRAMA ALÔ GENÉTICA

TAIANE VIEIRA

Aspecto que trouxeram dúvidas:

Casos em atendimento no Alô Genética que não apresentam informações clínicas suficientes para embasar a sugestão de conduta em relação ao atendimento especializado em genética.

Quais os problemas identificados?

1. Limitação dos profissionais da APS para coletar informações relevantes sobre a história médica/familiar e/ou realização de exame físico detalhado do paciente.
2. Oferta limitada de atendimento especializado em Genética para indicação de encaminhamento para todas as suspeitas de doenças genéticas.

O que se pode aprender com o caso

1. Indicar na sugestão de conduta exames de menor complexidade.
2. Indicar na sugestão de conduta encaminhamento para outras especialidades que apresentam uma oferta maior de consultas para melhor embasar a hipótese de doença genética.
3. Embasar a decisão para encaminhamento ao atendimento especializado em Genética Médica em protocolos específicos.



CBGM2019
XXXI Congresso Brasileiro
de GENÉTICA MÉDICA
DO SINGULAR AO PLURAL
Hotel Deville Prime | SALVADOR - BAHIA
01 a 05 de julho de 2019



ANAIS CBGM 2019

OFICINA DE CULINÁRIA HIPOPROTEICA PARA ERROS INATOS DO METABOLISMO

MONTEIRO, VCL; POLONI, S; JACOBY, J; BELIN, C; TRESBACH, RH; REFOSCO, LF; SOUZA, CFM; SCHWARTZ, IVD.

Introdução: Os erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças genéticas, geralmente decorrentes do déficit na atividade enzimática. Dentre os EIM, destacam-se os distúrbios que causam intoxicação, onde o bloqueio metabólico acarreta dano devido ao acúmulo de compostos tóxicos no organismo. Para a prevenção das complicações, o tratamento deve ser iniciado precocemente e mantido ao longo da vida. O tratamento de diversos EIM do metabolismo dos aminoácidos e dos ácidos orgânicos baseia-se na restrição dietética de proteínas. Para prevenir o acúmulo dos metabólitos tóxicos, a restrição é severa, a maioria destes pacientes pode ingerir apenas 10 a 30% do consumo proteico de um indivíduo saudável. Conseqüentemente, a variedade de alimentos disponíveis para consumo é restrita e ou indisponível, o que torna a alimentação monótona e pouco palatável.

Objetivos: Atender a demanda das famílias que lidam com a restrição alimentar no cotidiano.

Metodologias empregadas: A oficina envolveu a equipe de assistência do ambulatório de tratamento dos EIM, alunos residência multiprofissional, mestrado e doutorado, além de pacientes e familiares. Para elaboração das preparações foi considerada a disponibilidade, baixo custo e facilidade de aquisição dos ingredientes; composição química dos alimentos, principalmente o teor de proteínas e aminoácidos; modo de preparo simples e forma de apresentação atrativa. Os participantes puderam acompanhar a execução de algumas receitas e prová-las. Foram apresentadas 6 preparações: pão hipoproteico, nachos de tapioca com páprica, guacamole, pasta de berinjela, smoothie de morango e broa de amido de milho. As famílias receberam a versão impressa e arquivo de imagem das receitas, contendo lista de ingredientes, modo de preparo, teor proteico e de fenilalanina.

Observações e considerações: a oficina foi muito bem recebida tanto pelas equipes de assistência e pesquisa quanto pelas famílias, que se sentiram valorizadas e compreendidas. Os profissionais puderam presenciar as dificuldades tanto no planejamento quanto na elaboração destas preparações, o que impacta de forma direta a adesão ao tratamento. A inclusão de profissionais e alunos envolvidos apenas na pesquisa destas doenças foi importante para ampliar o entendimento dos cuidados envolvidos no tratamento e ressignificar seu trabalho de pesquisa. Após a degustação, ao final do evento, familiares de pacientes solicitaram mais oficinas que atendessem às restrições de outros EIM.