

XXVI CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MÉDICA

13 A 16 DE MAIO DE 2014

ÁBRICA DE NEGÓCIOS (HOTEL PRAIA CENTRO)

FORTALEZA - CE



A IMPORTÂNCIA DA REALIZAÇÃO DO TESTE DO PEZINHO SOB A ÓTICA DAS MÃES NA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DA MARAMBAIA EM BELÉM-PA

MILENE RAIOL DE MORAES; ANTONETTE SOUTO EL HUSNY; ANTONIO ANDRÉ CONDE MODESTO; ANDREA LIMA SILVA; ANDREA CHRISTINA GUEDES COSTA; CINTHIA GISELLE MORAES DE MACEDO; LUCIANA MONTEIRO COSTA.

A triagem neonatal é um meio de se diagnosticar precocemente diversos distúrbios metabólicos, nos quais os profissionais de saúde devem se conscientizar da importância do seu papel como educadores, cuja meta principal é a prevenção e redução da morbimortalidade na população. O teste do pezinho deve ser realizado em todo recém-nascido do terceiro ao quinto dia de vida. Em 2011, no estado do Pará, dos 2.891.328 nascidos vivos, 2.395.077 passaram pela triagem neonatal no Estado, correspondendo a 74,8% de cobertura. A demanda mensal correspondente a 10 mil recém-nascidos, o equivalente a 80% dos nascidos vivos em todo o Estado. Por mês também são identificados de um a quatro casos, especialmente, no interior do Pará. O estudo objetivou analisar a importância da realização do teste do pezinho sob a ótica das mães. Foi realizada uma pesquisa descritiva, de caráter transversal e abordagem quantitativa. A amostragem foi constituída de 30 mães responsáveis pelo comparecimento do recém-nascido na Unidade de Saúde da Marambaia, no período de abril e maio de 2013, no município de Belém no Estado do Pará, para a realização do teste do pezinho as participantes foram orientadas e esclarecidas a respeito da pesquisa e somente foram incluídas após a leitura, aprovação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (nº CAAE 13725313.0.0000.5173). A coleta de dados ocorreu a partir das entrevistas com as mães, utilizando-se questionário de caráter anônimo e voluntário. Os dados foram tabulados e analisados pelo Pacote Estatístico para as Ciências Sociais, Versão 20.0. Mediante os dados analisados evidenciou-se que 93% das mães foram orientadas durante o pré-natal, a levarem seus filhos à realização do teste do pezinho; 60% das mães sabiam do período ideal, mas não souberam informar sobre o mesmo; 57% das mães não souberam explicar qual a finalidade do teste; 93% das mães não souberam dizer quais doenças e possíveis agravos delas decorrentes; a importância da descoberta precoce, o caráter preventivo, bem como a melhoria da qualidade de vida da criança. Quando comparado às mães que receberam orientação sobre o período ideal para realizar o teste do pezinho, o grupo de mães que não receberam esta orientação apresentou risco relativo 25 vezes maior ($p=0,024$) de ultrapassar o prazo estabelecido ideal para a coleta o que poderia dificultar o diagnóstico precoce das patologias triadas. Em nosso estudo percebemos que somente 13% das mães levaram seus filhos no período ideal para realizar o exame. A educação para a saúde deve ser realizada de forma a permitir que as mães, pessoas indispensáveis na satisfação das necessidades infantis, atuem como agentes promotoras do crescimento e desenvolvimento de seus filhos e não como meras receptoras de informações a respeito dos cuidados que devem ser a eles prestados.

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E CITOGENÔMICA EM 72 PACIENTES COM ATRASO DE DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR ASSOCIADO À MALFORMAÇÃO CONGÊNITA

FLAVIA BALBO PIAZZON; ALEXANDRE TORCHIO DIAS; EVELIN ALINE ZANARDO; ROBERTA LELIS DUTRA; MARILIA MOREIRA MONTENEGRO; GIL MONTEIRO NOVO-FILHO; AMOM MENDES NASCIMENTO; MARIA ISABEL MELARAGNO; CHONG AE KIM; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI.

Objetivos: Aplicar técnicas de citogenômica combinada para a análise detalhada de pacientes portadores de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor associado à malformação congênita e elucidar quadros clínicos indefinidos pela citogenética clássica. **Métodos:** Utilizamos as técnicas de Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) com os kits P036, P070 e P064 e Whole genome array screening (WGAS) com diferentes plataformas de array (Agilent, Affymetrix e Illumina). Os dados obtidos foram avaliados utilizando os bancos de dados: Database of Genomic Variants (DGV - <http://projects.tcag.ca/variation/>), Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources (DECIPHER - <http://decipher.sanger.ac.uk/>) e UCSC Genome Bioinformatics (<http://genome.ucsc.edu>). **Resultados:** Nosso estudo identificou 56 pacientes portadores de variações no número de cópias gênicas (CNVs), sendo 42 pacientes (59%) classificados como portadores de CNVs patogênicas, 6 pacientes (8%) que apresentaram variantes genômicas de significado clínico incerto (VUS) e 9 pacientes (12%) com alterações patogênicas e VUS concomitantes complicando a correlação com o fenótipo clínico. Também foi possível identificar 4 pacientes com regiões de perda de heterozigosidade e 15 pacientes (21%) com resultado normal por ambas as técnicas. **Conclusões:** A análise citogenômica permitiu identificar 79% de desequilíbrios no número de cópias gênicas, caracterizar diferentes microalterações, incluindo deleções, duplicações e alterações complexas, esclarecendo a etiologia com a conclusão diagnóstica em 42 pacientes. Assim, consideramos que a aplicação da estratégia combinada MLPA-arrays representa uma ferramenta eficiente para a triagem genômica e definição diagnóstica dos pacientes com quadros síndromicos complexos e suas famílias.

NOVOS GENES CANDIDATOS CORROBORAM A TEORIA GENÉTICA PARA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANTONIO AUGUSTO LIMA TEIXERA JUNIOR; HUGO EDUARDO AZEVEDO FIALHO; LUIS CLAUDIO LIMA DE JESUS; MARTA REGINA DE CASTRO BELFORT; ROSANY DE KÁSSIA LIMA AZEVEDO.

OBJETIVOS. Propor uma hierarquia de causas da SCZ, assim ratificando como sendo a sua causa a teoria que menciona carga genética e englobando as outras teorias como sendo fatores de consequência intrínsecos ou extrínsecos, de acordo com suas características apropriadas. **MÉTODOS.** Foram utilizados os descritores "esquizofrenia" e "genética" em PubMed.gov, organizado pelo Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia, entre 11 de maio de 2013 e 12 de maio de 2013. **RESULTADOS.** Foram verificados 59 novos genes candidatos para SCZ, distribuídos da seguinte forma: 3 genes no cromossomo (Chr) 1, 5 genes no Chr 2, 4 genes no Chr 3, 9 genes no Chr 4, 1 gene no Chr 5, 6 genes no Chr 6, 3 genes no Chr. 8, dois genes no Chr. 9, 5 genes no Chr. 10, quatro genes no Chr. 11, 5 genes no Chr. 12, um gene no Chr. 13, um gene no Chr. 14, um gene no Chr. 16, 1 gene no Chr 17, um gene no Chr 18, um gene no Chr 19, um gene no Chr 20 e 5 genes no Chr 22, também responsável por outras doenças do que não apenas SCZ. **CONCLUSÕES.** A recente efervescência na descoberta de novos genes candidatos para SCZ confirma a teoria que menciona carga genética como sendo a causa da SCZ, bem como engloba outras teorias como fator consequência intrínseca e extrínseca, confirmando assim o espectro multifatorial que frequentemente provoca SCZ e associação com outras doenças.

DESEMPENHO COGNITIVO DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DO X-FRÁGIL

INIS LEAHY; PÉTALA GUIMARÃES; NAYARA ARGOLLO; NEANDER ABREU; ANGELINA XAVIER ACOSTA.

Introdução: A Síndrome do X-Frágil (SXF) é a forma mais comum de deficiência intelectual herdada, produzindo alterações comportamentais, cognitivas e médicas. As manifestações mais precoces ficam por conta das características comportamentais e déficits cognitivos, sendo portanto, a avaliação neuropsicológica importante na contribuição do diagnóstico precoce de déficits que podem orientar as intervenções terapêuticas e educacionais.

Objetivos: O objetivo geral deste estudo é avaliar o desempenho neuropsicológico de indivíduos com SXF através de testes que medem atenção auditiva, fluência verbal, função executiva, linguagem, habilidade visuo-espacial e cognição social.

Metodologia: Este é um estudo de corte transversal e os indivíduos selecionados possuem diagnóstico confirmado de SXF através de técnicas moleculares, sendo oriundos do Serviço de Genética Médica do COM-HUPES e do Centro de Genética Médica da UNIFESP. **Instrumentos utilizados:** o Autism Behavior Checklist (ABC), SON-R (Teste de inteligência não-verbal) e NEPSY-II.

Resultados: Dos 11 meninos avaliados, a média de idade foi de 14,6 anos (dp = 6,25) e idade mental de 6,1 anos (dp = 1,5), com QI médio de 60,0 (dp = 8,8). Em relação ao diagnóstico de autismo, 7 ficaram abaixo do ponto de corte da ABC para o transtorno e 4 acima. Os subtestes do NEPSY-II mostraram como funções mais prejudicadas a habilidade visuoconstrutiva ($M = 5,64 \pm 2,01$) e capacidade de compreender instruções ($M = 5,09 \pm 2,58$). Em relação à percepção social, ambos os subtestes utilizados demonstraram escores abaixo da média (Teoria da Mente, $M = 6,45 \pm 2,38$, Reconhecendo Emoções, $M = 6,40 \pm 3,44$). A tarefa de memória encontrou-se rebaixada tanto em sua forma imediata ($M = 7,00 \pm 2,66$) como tardia ($M = 7,11 \pm 0,93$). Encontraram-se dentro da média os resultados dos subtestes de atenção ($M = 8,3 \pm 2,9$) e de fluência verbal ($M = 9,45 \pm 3,45$). Apesar dos sujeitos terem sido precisos nas suas respostas ao estímulo alvo no teste de atenção, tiveram altos índices de Erros por Omissão (50,0% dos indivíduos pontuaram abaixo da média).

Conclusão: Os resultados corroboram pesquisas que demonstram que fazem parte do fenótipo cognitivo da SXF déficits em habilidades visuoconstrutivas, percepção social e linguagem receptiva, em contraste com a capacidade de vocabulário preservada. No que diz respeito à atenção, a maioria das pesquisas mostra que crianças com SXF têm altas taxas de erros por inibição, o que não foi evidenciado com a presente pesquisa. Podemos levantar a hipótese de que o teste utilizado requer baixa demanda das funções executivas, o que possibilita um maior controle.

ESTUDO DE ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS EM BIOMARCADORES DE DNA EXTRAÍDO DE FEZES HUMANAS PARA O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER COLORRETAL

PAULA SILVA FELICIO; ESTER SILVEIRA RAMOS; HÉLIDA REGINA MAGALHÃES; OMAR FERES; JOSÉ JOAQUIM RIBEIRO ROCHA; CESAR AUGUSTO SANGALETI TERÇARIOL; JAIR HUBER.

O câncer colorretal (CCR) é a terceira neoplasia mais frequente em todo o mundo e apresenta um bom prognóstico quando diagnosticada nos estágios iniciais. Estudos recentes realizados em tecidos biopsiados de pólipos adenomatosos e adenocarcinomas do intestino grosso mostraram metilação das regiões promotoras de alguns genes, entre eles, o CNRIP1 e o INA. Nesse contexto, foi proposta a avaliação do perfil de metilação dos genes CNRIP1 e INA através do DNA extraído de fezes com o objetivo de avaliar as possibilidades de utilizar esses genes como biomarcadores de adenocarcinomas colorretais. Foi extraído o DNA genômico fecal de 15 pacientes com neoplasia colorretal e cinco sem o diagnóstico de CCR e analisado através da técnica MSP-PCR (Reação em Cadeia de Polimerase Metilação Específica) utilizando-se primers específicos para regiões promotoras metiladas e não metiladas desses genes. Após a amplificação, o produto da reação foi submetido à corrida eletroforética em gel de poliacrilamida. A partir da análise dos resultados obtidos, observou-se um padrão de metilação diferente entre os dois grupos: os pacientes com neoplasia colorretal apresentaram hipermetilação na região promotora dos genes CNRIP1 e INA e o grupo controle não apresentou metilação na região promotora desses genes. Os resultados encontrados são significativos estatisticamente (Teste Exato de Fischer, $p=0,000645$). Duas amostras testadas apresentaram amplificação tanto para metilação como para não metilação da região promotora dos genes CNRIP1 e INA. Tal resultado foi interpretado como uma possibilidade da presença de duas linhagens celulares para essas duas amostras: uma com a região promotora desse gene metilada e outra não metilada. Com os resultados obtidos conclui-se que é possível analisar o padrão de metilação das regiões promotoras dos genes CNRIP1 e INA através do DNA extraído de fezes humanas e tais genes são alvos de metilação em pacientes com o diagnóstico de neoplasia colorretal levantando a possibilidade de utilizá-los como biomarcadores para o diagnóstico dessas neoplasias. Apoio financeiro: FAPESP, CAPES, CNPq, FAEPA.

SÍNDROME DE WAARDENBURG- EL SÍNDROME DE LOS OJOS LINDOS REPORTE DE SEIS CASOS Y REVISION DEL TEMA

MARIA BEATRIZ NACIMIENTO DE HERREROS; RUBEN FRANCO.

RESUMEN

Objetivo: Dar a conocer el síndrome de Waardenburg, su etiología, características clínicas, manejo, tratamiento y riesgo de recurrencia. El síndrome de Waardenburg (SW) es una patología rara caracterizada por hipoacusia neurosensorial congénita asociada a defectos de la pigmentación de ojos, cabello y piel. Dependiendo de los síntomas asociados se clasifica en cuatro tipos; SW1, SW2, SW3 y SW4. Es un síndrome genético de etiología génica autosómica dominante en los casos de SW1, SW2 y SW3, y algunos casos del tipo SW4. Tiene una frecuencia aproximada de 1 en 42000 nacimientos. SW1 y SW3 son atribuidos a mutaciones del gen PAX3, mientras que SW2 es de causa heterogénea, y en algunos casos se debe a las mutaciones del gen del factor de transcripción asociado a microftalmía, MITF. El SW4 es atribuido a la mutación del gen endotelina 3 o del gen receptor de la β -endotelina, EDRNP y el gen SOX10. SW1 es un desorden auditorio-pigmentario, caracterizado por ojos celestes brillantes o heterocromía del iris, hipoacusia neurosensorial y distopía cantorum. SW2 se distingue del tipo 1 por la ausencia de distopía cantorum. SW3 es igual a la 1, más defectos de miembros superiores y SW4 se caracteriza por anomalías del cabello, piel, ojos, hipoacusia neurosensorial y enfermedad de Hirshprung. Reporte de los casos: se reportan seis casos de pacientes con el diagnóstico de síndrome de Waardenburg. Tres casos de SW tipo1. Caso 1; paciente de sexo masculino de 5 años de edad con hipoacusia neurosensorial bilateral, ojos celestes brillantes, mechón central del cabello blanco y distopía cantorum. Caso 2: sexo masculino de 19 años, con hipoacusia neurosensorial bilateral, heterocromía del iris, y distopía cantorum. Caso 3; sexo masculino, 2,5 años de edad, hipoacusia neurosensorial bilateral, ojos celestes brillantes y distopía cantorum. Dos casos tipo 2; Caso 4; paciente de sexo femenino de 21 años de edad con hipoacusia neurosensorial bilateral, heterocromía del iris y sin distopía cantorum. Caso 5; sexo masculino, 2 años 4 meses de edad con hipoacusia neurosensorial bilateral, heterocromía del iris, sin distopía cantorum y con hipoplasia del vermis cerebeloso. El caso 5 es sobrino materno del caso 4. Un caso de SW tipo 3, Caso 6; paciente de sexo masculino de 1 mes 3 semanas de vida con mechón central blanco en cabello, heterocromía del iris, manchas hiperocrómicas en piel de miembros inferiores, y anomalías de dedos de las manos. Aun no se realizó estudios auditivos. Conclusión: es importante conocer el síndrome, sus características clínicas y sus posibles asociaciones y complicaciones, para poder hacer un diagnóstico de certeza, comenzar el tratamiento de la hipoacusia lo antes posible y realizar el asesoramiento genético familiar.

O TRATAMENTO DA DOENÇA DE GAUCHER NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: O CASO DO RIO DE JANEIRO

TATIANA SÁ PACHECO MAGALHÃES; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ.

A Doença de Gaucher (DG) é uma Doença de Depósito Lisossômico (DDL) e seu tratamento baseia-se na terapia de reposição enzimática. Tal terapia foi um marco na vida de pacientes e especialistas, pois mudou a história da evolução da doença, caracterizando uma nova era na Genética Médica. Este trabalho tem como objeto de pesquisa as perspectivas trazidas por profissionais, com experiência em tratar a DG no Sistema Único de Saúde no estado do Rio de Janeiro. Uma vez que a DG é a única condição do grupo das DDL a ser contemplada por uma Política Ministerial, promovendo acesso a drogas de alto custo através de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O objetivo geral foi analisar a prática da aplicação do protocolo oficial de tratamento da DG e o seu entendimento a partir da ótica dos médicos tratadores, profissionais de saúde e gestores do Centro de Referência, o Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO). Os objetivos específicos foram primeiramente identificar a formação profissional dos envolvidos no programa, analisar a ótica desses profissionais sobre as recomendações do PCDT e como estes situam o Centro de Referência (CR) em seu atual funcionamento, e discutir de maneira crítica a visão dos profissionais a respeito dos benefícios e de possíveis falhas do programa. Foram realizadas entrevistas temáticas semiestruturadas e a elas aplicou-se a análise de conteúdo. No que tange ao entendimento sobre o PCDT-DG e o seu funcionamento, os resultados apontam a importância da existência de um balizador, um programa robusto governamental, revisado por especialistas bem capacitados no tema. O PCDT-DG foi um avanço na saúde, oficializando e garantindo o acesso à medicação de maneira embasada, controlada por câmaras técnicas estaduais, permitindo a efetuação de pregões públicos, uma maneira transparente de aquisição de drogas de alto custo comparada a medidas judiciais. Os sujeitos da pesquisa são favoráveis ao programa, no entanto possuem uma abordagem crítica ao sistema de saúde no que diz respeito a entraves na rede de assistência cirúrgica e de reabilitação. Um grande gargalo atualmente no SUS não é exclusivo ao programa da DG: certos questionamentos éticos na fomentação do diagnóstico laboratorial por parte da indústria farmacêutica, apesar de haver relações amigáveis entre esses dois atores no CR. Concluímos que muitos avanços foram conquistados a partir da implementação do protocolo e que talvez este possa servir como modelo para garantir acesso ao tratamento de outras DDL. Algumas incongruências do sistema são questionáveis e discutidas entre gestores, médicos e usuários, entretanto ainda são muito poucos os estudos publicados no Brasil sobre o tema.

10

IDENTIFICAÇÃO DE FAMÍLIAS COM RISCO PARA SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER EM PACIENTES ONCOLÓGICOS DE BELÉM (PA): DADOS PRELIMINARES.

LORENA DOS REIS E SILVA GOMES; WESCLEY MIGUEL PEREIRA DA SILVA; GETRO DA SILVA RÊGO FILHO; BÁRBARA MARIA SANTIAGO SANTOS DO CARMO; APOLONE DA MOTA QUEIROZ; MILENE RAIOL DE MORAES; ÂNDREA RIBEIRO-DOS-SANTOS; ANTONETTE SOUTO EL HUSNY.

Objetivo: Estimar a proporção de casos que preenchem critérios para síndromes de predisposição ao câncer entre os pacientes atendidos nos Ambulatórios de Cirurgia Digestiva da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB/UFPA) em Belém-PA. Métodos: Foi realizado levantamento de casos oncológicos com critérios clínicos individuais e familiares para síndromes genéticas de predisposição ao câncer (SPHC) entre pacientes atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e do HUIBB nos meses de janeiro e fevereiro de 2014 por meio de questionário direcionado por protocolo específico, contendo dados do seu diagnóstico e a sua história familiar de câncer. A confirmação dos casos foi realizada por cópia do laudo histopatológico dos tumores. A análise estatística foi realizada com o programa BioEstat 5.0, empregado o teste exato de Fisher. Resultados: Foram entrevistados 56 indivíduos em acompanhamento do HUIBB. Observou-se que 26,78% de casos avaliados apresentam pelo menos um critério individual para SHPC e 32,14% apresentam pelo menos um critério familiar ($p=0,339$). Alguns casos apresentaram presença tanto de critérios individuais quanto de familiares (7,14%). Entre os critérios familiares, foram observados: um parente do primeiro grau com o mesmo tumor ou relacionado e uma das características individuais em 8,9% dos casos; dois ou mais parentes do primeiro grau com tumores no mesmo local em 12,5% dos casos; dois ou mais parentes do primeiro grau com tipos de tumor pertencentes a uma conhecida síndrome de câncer familiar em 16% dos casos; dois ou mais parentes em duas gerações com tumores no mesmo local ou em locais etiológicamente relacionados em 5,3% dos casos; nenhum dos casos preencheu critério de dois ou mais parentes do primeiro grau com tumores raros. Conclusões: Ainda que o período de coleta tenha sido curto, foi encontrado um número relevante de casos com possível agregação familiar de tumores e que preenchem critérios gerais para SPHC. Estes dados apontam a importância da abordagem familiar no atendimento de pacientes oncológicos por parte dos profissionais envolvidos, a fim de garantir um atendimento mais efetivo no que diz respeito à prevenção e ao tratamento precoce de casos diagnosticados.

RELEVÂNCIA DE VARIANTES GENÉTICAS DE CATECOL-O-METIL TRANSFERASE E GLUTATIONAS-S-TRANSFERASE NA FIBROMIALGIA

LUIZ FERNANDO CIREIA; GERARDO MARIA DE ARAUJO FILHO; LAZSLO ANTÔNIO ÁVILA; DOROTEIA ROSSI SILVA SOUZA; JULIANA GONÇALVES YOGOLARE; GABRIELA DO PRADO ROCHA; DENISE POLTRONIERI MARTINS; VICTOR NOGUEIRA; MARIA EDUARDA LOPES BAITELLO; MARCELA AUGUSTA DE SOUZA PINHEL.

Objetivo - Avaliar a Associação dos polimorfismos Val158Met (rs4680) do gene Catetcol-O-Metil Tranferase (COMT) e das Glutationa-S-Transferase T1 e M1 (GSTT1 e GSTM1), com Fibromialgia (FM). Métodos - Foram estudados 163 indivíduos, do sexo feminino, independente da etnia ou idade, distribuídos em dois grupos: G1 - 57 indivíduos com diagnóstico de FM e G2 - 106 indivíduos sem FM. Todos os indivíduos foram avaliados retrospectivamente para coleta de dados clínicos e submetidos a um questionário para dados sócio-demográficos, e antecedentes pessoais, além de coleta de amostra de sangue periférico para extração de DNA. As variantes Val158Met - COMT, GSTM1 e GSTT1 foram analisadas por PCR/RFLP (polymerase chain reaction/restriction fragments length polymorphisms), seguido de restrição enzimática para COMT. Aplicou-se teste t, exato de Fisher ou Qui-quadrado, com nível de significância $P < 0,05$. Resultados - Para o polimorfismo Val158Met-COMT observou-se prevalência do genótipo heterozigoto (V/M) em ambos os grupos (G1-58% e G2-98%; $P > 0,05$), no genótipo homozigoto mutante (M/M) observou-se maior frequência no G1 comparado a G2 (G1=5%, G2=0%; $P = 0,041$). Com relação às variantes de GSTs observou-se maior frequência da presença de M1/T1 em ambos os grupos (G1=54%, G2=45%; $P > 0,05$), tanto a presença quanto a nulidade para GSTT1 e GSTM1 foram semelhantes em pacientes e controles (G1: M1/0= 9%, T1/0= 28%, 0/0=9%; G2: M1/0= 9,5%, T1/0= 37%, 0/0=8,5%; $P > 0,05$). Conclusão – As variantes GSTT1 e GSTM1 não apresentaram associação com a Fibromialgia, entretanto, o alelo Met158 - COMT quando em homozigose pode influenciar na Fibromialgia, possivelmente pela redução da atividade do gene, relacionando-se à dor crônica, o que deve ser confirmado, em casuística mais numerosa.

FREQUÊNCIAS ALÉLICAS NA REPETIÇÃO CGG DO GENE FMR1 EM MENINOS COM DESENVOLVIMENTO TÍPICO E COM DIFICULDADE DE APRENDIZADO DA MATEMÁTICA

ALINE APARECIDA SILVA MARTINS; MARIA RAQUEL SANTOS CARVALHO; GABRIELA CHADID SALAZAR; MARLENE MIRANDA; ANNELESE JULIO-COSTA; ANA CAROLINA ALMEIDA PRADO; VITOR GERALDI HAASE.

A dificuldade de aprendizagem da Matemática (DAM) é um transtorno cognitivo que afeta 3 a 6 % da população em idade escolar. A etiologia pode ser genética ou ambiental. Entre os fatores genéticos destaca-se a Síndrome do X-frágil, causada por expansões de repetições de citosina-guanina-guanina (CGG) na região 5' não traduzida do gene do retardo mental ligado ao X (FMR1), localizado na região Xq27.3 de humanos. O gene FMR1 é polimórfico, podendo gerar alelos normais com 5 a 45 repetições CGG; zona intermediária ou cinzenta, com 45 a 54 repetições CGG; pré-mutação com 55 a 200 repetições CGG; e os alelos com mutação completa, com mais de 200 repetições CGG. Alelos com a expansão completa levam a inativação transcricional do gene FMR1. Os fenótipos são variados incluindo macroorquidismo, face alongada, orelhas proeminentes, pés chatos, insuficiência ovariana precoce, desordem de déficit de atenção por hiperatividade, impulsividade, ansiedade, agressividade moderada, instabilidade emocional e alteração de memória. Em meninas, observa-se uma dificuldade de aprendizado da Matemática desproporcional à dificuldade de aprendizado observada nas outras disciplinas. No presente estudo, nos propusemos a averiguar a frequência de expansões da repetição de CGG em FMR1 em uma amostra de 107 (56 controles e 51 casos) alunos submetidos à avaliação neuropsicológica, que incluiu teste de desempenho escolar, inteligência, atenção, coordenação motora, memória de trabalho, entre outros. Foi realizada uma PCR Gene-Específica, com dois iniciadores que se ancoram nos bordos da repetição do trinucleotídeo CGG à 5' do gene FMR1. A análise de fragmentos foi realizada no sequenciador automático ABI 3034. Os alelos variaram entre 17 a 34 repetições CGG nos controles e 18 a 43 repetições nos afetados. Em todas as amostras o alelo mais frequente foi o de 27 repetições CGG, seguido pelos alelos de 26 e 28 repetições CGG. Esses resultados revelam um perfil normal para todos os indivíduos. Esse foi o primeiro estudo avaliando a contribuição das expansões CGG do gene FMR1 para o fenótipo da dificuldade de aprendizagem de matemática (DAM). Com base nos dados analisados até o momento, não encontramos evidência sugerindo uma frequência aumentada de alelos na zona cinzenta, pré-mutação ou mutação completa entre sujeitos com dificuldade de aprendizado da Matemática.

COMPETÊNCIAS EM GENÉTICA DE PROFISSIONAIS DE NÍVEL EDUCACIONAL SUPERIOR QUE ATUAM NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE DO MUNICÍPIO DE SÃO CARLOS, SÃO PAULO

STEPHANIA DE ARAUJO RODRIGUES; PAMELA KAREN PAULA; RODRIGO VICTOR VIANA TOMAZ; LUCIMAR RETTO DA SILVA AVÓ; CARLA MARIA DE RAMOS GERMANO; DÉBORA GUSMÃO MELO.

Objetivo. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que a identificação e o acompanhamento de indivíduos e famílias com doenças genéticas, anomalias congênitas e deficiência intelectual sejam feitos na Atenção Primária à Saúde (APS). Em 2007, a “National Coalition for Health Professional Education in Genetics” (NCHPEG) estabeleceu as “Competências essenciais em genética para profissionais da saúde”, sintetizando conhecimentos, habilidades e atitudes necessários para transladar adequadamente os avanços genéticos para assistência à saúde. Esse estudo objetivou analisar competências em genética de profissionais de nível superior da APS do município de São Carlos, São Paulo. Métodos. Trata-se de estudo descritivo, no qual médicos, enfermeiros e dentistas responderam questionário com 11 perguntas baseadas na NCHPEG. O procedimento para preencher o questionário foi elucidado e foi realizada estatística descritiva dos dados. Resultados. Participaram 45 profissionais, sendo 21 médicos, 16 enfermeiros e 8 dentistas, correspondendo a cerca de 30% dos profissionais de nível superior que atuam na APS no município. A maior parte dos participantes (77,8%) era egressa de escolas públicas, 60% era do sexo feminino e a média de tempo desde a formatura foi de 18,5 anos. Em relação aos conhecimentos, cerca de 80% dos participantes reconheceram a terminologia básica usada em genética, mas, de modo geral, os profissionais revelaram dificuldades para identificar padrões de herança: apenas 37,8% reconheceram corretamente o mecanismo de transmissão autossômico dominante em um heredograma. Aproximadamente 71% recomendaram ingestão de ácido fólico para prevenção de defeitos congênitos e 86,6% relataram orientar sobre hábitos e vícios que podem influenciar no desenvolvimento fetal. A talidomida e o álcool foram reconhecidos como teratogênicos por 91% dos participantes. Quanto às habilidades, a maior parte dos profissionais foi capaz de reconhecer dismorfias faciais e encaminhar um paciente para avaliação especializada. Apesar disso, houve dificuldades para valorizar e reunir informações sobre história familiar: numa situação de risco para câncer de mama familiar, 28,8% dos participantes ignoraram outros cânceres; numa outra situação de atendimento a paciente com síndrome de Down, 55,5% dos profissionais relataram não registrar história familiar e heredograma. Do ponto de vista atitudinal, 68,9% dos participantes pensaram na integralidade do cuidado, considerando o contexto socioeducacional do paciente e da família na hora de transmitir informações. Porém, 15,5% concordaram em atender uma criança com suspeita clínica de síndrome de Down, sem dividir a dúvida diagnóstica com a mãe, e 11,1% foram prescritivos, orientando mulheres com mais de 40 anos a não engravidarem. Conclusão. Esses resultados podem contribuir para o desenvolvimento de um programa de educação permanente dos profissionais da APS e colaborar para inclusão da genética médica no Sistema Único de Saúde.

COMPETÊNCIAS EM GENÉTICA DE PROFISSIONAIS DE NÍVEL EDUCACIONAL MÉDIO E DE AGENTES COMUNITÁRIOS DE SAÚDE QUE ATUAM NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE EM SÃO CARLOS, SÃO PAULO

HENDRICK HENRIQUE FERNANDES GRAMASCO; FLAVIA HASHIZUME BAPTISTA; LUCIMAR RETTO DA SILVA AVÓ; CARLA MARIA DE RAMOS GERMANO; DÉBORA GUSMÃO MELO.

Objetivos. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que a identificação e o acompanhamento de indivíduos e famílias com doenças genéticas, anomalias congênitas e deficiência intelectual sejam feitos na Atenção Primária à Saúde (APS). Em 2007, a “National Coalition for Health Professional Education in Genetics” (NCHPEG) estabeleceu as “Competências essenciais em genética para profissionais da saúde”, sintetizando conhecimentos, habilidades e atitudes necessários para transladar adequadamente os avanços genéticos para assistência à saúde. Esse estudo objetivou analisar competências em genética de profissionais de nível médio e de agentes comunitários de saúde que atuam na APS em São Carlos, São Paulo. Métodos. Trata-se de estudo descritivo, no qual os participantes responderam questionário com 10 perguntas baseadas na NCHPEG. O procedimento para preencher o questionário foi elucidado e foi realizada estatística descritiva dos dados. Resultados. Participaram 32 profissionais, sendo 9 auxiliares e 4 técnicos de enfermagem, 2 auxiliares de saúde bucal e 17 agentes comunitários de saúde. A maior parte (93,7%) era do sexo feminino e 15,6% possuía ensino superior. Em relação aos conhecimentos, houve erros entre os conceitos “genético” e “hereditário”, e 18,8% dos profissionais consideraram que toda doença genética é hereditária. Além disso, 65,6% caracterizaram uma doença hereditária como sendo transmitida ao longo das gerações, mas apenas 9,7% concordaram que a transmissão poderia ser por ambos os pais, ou somente pelo pai ou mãe. Quanto a prevenção de defeitos congênitos e exposição a teratógenos, 100% valorizaram o pré-natal e uma dieta saudável, 90,6% consideraram importante abstenção total de álcool e 75% qualificaram o misoprostol como teratogênico. Cerca de 90% reconheceram que a triagem neonatal identifica doenças congênitas e que resultados alterados exigem intervenção precoce, mas 12,5% consideraram possível diagnosticar síndrome de Down pelo rastreio. Numa história familiar, 93,8% valorizaram

a distribuição da doença ao longo das gerações, 87,5% a consanguinidade e 53,1% a presença de aborto espontâneo; e ainda, 84,4% reconheceram que existem famílias com risco aumentado para cânceres. Quanto às habilidades, 90,6% foram capazes de reconhecer dismorfias faciais em pacientes com síndromes de Down e Crouzon, embora 18,8% tenham confundido fenotipicamente as duas doenças. Diante de um paciente com doença genética, 68,8% demonstraram predisposição para reunir informações familiares. Do ponto de vista atitudinal, 62,5% consideraram que pacientes com doenças raras necessitam de abordagem interdisciplinar e 43,8% declararam que o importante é a pessoa que tem a doença, revelando capacidade para individualizar o paciente e suas necessidades de saúde. Conclusão. Esses resultados podem contribuir para o desenvolvimento de um programa de educação permanente dos profissionais da APS e colaborar para inclusão da genética médica no Sistema Único de Saúde

15

INVESTIGAÇÃO DAS MUTAÇÕES G542X E G551D EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE UM CENTRO UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BA

LAIS RIBEIRO MOTA; PEDRO HENRIQUE SILVA ANDRADE ROCHA; JÉSSICA FERNANDES DOS SANTOS; VIVIAN MARINA GOMES BARBOSA LAGE; MÔNICA JACOBINA FONSECA VIEIRA; CARLOS SIDNEY SILVA PIMENTEL; NELSON ARAÚJO SENA; EDNA LÚCIA SANTOS DE SOUZA; RENATA LÚCIA LEITE FERREIRA DE LIMA.

A Fibrose Cística (FC) ou mucoviscidose é a doença hereditária potencialmente letal, mais comum em povos de origem caucasóide e é decorrente de uma alteração na função ou ausência de um polipeptídeo regulador da condutância transmembrana (CFTR, regulador da condutância transmembrana da Fibrose Cística). Já foram descritas mais de 2.000 mutações no gene, o que pode conferir grande heterogeneidade clínica à doença. A incidência na Bahia é conhecida apenas para a mutação mais frequente no mundo, a DeltaF508. O objetivo desse estudo é triar as principais mutações no gene CFTR, descritas na população brasileira, para pacientes com Fibrose Cística atendidos no Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos do Estado da Bahia. O grupo amostral foi composto por 28 pacientes clinicamente diagnosticados com FC provenientes do Ambulatório de Pneumologia com idade entre 0 e 20 anos. A investigação das diferentes mutações no gene CFTR foi realizada utilizando a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), Polimorfismo de Conformação de Fita Simples (SSCP) e Polimorfismo no Comprimento de Fragmentos de Restrição (RFLP). Todos os pacientes foram triados primeiramente para a mutação DeltaF508, e a frequência alélica foi de 24,4%. A mutação G542X apresentou uma frequência alélica de 1,78% e nenhum alelo foi encontrado para a mutação G551D. A frequência alélica da mutação G542X foi maior do que a encontrada em estudos realizados no Maranhão (0%) e no Rio de Janeiro (0,02%) e menor que estudos realizados em São Paulo (8,3%) e Minas Gerais (4,5%). Já a frequência alélica da mutação G551D foi igual à encontrada em estudos realizados no Rio de Janeiro (0,01%), São Paulo (0%) e Maranhão (0%); sendo menor apenas do que a frequência encontrada no Pará (3,0%). O avanço esperado com a finalização deste trabalho será a implantação de uma bateria com as principais mutações no gene CFTR para auxiliar no diagnóstico da Fibrose Cística para o estado da Bahia. A partir dessa implantação pode-se suprir as deficiências hoje existentes em termos de diagnóstico e com isso melhorar o aconselhamento genético aos pacientes e familiares, permitindo a Universidade Federal da Bahia e demais instituições colaboradoras promover mais um ato de inclusão social.

16

ARACNODACTILIA CONTRACTURAL CONGÊNITA (SÍNDROME DE BEALS): RELATO DE CASO.

CAMILLA MARTINS DUTRA; CARLOS EDUARDO STEINER; ANTONIA PAULA MARQUES DE FARIA.

Objetivos: Relatar um paciente avaliado no Serviço por anomalias congênitas múltiplas, sendo firmado o diagnóstico da Aracnodactilia Contractural Congênita. Métodos: Estudo retrospectivo do tipo relato de caso e revisão da literatura. Resultados: Paciente encaminhado pela Nefropediatria por diagnóstico de múltiplas malformações, incluído artrogripose, hidronefrose, hemivértebra lombar, comunicação interatrial e valva aórtica bicúspide. Movimentos fetais iniciados após quinto mês e diminuídos em intensidade, retardo de crescimento intrauterino com peso ao nascimento de 2355 g e comprimento de 48 cm, além de perímetro cefálico de 34,5 cm; submetido a intubação orotraqueal imediata após o nascimento. Foi inicialmente diagnosticada síndrome de pterígio múltiplo, sendo verificada também a presença de atresia duodenal, explosão gástrica, pâncreas ectópico, divertículo de Meckel. O desenvolvimento neuropsicomotor foi atrasado e no primeiro ano de vida submetido a atrosseptoplastia. Primeiro filho de casal não-consanguíneo, sem consanguinidade e casos semelhantes. Exame físico com 1 ano e 5 meses: peso 5300g (menor que o 3º percentil), comprimento 75 cm (entre o 3º e 10º percentis), perímetro cefálico 44 cm; occipital proeminente, implantação de cabelos aparentemente alta, face triangular, orelhas dismórficas, sinofre, fendas palpebrais oblíquas para cima, cílios longos, nariz pequeno e afilado, palato alto e estreito, pescoço curto com prega cutânea (pterígio), camptodactilia, dedos longos e finos, posição anômala das mãos (artrogripose), hipotonia e hipotrofia, limitação do joelho, desvio do pé com dedos longos, hálux valgo e pequeno e fossetas no pé. Também apresentava hérnia inguino-escrotal e dilatação

pielocalicial leve à esquerda. Conclusão: Os achados permitiram o diagnóstico clínico da Aracnodactilia Contractural Congênita (síndrome de Beals) em sua forma típica. Embora não tenha sido possível confirmação por teste molecular específico, a família foi orientada quanto ao diagnóstico, prognóstico e aconselhamento genético. Uma breve revisão da literatura é apresentada, com ênfase nas discussões dos principais achados.

17

DESENVOLVIMENTO DE TUMORES RAROS EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO I: CASUÍSTICA DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA AO LONGO DE 10 ANOS

CAMILLA MARTINS DUTRA; CARLOS EDUARDO STEINER; ANTONIA PAULA MARQUES DE FARIA.

Objetivos: A neurofibromatose tipo 1 é uma doença autossômica dominante caracterizada por manchas café- com-leite, nódulos de Lisch e tumores cutâneos benignos. Indivíduos com essa condição tem maior suscetibilidade ao desenvolvimento de outros tumores, como os tumores de mama, de sistema nervoso central, gastrointestinais, sarcomas, gliomas, ganglioneuromas, linfomas e schwannomas. O presente estudo tem como objetivo a revisão de casos diagnosticados no serviço com neurofibromatose tipo 1 e que tenham desenvolvido tumores malignos ou mesmo benignos raros. **Métodos:** Estudo descritivo retrospectivo, no qual serão incluídos indivíduos com diagnóstico clínico de neurofibromatose tipo 1 conforme o NIH Consensus Development Conference (1988) atendidos nos ambulatórios de Genodermatoses e Genética Geral II no período de outubro de 2003 a fevereiro de 2014 e que tenham desenvolvido tumores malignos ou benignos raros. **Resultados:** Foram atendidos 92 pacientes, sendo detectados 11 tumores (11,9%) em oito desses indivíduos, sendo um caso cada de tumor de mama, tumor neuroendócrino em ampola duodenal, tumor neuroepitelial disembrionoplásico, astrocitoma pilocítico cerebelar, glioma de II par, sarcoma fusocelular, linfoma de Hodgkin, schwannoma de pleura, adenocarcinoma de ampola duodenal, neurinoma acústico bilateral, ganglioneuroma de mediastino posterior e schwannoma de retroperitônio. **Conclusão:** Na presente casuística, a incidência de tumor de mama foi de 1% (n=1), sendo o risco aumentado em 9 vezes em diagnósticos entre 40 e 49 anos (caso da paciente); a incidência de tumores de sistema nervoso central foi de 2,1% (n=2), sendo o risco aumentado em 70 vezes e referência na literatura com risco de 7,9 vezes; a incidência de tumores gastrointestinais foi de 2,1% (n=2) comparado a 1,3% em outra referência, sendo o risco de manifestações gastrointestinais de 5 a 25%; a incidência de schwannomas e sarcomas foi, respectivamente, de 3,2% (n=3) e 1% (n=1), comparado a 5,5% de incidência de tumores malignos da bainha de nervos periféricos e um risco aumentado para desenvolvimento de tumores de tecido conjuntivo em 1355 vezes, além de referido risco de 14% de tumores de tecido conjuntivo na faixa etária dos 70 anos. A incidência de linfoma não-Hodgkin foi de 1% (n=1), ao passo que a literatura apresenta um risco relativo de 10 vezes. A incidência de tumor pulmonar foi de 1% (n=1) com risco aumentado em 0,29 vezes de desenvolvimento. Os gliomas são vistos em 15 a 20% dos pacientes com neurofibromatose tipo 1, porém na nossa amostra foi de apenas 2,1% (n=2). Mesmo se tratando de diferentes tipos histológicos e de uma amostra pequena, a presença de tumores em praticamente 12% dos casos mostra a importância de seguimento rotineiro em tais indivíduos.

18

AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATIAS NO MUNICÍPIO DE SÃO CARLOS, SÃO PAULO: ASPECTOS ADICIONAIS À COBERTURA

CAMILA DE AZEVEDO SILVA; LETÍCIA BOTIGELI BALDIM; GEIZA CÉSAR NHONCANSE; ISABETH DA FONSECA ESTEVÃO; DÉBORA GUSMÃO MELO.

Objetivo. O município de São Carlos, São Paulo, tem população de 221.950 habitantes, cerca de 3.000 nascimentos/ano e está na fase III do Programa Nacional de Triagem Neonatal desde 2010. A cobertura da triagem neonatal no município entre os anos de 2007 e 2010 foi, em média, de 93,56%. O objetivo desse estudo foi avaliar o programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em São Carlos, a partir da análise das situações de rastreio alterado. **Métodos.** Estudo descritivo, no qual participaram 119 famílias, correspondendo a 73% de todas as 163 crianças nascidas entre 2010 e 2011, cujo resultado da triagem de hemoglobinopatias foi alterado. As mães responderam questionário com 27 perguntas que abordavam aspectos relacionados às informações recebidas na maternidade, capacidade de localizar as famílias, aconselhamento genético e acompanhamento das crianças. O procedimento para preencher o questionário foi elucidado e dúvidas foram esclarecidas. Foi realizada estatística descritiva dos dados. **Resultados.** Em 106 casos (89,1%) os pais conviviam maritalmente e 89,9% das famílias possuíam renda mensal per capita de até 1 salário mínimo. Sessenta e nove participantes (58%) possuíam filhos com traço falciforme, 22 (18,5%) com traço C, 18 (15,1%) com traço alfa talassêmico e em 10 situações (8,4%) o resultado da triagem foi inconclusivo. Na maternidade, 118 mães (99,2%) receberam informação sobre onde ir e 115 (96,6%) foram orientadas sobre o momento correto para coleta do teste de triagem. Somente 4 mães (3,4%) foram informadas sobre quais doenças seriam investigadas e os riscos de não realizar o rastreio. O tempo de espera pelo resultado foi em média de 35 dias (DP ± 42 dias). Em relação aos familiares, foram testados 72 mães (60,5%), 17 pais (14,3%) e 31 irmãos (26,1%). Dezesete mães (14,3%) reconheceram a diferença entre traço e doença. Apesar disso, 42 (35,3%) consideraram que um teste alterado poderia ter

implicações para futuras gerações. Em 70 situações (58,8%) o pediatra ou médico de família que acompanha a criança não foi informado sobre o resultado da triagem. Conclusão. Esses resultados indicam que, apesar da alta cobertura na cidade, as demais etapas do programa de triagem neonatal necessitam de aperfeiçoamento.

19

O PROCESSO DE DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E A IMPORTÂNCIA DOS TESTES GENÉTICOS MOLECULARES

VANESSA DE ARRUDA SANTOS; RODRIGO VICTOR VIANA TOMAZ; GEIZA CÉSAR NHONCANSE; CARLA MARIA DE RAMOS GERMANO; DÉBORA GUSMÃO MELO.

Objetivo. Deficiência intelectual (DI) é resultado do funcionamento intelectual significativamente inferior à média, que aparece antes dos 18 anos, acompanhado de limitações no funcionamento adaptativo. Dados do Censo 2010 indicam que 1,4% da população brasileira possui algum grau de DI. Do ponto de vista clínico, DI é sinal de mais de 2.000 condições diferentes, incluindo muitas doenças genéticas raras. O objetivo desse estudo foi pesquisar o processo de diagnóstico da DI, considerando o impacto dos testes genéticos moleculares na investigação etiológica. Método. Trata-se de pesquisa com metodologia clínico-qualitativa, na qual participaram 15 mães de pacientes com DI moderada, sendo que 4 pacientes possuíam síndrome genética confirmada por teste molecular, 5 pacientes tinham diagnóstico clínico de síndrome genética não confirmado por teste e 6 pacientes tinham DI idiopática. Os dados foram coletados por meio de entrevistas individuais semiestruturadas. Os relatos maternos foram gravados, transcritos e compuseram um corpus investigado pela técnica de análise de conteúdo categorial temática. Resultados. A partir da análise dos dados coletados nas entrevistas foram apreendidas três categorias: "sentimentos ao perceber que o filho tem DI", "investigação biomédica da DI" e "teste genético molecular". O momento do diagnóstico da DI foi comparado a uma perda pessoal catastrófica e as mães relataram terem passado por estágios equivalentes aos do luto. A investigação biomédica da DI foi percebida como um processo difícil e cansativo, durante o qual houve sensação de abandono e falta de orientação por parte dos profissionais de saúde. A busca pelo diagnóstico etiológico teve propósitos distintos que incluíram preocupação com risco de recorrência, esperança de tratamento, expectativa de melhor manejo da situação e tentativa de legitimar o comportamento do paciente. O diagnóstico síndrome, mesmo quando não confirmado por teste genético molecular, foi habitualmente aceito e percebido como aliviante, ao permitir o esclarecimento de dúvidas e prognósticos. Três mães relataram não admitir o diagnóstico clínico de síndrome genética sem confirmação por teste. O resultado do teste genético molecular foi compreendido como definitivo, encerrando a busca diagnóstica. A confirmação da síndrome genética pelo teste facilitou ainda a obtenção de direitos e benefícios sociais. Conclusões. Esses resultados mostram que o processo de investigação diagnóstica da DI é complexo. É preciso considerar a inclusão dos testes genéticos moleculares na assistência à saúde nessas situações, inclusive no Sistema Único de Saúde, otimizando o processo de investigação e contribuindo para o tratamento adequado do paciente e o aconselhamento genético familiar.

21

MUTAÇÕES NOS GENES DAS CONEXINAS 26 E 30 PODEM ESTAR RELACIONADAS A SURDEZ HEREDITÁRIA NÃO-SINDRÔMICA (NSHD) - REVISÃO SISTEMÁTICA

ANTONIO GILVAN TEIXEIRA JÚNIOR; SALLY LACERDA-PINHEIRO; BERNARDO NOGUEIRA FAEH; CAIO ANDERSON FARIAS GONÇALVES; CÍCERO DARLAN MARTINS RODRIGUES; DIEGO ROMERO MOREIRA FERNANDES; EMANUEL HORÁCIO PEREIRA DA CRUZ MATIAS LINHARES; MATHEUS RIBEIRO PEIXOTO DE OLIVEIRA ROCHA; MAYSLA KAREN SOUZA SANTOS; PAULO VICTOR ATALIBA MORAIS.

Objetivos: Verificar se a presença de mutações nos genes localizados no loci DFNB1 do cromossomo 13, no braço longo (q), e na região 1 e banda 2, gene GJB2 (Gap Junction Beta-2 Protein, 13q11-q12) que codifica a Conexina 26; e na região 1 e banda 1, gene GJB6 (Gap Junction Beta-6 Protein 13q12) que codifica a conexina 30, estão relacionadas com a incidência da NSHD: 35delG em GJB2; del(GJB6-D13S1830) e del(GJB6-D13S1854) no gene da conexina 30. Método: Revisão Sistemática, de 2001 a 2013, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca foi realizada a partir dos descritores "Surdez" e "Conexina", cujo resultado obtido conduziu pesquisa às bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As informações pertinentes ao estudo foram selecionadas, categorizadas e posteriormente analisadas. Preencheram os critérios de elegibilidade 16 estudos. Resultados: mutações no gene GJB2 parecem ser extremamente comuns na gênese da surdez hereditária não-sindrômica, sendo responsáveis por 30% a 50% das formas de deficiência auditiva/surdez neurossensorial autossômica recessiva e por 10% a 37% dos casos esporádicos. A mutação 35delG é caracterizada pela deleção de 6 Guaninas, localizadas na posição 30-35 da região codificadora no exon 2 do gene GJB2. Essa mutação seria responsável por 10% do distúrbio na população infantil e de 20% de toda deficiência auditiva hereditária. Outra deleção, porém no gene GJB6, denominada de del(GJB6-D13S1830), concomitante com o gene GJB2, poderia ser explicada com base em padrão de herança monogênico ou digênico. Uma nova deleção no gene GJB6 denominada de del(GJB6-D13S1854), foi encontrada em indivíduos afetados por mutações no gene GJB2. Conclusões: Dados audiométricos ajudaram a delinear uma correlação genótipo-

fenótipo em pacientes com a mutação 35delG. Embora o gene GJB2 tenha grande importância na etiologia da NSHD, ainda há poucos estudos que descrevem as características audiométricas dos pacientes, especialmente no Brasil. No entanto, a pesquisa das mutações associadas a NSHD é de fácil realização, esclarece a etiologia de alguns pacientes e a sua descoberta possibilita o aconselhamento genético. As mutações do gene GJB6 parecem aumentar a incidência ou amplificar os resultados da NSHD causados por mutações no gene GJB2.

22

ANÁLISE DAS AVALIAÇÕES GENÉTICO-CLÍNICAS DE AMBULATÓRIO DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DO SUS EM GUARULHOS (SP)

RENATA MOLDENHAUER MINILLO; HAYDÉE BARRETO AGUIAR SILVA.

Introdução: A Genética Médica é uma especialidade que vem ganhando destaque nos últimos anos e a necessidade do acompanhamento multidisciplinar dos pacientes com doenças genéticas, incluindo o médico geneticista, está se difundindo cada vez mais. Guarulhos é a segunda cidade mais populosa do estado de São Paulo, com aproximadamente 1.300.000 habitantes. Para melhor acompanhar os pacientes dessa cidade, o SUS direcionou as avaliações genéticas para um ambulatório de especialidades pediátricas. O serviço foi inaugurado em março de 2011.

Objetivo: Caracterizar as consultas de genética médica realizadas no Ambulatório da Criança (ambulatório de especialidades pediátricas do SUS em Guarulhos) no período de março de 2011 a fevereiro de 2014.

Material e Métodos: Revisão do registro de atendimentos no Ambulatório da Criança no período de março de 2011 a fevereiro de 2014, de acordo com motivo do encaminhamento e diagnóstico genético por etiologia.

Resultados: Foram realizadas 490 consultas, com média mensal de 14 consultas, sendo 51,4% (253) do sexo masculino, 44,6% (219) do sexo feminino e 0,6% (3) de sexo indeterminado. Os motivos mais frequentes de encaminhamentos foram malformação(ões) (21%;103), dificuldade escolar e/ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (14,6%;72), transtorno do desenvolvimento/autismo (10%;49), baixa estatura (7,9%;39), síndrome de Down (7,5%;37), erro inato do metabolismo (6,1%;30) e casos encaminhados da neonatologia (5,01%;25). Outros motivos juntos somam 27,5% (135). Os diagnósticos mais frequentes foram, de acordo com as áreas da Genética Médica, dismorfologia (41,4%;203), sendo a Síndrome de Down o mais comum (6,7%;33), oncogenética (2,6%;13- sendo a neurofibromatose tipo I o mais comum, 2,4%;12) e erros inatos do metabolismo (1,6%;8). Casos em investigação e sem diagnóstico perfazem 49,79% (244).

Conclusão: a presença do médico geneticista para o acompanhamento adequado de doenças complexas, raras e multidisciplinares é de vital importância e a demanda desse profissional é crescente; porém a perda do seguimento por parte de alguns pacientes, a demora na realização de exames complementares (como exames de imagem) e a falta de acessibilidade a exames diagnósticos específicos por parte do SUS dificultam a definição de muitos diagnósticos, o que prejudica o aconselhamento genético e seguimento clínico adequado desses pacientes.

24

MONOSSOMIA 18P - RELATO DE UM CASO PECULIAR

JOZIELE SOUZA LIMA.

Introdução: a monossomia 18p acomete 1:50000 nascidos vivos. A proporção entre indivíduos do sexo masculino e feminino é 3/2. Essa síndrome é caracterizada por baixa estatura, face arredondada com filtro nasolabial curto, hipertelorismo ocular, ptose palpebral e orelhas grandes em abano. Apresenta, ainda, déficit cognitivo variável com pior desempenho verbal quando comparado ao motor. As características dos pacientes variam conforme o tamanho da região deletada. A associação com outras malformações é rara. Mas existem vários casos associados a doenças autoimunes.

Relato do caso: trata-se de SHDS, sexo masculino, um ano e nove meses, primeiro filho de casal jovem, sadio e não consanguíneo. Em sua história familiar não foram identificados casos de malformações congênitas ou síndromes genéticas. Sua mãe negou uso de teratógenos. Seu pré-natal e parto transcorreram sem anormalidades. Nasceu de parto natural, termo, pesando 3200g, medindo 45,5cm e com perímetro cefálico de 36cm. Recebeu alta conjunta com a mãe. Evoluiu com atraso do desenvolvimento (sustento cefálico com 6 meses, sentou com 10 meses, anda com apoio, não fala) e baixa estatura. Apresenta fâcies arredondada, bossa frontal, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fendas palpebrais inclinadas para cima, pregas epicantais, sombrancelhas arqueadas, orelhas simplificadas, grandes e em abano, filtro nasolabial curto, micrognatia e clinodactilia de 5º dedo das mãos. Seu cariótipo foi 46, XY, del (18) (p11.2). Sua avaliação oftalmológica mostrou apenas ptose palpebral.

Discussão: o paciente manifesta características compatíveis com a deleção 18p e não apresenta, até o momento, nenhuma outra comorbidade. No entanto, outras anormalidades poderão surgir até a idade adulta. Essa anomalia cromossômica estrutural apresenta variações fenotípicas que se correlacionam com o tamanho da região deletada, sendo considerada uma região crítica entre p11.1 e 11.21. Em estudos sobre a relação fenótipo/genótipo a presença de face arredondada foi mapeada em 1.6 Mb distais, baixa estatura pós-natal e convulsões em 8Mb, enquanto ptose palpebral e pescoço curto na metade proximal de 18p. Pacientes com deleções distais a 18p11.21 apresentam cognição normal ou limítrofe. O caso relatado apresenta características fenotípicas que sugerem uma deleção maior que a identificada citogeneticamente, sugerindo que mais estudos são necessários para avaliar

melhor a relação fenótipo/genótipo podendo haver outros mecanismos envolvidos nessa determinação além do tamanho da deleção.

25

CARACTERIZAÇÃO DAS CRIANÇAS INSTITUCIONALIZADAS, DA ESTRUTURA E DO FUNCIONAMENTO DA APAE DO CRATO - CE

ANDREZA GENY DE ARAUJO ANDRADE; ANDERSON PONTES ARRUDA; MARIA MAYARA SARAIVA DE SOUSA.

INTRODUÇÃO: A Apae é uma instituição não governamental constituída e integrada por pais e amigos de uma comunidade significativa de alunos portadores de necessidades especiais. **OBJETIVO:** O referente trabalho tem como objetivo a caracterização das crianças institucionalizadas, da estrutura, do funcionamento da APAE do Crato – Ceará e colaborar na divulgação dos trabalhos exercidos pela instituição, visando levar à população informações sobre como a instituição contribui na inclusão de seus alunos no ensino regular das escolas e na sociedade em geral. **METODOLOGIA:** O material foi coletado através de questionário aplicado com a psicóloga, psicopedagoga, coordenadora pedagógica e agente administrativo. A APAE-Crato atende atualmente 155 alunos que não tem o diagnóstico adequado e comprovado de sua respectiva deficiência. O diagnóstico é feito apenas através das manifestações de sinais e sintomas que os próprios funcionários realizam sem o devido conhecimento, e também os alunos portadores de síndromes cromossômicas não possuem o exame comprovatório do Cariótipo. **RESULTADOS:** Os resultados demonstraram que a APAE vem enfrentando bastante dificuldades, pois, a instituição não dispõe de uma receita própria e tem que estar sempre buscando as parcerias do governo junto a sociedade civil. Os alunos são acompanhados por fisioterapeuta, psicóloga, psicopedagoga, assistente social e as professoras que desenvolvem as atividades diárias. Faltam profissionais especializados como terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, neuropediatras, geneticistas e médicos em geral. Os alunos são divididos em dois turnos: matutino ou vespertino, dependendo do horário que eles estão na escola de ensino regular. A metodologia utilizada na instituição no setor pedagógico tem como finalidade ajudar o aluno na sua visão de mundo, já que eles reforçam o que estudam na escola regular. O perfil socioeconômico das famílias dos institucionalizados é de um salário mínimo, ou seja, baixa renda, o que impossibilita dessas pessoas terem acesso à um geneticista para acompanhamento adequado. As famílias não tem o aconselhamento genético de um médico ou profissional capacitado levando a um diagnóstico errado e conseqüentemente tendo cuidados incertos das famílias com o filho deficiente, pois, a maioria dos atendidos são diagnosticados como deficiência intelectual. **CONCLUSÃO:** A genética tem que estar presente no cotidiano das crianças da APAE Crato e de todas as demais que necessitam dessa área tão importante e pouco conhecida, porém, tão necessária para o bom desenvolvimento desses pacientes.

26

DOENÇA DE GAUCHER TIPO III: TRATAMENTO COM ASSOCIAÇÃO DE MIGLUSTATE E IMIGLUCERASE

ERLANE MARQUES RIBEIRO; MARIANA BARBOSA NOBRE DE ALMEIDA; MORGANNA FREITAS ANDRADE; ITALO BARROSO BEZERRA; FERNANDA VASCONCELOS DE SALES MENESES; MANOEL CÉLIO MOURA JÚNIOR; CAMILA FONTENELE ALBUQUERQUE; JOÃO LINO DOS SANTOS FILHO; ABRAÃO LÁZARO MENESES ARAÚJO; MIRIA PAULA VIEIRA CAVALCANTE.

Objetivo: Relatar o caso de uma criança com doença de Gaucher tipo III, natural de Horizonte, acompanhada no serviço de referência do Estado do Ceará-CE (HIAS-Hospital Infantil Albert Sabin) e a conduta adotada pelos profissionais envolvidos. **Metodo:** Será realizado estudo do caso de uma criança com diagnóstico de doença de Gaucher tipo III, atendida no serviço de referência terciária para a saúde da criança no Estado do Ceará. **Resultado:** menina de 5 anos, filha única de pais jovens, sadios e não consanguíneos, sem relato de outros casos na família, nasceu de parto cesáreo, a termo, com P=3.020g, E=47 cm, PC=35cm (todos em percentil normal), sem sofrimento fetal (Apgar 8). A criança evoluiu sem alterações, mas com 3 anos foi observado hepatoesplenomegalia (baço de 18 cm abaixo do RCE e fígado 13 cm abaixo do RCD) pelo pediatra e se iniciou a investigação clínica. Aos exames havia anemia leve (Hb=10,7) e plaquetopenia (plq=45.000). Foi realizado um mielograma que evidenciou células de depósito e a criança foi encaminhada para o ambulatório de genética do HIAS onde foi realizado teste enzimático para diagnóstico de D. Gaucher. A quitotriosidase foi 21.265 e a beta-glicosidase foi 1,1 (VR=10-45), realizados pela rede EIM – UFRGS. Ao Rx de fêmur havia frasco de Erlenmeyer. O teste molecular foi realizado no LEIM-UNIFESP e mostrou p.G416S e RecNcil. A paciente iniciou infusão hospitalar de Imiglucerase em 11/12/2012 com dose de 60 ui/kg conforme orientação da empresa farmacêutica. Na primeira infusão teve reação caracterizada por tosse após 15 min. De infusão, o que regrediu com suspensão momentânea da droga e uso de anti-histamínico e corticoide EV. Não teve outras reações. Após 9 meses do início da medicação houve regressão parcial das visceromegalias (fígado não palpável, baço a 12 cm do RCE), Hb=13,8, Ht=41,8, plaquetas=71.800. Após 5 meses do diagnóstico de D. Gaucher tipo I, a paciente, que tinha desenvolvimento neurológico normal, teve consulta com neuropediatra que diagnosticou a presença de mioclonia no exame físico. A mãe se queixou de quedas frequentes que evoluíram para dificuldade no caminhar. Na oftalmologia foi verificado oftalmoplegia e foi feito o diagnóstico de D. Gaucher tipo III. À terapia foi associado o uso de Miglustate via oral. Atualmente a mãe refere que o quadro neurológico não evoluiu. A

criança está em terapia com fisioterapeuta, fonoaudióloga e terapeuta ocupacional. A mãe refere que a criança está com dificuldade para ingerir o comprimido de Miglustate. Não tem apresentado efeito colateral. Conclusão: A diferenciação entre D. Gaucher tipo I e tipo III é clínica. Todos os pacientes com D. Gaucher devem ter avaliação neurológica. A terapia de reposição enzimática não tem boa ação no sistema nervoso. Para casos de doença neurológica com deficiência de beta-glicosidase sugerimos o uso de Miglustate, mesmo no caso de crianças, como a única opção atual para deter a evolução dos sintomas neurológicos.

27

RELATO DE CASO: DOENÇA DA URINA DE XAROPE DE BORDO COMO CAUSA DE CONVULSÃO DE DIFÍCIL CONTROLE

ROSENY MARINHO MESQUITA PEREIRA; PAMELA PERES OLIVEIRA; MATEUS MARINHO MESQUITA PEREIRA; RAFAELA YASMINE SOUSA FERREIRA; ERLANE MARQUES RIBEIRO.

Objetivos: Relatar um caso de Leucinose de classificação intermediária diagnosticado em uma paciente de 6 anos, no Hospital infantil Albert Sabin (HIAS) – Ceará, destacando-se a evolução da doença, as suas características clínicas e o tratamento adotado. **Métodos:** relato de caso. **Resultados:** Menina natural de Tabuleiro do Norte, filha de pais jovens, sadios e não consanguíneos, caso único na família, fruto de gravidez sem intercorrências, nasceu de parto normal, Apgar 8/9, a termo, com peso de 3.100g, estatura de 50cm e perímetro craniano de 35 cm (todos em percentis normais). Com 2 meses teve convulsão e a mãe referia apatia e sonolência. As convulsões foram se intensificando em duração e quantidade de crises, apesar do uso de anticonvulsivante. A criança se tornou apática, não brincava com as outras crianças. Havia ainda distúrbio de comportamento com irritabilidade e às vezes agressividade. Foi internada no HIAS por convulsão de difícil controle. Foi dado início a investigação da etiologia das convulsões. As convulsões eram tônico-clônicas generalizadas de 2-3min, com quadro de sonolência intensa e queda de saturação, chegando a ser entubada e mantida em UTI. A RNM crânio mostrou alteração de sinal da substância branca periventricular. A Determinação Quantitativa de Aminoácidos Sérico (HPLC) e a análise de Ácidos Orgânicos na Urina realizados através da Rede EIM (HCPA-UFRGS) demonstraram perfil sugestivo da Doença da Urina de Xarope do Bordo (MSUD), a saber, Valina=960 (VR=74-321), leucina=1.465 (VR=49-216), isoleucina=612,8 (VR=22-107) e aumento acentuado nas concentrações de ácido 2-hidroxi-isovalérico, 2 ceto-3-metil-valérico, 2-ceto-isocapróico e 2 ceto-glutárico. Foi iniciada dieta com restrição proteínica (1,5 g/kg/dia), havendo melhora da atividade e diminuição das convulsões após 1 mês. Atualmente os familiares, professores e amigos da paciente referem que ela é outra criança. As alterações comportamentais desapareceram. A criança consegue frequentar escola. A dieta especial com fórmula ainda não foi instituída por falta de fornecimento do governo. Conclusão: Evidencia-se a importância da investigação da causa de episódios de convulsão, destacando-se os erros inatos de metabolismo como causa tratável de convulsão.

28

CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DO GENE BRCA1 EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E/OU OVÁRIO EM ACOMPANHAMENTO NO CENTRO DE CÂNCER HEREDITÁRIO DO CENTRO OESTE DE MINAS GERAIS

ENEIDA SANTOS OLIVEIRA; BÁRBARA LUISA SOARES; ANGÉLICA NOGUEIRA RODRIGUES; SARA LEMOS; LUCIANA LARA SANTOS.

Os cânceres de mama e de ovário no Brasil são respectivamente, o primeiro e o sétimo mais comuns em mulheres, com registro de mais de 62.000 novos casos por ano. Em 5 a 10% dos casos, a origem é hereditária, levando à síndrome do câncer de mama e ovário hereditário (HBOC). A HBOC é caracterizada, principalmente, por mutações presentes em genes supressores de tumor, sendo o BRCA1 o principal envolvido. Mulheres portadoras de mutação em BRCA1 têm uma chance consideravelmente maior de desenvolver câncer de mama (56 – 86%) ou ovário (40 – 60%) do que a população em geral (13% e 1,5%, respectivamente). Pacientes em tratamento oncológico no Hospital do Câncer de Divinópolis foram avaliados quanto ao risco de apresentarem a síndrome HBOC, através da análise de critérios clínicos e do cálculo de risco de se ter uma mutação BRCA. Após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes com risco aumentado para HBOC foram submetidos a coleta de sangue e avaliados quanto a presença de alterações no gene BRCA1. Para esta análise, iniciadores para os 22 éxons codificantes do gene foram desenhados pelo software Primer 3. Realizou-se a extração do DNA por método de coluna (QIAamp DNA Mini Kit QIAGEN), sua quantificação e posteriormente a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real seguida da reação de High Resolution Melting (HRM) em cada éxon. O significado clínico das mutações desconhecidas encontradas foi prevista pelo software PolyPhen-2. As amostras que apresentaram alteração na reação de HRM foram sequenciadas. Atualmente existem 18 famílias com suspeita de HBOC em análise molecular, todas passaram pelo rastreamento com HRM para todos os éxons codificantes de BRCA1, com exceção do éxon 11 que foi sequenciado direto. Foram encontradas 14 alterações, das quais doze não são patogênicas, uma com significado clínico desconhecido (c.3119G>A) e uma patogênica (c.5263_5264insC). Análises de bioinformática sugerem que a alteração desconhecida seja patogênica, pois afeta um possível sítio de fosforilação da proteína. Este estudo permitirá um melhor acompanhamento destas famílias favorecendo o diagnóstico precoce do câncer e possibilitando o delineamento de estratégias de prevenção e tratamento.

POLIMORFISMO DE CITOCINAS NA HANSENÍASE

LUANA NEPOMUCENO NEPOMUCENO GONDIM COSTA LIMA; CRISTIANE CUNHA FROTA; MAX VICTOR CARIOCA FREITAS.

INTRODUÇÃO: As citocinas desempenham um papel importante na resposta imune do hospedeiro contra o *M. leprae*. Polimorfismos de genes de citocinas têm sido implicados como um fator do hospedeiro influenciando a susceptibilidade para doenças infecciosas. **OBJETIVO:** verificar a relação entre a hanseníase e os polimorfismos dos genes TNF α (fator de necrose tumoral- α) -308 G \rightarrow A; IFN γ (interferon- γ) +874 T \rightarrow A; IL-6 (interleucina-6) -174 G \rightarrow C; IL-10 -1082 A \rightarrow T, -819 C \rightarrow T, -592 A \rightarrow C e TGF β (fator de crescimento tumoral- β) códon 10 e códon 25. **METODOLOGIA:** O estudo foi realizado com moradores do município de Sobral com 15 anos ou mais, no Estado do Ceará. Os indivíduos foram divididos em três grupos. O grupo caso índice foi composto por 46 indivíduos com hanseníase. Controles internos foram 110 contactantes que residiam no domicílio do caso índice e os controles externos foram 83 indivíduos que não residiam no mesmo domicílio do caso índice. Desses indivíduos foram coletados 3ml para extração de DNA através do “Genomic Prep Blood DNA Isolation Kit” (GE Healthcare) e para tipificação dos polimorfismos dos genes das citocinas através do “kit” da “One-Lambda” (Canoga Park, CA, EUA). Também foram coletados 4,9ml de sangue para detecção de anticorpos IgM para PGL-I utilizando um teste ELISA. Os dados epidemiológicos e clínicos foram obtidos a partir de um questionário aplicado à todos participantes. **RESULTADOS:** Não foram observadas associações significantes entre os polimorfismos dos genes das citocinas estudados e a susceptibilidade à hanseníase. Em relação ao gene IL-10, os indivíduos com o genótipo GCC/GCC apresentaram uma tendência a desenvolver a hanseníase mais precocemente. Em relação aos SNPs do gene IFN γ e TGF β encontramos uma associação do genótipo T/T do IFN γ e do genótipo T/T G/G do TGF β com uma predisposição à doença em indivíduos vacinados, podendo ser que indivíduos com esses genótipo não sejam beneficiados com a vacina. Em relação aos SNPs do gene IL-6 do grupo de controles internos foi observada uma associação entre um considerável aumento do genótipo C/C e a positividade para o anti-PGL-I. **CONCLUSÃO:** O estudo do polimorfismo dos genes das citocinas traz um melhor esclarecimento da relação entre a genética do hospedeiro e a hanseníase, complementando estudos sobre a sua transmissão e fatores intra e extra-familiares em suas características imunológicas.

PESQUISA DE INSTABILIDADE GENÔMICA NA REGIÃO PROMOTORA DO GENE FMR1 NA DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL IDIOPÁTICA

PEDRO HENRIQUE SILVA ANDRADE ROCHA; LAIS RIBEIRO MOTA; JÉSSICA FERNANDES DOS SANTOS; MÔNICA JACOBINA FONSECA VIEIRA; ACACIA FERNANDES LACERDA DE CARVALHO; ANGELINA XAVIER ACOSTA; RENATA LÚCIA LEITE FERREIRA DE LIMA.

A Síndrome do X-Frágil (SXF) é a principal causa de Deficiência Intelectual (DI) hereditária, e a segunda causa da DI de etiologia genética, ficando atrás apenas da Síndrome de Down. A SXF é causada por expansões de uma trinca de nucleotídeos no gene FMR1, que leva a uma hipermetilação do promotor, reprimindo assim a expressão do mesmo. Não está bem elucidado, como este mecanismo leva à DI, mas sabe-se que a proteína codificada pelo gene FMR1, a FMRP, tem a propriedade de se ligar a diferentes RNAm. De acordo com a quantidade dessas repetições, os indivíduos podem ser classificados em três categorias: indivíduos normais (6-55 repetições), portadores da pré-mutação (55-200 repetições) ou portadores da mutação completa (mais de 200 repetições) do gene FMR1. O presente estudo teve por objetivo investigar a presença de um alelo preferencial na região promotora do gene FMR1, envolvido na SXF, a fim de elucidar a existência de um possível padrão nos pacientes com DI. O grupo amostral foi composto de 30 pacientes, sendo 15 com DI idiopática e 15 sem DI, compondo assim o grupo controle. A metodologia empregada para a investigação da presença de um alelo preferencial na região promotora do gene FMR1 foram Reação em Cadeia da Polimerase, seguida de análise eletroforética em gel de agarose e Polimorfismo Conformacional de Fita Simples (SSCP). De acordo com os resultados observados, não foram encontrados diferenças significativas entre o grupo com DM e o grupo amostral, sendo possível desta forma inferir que não existe uma relação entre o número de repetições CGG e a etiologia da DI. É necessária a realização de estudos futuros, com ampliação do grupo amostral, bem como a análise dos fragmentos com Sequenciamento, permitindo assim, uma maior sensibilidade para determinar o número de repetições CGG. A compreensão da expansão na região promotora do gene FMR1 pode contribuir na elucidação da DI de etiologia desconhecida.

MACROTROMBOCITOPENIA COMO PREDITOR DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11 ENTRE PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA; VINICIUS FREITAS DE MATTOS; GIORGIO ADRIANO PASKULIN; PATRÍCIA TREVISAN; CARLA GRAZIADIO; REINALDO LUNA DE OMENA FILHO; MARILU FIEGENBAUM; ERNANI BOHRER DA ROSA; DANIELLE BERNARDI SILVEIRA; PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN.

Objetivos: avaliar se a macrotrombocitopenia poderia ser considerada um preditor diagnóstico para a síndrome de deleção 22q11 (SD22q11) entre pacientes com cardiopatia congênita (CC). Métodos: a amostra consistiu de uma coorte prospectiva e consecutiva de pacientes com CC hospitalizados em uma unidade de tratamento intensivo cardíaca de um hospital pediátrico de referência do Sul do país. Foram incluídos somente pacientes em sua primeira hospitalização. Estes foram submetidos à avaliação citogenética através do cariótipo de alta resolução e à pesquisa de microdeleção 22q11 pela técnica de hibridização in situ fluorescente (FISH), além da avaliação hematológica através da contagem e determinação do volume das plaquetas. Pacientes em que estas testagens não foram obtidas com sucesso, bem como nos casos onde se identificou a presença de anormalidades cromossômicas distintas da SD22q11, foram excluídos do estudo. Com o objetivo de verificar se a macrotrombocitopenia poderia ser um marcador clínico para a identificação dos pacientes com a SD22q11, calculou-se a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo, a razão de verossimilhança positiva, a razão de verossimilhança negativa, a acurácia e a curva ROC para esta variável. Foram considerados como significantes os valores de $P < 0,05$. Resultados: dos 198 pacientes avaliados através do cariótipo e da técnica de FISH, 28 apresentaram outras anormalidades cromossômicas, diferentes da SD22q11. Dos 170 pacientes restantes, em 13 não se obteve os resultados da avaliação hematológica das plaquetas. Desta forma, nossa amostra final foi composta de 157 pacientes. A mediana da contagem de plaquetas foi estatisticamente similar entre o grupo com (226.000/ μ L) e sem SD22q11 (324.000/ μ L) ($P = 0,131$). Macroplaquetas foram descritas em 4 pacientes (2,5%), nenhum deles com a microdeleção 22q11. Trombocitopenia foi verificada em 11 (7%), e um deles possuía a microdeleção 22q11 ($P = 0,251$). Em relação à trombocitopenia como marcador diagnóstico para a SD22q11, a sensibilidade desta foi de 25%, a especificidade de 93,4%, o valor preditivo positivo de 9% e o valor preditivo negativo de 97,9%. A razão de verossimilhança positiva foi de 3,8, a razão de verossimilhança negativa foi de 0,8 e a acurácia de 92%. A área da curva ROC para esta variável foi de 0,408 (hipótese nula: 0,5; $P = 0,529$). Conclusões: apesar da macrotrombocitopenia ser cada vez mais considerada um achado pertencente ao amplo espectro da SD22q11, esta parece ser um marcador clínico pobre para a detecção da síndrome entre pacientes com CC. Este apresentou uma sensibilidade e um valor preditivo positivo baixos em nosso estudo. No entanto, é importante estar ciente de que o nosso estudo apresenta algumas limitações, principalmente em relação ao pequeno número de pacientes com SD22q11.

SÍNDROME DO WARFARIN FETAL: IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO MULTIDISCIPLINAR E DO SEGUIMENTO A LONGO PRAZO

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA; VINICIUS FREITAS DE MATTOS; ERNANI BOHRER DA ROSA; DANIELLE BERNARDI SILVEIRA; THAYSE BIENERT GOETZE; PRICILA SLEIFER; FERNANDA DIFFINI SANTA MARIA; ROSANA CARDOSO MANIQUE ROSA; CARLA GRAZIADIO; PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN.

Objetivos: relatar o acompanhamento a longo prazo de um paciente com síndrome do Warfarin fetal que apresentou disfunção respiratória significativa, além de alterações fonoaudiológicas e dentárias. Métodos: descrever um caso de síndrome do Warfarin fetal, salientando a importância da avaliação e acompanhamento multidisciplinar. Realizou-se conjuntamente uma revisão da literatura. Resultados: O paciente era o segundo filho de uma mãe que fez uso do Warfarin durante a gravidez devido ao uso de válvula cardíaca metálica. A criança apresentou disfunção respiratória ao nascer. Ao exame físico, realizado com poucos dias de vida, verificou-se a presença de hipoplasia nasal, pectus excavatum e baqueteamento digital. A avaliação através do cariótipo por bandas GTG foi normal. A nasofibrobroncoscopia revelou obstrução de vias aéreas superiores pelo estreitamento das cavidades nasais. A criança foi submetida logo a seguir à cirurgia com enxerto de Max Pereira, zetoplastia e osteotomia para a abertura piriforme. Na avaliação odontológica, aos 8 anos de idade, observou-se presença de muitas cáries e atraso na erupção dos dentes incisivos superiores, sugerindo a existência de atresia maxilar. A avaliação fonoaudiológica, realizada no mesmo período, revelou palato alto, respiração bucal, pouca permeabilidade nasal e lábio superior encurtado. O nariz apresentava-se de tamanho e aspecto estético aparentemente adequado, e a cicatriz cirúrgica era discreta. Ao potencial evocado auditivo de longa latência e ao exame de potencial cognitivo relacionado a estímulos auditivos verificaram-se achados indicativos de alteração funcional nas vias auditivas corticais. Conclusões: a Warfarina é um anticoagulante sintético, que pertence à classe dos antagonistas da vitamina K, usualmente utilizada para prevenir trombose. Este medicamento atravessa a placenta e pode levar a um número de malformações congênitas, conhecido como síndrome do Warfarin fetal. Acreditamos que a frequência de certos achados observados em nosso paciente, como alterações odontológicas e fonoaudiológicas, possa ser ainda maior, uma vez que uma parte significativa dos casos descritos na literatura é

composta de abortos, natimortos e de crianças avaliadas no primeiro ano de vida e sem seguimento. Além disso, muitos não possuem, por exemplo, descrição de avaliação audiométrica, sugerindo talvez que estes achados possam estar sendo subestimados. Talvez estes aspectos devessem ser mais considerados na avaliação de pacientes com a síndrome do Warfarin fetal. A avaliação multidisciplinar dos pacientes, bem como o acompanhamento a longo prazo dos mesmos, no sentido de identificar outros achados que possam ter manifestações ou complicações futuras, parece ser fundamental.

33

ASSOCIAÇÃO DO GENE ECA COM A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) E SUAS VARIÁVEIS DE RISCO NA REGIÃO AMAZÔNICA

MILENE RAIOL DE MORAES; NATALLE DO SOCORRO DA COSTA FREITAS; ANDERSON NONATO DO ROSÁRIO MARINHO; SIDIA MARIA CALLEGARI JACQUES; ÂNDREA RIBEIRO-DOS-SANTOS.

A HAS é considerada uma doença crônico-degenerativa ocupando um papel importante na saúde pública e na economia mundial. Vários estudos sobre o mecanismo de controle da pressão arterial evidenciaram um complexo mecanismo de interação entre proteínas, moléculas, sistemas fisiológicos, fatores ambientais e genéticos. Polimorfismos genéticos estão envolvidos no mecanismo da HAS, entre eles o gene ECA, um polimorfismo de inserção ou deleção, que tem sido associado a proteção ao uso de inibidores da ECA em relação a outros hipotensores. Objetivos: Auxiliar no entendimento do mecanismo de equilíbrio da pressão arterial, envolvido na HAS e investigar a influência do gene ECA, em 400 indivíduos hipertensos e normotensos da população de Belém, PA. Métodos: O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário João Barros Barreto sob o protocolo HUIBB 277/08, e todos os participantes foram orientados e esclarecidos a respeito da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As amostras de DNA foram extraídas pela técnica fenol-clorofórmio, em seguida os genótipos de inserção e deleção foram identificados com base na reação em cadeia da polimerase e a visualização do produto final em eletroforese em gel de agarose a 1%. Resultados: Neste estudo, observou-se que o risco de desenvolver hipertensão arterial sistêmica é 1,3 vezes maior ($p=0,022$) em indivíduos que apresentaram o genótipo ECA*DD em relação aos indivíduos que apresentaram outras combinações genotípicas deste marcador, ajustado pelos fatores ambientais, clínico-laboratoriais e demais loci. Nossos dados sugerem que estas co-variáveis controlam este genótipo e propiciam um aumento de 30% no risco de desenvolvimento da HAS, embora não seja o único fator responsável. Uma combinação de diferentes fatores genéticos e ambientais (idade aumentada, diagnóstico de diabetes mellitus, índice de massa corpórea elevado, e concentrações altas de triglicérides e uréia) parece favorecer o desenvolvimento da HAS, em uma população miscigenada como as que habitam a região amazônica brasileira. A HAS atinge cerca de 25% dos brasileiros, e pode levar à doenças mais sérias como a insuficiência cardíaca, que afeta 40% dos doentes e o derrame cerebral, que atinge 80% dos pacientes. Do ponto de vista econômico, a não prevenção aumenta o gasto do Sistema Único de Saúde (estimam-se valores aproximados de R\$ 804 milhões somente com pacientes hipertensos, em tratamentos médicos e hospitalares). Por ser ainda uma doença sub-diagnosticada a introdução de métodos de diagnóstico e prevenção, como a identificação do genótipo ECA*DD, poderia indicar indivíduos com maior risco de desenvolvimento da HAS, auxiliando na individualização e orientação destes indivíduos em relação a melhoria na qualidade de vida e contribuindo assim com a economia do país.

34

COMPLEXO MEMBRO-PAREDE ABDOMINAL: EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE MEDICINA FETAL DO SUL DO BRASIL

PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN; ERNANI BOHRER DA ROSA; DANIELLE BERNARDI SILVEIRA; LAÍS GIANOTTI TSUGAMI; ANDRÉ CAMPOS DA CUNHA; ROSILENE DA SILVEIRA BETAT; JORGE ALBERTO BIANCHI TELLES; LUCIANO VIEIRA TARGA; PAULO RENATO KRAHL FELL; RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA.

Objetivos: descrever a experiência de um serviço de medicina fetal de referência do sul do Brasil com pacientes diagnosticados com complexo membro-parede abdominal (CMPA). Métodos: a amostra consistiu de pacientes com CMPA consecutivamente diagnosticados pelo Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, localizado no Rio Grande do Sul, em um período de 3 anos (entre 2011 e 2013). Foram incluídos apenas os pacientes que apresentavam pelo menos dois das três manifestações seguintes: exencefalia/encefalocelo com fendas faciais, tóraco- e/ou abdominosquise e anormalidade de membros. Os dados clínicos e resultados da avaliação radiológica e citogenética foram coletados a partir dos seus prontuários. Utilizou-se o teste de Kaplan-Meier, através do programa BioEstat 5.0, para a construção da curva de sobrevivência. Resultados: a amostra foi composta por oito pacientes com idades na primeira avaliação variando de 13 a 28 semanas de gestação (mediana de 21 semanas). Idade materna precoce (inferior a 20 anos) foi verificada em 2 pacientes (25%). A maioria das mães era primípara (62,5%). Um paciente foi encaminhado devido à suspeita de anencefalia e um devido a uma gestação gemelar com um saco anembrionado. As gestações transcorreram, em sua maioria, sem história de doenças maternas, complicações obstétricas ou exposições. Cinco pacientes foram submetidos à análise cariotípica, sendo que nenhum deles possuía uma anomalia cromossômica. Defeitos

craniofaciais foram verificados em 3 pacientes (37,5%), anormalidades torácicas/abdominais em 6 (75%) e alterações de membros em 8 (100%). Um paciente apresentava acrania com a placenta aderida ao seu pólo cefálico. Cinco pacientes (62,5%) apresentavam um defeito cardíaco congênito, sendo três deles ectopia cordis. Um paciente possuía um defeito cardíaco complexo com transposição das grandes artérias e defeito do septo atrioventricular com átrio único. Um dos 6 pacientes com abdominosquise foi diagnosticado primeiramente como gastrosquise. Achados adicionais incluíram anormalidades do cordão umbilical (75%), oligodrômio (50%) e bandas amnióticas (75%). Uma família tentou interromper legalmente a gravidez, porém o pedido foi negado. Dois pacientes apresentaram morte intra-uterina (25%). Dos outros seis pacientes, a maior parte nasceu através de parto cesáreo e foi a óbito no primeiro dia de vida. Uma criança ainda está viva, com 10 meses de idade. Conclusões: os resultados revelaram que exames complementares, como ressonância magnética e ecocardiografia, são importantes na avaliação de fetos com CMPA. Algumas alterações, como as cardiopatias congênitas, podem ser mais comuns do que previamente relatadas. Esta definição é essencial para o correto manejo da gravidez e aconselhamento genético da família. O nascimento dessas crianças deve ser planejado com cuidado, sendo que em relação ao prognóstico, a possibilidade de sobrevivência a longo prazo deve ser considerada, apesar de improvável e rara.

35

DOENÇA DE POMPE JUVENIL: ACOMPANHAMENTO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA EM IRMÃOS COM DIAGNÓSTICO TARDIO

STELLA PINTO DOS SANTOS; MARINA BASTOS; CATIA GASPARONI; GUSTAVO GUIDA; ISAÍAS PAIVA; RAQUEL BOY.

Objetivo: descrever a evolução clínica de dois irmãos com Doença de Pompe Juvenil de diagnóstico e início tardios da terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa-glicosidase recombinante. **Métodos – Relato de caso.** Parâmetros de avaliação pré-TRE e pós-TRE: capacidade vital forçada, teste de caminhada, escala de fadiga e qualidade de vida. **Resultados - Caso 1-** WCA, 59 anos de idade, primeiro filho de pais não consanguíneos, desde a adolescência, dificuldade em exercícios físicos intensos. Aos 25 anos fraqueza progressiva de cintura escapular, evolução para insuficiência respiratória aos 42 anos, sob dependência de uso de BIPAP. Diagnóstico de Doença de Pompe aos 57 anos de idade - atividade de alfa-glicosidase em leucócitos: 1,5 (VR 5 – 16). Mutações: duas mutações heterozigóticas no gene GAA – íntron 1 (c.-32-13T>G) e exon 14 (c.1312G>T p.G638W). Tempo de TRE: 12 meses. Achados Pré-TRE: Uso BIPAP contínuo, não se levantava da cadeira sem apoio e caminhava com apoio bilateral (andador). Padrão neurológico de miopatia de cinturas com redução de força axial (cervical e tronco). Ecocardiograma normal, Prova de função respiratória (PFR) com Capacidade vital forçada (CVF) de 22% sentado e 10% supino (distúrbio respiratório restritivo muito grave). Ressonância de musculatura com substituição gordurosa de fibras musculares. Achados Pós-TRE: Diminuição do uso do BIPAP para alguns períodos do dia e para o sono. Estabilização de força muscular, com discreta melhora no teste de caminhada de 6 minutos (de 180 para 200m, ainda abaixo do desvio padrão de 491m) e importante incremento da PFR: CVF sentada de 31% em supino. Retorno ao trabalho em carga horária reduzida. Escala de fadiga (Fatigue Severity Scale) 55 (fadiga se >36). Questionário de qualidade de vida (WHOQOL): domínio físico 60%, psicológico 82%, social 75% e meio ambiente 100% (melhores quanto mais próximos de 100%). **Caso 2-** WCA, 55 anos, irmão de WCA, dificuldade com exercícios intensos na adolescência, investigação aos 47 anos por dificuldade em subir escadas e fadiga. Diagnóstico de Doença de Pompe, aos 54 anos, após confirmação diagnóstica do irmão. Tempo de TRE: 04 meses. Achados Pré-TRE: Ecocardiograma normal, PFR com CVF de 55%. Polissonografia: apnéia / hipopnéia obstrutiva do sono de leve intensidade. Teste da caminhada de 6 min = 376m (normal 620m com DP até 467m). Escala de fadiga= 32 e questionário de qualidade de vida: domínio físico 75%, psicológico 87%, social 75% e meio ambiente 77%. Achados Pós-TRE: Alteração restritiva leve (PFR) e estabilização de força muscular. Mantém atividade profissional, com queixa de fadiga. **Conclusões:** Apesar do diagnóstico e início de tratamento tardios, observou-se resposta considerada satisfatória ao tratamento, tendo em vista os parâmetros utilizados. Recomenda-se a investigação para Doença de Pompe nas miopatias de início juvenil e sugere-se início precoce do tratamento nos pacientes sintomáticos tendo em vista os possíveis benefícios.

36

INVESTIGAÇÃO RADIOLÓGICA E TOMOGRÁFICA DA MANDÍBULA DE INDIVÍDUOS COM ANOMALIAS DE 10 E 20 ARCOS FARÍNGEOS

SIULAN VENDRAMINI-PITTOLI; NANCY MIZUE KOKITSU-NAKATA; JULIANA MERCADO SANTOS; SILVIO MEIRA GARCIA JÚNIOR; ANTONIO RICHIERI-COSTA; MARIA LEINE GUION-ALMEIDA.

O 1º e 2º arcos faríngeos contribuem com o desenvolvimento craniofacial e interferências no seu desenvolvimento podem resultar em alterações de gravidade variável, envolvendo maxila, mandíbula e orelha. Das anomalias associadas à malformação de orelha externa, a hipoplasia mandibular, o dermóide epibulbar e a anomalia de coluna cervical são as mais frequentes e, este conjunto de sinais tem sido denominado espectro oculoauriculovertebral. O EOAV é uma condição heterogênea e complexa e o espectro de anomalias inclui desde microtia isolada até outras anomalias cranianas e extra-cranianas. **Objetivo:** analisar e descrever a morfologia da

mandíbula, com ênfase na articulação temporomandibular (ATM) e investigar orelha média e interna em indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos cadastrados no Serviço de Genética Clínica do HRAC – USP. **Indivíduos estudados e métodos:** avaliação genética-clínica e avaliação por imagem enfocando orelha média, interna e côndilo mandibular foram realizadas em 56 indivíduos, cadastrados no Serviço de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – USP. O critério mínimo utilizado foi a presença de microtia isolada ou de microssomia hemifacial com malformação auricular leve, como apêndices pré-auriculares. **Resultados:** considerando as diferentes anomalias auriculares, a microtia tipo II e tipo III foram as mais frequentes. Malformação de orelha média estava presente em 96.1% dos casos e malformação de orelha interna foi observada em 35.5%. Anomalias envolvendo côndilo mandibular foi observada em 87.5% dos casos, sendo o acometimento unilateral o mais comum. Considerando as anomalias que envolvem o côndilo mandibular, a hipoplasia de côndilo e de cavidade glenóide foi a mais frequente. Anomalias auriculares estavam presentes em 91.4% dos côndilos mandibulares anômalos e, anomalias estruturais de orelha média e/ou interna foram observadas em 67.2% dos côndilos alterados. **Conclusão:** anomalias estruturais envolvendo orelha média e/ou orelha interna e acometimento de côndilo mandibular deve ser incluído no EOAV e relação preditiva entre essas estruturas e ainda, entre as anomalias auriculares deve ser considerada para essa condição.

37

ESPECTRO OCULOAURICULOVERTEBRAL COM FISSURA TESSIER 30. RELATO DE DOIS CASOS.

NANCY MIZUE KOKITSU-NAKATA; MARIA LEINE GUION-ALMEIDA; JULIANA MERCADO SANTOS; SILVIO MEIRA GARCIA JÚNIOR; MAURICIO MITSURU YOSHIDA; ANTONIO RICHIERI-COSTA; SIULAN VENDRAMINI-PITTOLI.

O espectro oculoauriculovertebral (EOAV) é uma condição complexa que envolve anomalias de estruturas originadas do 1º e 2º arcos faríngeos. Dentre as diversas anomalias presentes nessa condição, a associação de microtia, hipoplasia mandibular, anomalias vertebrais e dermóide epibulbar é a mais frequente. Variabilidade clínica é característica do EOAV sendo que, microtia isolada tem sido considerada por alguns autores como critério diagnóstico mínimo. Outras anomalias cranianas e extracranianas, tais como, anomalias de sistema nervoso central, anomalias oculares, defeito cardíaco, anomalia renal e anomalias esqueléticas podem estar presentes no EOAV. Fissuras faciais complexas, com exceção da fissura Tessier 7, tem sido raramente descritas em indivíduos com o EOAV. **OBJETIVO:** Esse estudo tem como objetivo descrever dois casos não relacionados com fenótipo facial de EOAV associado à fissura mandibular mediana (Tessier 30) e a outras fissuras faciais complexas. **MÉTODO:** Esses indivíduos foram examinados por um geneticista clínico que preencheu o protocolo de avaliação que incluiu dados gestacionais, história familiar e avaliação clínica geral. Avaliação complementar incluiu tomografia computadorizada de crânio e estudo citogenético. Os responsáveis legais foram informados sobre o estudo, concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido autorizando a participação do indivíduo no estudo. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humano do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP) (Ofício nº 148/2006). **RESULTADO:** Caso 1 – menino, filho de pais não consanguíneos e fenotipicamente normais. Apresentou ao exame clínico assimetria craniofacial, dermóide epibulbar, fissura de Tessier 7, hipoplasia do ramo mandibular e microtia tipo II com atresia do canal auditivo externo à direita; microftalmia e apêndices faciais à esquerda; apêndices pré-auriculares bilateral. Além desses achados clínicos, o Caso 1 apresentou fissura mediana de lábio inferior (Tessier 30). Ecocardiograma, ultra-som abdominal, e RX coluna vertebral foram normais. Tomografia computadorizada 3D mostrou hipoplasia do osso zigomático, hipoplasia do processo zigomático do osso temporal, atresia do canal auditivo externo, agenesia da fossa glenóide, côndilo e ramo mandibular e hipoplasia do corpo mandibular à direita. À esquerda observou-se diminuição do volume orbital. Em adição a esses achados, observou-se fissura mandibular mediana. Caso 2 – menino, filho de casal não consanguíneo e fenotipicamente normais. Ao exame clínico mostrou órbitas assimétricas; coloboma de pálpebra superior e microtia tipo III com agenesia de canal auditivo externo à direita; fissura de lábio e palato; fissura Tessier 4, 7 e 9 à direita e Tessier 30 com envolvimento de tecido mole e osso (seria ósseo?). Desenvolvimento neuropsicomotor foi levemente atrasado. Ecocardiograma, ultra-som abdominal e estudo citogenético foram normais. Avaliação radiológica de coluna vertebral mostrou fusão de vértebras cervicais, hemivértebras cervicais e torácicas. Tomografia computadorizada 3D mostrou plagiocéfalia, agenesia do processo frontal da maxila, hipoplasia do osso zigomático, agenesia dos processos temporal e zigomático do osso temporal, atresia do canal auditivo externo, agenesia da fossa glenóide, côndilo mandibular e ramo mandibular e hipoplasia do corpo mandibular à direita. Além desses achados, fissura mediana mandibular (Tessier 30) foi também observada. **CONCLUSÃO:** Esse estudo adiciona dois novos casos com fenótipo de EOAV em associação com fissura Tessier 30. Um dos casos apresentou ainda outras fissuras complexas que incluiu Tessier 4, 7 e 9. Fissura Tessier 9 não foi anteriormente descrita em indivíduos com EOAV. Recentemente, tem sido sugerido que mutações em genes que regulam migração e adesão celular das proeminências faciais poderia ser o principal mecanismo envolvido com a origem das fissuras raras. Distúrbio de desenvolvimento e de migração das células da crista neural pode sugerir um mecanismo comum entre EOAV e fissuras faciais de acordo com alguns autores. Diante disso, podemos sugerir que fissura facial oblíqua pode fazer parte do espectro fenotípico do EOAV. Com relação a fissura mandibular, nós acreditamos que há um mecanismo genético complexo que

preserva o processo de fusão mandibular, o que explica a raridade desse achado em indivíduos com EOAV. Relatos adicionais são necessários para elucidar se Tessier 30 em associação com EOAV representa uma expansão do espectro fenotípico ou uma condição específica dentro do EOAV.

38

MAPEAMENTO CITOGENÔMICO E PROSPECÇÃO DOS GENES RESPONSÁVEIS PELO FENÓTIPO EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

GIL MONTEIRO NOVO-FILHO; MARILIA MOREIRA MONTENEGRO; EVELIN ALINE ZANARDO; ROBERTA LELIS DUTRA; ALEXANDRE TORCHIO DIAS; AMOM MENDES NASCIMENTO; FLAVIA BALBO PIAZZON; DANIEL A M MARQUES SILVESTRE; CHONG AE KIM; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI.

OBJETIVOS: mapear os possíveis genes responsáveis pelo fenótipo clínico em pacientes portadores de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual (ADNPM/DI) associada a malformações congênitas (MC) combinando ferramentas da citogenômica e bioinformática. **MÉTODOS:** Utilizamos as técnicas de MLPA com kits subteloméricos (P036 e P070) em 105 pacientes portadores de ADNPM/DI associado a MC e arrays (CytoSNP-12 BeadChip /CGH-array 180K – ISCA) em 7 desses pacientes para identificar a presença de variações no número de cópias gênicas (CNVs). Os resultados foram organizados e as regiões genômicas em desequilíbrio analisadas nos bancos de dados. O Databases of Genomic Variants (DGV) e o Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER) foram aplicados para a exclusão das CNVs benignas, sobrando apenas regiões randômicas com conteúdo significativo. O conteúdo gênico desses pontos foram analisados usando DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery). **RESULTADOS:** A análise por MLPA revelou 15 pacientes (14,28%) com CNVs provavelmente patogênicas, sendo 7 pacientes com apenas deleções, 1 com apenas duplicações e 7 com deleções e duplicações concomitantes. Os arrays realizados nos 7 pacientes confirmaram as alterações identificadas por MLPA, além de delinear a extensão alterações. Além disso encontramos 3 pacientes com mais alterações do que detectado previamente. As regiões deletadas variaram de 137 kb a 29 Mb, e as regiões duplicadas variaram de 155 kb a 32 Mb. Identificamos 38 pontos de quebra advindos de 19 regiões diferentes. Os genes candidatos com número de cópias alterados foram avaliados pelo DAVID, revelando 30 genes associados diretamente ao desenvolvimento e/ou funcionamento neuronal (receptores de neuropeptídeo; receptores de dopamina; participação na sinapse; projeção neuronal; morfogênese celular envolvida na diferenciação neuronal; atividade do receptor de neurotransmissor e ligação do neurotransmissor) e 3 genes fortemente relacionados ao desenvolvimento do sistema esquelético. Todos os pacientes analisados por array apresentaram desequilíbrio no número de cópias para genes identificados pelo DAVID como diretamente associados com o sistema nervoso. **CONCLUSÃO:** Trinta genes encontrados apresentam um papel crucial no desenvolvimento e/ou funcionamento neuronal, incluindo HTT, L1CAM, NPY1R, PRR7 e DRD1. Este fato nos permite inferir que a causa da ADNPM/DI dos nossos pacientes é devida a diferença de dosagem de alguns desses genes e, além disso, evidenciam o valor da prospecção dos resultados citogenômicos utilizando a bioinformática.

39

MICRODELEÇÃO DO CROMOSSOMO Y: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EDGLÊ PEDRO SOUSA FILHO; MODESTO LEITE ROLIM NETO; BIANCA ALVES VIEIRA BIANCO.

A Associação Urológica Americana (AUA) e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) produziram em conjunto diretrizes em torno do diagnóstico e tratamento adequados a infertilidade masculina visando um melhor custo-benefício com menor risco. Nessa perspectiva, a avaliação do homem infértil engloba alguns indicadores, dentre eles a identificação de condições reversíveis que possibilitem o retorno do potencial de fertilidade espontânea do casal. As técnicas de Reprodução Assistida representam uma terapia sintomática eficiente para os homens que carregam microdeleções do Y e têm estimulado muitos investigadores a explorar ainda mais as bases genéticas da infertilidade masculina. O objetivo desse estudo foi conduzir uma revisão sistemática dos estudos científicos que tratam da frequência da microdeleção do cromossomo Y dos pacientes férteis e inférteis com varicocele. De forma a atingir esse objetivo, realizou-se uma revisão sistemática dos estudos publicados no período de 1996 a 2011, utilizando os seguintes descritores: “Cromossomo Y” (MeSH), “Varicocele” (MeSH) e “Microdeleção” (Palavra-chave). Dos 176 estudos encontrados, 56 preencheram os critérios de elegibilidade. Os estudos encontrados sublinham uma variedade de aspectos relacionados a prevalência de microdeleções do cromossomo Y no locus AZFc. Nesse contexto, homens inférteis abrangem 2%, 5,3%, 10%, até 25%. A ampla escala de deleções encontradas em diferentes publicações foi justificada na composição étnica das populações estudadas em vários trabalhos. Em um estudo, 38 anormalidades genéticas foram identificadas em 36 homens de uma população total de 150 homens com infertilidade masculina severa, mostrando a necessidade de se oferecer testes genéticos e aconselhamentos a homens com oligozoospermia severa e azoospermia, antes de serem aplicadas técnicas de Reprodução Assistida.

RASTREAMENTO DA MUTAÇÃO M1R NO GENE BRCA2 EM FAMILIARES DE PROBANDO COM SÍNDROME DE CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS POR HIGH RESOLUTION MELTING

AMANDA MARQUES BRITO; LUCIANA LARA SANTOS; BÁRBARA LUISA SOARES; ENEIDA SANTOS OLIVEIRA; ANGÉLICA NOGUEIRA RODRIGUES; SARA LEMOS.

No Brasil, os cânceres de mama e ovário serão responsáveis por 22,9% dos novos casos de câncer em mulheres. Estima-se que 5 a 10% destes estejam associados à predisposição hereditária. Alterações nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por 80% dos casos de Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC). Métodos de rastreamento genético são importantes e eficazes para o diagnóstico precoce em indivíduos e familiares afetados, visto que estes apresentam um risco superior de desenvolvimento de neoplasias malignas em relação ao restante da população. O objetivo deste trabalho é rastrear a mutação M1R no éxon 2 do gene BRCA2 em familiares de probando com HBOC e avaliação da técnica de High Resolution Melting (HRM) para esta finalidade. Após identificação da mutação patogênica M1R em probando com HBOC a mutação foi rastreada nos familiares. Foram coletados 5mL de sangue de 8 familiares para a análise molecular, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O DNA foi extraído através do Qiamp DNA Mini Kit (Qiagen). Iniciadores forward e reverse para o éxon 2 do gene BRCA2 foram desenhados por meio do software Primer3. Em seguida, os ensaios de Real Time PCR seguido de HRM (Eco Illumina) foram realizados. Os ensaios foram realizados em triplicatas. Um indivíduo sem alterações neste éxon foi acrescentado como controle negativo da reação. Todas as amostras foram sequenciadas após o HRM para confirmação dos resultados e validação da técnica. Foram encontrados 4 perfis diferentes de curva de HRM. As análises do sequenciamento mostraram que 2 indivíduos apresentaram apenas o polimorfismo 203G>A, que se encontra fora da região codificante, não apresentando significado clínico. Um indivíduo não apresentou nenhuma alteração. A mutação M1R no éxon 2 do gene BRCA2 esteve presente em 2 pacientes da família e outros 2 apresentaram o polimorfismo e a mutação, assim como o probando. A mutação M1R causa uma alteração no códon de iniciação, onde o aminoácido metionina (ATG) é substituído pelo aminoácido arginina (AGG) e possui relevância clínica importante de acordo com o banco de dados BIC (Breast Cancer Information Core). A técnica de HRM mostrou-se sensível e eficaz para detecção de alterações no éxon 2 do gene BRCA2, visto que não apresentou nenhum resultado falso positivo ou falso negativo. Atualmente, 19 famílias com suspeita de HBOC estão em análise molecular do gene BRCA2 pelo nosso grupo de pesquisa. Os resultados têm demonstrado que a técnica de HRM apresenta um potencial inovador em rastreamento de mutações e diagnóstico de HBOC, com menor tempo de processamento e custos. A identificação de indivíduos portadores de mutações patogênicas neste gene permitirá a elaboração de estratégias de redução de risco e prevenção do desenvolvimento do câncer nestes indivíduos.

ALTERAÇÕES CARDÍACAS NAS MUCOPOLISSACARIDOSES

EUGENIA VALADARES; JULIANA QUEIROZ ANDRADE; ZILDA MARIA ALVES MEIRA; WALQUIRIA DOMINGUES MELLO.

Objetivo:

O objetivo dessa pesquisa é avaliar o envolvimento cardíaco nos vários tipos de MPS, permitindo o melhor acompanhamento e tratamento dos pacientes com essa condição. Propõe-se caracterizar a lesão mais frequente em cada tipo e comparar o exame clínico com o Doppler ecocardiográfico na identificação do envolvimento cardíaco.

Metodologia:

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, de pacientes encaminhados nas últimas duas décadas para os ambulatórios de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas da UFMG e atendidos também nos ambulatórios de Cardiologia Pediátrica.

Foram incluídos 30 pacientes com diagnóstico confirmado de MPS baseado no quadro clínico, testes urinários e enzimáticos, com definição do tipo específico de MPS, e que haviam feito exames ecocardiográficos com Doppler.

Resultados:

Foram analisados resultados de exames de 30 pacientes com mucopolissacaridose, sendo 13 do tipo I, 6 do tipo II, 6 do tipo III, 1 do tipo IV e 4 do tipo VI. Dos pacientes com MPS tipo I, 76,9% apresentaram insuficiência mitral, 38,4% insuficiência aórtica, 69,2% espessamento mitral e 38,4% espessamento aórtico. Já os pacientes com MPS tipo II, 66,7% apresentaram insuficiência mitral, 16,7% insuficiência aórtica, 33,4% espessamento mitral, 33,4% espessamento aórtico. Dos pacientes com MPS tipo III, 50% apresentaram insuficiência mitral, 16,7% insuficiência aórtica, 16,7% espessamento mitral e 16,7% espessamento aórtico. Já os paciente com MPS tipo IV apresentaram apenas insuficiência e espessamento de valva mitral. Finalmente, dentre os pacientes com MPS tipo VI, 75% apresentaram insuficiência mitral, 50% insuficiência aórtica, 50% espessamento mitral e 50% espessamento aórtico.

Em relação às alterações clínicas, apenas 16,67% dos pacientes com MPS tipos II e III, 25% dos pacientes tipo VI e o paciente com tipo IV apresentaram queixas relacionadas ao aparelho cardiovascular, sendo dispnéia o sintoma mais comum. Sopros sistólicos foi o mais frequente, sendo auscultado em 53,84% dos pacientes com MPS tipo I, 50% no tipo II, 50% no tipo III, 100% no tipo IV e 25% no tipo VI. Dentre os pacientes sintomáticos, apenas um não apresentou anormalidades no exame ecocardiográfico.

Conclusão:

A maioria dos pacientes com MPS possui alterações cardíacas, sendo mais pronunciadas as alterações de valvas mitral e aórtica. A realização periódica de exames para avaliação cardiovascular desses pacientes identificou precocemente as alterações estruturais das valvas cardíacas, mesmo antes de manifestações clínicas. A adoção de medidas visando diminuir as complicações dessas lesões podem melhorar a sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

43

FLUXOGRAMA PARA INVESTIGAÇÃO DA REPERCUSSÃO FUNCIONAL DE CNVs POR DATA MINING

MÁIRA PEDROSO ALMEIDA; PABLO AUGUSTO FONSECA; FERNANDA CAROLINE SANTOS; GABRIELA CHADID SALAZAR; ALINE APARECIDA SILVA MARTINS; MARLENE MIRANDA; MARIA RAQUEL SANTOS CARVALHO.

Com o advento de novas metodologias para a detecção de CNVs em escala genômica, coloca-se a pergunta sobre a repercussão funcional de uma CNV qualquer, identificada em pacientes com malformações congênitas/deficiência intelectual. Há carência de metodologia padrão para análise de dados de manifestação clínica e do contexto gênico da região da CNV, de forma a permitir o diagnóstico e a detecção de riscos de condições associadas, por exemplo, câncer. O objetivo deste trabalho é propor um fluxograma para guiar a investigação da repercussão funcional de CNVs. Usualmente, bases de dados como Pubmed e OMIM são utilizados para busca de fenótipos em regiões cromossômicas relacionadas à doenças/síndromes. Contudo, quando a CNV está localizada em regiões atípicas, sem associações fenotípicas conhecidas, é necessário buscar cada gene da região, tarefa laboriosa, dependendo do comprimento da região afetada. No presente trabalho, sugerimos primeiramente uma busca em base de dados para encontrar associações recorrentes ao fenótipo avaliado ou a região da CNV. Para isto, propomos o uso de duas bases de dados de CNVs (DGV – Database of Genomic Variants e DECIPHER), duas de GWAS (GWAS central e GWASdb), três de expressão (Genome Expression Omnibus – GEO, BioGPS, KEGG expression) e três ferramentas automatizadas de data mining em base de dados de publicação científica, expressão gênica e ontologia (PANTHER, DAVID e GRAIL). As bases de dados de CNVs e GWAS são recomendadas para ocasiões onde o profissional possui uma ou mais das seguintes informações: a região da deleção/duplicação, um SNP presente na região da CNV previamente associado a um fenótipo de interesse, um gene específico da região ou um fenótipo a ser avaliado. As bases de dados de expressão são úteis quando possuímos genes candidatos para a avaliação do seu impacto funcional. Com relação ao BioGPS, é possível utilizar como input a região cromossômica e o ID de SNPs do chip de genotipagem. Na ausência de resultados positivos relacionando a região da CNV com os fenótipos avaliados, é necessário realizar um data mining da região cromossômica. Em algumas ocasiões, o levantamento de todos os genes presentes na região afetada torna inviável o processo de avaliação manual devido a grande densidade gênica. Assim, a utilização de uma ferramenta automatizada, como o GRAIL, é altamente indicada. Estes softwares permitem utilizar como input uma lista de genes, uma lista de rs de SNPs ou as coordenadas de uma região cromossômica, sendo possível configurar a busca em bases de dados de publicações científicas, expressão gênica e ontologia, de forma a associar as informações do input com palavras-chave relacionadas a contextos funcionais. Desta forma, a identificação e contextualização de uma CNV tornam-se uma tarefa mais simples, intuitiva e completa, facilitando o estabelecimento de possíveis hipóteses diagnósticas, condutas investigativas e terapêuticas, e prognósticos aos portadores das CNVs.

44

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO V: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR

EVELISE SILVA BRIZOLA; EDUARDO P MATTOS; LILIANE TODESCHINI SOUZA; JESSICA FERRARI; PATRICIA FREIRE; TÊMIS MARIA FÉLIX.

Introdução: A Osteogênese Imperfeita tipo V (OI-V) foi descrita por Glorieux et al. em 2000 como um novo tipo clínico de OI com características distintas de calcificação da membrana interóssea (CMI) entre rádio-ulna e/ou tibia-fíbula, formação de calo hiperplásico (CH) nos ossos longos e deslocamento da cabeça radial (DCR). Em 2012, foi identificada uma única mutação heterozigótica c.-14C>T na região 5'-UTR do gene IFITM5 (Interferon-induced Transmembrane Protein 5) em diversos indivíduos com OI tipo V. A OI-V possui caráter autossômico dominante e estima-se que a prevalência seja em torno de 5% entre os indivíduos com OI. **Objetivo:** Descrever clinicamente e analisar a mutação c.-14C>T no gene IFITM5 em pacientes com OI-V. Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HCPA sob nº13-0187. **Métodos:** Dos 125 pacientes com OI cadastrados no CROI-HCPA, foram incluídos 34 pacientes com idade entre 1 e 52 anos de ambos os sexos com

suspeita de OI-V, selecionados de acordo com as características clínicas. Uma paciente com quadro sugestivo foi referendada de Recife. Para análise molecular individual foram coletados 5ml de sangue periférico, realizada a extração de DNA e o sequenciamento da região UTR e exon 1 do gene IFTIM5 pelo método Sanger. Resultados: Dentre os 35 indivíduos analisados 5 casos foram positivos para a mutação c.-14C>T no gene IFTIM5 sendo 3 do gênero masculino. Três indivíduos eram de uma mesma família e dois casos esporádicos. Dentre os casos positivos, ausência de DI foi observada em todos os pacientes e em 2 presença de escleras azuladas. Dois pacientes apresentaram DCR, sendo que um paciente possuía deslocamento bilateral. Em relação aos calos hiperplásicos houve confirmação radiográfica em 2 casos e suspeita em 1 caso. Todos os pacientes apresentaram CMI entre rádio-ulna e 1 indivíduo também entre tibia-fíbula. Fraturas de coluna por compressão vertebral e escoliose foram observadas em todos os sujeitos. Três pacientes foram classificados com baixa estatura e todos apresentavam marcha independente. Conclusão: Os achados relatados reforçam as evidências de correlação clínica e molecular na OI-V. A proporção de casos identificados corresponde a 3,2% dos casos de OI no CROI-HCPA. Estes resultados estão de acordo com dados prévios descritos na literatura que sugerem a frequência em torno de 58% CH, 92% CMI, 70% DCR e 0% DI entre os indivíduos com OI-V causada por esta mutação específica. A identificação clínica da OI tipo V é fundamental, pois apresenta herança autossômica dominante com expressividade variável. A confirmação da mutação específica para fins de confirmação diagnóstica torna-se fundamental, pois contribui para um manejo clínico mais específico e acertado aconselhamento genético nestas famílias.

45

ESTUDOS GENÉTICO-EPIDEMIOLÓGICOS E ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO NARRATIVA JUCIER GONÇALVES JÚNIOR; MODESTO LEITE ROLIM NETO; ARTHUR FERNANDES DA SILVA; MARIA AUXILIADORA MARTINS CARDOSO NOVAIS; MARIA SOCORRO MARTINS CARDOSO NOVAIS.

O presente estudo baseou-se na seguinte pergunta norteadora: que contribuições práticas a literatura científica atual acerca dos estudos genético-epidemiológicos circundados a esquizofrenia tem a oferecer aos geneticistas e psiquiatras? O objetivo foi produzir uma revisão narrativa em torno da esquizofrenia a partir da metodologia em estudos de genética epidemiológica. Estudos revelam que as técnicas de análise multivariada permitiram a derivação de indicadores multifatoriais de antecedentes tanto biológicos quanto sociais da esquizofrenia, ao mesmo tempo que avanços consistentes na análise segregacional e no poder dos testes de associação com marcadores de DNA confirmaram a presença presuntiva de loci maiores que influenciam uma suscetibilidade específica. Outro estudo revela que do ponto de vista mais estritamente genético, a grande dificuldade existente a respeito é o fato de que é possível trabalhar apenas com o fenótipo esquizofrenia e não seu genótipo. Excluindo ou incluindo os grupos marginais, as psicopatias atípicas e pouco claras, os casos isolados e as psicopatias esquizóides, poder-se-iam obter cifras mendelianas; porém tais manipulações se baseiam essencialmente no fenótipo e, portanto, são especulativas. Estudos genético-epidemiológicos publicados na Clínica Psiquiátrica (IPq/Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP) demarcam que muito provavelmente, os genes responsáveis pelos transtornos psiquiátricos sofrem influências mútuas e tem sua expressividade modificada por fatores ambientais. Dito isto, esses estudos confirmam ainda a herança genética não mendeliana ou complexa a mais frequente entre os transtornos psiquiátricos.

46

SÍNDROME DO NEVO BASOCELULAR (SÍNDROME DE GORLIN) INFANTIL: RELATO DE 3 CASOS

MARIANA DE QUEIROZ ARAÚJO GOMES; NATÁLYA GONÇALVES PEREIRA; JUAN CLINTON LLERENA JR; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ; PATRICIA SANTANA CORREIA; MARCIA BOECHAT; MARIA DE FATIMA LEITE; ELISA FONTENELLE.

Objetivo: Descrever os achados em três pacientes pediátricos com diagnóstico clínico de síndrome de Gorlin, ou Síndrome do Nevo Basocelular, doença do grupo das neoplasias hereditárias de início na vida adulta.

Métodos: Relato de três casos clínicos com informações obtidas através da revisão do prontuários, exame físico e exames complementares.

Resultados: O primeiro paciente, avaliado inicialmente com 1 ano e 3 meses, foi referenciado devido a fibrose cardíaca. Ao exame apresentava macrocefalia, bossa frontoparietal, escoliose, anomalia em vértebra torácica e epicanto. Sua mãe, assintomática, apresentava bossa frontoparietal, pits nas palmas das mãos e nódulo em palma da mão direita. O segundo paciente foi referido pela dermatologia aos 11 meses com diagnóstico histológico de um nevo basocelular palmar congênito. Na sua avaliação clínica o fenótipo era consistente com Síndrome de Gorlin, caracterizado por fronte proeminente, bossa frontoparietal, pits em palmas das mãos, nevi em tórax e abdome e lesões com aspecto basocelular em mãos e pés. Seus pais não têm sinais da condição. A terceira paciente, por sua vez, foi encaminhada aos 5 meses devido a dextrocardia e situs inversus totalis. Apresentava alteração em costela e assimetria abdominal, sugerindo a Síndrome de Gorlin. Este é o terceiro caso conhecido da síndrome com esse fenótipo. Os pais não apresentavam sinais da síndrome. Há necessidade de confirmar o diagnóstico de Síndrome de Gorlin pelo estudo molecular do gene.

Conclusão: Apesar da síndrome de Gorlin se manifestar na vida adulta, descrevemos 3 casos típicos, cujos sinais

surgiram antes dos 2 anos de idade. Esses sinais tornaram possível a suspeita diagnóstica da condição, permitindo assim a monitorização dos pacientes uma vez que há uma maior chance de surgimento de neoplasias nessa condição.

47

TRANSCRIPTOMA APLICADO AO ESTUDO DE SÍNDROMES DE INSTABILIDADE CROMOSSÔMICA

MARILIA MOREIRA MONTENEGRO; GIL MONTEIRO NOVO-FILHO; EVELIN ALINE ZANARDO; ROBERTA LELIS DUTRA; ALEXANDRE TORCHIO DIAS; AMOM MENDES NASCIMENTO; THAIS V M MACHADO COSTA; SONIA C DA SILVA ANDRADE; CHONG AE KIM; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI.

Objetivos: Avaliar a utilidade e eficiência do estudo do transcriptoma por meio do sequenciamento de alto rendimento (deep-sequencing) na construção de um perfil de expressão gênica diferencial entre pacientes acometidos por síndromes de instabilidade cromossômica (SIC). Métodos: O estudo do transcriptoma foi baseado na metodologia de RNAseq utilizando a plataforma Illumina HiSeq 2500 seguida pela análise de expressão diferencial de amostras provenientes de 4 pacientes diferentes acometidos pelas seguintes SIC: síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne, síndrome de Rothmund-Thomson e Xeroderma Pigmentoso. A análise dos dados gerados pelo sequenciamento foi realizada com auxílio de softwares especializados para mapeamento, alinhamento e análise da expressão diferencial. Resultados: O ensaio RNAseq revelou a localização precisa dos limites da transcrição, com resolução de um único nucleotídeo e alto nível de eficiência, porém, demonstrando alta complexidade genética. Conclusões: Nossos resultados preliminares indicam ser possível obter um perfil inicial dos pacientes portadores de SIC que sugerem interferência na regulação de mecanismos associados às vias de reparo de DNA e checkpoint do ciclo celular. O estudo do transcriptoma utilizando o sequenciamento de nova geração é uma abordagem competente para a ampla cobertura da sequência (ou a porcentagem dos transcritos pesquisados) apresentando uma ótima relação custo-cobertura. Dessa forma possibilita a construção de uma rede de interações gênicas abrindo novas possibilidades para a investigação da patogênese das síndromes de instabilidade cromossômica.

48

ESPECTRO ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL (OAVS): ESTUDO CLÍNICO, CITOGENÔMICO E MOLECULAR

SILVIA BRAGAGNOLO; MILENY COLOVATI; MARIA DE FATIMA DE FARIAS SOARES; CHONG AE KIM; MARIA ISABEL MELARAGNO; ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ.

O Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral (OAVS) caracteriza-se pela associação de microtia assimétrica e em diferentes graus, assimetria facial, dermóide epibulbar e alterações vertebrais. A etiologia é multifatorial, mas casos familiares foram descritos com herança autossômica recessiva e dominante, além de alterações cromossômicas envolvendo mais frequentemente os cromossomos 22, 5 e 18. Objetivo: Utilizar a avaliação clínica proposta por Tasse e cols. (2007) e o sistema pictorial OMEMS de Gougoutas e cols. (2007) para padronização clínica dos pacientes e investigar variações citogenômicas, de forma a identificar regiões e genes candidatos ao quadro sindrômico. Métodos: Foram examinados 57 pacientes com clínica de OAVS, conforme critérios mínimos propostos, por um mesmo médico geneticista do Centro de Genética Médica da UNIFESP, seguindo protocolo específico, os quais foram fotografados e submetidos à audiometria, tomografia de ossos temporais, nasofibroscopia, radiografias de crânio e coluna, avaliação oftalmológica, ultrassom renal e ecocardiograma. Todos foram estudados pelas técnicas de cariotipagem por bandeamento G e arrays genômicos (Affymetrix). Resultados: Os cariótipos foram normais, exceto de uma paciente com inversão paracêntrica do cromossomo 12. Os arrays revelaram as seguintes variações do número de cópias (CNVs), que devem ser responsáveis pelo fenótipo dos pacientes: (1) Uma deleção terminal em 4p de 13,6 Mb (incluindo o gene BAPX1, relacionado à microtia) e uma duplicação terminal Xp de 8,9 Mb, ambas decorrentes de uma translocação equilibrada materna $t(X;4)(p22.31;p15.33)$, identificada por FISH com sondas de pintura cromossômica do X; (2) Uma deleção de 581 kb em 22q11.21, próxima aos genes YPEL e ERK, que têm sido relacionados à síndrome; (3) Dois pacientes com duplicação de cerca de 0,95 Mb em 4p16.1, incluindo o gene HMX1, cuja deleção foi associada à síndrome óculoauricular; (4) Uma deleção de 1,4 Mb em 8q13.3, incluindo o gene EYA1, responsável pelo desenvolvimento dos arcos branquiais relacionados aos olhos e orelhas. Além destas, foram encontradas várias variantes relativamente grandes, em regiões sem CNVs descritas na DGV (Database of Genomic Variants), dentre elas: (1) Uma deleção de 4,3 Mb em Xp22.33 envolvendo 40 genes em um paciente masculino; (2) Uma duplicação de 2,3 Mb em 2q32.1 envolvendo 16 genes; (3) Uma deleção de 1,4 Mb em 4q13.3-q21.1 envolvendo 4 genes; (4) Uma deleção de 7,3 Mb em 10q terminal, envolvendo 90 genes; (5) Uma duplicação de 1,8 Mb em 16p13.11-p12.3, envolvendo 40 genes, muitos dos quais descritos no OMIM. Conclusões: Embora as alterações citogenômicas encontradas sejam variadas, nenhum fenótipo particular foi encontrado, que se distinguísse do espectro OAVS. Nossos dados preliminares não apontam nenhuma região preferencialmente envolvida, indicando que diferentes genes e regiões genômicas podem estar relacionados à etiologia da síndrome. (FAPESP 2013/04623-2)

CARACTERIZAÇÃO DO NÚMERO DE CGGS E AGGS NO GENE FMR1 POR PCR

DENILCE RITSUKO SUMITA LIMA; CARLOS WILLIAN FRANCISCHINI; MAYRA DAVI LIMA; MARTIN RITTER WHITTLE.

A síndrome de X-frágil (FXS) é a síndrome genética monogênica mais comumente associada ao autismo. É também a causa mais comum de retardo mental entre meninos, com uma incidência estimada de 1 em 4000-9000. O gene FMR1 no cromossomo Xq27.3 tem uma repetição CGG polimórfica no seu início que é o alvo principal da mutação do gene para a FXS e que é também o alvo da mutação para dois outros distúrbios, a insuficiência ovariana primária associada ao X-frágil (FXPOI) e o tremor/ataxia associada à síndrome do X-frágil (FXTAS). Os alelos mais comuns contêm 29-30 repetições CGG, em geral intercaladas com 1-3 repetições AGG. As mutações são devidas ao aumento do número de repetições CGG, causando uma instabilidade, que em si depende do número de repetições CGG consecutivas e ininterruptas por repetições AGG. Indivíduos com ≥ 55 repetições CGG possuem a pré-mutação, levando a risco de FXPOI em mulheres e risco de FXTAS em homens e mulheres. Além disso, a pré-mutação é instável durante a transmissão e o risco de uma mulher transmitir FXS à prole é proporcional ao tamanho da pré-mutação. Por esse motivo, é importante elucidar o número e posição de cada repetição AGG nos dois genes de paciente femininos. Desenvolvemos um ensaio molecular que precisamente quantifica o número de repetições CGG (até 200) em mulheres e homens e que permite definir a posição de cada repetição AGG nos respectivos alelos. O ensaio é baseado em PCR fluorescente que permite a visualização dos produtos resultantes em sequenciador de capilar, assim dispensando o uso de Southern blot. O ensaio foi usado para caracterizar os genótipos de FMR1 de 60 indivíduos femininos normais, que são apresentados.

DETERMINAÇÃO DO NÚMERO DE CÓPIAS DOS GENES SMN1 E SMN2 POR PCR QUANTITATIVO

DENILCE RITSUKO SUMITA LIMA; FABIANA FERREIRA DA SILVA; DÉBORA SILVEIRA; CLÁUDIA ALESSANDRA DE PAULA; MARTIN RITTER WHITTLE.

Atrofia muscular espinhal (AME; spinal muscular atrophy) é uma doença genética autossômica recessiva com incidência aproximada de 1 em cada 8000 nascimentos. Ela causa fraqueza muscular e perda progressiva do movimento devido à deterioração das células nervosas (neurônios motores) que ligam a medula espinhal aos músculos do corpo. AME é classificada em quatro tipos de acordo com a idade em que os sintomas se desenvolvem e a sua gravidade. Nos casos mais graves (tipos I e II), problemas respiratórios fatais muitas vezes desenvolvem-se durante a infância. A expectativa de vida é geralmente afetada em casos mais leves (tipos III e IV). AME é causada por genes defeituosos, geralmente transmitidos a uma criança por seus pais. Os tipos mais comuns de atrofia espinhal muscular - tipos I, II e III - são causadas por uma lesão no gene SMN1 no cromossomo 5q13.2. Em aproximadamente 97% de pacientes com AME ambas cópias dos exons 7 de SMN1 são deletadas ou tornadas inoperantes devido à conversão gênica. Em torno de 1 em cada 45 pessoas é portadora de um gene SMN1 defeituoso. AME tipo IV é causada por defeitos em SMN1 bem como em alguns outros genes. O teste molecular comumente usado para detectar o SMN1 defeituoso envolve PCR seguido de digestão enzimática: a presença de produto digerido é consistente com o diagnóstico de AME. Observando a falta de digestão, contudo, não há distinção entre portadoras do gene mutado e indivíduos normais. Esse teste também não fornece informação sobre o gene SMN2. Esse gene fica adjacente e é quase idêntico ao gene SMN1 porém, ele não possui atividade significativa em indivíduos normais. Contudo, em indivíduos afetados com AME, o número de cópias de SMN2 influi no desenvolvimento da doença e é parcialmente responsável pela variabilidade clínica descrita acima uma vez que eles podem ser ligeiramente ativados. Por esse motivo, a quantificação do número de cópias do gene SMN2 em indivíduos afetados com AME tem importância clínica. Desenvolvemos um ensaio molecular que precisamente quantifica o número de cópias dos genes SMN1 e SMN2. O ensaio é baseado em PCR quantitativo e utiliza dois genes de referência além do DNA genômico de um indivíduo cujo genótipo é conhecido como calibrador. O ensaio foi usado para caracterizar o número de cópias dos dois genes em 200 indivíduos normais, aleatoriamente selecionados da população brasileira e apresentados nesse trabalho. Esse ensaio serve, portanto, para identificar pacientes afetados com AME, portadoras da doença, e fornecer informação sobre o prognóstico de pacientes afetados.

INFERTILIDADE MASCULINA: (RE)VISITANDO ESTUDOS SOBRE MICRODELEÇÃO DO CROMOSSOMO Y

EDGLÊ PEDRO SOUSA FILHO; BIANCA ALVES VIEIRA BIANCO.

Estudos destacam que as microdeleções do cromossomo Y são a causa genética mais comum da infertilidade masculina ocasionada pela falha espermatogênica e têm sido relatadas em 2-25% de homens inférteis. Pesquisas ainda demarcam que as regiões pseudoautosomais, em particular PAR1, são onde o cromossomo Y troca o seu material genético com o cromossomo X durante a meiose masculina (região homóloga) durante o “crossing-over”. Essa investigação tem como objetivo avaliar a frequência da microdeleção do cromossomo Y, através de revisão narrativa de estudos realizados entre 1996 a 2011. É pertinente afirmar que pesquisas atuais comungam que a classificação para deleções de Yq transformou-se em um teste de diagnóstico rotineiro em alguns locais, que fornece uma etiologia para distúrbios espermatogênicos e avalia o prognóstico para a recuperação de espermatozoides testiculares de acordo com o tipo de deleção. Um estudo revela que 38 anormalidades genéticas foram identificadas em 36 homens de uma população total de 150 homens com infertilidade masculina severa, mostrando a necessidade de se oferecer testes genéticos e aconselhamentos a homens com oligozoospermia severa e azoospermia, antes de serem aplicadas técnicas de Reprodução Assistida. Importante estudo ainda pontua que graças ao desenvolvimento da tecnologia da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), foi possível aumentar exponencialmente o número de fragmentos específicos de DNA genômico do cromossomo Y, detectar a presença e mapear a extensão das microdeleções utilizando-se marcadores moleculares específicos chamados STSs (sequencetaged sites). A tese desenvolvida por Cocuzza (2011) serviu de guia para o embasamento e inserção das reflexões necessárias a filtragem das produções científicas, bem como, do delineamento proposto.

EXPRESSÃO GÊNICA E NÍVEL SÉRICO DO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR EM PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR, HEPATITE C OU CIRROSE

RAFAEL FERNANDES FERREIRA; DENISE POLTRONIERI MARTINS; VICTOR NOGUEIRA; RITA DE CASSIA MARTINS ALVES DA SILVA; MARCELA AUGUSTA DE SOUZA PINHEL; MARIA EDUARDA LOPES BAITELLO; SAMIA FRAHIA BENTO DA SILVA; RENATO FERREIRA DA SILVA; GRACIELE DOMITILA TENANI; DOROTEIA ROSSI SILVA SOUZA.

Objetivos: Analisar a expressão gênica e os níveis séricos de VEGF, sua sensibilidade e especificidade, em pacientes com CHC, cirrose, VHC e controles. Métodos: Para a determinação dos valores de expressão gênica relativa ($2^{-\Delta\Delta CT}$), foram estudados 40 indivíduos, divididos em quatro grupos: G1 = 10 com CHC; G2 = 12 cirróticos por qualquer etiologia; G3 = 06 VHC sem cirrose; G4 = 12 controles. Os níveis de expressão gênica de fragmentos hepáticos foram analisados por RT-PCR (Transcrição Reversa - Reação em Cadeia da Polimerase). A dosagem de VEGF foi realizada por imunoenensaio (ELISA) para 20 pacientes de cada grupo. A análise estatística compreendeu teste t, teste exato de Fisher ou Qui-quadrado, curva de Receiver Operator Characteristic (ROC) e ANOVA ($P < 0,05$). Resultados: A análise da expressão gênica relativa ($2^{-\Delta\Delta CT}$) para VEGF foi semelhante entre os grupos ($P > 0,05$). Entretanto, destacou-se a expressão do referido gene para pacientes com cirrose ($G2 = 160,4 \pm 343,8$), comparado a pacientes com CHC ($G1 = 1,74 \pm 3,27$) ou VHC ($G3 = 86,9 \pm 20,8$). Níveis séricos aumentados de VEGF foram observados em G1 ($588,0 \pm 501,0$ pg/mL) comparado a G2 ($173,0 \pm 113,0$ pg/mL), a G3 ($273,0 \pm 189,0$ pg/mL) e a G4 ($190,0 \pm 188,0$ pg/mL; $P < 0,01$ para todos). A diferenciação entre o grupo com CHC daquele com cirrose utilizando nível sérico do VEGF, destacou-se com sensibilidade de 65% e especificidade de 85% [área sob a curva = 0,8175 (0,66 a 0,98)]. Conclusão: A expressão gênica de VEGF não apresentou associação ao CHC, no entanto, os níveis séricos elevados dessa glicoproteína em indivíduos com CHC pode apresentar-se como indicador de desenvolvimento de tumor em pacientes com cirrose, sugerindo-o, portanto, como potencial marcador para este tipo de câncer.

ANÁLISE RETROSPECTIVA DAS SOLICITAÇÕES DE INTERRUPTÃO DE GRAVIDEZ POR INTERRUPTÃO JUDICIAL ENTRE 2008-2013 NO IFF/FIOCRUZ

NATHALIA CORREIA KRAUSE DOS SANTOS; PATRICIA SANTANA CORREIA; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ.

Objetivos: O pré-natal do IFF/FIOCRUZ é referência para malformação fetal e, por este motivo, um grande número de gestantes com fetos apresentando graves malformações é encaminhado para atendimento nesta instituição. Naqueles casos em que o prognóstico é reservado em relação à sobrevida muitas manifestam o desejo de interromper a gestação por via judicial. Este trabalho tem como objetivo caracterizar as principais causas de solicitação de interrupção judicial de gestação no Instituto da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ)

Métodos: Análise retrospectiva dos laudos de solicitação de interrupção judicial da gestação, solicitados no período compreendido entre 01/01/2008 e 31/12/2013.

Resultado: No período estudado, foram solicitados no total 271 laudos para interrupção de gestação. Entre os principais motivos, encontram-se: defeitos de fechamento do tubo neural (112 por anencefalia e 8 por encefalocele), malformações de sistema nervoso central (7 por hidranencefalia, 8 por holoprosencefalia isolada, 1 por exencefalia, 1 por Hidrocefalia e 1 por Cisto porencefálico gigante com redução acentuada de parênquima cerebral), defeitos de fechamento de parede abdominal/torácica (1 defeito de fechamento de parede abdominal isolado e 3 por Pentalogia de Cantrell), 39 casos de limb-body-wall, 17 devido a gemelaridade imperfeita, alterações em trato genito-urinário com hipoplasia pulmonar secundária a oligo/adramnia (11 por provável obstrução baixa em trato urinário, 10 por agenesia renal bilateral, 2 por displasia renal bilateral, 5 devido a rins císticos), alterações cromossômicas confirmadas através de exames invasivos e que possuam prognóstico reservado (8 casos de Síndrome de Edwards, 4 de Síndrome de Patau e 1 de triploidia de origem materna), displasias esqueléticas provavelmente letais (5 casos), polimalformados (mais de uma malformação, sem comprovação de síndrome gênica/alteração cromossômica – 26 casos) e 1 caso de sirenomelia. A idade média das gestantes foi de 26,8 anos, sendo 17,3% de 13 a 19 anos, 65,5% entre 20 até 34 anos e 15,1% entre maiores de 35 anos.

Conclusões: Os diagnósticos mais frequentes associados aos pedidos foram: defeitos de tubo neural - 44,2% (com destaque para anencefalia com 41,3%), limb-body-wall -14,3% e alterações renais com hipoplasia pulmonar secundária a oligo/adramnia - 10,3%. Em 12/04/2012, após a Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental 54, que autoriza a antecipação do parto nos casos de anencefalia sem necessidade de autorização judicial, houve uma mudança do perfil das solicitações de interrupção judicial. Neste período, as causas mais frequentes foram: limb-body-wall e malformações renais – 21,9% cada um, gemelaridade imperfeita – 14,6% e malformações cerebrais – 12.

54

DOENÇA DE TAY-SACHS: RELATO DE CASO E ABORDAGEM DAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

ANA CECÍLIA NOVAES DE OLIVEIRA; ALINE FERNANDES ALVES; BIANCA NOSSE QUEVEDO; FRANCISCO MAURÍCIO RODRIGUES FILHO; HIGO PINTO SARMENTO; THALES ARAÚJO FERREIRA; THIAGO OLIVEIRA SILVA; DENIZE NÓBREGA PIRES.

Objetivos: Relatar caso de criança com Doença de Tay-Sachs (DTS) e levantar bibliografia referente às perspectivas terapêuticas da doença. **Métodos:** Análise do caso pautada na investigação clínica e pesquisa bibliográfica em bases de dados sobre a DTS. **Resultados:** D.H.B.D.S., sexo masculino, idade de 9 anos e 7 meses, filho único de pais sem ancestralidade judia confirmada. Gestação e parto sem intercorrências. Sustentou a cabeça com 3 meses; engatinhou com 5; falou com 11; andou com 1 ano. História familiar de primas de 3º grau com suspeita de DTS. História de agitação e episódios de convulsão aos 2 anos. Iniciada conduta com ácido valpróico, substituído depois por fenobarbital. Evoluiu com intensificação das crises convulsivas e regressão do desenvolvimento neuropsicomotor. Foi realizado exame laboratorial de ensaio enzimático no plasma, com valores de Hexosaminidase A = 316 nmoles/h/mL e Hexosaminidase Total = 765 nmoles/h/mL, corroborando a hipótese de DTS. Mantido tratamento de controle das convulsões com vigabatrin, oxcarbazepina e clonazepam; suporte com sonda nasogástrica e oxigenoterapia; acompanhamento com fisioterapeuta e nutricionista. A DTS é uma doença genética de herança autossômica recessiva, muito rara na população em geral e com incidência estimada em 1:200.000 nascidos vivos. A prevalência é maior em judeus Ashkenazi (1:30). Mutações no gene HEXA, localizado no cromossomo 15q23-q24, resultam em deficiência da enzima β -hexosaminidase A (HexA), comprometendo a degradação de gangliosídeos GM2. Esses gangliosídeos irão se depositar nos lisossomos das células neuronais, acarretando a neurodegeneração da DTS. O caso relatado demonstra a forma juvenil da DTS, que aparece entre dois e dez anos de idade, com manifestações de ataxia, declínio da cognição, acometimento da fala e crises convulsivas. Terapêuticas estudadas envolvem a terapia de reposição enzimática (TRE) da HexA. Pesquisas sugerem que o uso da HexA recombinante humana com grandes quantidades de resíduos de manose-6-fosfato apresenta potencial efeito terapêutico para melhorar a disfunção motora e a qualidade de vida dos pacientes, a partir do restabelecimento da atividade enzimática e da eliminação dos substratos lisossomais acumulados. A terapia gênica é outro método promissor, que envolve a injeção de um vetor viral adeno-associado com um gene HEXA normal no fluido cerebrospinal. As células infectadas passam então a produzir a enzima HexA ativa. A indução transcricional de sialidase lisossomal humana é outro tratamento em potencial, já que essa enzima foi expressa em modelos de ratos em níveis suficientes para metabolizar gangliosídeos GM2 e contornar a deficiência de HexA. **Conclusões:** A DTS é uma doença de depósito lisossomal rara, que compromete as funções neuropsicomotoras dos pacientes afetados. Terapêuticas promissoras tem sido desenvolvidas com o objetivo de restabelecer os níveis e a atividade da enzima HexA e/ou reverter o acúmulo dos gangliosídeos.

CENISO: BUSCA E CATALOGAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS GENÉTICAS EM POPULAÇÕES ISOLADAS NO BRASIL

GABRIELA COSTA CARDOSO; MARCELO ZAGONEL OLIVEIRA; VANESSA RODRIGUES PAIXÃO-CÔRTEZ; LAVÍNIA SCHULER FACCINI.

Objetivo: Identificar “clusters” (aglomerados) para doenças genéticas, a fim de identificar populações com necessidades em nível individual, familiar e comunitário. **Metodologia:** A busca e catalogação de doenças genéticas em populações isoladas foi feita através da biblioteca virtual do CENISO (Censo Nacional de Isolados - <http://www.inagemp.bio.br/ceniso.php>), um instrumento de censo e cadastramento responsável por fazer um levantamento nacional que cadastra “rumores” e registros de populações geneticamente isoladas no Brasil, endêmicas para doenças e traços de herança mono e oligogênicas, de caráter contínuo e permanente. Este censo é conduzido pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Genética Médica Populacional (INaGeMP – www.inagemp.bio.br). Os rumores cadastrados foram avaliados e agrupados em 4 fases: (1) cadastro do rumor e consequente verificação se este é real ou não; (2) confirmação do “cluster” por um profissional da área; (3) grupo de pesquisa em contato com os pacientes afetados; e (4) projeto de pesquisa desenvolvido e sendo executado. As análises estatísticas foram feitas usando o software SPSS 20. **Resultados:** Dos 210 rumores cadastrados na biblioteca virtual, 19 foram afastados (por não serem “clusters” reais ou por estarem repetidos), 55 (28,8%) encontram-se na fase I, a fase II é a mais frequente, com 91 rumores (47,6%; $p \leq 0,01$), 8 rumores (4,2%) encontram-se na fase III, e 37 (19,4%) na fase IV. A maior parte dos rumores cadastrados possuem herança autossômica recessiva (53,4%; $p \leq 0,01$), 21,5% herança autossômica dominante, 4,7% possuem forma de herança ligada ao X, 5,8% são causados por agentes ambientais, 7,8% por agentes multifatoriais, e 6,8% não foram informados. A região Nordeste apresentou o maior número de rumores cadastrados (59,1%; $p \leq 0,01$), seguido pela região Sudeste (23,6%), a região Sul apresentou 12% dos rumores, a região Norte 3,7%, e a região Centro-Oeste 1,6%. Dos 191 rumores, 26 são erros inatos do metabolismo, como as mucopolissacaridoses. **Conclusão:** Já foram confirmados 136 “clusters”, destes, 45 já estão sendo acompanhados por grupos de pesquisa, afim de promover o diagnóstico e investigação das doenças, além de propiciar assistência médica adequada e políticas de saúde pública a essas populações – como proposto pelo INAGEMP. A região Nordeste apresentou mais da metade dos rumores cadastrados, e possivelmente este fato pode ser interpretado pelo maior índice de consanguinidade nesta região. As baixas taxas de rumores nas regiões Norte e Centro-Oeste podem ser justificadas pelo fato de nessas regiões haver menor densidade populacional e escassez de profissionais geneticistas que identifiquem pacientes portadores de anomalias genéticas.

AVALIAÇÃO TEÓRICO-PRÁTICA NA DISCIPLINA DE BIOLOGIA MOLECULAR E CELULAR DO CURSO DE MEDICINA

PEDRO BARBOSA OLIVEIRA; HELDER GOMES DE MORAES NOBRE; ANA LÍVIA GOMES MOREIRA; ARTHUR LIMEIRA LIMA LEITE; ANTONIA ELISABETH CHRISTINA BATISTA MENDES; HENRIQUE GIRÃO MARTINS; GIOVANNA OLIVEIRA SCHULER; PEDRO POLLINI GONÇALVES STEFANUTO; IGOR FARIAS DE ARAÚJO; SÍLVIA HELENA LEOPOLDINA CÂNDIDO DOS SANTOS.

Objetivos: A biologia molecular e celular tornou-se um ramo essencial das ciências da saúde desde a descoberta da estrutura do DNA. Constantemente, vemos temas relacionados a essa disciplina sendo citados tanto na mídia leiga como no âmbito acadêmico, tal como o uso de células-tronco, técnicas modernas de terapia gênica, entre outros. É importante, por isso, o ensino de atividades práticas como eletroforese, extração de DNA, manuseio de células-tronco para estudantes de ciências da saúde, que terão que compreender o básico dessas técnicas quando atuarem profissionalmente. Procurou-se, com esse estudo, analisar a compreensão teórico-prática de estudantes de medicina do primeiro semestre de 5 temas importantes - cariótipo, extração de DNA, eletroforese, reação em cadeia da polimerase e células-tronco - para disciplina de biologia molecular e celular. **Metódos:** Aplicou-se uma prova de slides de 10 questões de respostas subjetivas curtas, possuindo cada questão três itens que deveriam ser respondidos em 3 minutos. Em 6 das questões, foram utilizadas fotos, de forma a associar o conteúdo aprendido na prática, como a utilização de fotos de cariótipos, para identificação de doença cromossômica, e a utilização de gráficos de uma técnica específica da reação em cadeia da polimerase. A cada questão foi atribuído o valor de um ponto. **Resultados:** A prova foi considerada difícil pelos estudantes, porém 36 estudantes (90%) apresentaram notas maiores ou iguais a 70% da nota total. Algumas questões tiveram um bom índice de acerto, como a questão que pedia que o estudante identificasse a síndrome de Turner em um cariótipo alterado e a questão que utilizava um desenho esquemático do processo de eletroforese e pedia que o aluno determinasse onde se encontrava o cátodo. As questões referentes ao tema extração de DNA foram consideradas as mais fáceis pelos alunos, sendo elas também as questões com mais acertos. Contudo, algumas questões tiveram baixo índice de acerto (menos de 10% do alunos), como a questão que pedia o formato da célula-tronco mesenquimal em estágio inicial. De maneira geral, observou-se que os alunos tiveram maior facilidade para responder assuntos que podiam ser associados com o que realizaram nas atividades práticas desenvolvidas no semestre do que conceitos plenamente teóricos. **Conclusão:** Observamos que apesar das dificuldades, a atividade prática foi relativamente bem aceita pelos estudantes. Percebemos que os estudantes, de maneira geral, conseguiram aprender os principais conceitos importantes da biologia molecular e celular que podem ser aplicados na prática médica.

O QUE HÁ DE NOVO NA SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

MARIANE TOMIYOSHI ASATO; RODRIGO AMBROSIO FOCK; ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ.

Objetivos: A síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch (WRS - OMIM 264090) é descrita como autossômica recessiva, sem gene conhecido, com cerca de 30 casos publicados e caracterizada por restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) e pós-natal e aspecto progeróide, com cabelos e sobrancelhas escassos, diminuição do tecido subcutâneo, vasos visíveis em couro cabeludo e lipoatrofia, podendo também apresentar dentes neonatais e osteopenia associada a deformidades esqueléticas. Os pacientes apresentam alterações metabólicas, com elevação dos valores de T4 e de triglicérides, resistência à insulina, deficiência de GH e diminuição de lipoproteína. O presente trabalho traz o relato de um paciente atendido no Centro de Genética Médica Decio Brunoni com características da WRS e uma revisão da literatura. **Métodos:** Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino com 4 meses de vida, 2º filho de casal não consanguíneo, fruto de gestação caracterizada por oligoamnio identificado no 1º trimestre gestacional evoluindo para parto cesáreo com 33 semanas. Recém nascido avaliado como pequeno para a idade gestacional (Peso=1435g, Estatura=40cm, Perímetro cefálico=29cm), com Apgar 6/8, apresentando durante período neonatal desconforto respiratório importante evoluindo com pneumotórax, e icterícia associado a anemia. Ao exame apresentava quadro clínico com exame morfológico compatível com os achados encontrados na WRS, com aspecto lipoatrófico, além de peso e de estatura abaixo do percentil 3. Exames complementares realizados no período neonatal apresentavam ecocardiograma com forame oval patente e tomografia computadorizada de crânio com hiperdensidade difusa de substância branca, além de cariótipo normal. O paciente evoluiu para óbito com 6 meses de vida devido complicação de um acidente vascular cerebral. Através de revisão literária em banco de dados, levantados todos os artigos com relevância ao tema presentes em revistas indexadas ao Pubmed, utilizando como critérios de busca “Wiedemann-Rautenstrauch syndrome” e “Neonatal progeroid syndrome”. **Resultados:** Pelas características clínicas do paciente acreditamos se tratar de um quadro de síndrome progeróide neonatal com características compatíveis as encontradas nos pacientes descritos na literatura com a WRS. Apesar da variabilidade fenotípica encontrada em algumas características da síndrome, aspectos como a lipoatrofia, rarefação de cabelos e a RCIU e pós-natal estão presentes descritos em todos os pacientes. O aumento na taxa de quebra cromossômica em estudos com MMC sugerem que defeitos na reparação do DNA estão envolvidos na patogênese da síndrome. **Conclusão:** A WRS é um diagnóstico importante entre as síndromes progeróides, também devendo ser levada em consideração como diagnóstico diferencial das lipodistrofias. Pouco se sabe em relação à base genica da doença, sendo que estudos mais aprofundados são essenciais para uma melhor correlação com o fenótipo.

SÍNDROME DE POMPE: RELATO DE CASO E ABORDAGEM DOS ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

FRANCISCO MAURÍCIO RODRIGUES FILHO; ALINE FERNANDES ALVES; ANA CECÍLIA NOVAES DE OLIVEIRA; BIANCA NOSSE QUEVEDO; HIGO PINTO SARMENTO; THALES ARAÚJO FERREIRA; THIAGO OLIVEIRA SILVA; DENIZE NÓBREGA PIRES; EDUARDO LIRA DE ASSIS.

Objetivos: Relatar caso de criança com Síndrome de Pompe (SP) e levantar bibliografia referente aos aspectos diagnósticos da doença. **Métodos:** Análise do caso pautada na investigação clínica e pesquisa bibliográfica em bases de dados sobre a SP. **Resultados:** A.G.L.S., sexo feminino, 9 meses, admitida em serviço de urgência e emergência, com quadro de insuficiência respiratória aguda e pneumonia. Foi realizada intubação orotraqueal e, posteriormente, traqueostomia. A mãe da paciente relata que a paciente começou a apresentar disfagia, perda de peso, fraqueza muscular axial e proximal e dificuldade para sustentar a cabeça aos 8 meses. Ecocardiograma progressivo evidenciava cardiomegalia, mas não foi considerado na investigação clínica à época. Paciente conduzida com realização de gastrostomia para nutrição enteral e mantida em ventilação mecânica. Na investigação de diagnósticos diferenciais, incluindo Síndrome de Werdnig-Hoffmann, foi realizado o sequenciamento do gene GAA, no qual foram detectadas duas mutações em heterozigose compatíveis com o diagnóstico de SP. À época do resultado, a paciente tinha 1 ano e 2 meses. Foi iniciada então a terapia de reposição enzimática (TRE) com α -glicosidase ácida. A paciente evoluiu com melhora significativa no quadro geral. A SP é uma doença genética neuromuscular progressiva, incapacitante e polimórfica, de herança autossômica recessiva. Sua incidência é de 1 em 40.000. É decorrente de mutação no gene GAA, presente no cromossomo 17q25, provocando deficiência na atividade ou ausência da enzima α -glicosidase ácida, que atua na hidrólise do glicogênio. Com efeito, ocorre o acúmulo de glicogênio no interior dos lisossomos, principalmente nas células musculares esqueléticas e cardíacas. A raridade da doença somada ao amplo espectro de apresentação clínica pode resultar em um baixo índice de suspeita diagnóstica da SP. A forma infantil da SP deve ser suspeitada na presença das seguintes manifestações: perda do apetite ou déficit de crescimento, atraso motor ou fraqueza muscular, infecções ou dificuldade respiratória, cardiopatias (intervalo PR encurtado com um complexo QRS largo, cardiomegalia, obstrução de saída do ventrículo esquerdo, cardiomiopatia). No caso mostrado, o

atraso na identificação das manifestações dificultou o diagnóstico, realizado seis meses após o início dos sintomas. Atualmente, alguns países estão estudando as vantagens da triagem neonatal para SP. O exame é realizado medindo-se a atividade enzimática da α -glicosidase ácida. A justificativa é que crianças afetadas pela SP que iniciam desde cedo a TRE apresentam sensível melhora das afecções motoras e cardíacas. Conclusões: O reconhecimento das manifestações clínicas da SP e consequente triagem laboratorial são essenciais para aumentar as chances de diagnóstico desta doença, uma vez que o início precoce do tratamento evita os danos causados pelo depósito lisossomal de glicogênio, principalmente nas células musculares.

59

TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO DO “AUTISM DYSMORPHOLOGY MEASURE” E A EFICÁCIA DO SEU MÉTODO DE TREINAMENTO NA IDENTIFICAÇÃO DE DISMORFISMOS POR MÉDICOS NÃO GENETICISTAS.

RODRIGO AMBROSIO FOCK; THAIS ARBOCESE ZANOLLA; ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ; DECIO BRUNONI.

O autismo é um tema cada vez mais comum no meio científico e o conhecimento de possíveis etiologias vem crescendo ao longo das últimas décadas, em especial após o avanço de novas tecnologias diagnósticas. Nos casos de autismo associados a um quadro sindrômico é essencial identificar e definir a etiologia para realizar o aconselhamento genético e o seguimento correto da doença de base. Ao longo dos anos, ferramentas voltadas aos profissionais que tratam de pacientes com autismo foram criadas com o objetivo de auxiliar o diagnóstico e abordagem destes casos. Diversas ferramentas foram traduzidas para a nossa língua possibilitando o uso por profissionais brasileiros. No ano de 2008 uma nova ferramenta foi publicada e validada: Utilizando como base o conceito fundamental da embriogênese como base da dismorfologia, o “Autism Dysmorphology Measure” (ADM) surgiu como método de triagem dos pacientes com autismo para identificar aqueles com um quadro sindrômico associado. Criado com a proposta de avaliar sistematicamente 12 estruturas corporais em busca de dismorfismos, o método voltado para profissionais não geneticistas se mostrou eficiente para auxiliar na triagem desses pacientes para encaminhá-los aos médicos geneticistas que possam ajudar no diagnóstico sindrômico. **Objetivos:** No intuito de divulgar esse método de triagem em nosso país, o ADM recebe sua tradução e adaptação cultural. Paralelamente, o conhecimento da dismorfologia, mesmo que superficial, se mostra um desafio para os profissionais que não estão treinados para aplicá-lo a seus pacientes. Utilizando como base o método de treinamento proposto na versão original do ADM, uma versão modificada do mesmo é proposta, e objetivamos comprovar sua eficácia no ensino da dismorfologia. **Métodos:** Realizamos um estudo comparativo entre um grupo controle, composto por médicos geneticistas da Universidade Federal de São Paulo, e um grupo caso, composto de médicos e residentes na área de Psiquiatria Infantil, público alvo principal da ferramenta. O grupo caso foi submetido a uma avaliação de conhecimentos prévios em dismorfologia, seguido pelo treinamento proposto pela nossa equipe e nova avaliação após o treinamento. Estes resultados foram comparados aos resultados da avaliação anterior ao treinamento e ao resultado do teste realizado pelo grupo controle. **Resultado:** A análise demonstrou que o método de ensino de dismorfologia proposto pelo nosso manual de treinamento cumpriu seu objetivo, podendo ser usado no ensino dos dismorfismos propostos. O ADM, por sua vez, já se mostrou em seu estudo original como um método eficaz e relevante de triagem, podendo ser amplamente utilizado pelos profissionais de nosso país que estão em contato com pacientes com o diagnóstico de autismo. **Conclusão:** O uso do ADM auxilia na triagem do autismo sindrômico, possibilitando o encaminhamento precoce dos pacientes para o médico geneticista, diagnóstico etiológico e seguimento adequado.

60

BIOMARCADORES ASSOCIADOS COM INTEGRIDADE VASCULAR E DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE (DRPAD)

DENISE POLTRONIERI MARTINS; MARIANA ALBERTINAZZI DE SOUZA; VICTOR NOGUEIRA; MARCELA AUGUSTA DE SOUZA PINHEL; DOROTEIA ROSSI SILVA SOUZA; HELOISA CRISTINA CALDAS; RAFAEL FERNANDES FERREIRA; MARIA EDUARDA LOPES BAITELLO; ANTONIO SOARES SOUZA; MÁRIO ABBUD FILHO.

Objetivo - Identificar a frequência genotípica de polimorfismos dos genes do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e do Óxido Nítrico Sintase Endotelial (eNOS) em indivíduos com a Doença Renal Policística Autosômica Dominante (DRPAD) e indivíduos sem a doença avaliando sua influência no desenvolvimento e progressão da DRPAD. Métodos - Foram estudados 315 indivíduos, independente de sexo, etnia ou idade, distribuídos em dois grupos: G1-70 indivíduos com diagnóstico de DRPAD e G2 - 245 indivíduos sem DRPAD. Todos os indivíduos foram avaliados retrospectivamente para coleta de dados clínicos e submetidos a um questionário para dados sócio-demográficos, antecedentes pessoais e história familiar de DRPAD, além de coleta de amostra de sangue periférico para extração de DNA, seguido de análise dos polimorfismos propostos por PCR/RFLP (polymerase chain reaction/restriction fragments length polymorphisms) e restrição enzimática para os polimorfismos G894T- eNOS e C936T-VEGF. Aplicou-se teste t, exato de Fisher ou Qui-quadrado, com nível de significância $P < 0,05$. Resultados - Para o polimorfismo C936T-VEGF observou-se prevalência do genótipo homocigoto selvagem (C/C) em ambos os grupos (G1-77% e G2-78%; $P > 0,05$). O mesmo ocorreu para

frequência do alelo C (G1=0,89 e G2=0,89; P>0,05). O genótipo heterozigoto (T/G) do polimorfismo G894T-eNOS apresentou distribuição semelhante entre os grupos (G1=76% e G2= 97%; P>0,05), entretanto, o genótipo T/T apresentou maior frequência no grupo portador de DRPAD (G1) comparado aos controles (G2) (G1= 11%, G2= 1%; P=0,0001). Conclusão - O genótipo T/T (homozigoto mutante) do polimorfismo G894T-eNOS parece influenciar o desenvolvimento ou progressão da DRPAD, o que não foi confirmado para o polimorfismo de VEGF-C936T, cuja frequência do alelo de risco (T) foi reduzido na população, o que deve ser confirmado em casuísticas mais numerosas.

61

PERFIL DOS CUIDADORES DAS PESSOAS COM NECESSIDADES ESPECIAIS DA APAE DE IGUATU - CE

FRANCISCO RENATO TEIXEIRA MORAIS FILHO; LARISSA ARAÚJO DO CARMO; HIRMINA MORENO COURAS; SIBELE VIEIRA PEREIRA; EMMANOEL FELIPE LIMA FERREIRA; REIKSON RONILDES FILGUEIRA BRASIL; KAIO BORGES VERAS; SYLVIO ELVIS SILVA BARBOSA; ERLANE MARQUES RIBEIRO.

Objetivo: Conhecer o perfil dos cuidadores das pessoas com necessidades especiais com ou sem doenças genéticas que frequentam a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Iguatu - CE. Métodos: Estudo quantitativo, observacional, descritivo, seccional, realizado na APAE de Iguatu - CE, de fevereiro a março de 2014, a partir de um questionário. Resultados: Foram entrevistadas 13 pessoas, todas do sexo feminino, com idades de 35-58 anos, tendo como grau de parentesco, mãe, exceto uma (irmã). Em relação à escolaridade, a maioria tinha apenas ensino fundamental incompleto, e eram secretárias do lar. Sobre a deficiência dos pacientes: (11) possuem deficiência mental, (1) mental e visual e (1) deficiência física. Sobre o período de acompanhamento dos pacientes, (6) período integral, (5) manhã e noite e (2) tarde e noite. Dentre esses, (11) afirmaram se sentirem capacitados para cuidar desses pacientes, (1) sente-se capacitado, mas tem dificuldades e (1) não se sente capaz. A maioria dos cuidadores não participaram de treinamentos para cuidar dos deficientes. Sobre o incentivo para realização de atividade artística: apenas 1 não incentivava. Sobre as prevenções de agravos relacionados com as deficiências do paciente: (3) não sabem quais as medidas preventivas e (8) afirmaram saber citando: (2) manter fora do alcance objetos cortantes, (2) evitar contato com energia, fogo e não deixa a paciente sair sozinha, (1) auxiliar na deambulação, (2) observar e cuidar da paciente, (1) não deixar subir em coisas altas e (2) não souberam informar. Dentre as queixas relatadas pelos acompanhantes em sua rotina de cuidador: (4) não possuem queixas, (1) sente-se estressado, (1) sente dificuldades para levar o paciente ao banheiro, (1) refere dormir mal, pois o paciente é inquieto, (1) queixa-se que o paciente é muito dependente, só faz as coisas com o acompanhante por perto, (1) refere dificuldades em encontrar atendimento na área da saúde e (1) porque o paciente não fala. Conclusões: Percebemos que os cuidadores, apesar de não terem recebidos nenhum treinamento, executam meios de prevenção de acidentes e estímulo na realização de atividades educativas. Mesmo assim, os profissionais de saúde devem estar atentos, em orientar e treinar esses cuidadores, informando sobre a deficiência do paciente e incentivando a interação com outras pessoas. Sugerimos também a promoção de apoio psicológico aos cuidadores, que muitas vezes se sentem incapazes de lidar com essas situações. O aconselhamento genético deve ser oferecido a todos os familiares quando há uma doença genética em questão como uma medida efetiva para o orientação dos familiares quanto a doença relacionada à deficiência.

62

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E CITOGENÔMICA DE UM PACIENTE COM A SÍNDROME DE MICRODELEÇÃO 5Q14.3-Q15 E ATROFIA ÓPTICA

EVELIN ALINE ZANARDO; IARA LÉDA BRANDÃO-ALMEIDA; MARILIA MOREIRA MONTENEGRO; ALEXANDRE TORCHIO DIAS; GIL MONTEIRO NOVO-FILHO; ROBERTA LELIS DUTRA; LEANDRO TAVARES LUCATO; IARA DEBERT; CHONG AE KIM; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI.

OBJETIVOS: Caracterização clínica e citogenômica de paciente portador da síndrome de deleção 5q14.3-q15 e correlação com achados da literatura. **MÉTODOS:** Utilizamos as técnicas de MLPA e array-CGH (Agilent – 180K). As alterações genômicas encontradas foram analisadas utilizando os bancos de dados: Database of Genomic Variants (DGV - <http://projects.tcag.ca/variation/>), Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources (DECIPHER - <http://decipher.sanger.ac.uk/>) e UCSC Genome Bioinformatics (<http://genome.ucsc.edu>). **RESULTADOS:** Na avaliação clínica aos 3 anos de idade, o paciente apresenta características faciais dismórficas menores, como: fronte ampla, anteversão das narinas, retromicrognatia, rotação posterior das orelhas, palato alto e estreito. Ele evoluiu com atrasos no desenvolvimento motor, cognição social e ausência de linguagem verbal, também apresenta marcha de base alargada, hipotonia apendicular e axial, e sialorréia. A avaliação audiológica foi normal, porém o exame oftalmológico revelou: nistagmo, estrabismo e apraxia ocular com palidez de papilas de nervo óptico bilateral. A imagem de ressonância de encéfalo evidenciou a presença de redução volumétrica de quiasma e nervos ópticos e de maneira associada afilamento de corpo caloso marcadamente em região de istmo e esplênio com alterações de sinal acometendo substância branca peritrigonal bilateral. A avaliação citogenômica identificou uma deleção no cromossomo 5q14.3-q15 (90,124,906-94,954,205) de ~4,8 Mb, que engloba cerca de 30 genes relacionados a

diferentes fenótipos clínicos, entre eles o gene NR2F1, que desempenha um papel importante no neurodesenvolvimento do sistema visual sendo recentemente relatado que sua haplosuficiência pode conduzir a atrofia óptica com deficiência intelectual. **CONCLUSÕES:** A caracterização cuidadosa de alterações genômicas patogênicas melhora a correlação genótipo-fenótipo e agrega informações relevantes para a conduta clínica principalmente de pacientes portadores de síndromes raras e etiologia atípica.

63

LEVANTAMENTO DE DADOS SOBRE O ATENDIMENTO DE PACIENTES NAS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DE CAJAZEIRAS - PB

FRANCISCO RENATO TEIXEIRA MORAIS FILHO; LARISSA ARAÚJO DO CARMO; HIRMINA MORENO COURAS; SIBELE VIEIRA PEREIRA; EMMANOEL FELIPE LIMA FERREIRA; REIKSON RONILDES FILGUEIRA BRASIL; KAIO BORGES VERAS; SYLVIO ELVIS SILVA BARBOSA; ERLANE MARQUES RIBEIRO.

Resumo: Os serviços de saúde devem ser a porta de entrada para o acompanhamento de pessoas com necessidades especiais, bem como a orientação e o encaminhamento para o tratamento adequado. Objetivo: Identificar e selecionar as pessoas com anomalias congênitas, nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Cajazeiras - PB. Métodos: Trata-se de um estudo de caráter quantitativo, observacional, descritivo, seccional, mediante a coleta de dados nas UBS de Cajazeiras - PB, nos meses de setembro e outubro de 2013 a partir de entrevista com enfermeira responsável por cada UBS. Resultados: Foram pesquisadas 12 UBS. Em relação aos questionamentos foram obtidos a seguintes respostas: quantidade de pessoas com doenças congênitas presentes na comunidade: (1) refere não possuir, (5) não souberam informar o número exato, (1) paralisia infantil, (3) sete pessoas com alguma deficiência, mas não sabe definir qual, (1) dois cardiopatas e um com síndrome de Down, (1) três crianças com síndrome de Down. Sobre o acompanhamento desses pacientes pela UBS: (1) não tem conhecimento de nenhuma pessoa com anomalia congênita, (1) a mãe da criança com síndrome de Down não permite nenhum tipo de acompanhamento, (1) que há um paciente com síndrome de Down e outro com paralisia cerebral, que recebem acompanhamentos, (1) que raramente esses pacientes são acompanhados pela UBS, são referenciados para a policlínica e que após a referência, não são mais responsabilidade deles, (2) que não há nenhum tipo de acompanhamento especializado e (6) que não são acompanhados pela UBS, mas são encaminhados a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) e ao Centro de Atenção Psicossocial (CAPS). Sobre os acompanhamentos na APAE e no CAPS: (3) não souberam informar, entretanto, sabem que existem, (4) os pacientes são acompanhados, mas não sabem a quantidade, (1) criança com paralisia infantil, sem acompanhamento, e um paciente hiperativo, que iniciou o acompanhamento no CAPS, mas não prosseguiu, (1) três crianças com síndrome de Down, porém sem acompanhamento, (1) três pacientes que fazem acompanhamento na APAE, (2) não fazem acompanhamento. Conclusões: A partir da análise dos dados coletados percebemos que há um desconhecimento dos profissionais de saúde das UBS em relação à presença de pacientes com deficiências/doenças genéticas e as necessidades dos cuidados de saúde desses pacientes. Essa desatenção e falta de informação pode influenciar de forma negativa nas condutas no modelo assistencial e descumprimento dos direitos dos usuários. Sugerimos a realização de um treinamento para os profissionais de saúde da atenção básica para que esses possam contribuir na identificação dos casos e na atenção primária de saúde dos pacientes com doenças genéticas.

64

NEUROFIBROMATOSE: ASPECTOS GENÉTICOS E CLÍNICOS

GIOVANNA OLIVEIRA SCHULER; PEDRO BARBOSA OLIVEIRA; HELDER GOMES DE MORAES NOBRE; PEDRO POLLINI GONÇALVES STEFANUTO; MATHEUS PIMENTEL SOMBRA; OLIVIA MAGALHÃES CARNEIRO; ANTONIA ELISABETH CHRISTINA BATISTA MENDES; IGOR FARIAS DE ARAÚJO; ARTHUR LIMEIRA LIMA LEITE; HENRIQUE GIRÃO MARTINS.

Objetivos: descrever as principais características da neurofibromatose tipo 1 (NF1) e da neurofibromatose tipo 2 (NF2), especialmente os aspectos genéticos e clínicos, além de destacar semelhanças e diferenças entre elas. Métodos: Foram selecionados 24 artigos a partir dos bancos de dados online SciELO (Scientific Electronic Libraries Online), PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men), no período de agosto a dezembro de 2013. Os artigos selecionados foram publicados no período entre 2002 e 2013. Resultados: A neurofibromatose (NF) consiste em um conjunto de doenças genéticas de herança autossômica dominante que têm como principal característica distúrbios na proliferação das células dos tecidos neurais. A NF1 é a forma clássica e mais frequente da doença, comprometendo principalmente o sistema nervoso, a pele, os olhos e o esqueleto, com uma penetrância completa e expressividade altamente variável. Os sintomas mais comuns e característicos da doença são os neurofibromas cutâneos, os nódulos de Lisch na íris e as manchas café-com-leite. A NF2 é bem mais rara, sendo caracterizada principalmente por neuromas acústicos uni ou bilaterais, meningiomas e gliomas. A NF1 é causada por uma mutação no gene que codifica a proteína neurofibromina (gene NF1), localizado no cromossomo 17q11.2. A NF2 é causada por uma mutação no gene que codifica a proteína merlina (gene NF2), localizado no cromossomo 22q12. Conclusões: é de suma importância que os profissionais de saúde tenham conhecimento acerca da neurofibromatose, de forma a realizar

adequadamente o acompanhamento e aconselhamento genético dos pacientes, ou realizar o encaminhamento para especialistas que o façam. O maior objetivo dos especialistas que lidam com a neurofibromatose atualmente é estabelecer padrões de cuidado e acompanhamento desses pacientes, sob uma ótica multidisciplinar.

65

SÍNDROME DE MICRODELEÇÃO DO 8Q21.11: FENÓTIPO FACIAL CARACTERÍSTICO E O RELATO DE UM NOVO CASO.

RODRIGO AMBROSIO FOCK; SYLVIA SATOMI TAKENO; MARIA ISABEL MELARAGNO; ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ; SILVIA BRAGAGNOLO.

Síndromes de microdeleção são decorrentes de perdas cromossômicas, não detectadas ao cariótipo convencional, e das informações contidas nesse segmento de DNA gerando um fenótipo semelhante em todos os afetados. A microdeleção do 8q21.11 é relatada na literatura em 8 pacientes (OMIM: 614230), e é caracterizada por déficit intelectual e padrões faciais recorrentes como face arredondada, pescoço curto, orelhas proeminentes, fenda palpebral curta com ptose, além de alterações oculares (microftalmia, catarata, degeneração pigmentar de retina e esclerocórnea) **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com a microdeleção do 8q21.11 e realizar revisão da literatura para definir um fenótipo facial característico. **Método:** Descrevemos um paciente do sexo masculino, avaliado aos 14 anos de idade, de união não consanguínea, nascido adequado para idade gestacional, adotado aos 6 anos. História de hipotonia importante e poucos cuidados durante a infância. Após a adoção, iniciou estimulação global intensiva, evoluindo com ganhos no desenvolvimento. Ao exame físico apresenta braquicefalia, face arredondada, orelhas protusas e amplas, asa nasal hipoplásica, filtro nasal apagado, prega palmar única e opacidade ocular bilateral. Avaliação oftalmológica com microftalmia, atrofia bulbar em ambos os olhos e descolamento de retina em olho esquerdo. Neuroimagem com assimetria entre os ventrículos laterais, acentuação de sulcos e fissuras e afilamento de corpo caloso. Apresenta cariótipo normal sob bandamento G, MLPA de regiões subtelo méricas normais e array genômico confirmando a microdeleção. **Resultados:** O paciente relatado apresenta a microdeleção detectada ao array genômico na mesma região dos demais pacientes descritos, apresentando fenótipo semelhante aos 8 casos previamente encontrados na literatura. Tal fenótipo tem como achados mais constantes o comprometimento ocular, a face arredondada, fronte ampla, orelhas baixo implantadas, protusas e amplas e nariz com asa hipoplásica. Outras características comumente encontradas são alterações diversas do SNC, como agenesia do corpo caloso, malformações dos giros e sulcos e hipomielinização. A perda auditiva é descrita em metade dos casos além das alterações comportamentais, como autismo. O atraso do desenvolvimento é frequente, evoluindo com deficiência intelectual de diversos graus. Nosso paciente adquiriu os principais marcos do desenvolvimento após extensa terapia global de desenvolvimento, com fisioterapia, fonoterapia e terapia ocupacional, possibilitando locomoção independente, apesar da dificuldade visual. **Conclusões:** Apresentamos o caso de um paciente portador da síndrome de microdeleção do 8q21.11. Esta síndrome deve ser considerada como diagnóstico diferencial de um quadro fortemente sugestivo de cromossomopatia, cujo cariótipo seja normal, e cujo fenótipo se assemelhe ao descrito.

66

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI E O GENE TP53: A TUMORIGÊNESE E SUA HEREDITARIEDADE PEDRO POLLINI GONÇALVES STEFANUTO; PEDRO BARBOSA OLIVEIRA; HELDER GOMES DE MORAES NOBRE; GIOVANNA OLIVEIRA SCHULER; MATHEUS PIMENTEL SOMBRA; OLIVIA MAGALHÃES CARNEIRO; ANTONIA ELISABETH CHRISTINA BATISTA MENDES; IGOR FARIAS DE ARAÚJO; ARTHUR LIMEIRA LIMA LEITE; HENRIQUE GIRÃO MARTINS.

Objetivos: abordar o funcionamento básico das células, o ciclo celular e seus mecanismos de reparo e suas implicações no desenvolvimento do câncer, com destaque para o gene supressor de tumor TP53 e para a síndrome de Li-Fraumeni, associada a mutações nesse gene. Métodos: a busca foi realizada nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Libraries Online (SCIELO) e PUBMED com produções do período entre 1993 a 2013, excetuando-se três anteriores a este limite de tempo, considerados relevantes para o trabalho, além do apoio de três livros-texto. Foram selecionados 37 trabalhos por atenderem aos objetivos desta produção. Resultados: as células representam a unidade fundamental de um organismo vivo e todas se originam de outras preexistentes através do ciclo celular. Eventualmente, células anormais deixam de seguir esse processo devido a mutações em determinados genes, responsáveis pelo controle e regulação do ciclo (e.g., TP53). Os genes supressores de tumor possuem a função de controlar a proliferação celular, e, alterados, essa habilidade pode ser comprometida. Assim, uma neoplasia desenvolve-se podendo desencadear um câncer, com suas características invasivas e metastáticas. A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) encaixa-se como uma síndrome rara de predisposição ao câncer, associada a mutações germinativas no gene TP53, de caráter autossômica dominante e caracterizada pelo aparecimento de tumores em múltiplos tecidos. Conclusões: o trabalho possibilitou uma ampla visão da complexidade e da multifatorialidade do câncer hereditário, além de apontar a necessidade de mais estudos e pesquisas na área da oncogenética. Tratando-se de síndromes de predisposição hereditária ao câncer, a identificação do gene e da mutação permite um diagnóstico concreto e um prognóstico promissor ao paciente. Ainda destaca-se a prática da terapia gênica como conduta fundamental na genética.

SÍNDROME HAJDU CHENEY - MUTAÇÃO NO GENE NOTCH2.

MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI; GUILHERME LOPES YAMAMOTO; SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA; JOÃO VICTOR MARTINS SILVA; BIANCA RAMOS DE CASTRO; BÁRBARA VICTÓRIA DOS SANTOS NASCIMENTO; ADRIANA CARVALHO DE OLIVEIRA; DIMÍTRIOS VIDAL DE OLIVEIRA GARBIS; ANA LIGIA BARROS MARQUES; DÉBORA ROMEO BERTOLA.

Objetivos: relatar o caso de uma paciente com síndrome de Hajdu Cheney com mutação no gene NOTCH2. **Métodos:** realizada avaliação clinicodismorfológica; o sequenciamento direto do éxon 34 do gene NOTCH2 foi realizado via projeto de pesquisa “Estudo Genético-Clinico das Displasias Esqueléticas” aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. **Resultados:** segunda filha de casal não-consanguíneo, idade paterna de 42 anos e materna de 25 anos, na época da concepção; sem casos semelhantes em familiares. Nega intercorrências durante a gestação, exceto por doença hipertensiva específica da gestação no nono mês. A criança nasceu a termo, peso ao nascer de 2950g, comprimento de 46cm (p3), Apgar 07/08; recebeu alta hospitalar aos 2 dias. Diagnosticado hipotireoidismo congênito na triagem neonatal, sendo iniciada reposição hormonal com cerca de 60 dias, (estava internada há 45 dias devido pneumonia, anemia, infecção intestinal, necessitou de UTI por cerca de 8 dias, incluindo ventilação assistida). Apresentou novas internações por pneumonia (com cerca de 01 ano e aos 6 anos); e por infecção intestinal. Ademais, tem história de fraturas após mínimos traumas, dos 2 aos 4 anos, e luxações frequentes em dedos. Apresenta bom desempenho escolar. Ao exame físico aos 8 anos e 4 meses, foram observados baixa estatura (117cm), microcrania limítrofe, occipício proeminente, sinofre discreta, lábio superior fino, filtro nasolabial apagado, frênulo superior curto; orelhas dismórficas rodadas posteriormente, fossa preauricular à direita, retrognatia, encurtamento de antebraços, dedos com hiperextensibilidade articular, camptodactilia do 3º quirodáctilo direito, dedos encurtados distalmente, hipertricose. Os exames complementares evidenciaram: megaapófise transversa em L5 à direita neoarticulada com íliaco ipsilateral, arqueamento e encurvamento do rádio e ulna bilateralmente; luxação de extremidade distal do rádio, subluxação de falange média de 3º dedo à direita, além de erosões ósseas em todas as falanges distais (acroosteólise) e luxações ulnares. Avaliação oftalmológica revelou apenas alto astigmatismo. Ecografia de abdome total, ecodopplercardiografia, análises bioquímicas de cálcio, 1,25-hidroxivitamina D, fosfatase alcalina e cariótipo normais. No sequenciamento por Sanger do éxon 34 do gene NOTCH2 foi detectada a mutação NM_024408: c.6853C>T p.Q2285, em heterozigose. **Conclusões:** o quadro clínico apresentado pela paciente é típico da síndrome de Hajdu-Cheney, causado por mutação já descrita na literatura. Esta condição autossômica dominante está associada a mutações no gene NOTCH2, importante no desenvolvimento e manutenção do esqueleto. Todas as mutações descritas até agora envolvem o éxon 34 deste gene, formando uma proteína truncada mas que é expressa, compatível com o mecanismo de ganho de função. Ressalta-se a importância de aconselhamento genético, seguimento com equipe multidisciplinar e monitoração clínica adequados.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NOS DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL: ESTUDO RETROSPECTIVO DOS PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA DO HOSPITAL DE REGIONAL DE SOROCABA-SP

DEBORA APARECIDA RODRIGUEIRO; AMANDA CELESTE GONÇALVES CAMPOS; PAULA CRISTIANE ROMERO; JULIO BOSCHINI FILHO; MARTA WEY VIEIRA.

Objetivos: Quantificar os casos de Distúrbios da Diferenciação Sexual (DDS) atendidos no ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS) entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012 e analisá-los quanto às fases do aconselhamento genético. **Métodos:** Foram coletadas informações no banco de dados genético-clínico de 1486 pacientes atendidos pelo CHS, alocado nas dependências da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (FCMS/PUC-SP). **Resultados:** No período analisado, 119 consulentes apresentavam queixas, manifestações clínicas sugestivas ou hipóteses diagnósticas de DDS. O aconselhamento genético prestado a esses pacientes foi dividido em cinco etapas: a primeira consiste na conduta inicial, com avaliação genético-clínica; a segunda representa a construção do heredograma e o levantamento de uma hipótese diagnóstica; a terceira é determinada pela realização dos exames complementares e sua interpretação pelo geneticista; a quarta ilustra o diagnóstico final e o cálculo de risco de recorrência; e a quinta e última etapa baseia-se no seguimento multiprofissional. Dentre os casos estudados, 3 concluíram apenas a primeira etapa, 38 tiveram seguimento até a segunda, 30 finalizaram a terceira, 11 chegaram à quarta, e 37 completaram as cinco etapas. No que diz respeito ao diagnóstico genético, a análise citogenética por meio do cariótipo foi indicada 97 vezes e pesquisas moleculares diversas foram indicadas apenas 5 vezes. Na amostra de 119 casos, 71 permaneceram com diagnóstico indeterminado ou inconclusivo, 32 tiveram diagnóstico de DDS, 12 tiveram diagnósticos que não se encaixavam sob a classificação de DDS e 4 receberam alta pois não apresentavam síndromes genéticas. Os principais DDS encontrados foram, por ordem de prevalência: síndrome de Turner (n=6), síndrome de Klinefelter (n=4), disgenesia gonadal pura (n=3), pseudohermafroditismo

masculino (n=3), associação MURCS (n=2), síndrome de Morris (n=2) e síndrome de Walker-Warburg (n=2). Os diagnósticos seguintes ocorreram uma única vez cada: hiperplasia congênita de suprarrenal, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, sequência de Rocktansky, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Denys-Drash, síndrome de Gardner-Silengo-Wachtel, síndrome de Seckel, síndrome de Townes-Brockes, síndrome do Triplo X e síndrome de Waardenburg tipo I. Conclusões: Mundialmente, a estratégia diagnóstica para os DDS possui extensa bateria de exames e baixa resolutividade. Essa baixa resolutividade foi evidenciada pela nossa pesquisa, mas acreditamos que ela é consequência da dificuldade de acesso dos pacientes a análise citogenéticas e moleculares, visto que esses exames complementares não são fornecidos pelo CHS ou pela FCMS, o que demanda deslocamento dos pacientes para outros centros que possuam tais serviços.

71

A REALIZAÇÃO DO CURSO TEÓRICO-PRÁTICO DE GENÉTICA MÉDICA EM FORTALEZA

HELDER GOMES DE MORAES NOBRE; PEDRO BARBOSA OLIVEIRA; ANA LÍVIA GOMES

MOREIRA; ARTHUR LIMEIRA LIMA LEITE; ANTONIA ELISABETH CHRISTINA BATISTA MENDES; MATHEUS PIMENTEL SOMBRA; GIOVANNA OLIVEIRA SCHULER; PEDRO POLLINI GONÇALVES STEFANUTO; OLIVIA MAGALHÃES CARNEIRO; SÍLVIA HELENA LEOPOLDINA CÂNDIDO DOS SANTOS.

Objetivos: Relatar a realização do Curso Teórico-Prático de Genética Médica por alunos da Liga de Genética Médica (LIGEM) da Universidade Estadual do Ceará (UECE) em 2012. Métodos: O curso, com carga horária de 40 horas, foi realizado de 26 de abril de 2012 a 04 de maio de 2012 em um colégio particular de Fortaleza, tendo como público-alvo estudantes de medicina da Cidade e profissionais da área da saúde, com aulas ministradas por médicos com experiência na área da Genética Médica. Resultados: Os assuntos abordados em aulas teóricas ministradas por médicos no curso foram: a importância da genética, a evolução da genética desde 1953, estrutura e funcionamento dos genes e cromossomos, técnicas diagnósticas em genética, heredograma, cromossomopatias, anamnese em genética, aconselhamento genético, células-tronco, heranças genéticas, genética na oftalmologia, diagnóstico pré-natal, além de discussões de casos clínicos. Já as aulas práticas foram ministradas pelos alunos de graduação pertencentes à LIGEM, que já possuíam certa experiência no assunto, sendo orientados presencialmente durante o curso pela professora de genética do curso de medicina da UECE. Os assuntos abordados nas aulas práticas foram: extração de DNA, eletroforese de proteínas, cariótipo e cultivo de células-tronco, onde os inscritos no curso puderam extrair o seu DNA de sua mucosa oral, presenciar uma eletroforese de proteínas sendo realizada no local, ver um cariótipo normal e alguns com distúrbios, podendo identificá-los e ver alguns aparelhos utilizados no cultivo de células-tronco, podendo aprender o seu funcionamento. Conclusões: O curso atendeu satisfatoriamente os seus objetivos, pois contribuiu para a disseminação de conhecimentos de genética médica, principalmente entre os acadêmicos de medicina de Fortaleza. Como, após cerca de 2 anos da sua realização, Fortaleza já apresenta 880 novos estudantes de medicina na Cidade, a LIGEM se propõe a realizar mais uma edição do Curso Teórico-Prático de Genética Médica no segundo semestre de 2014, mas desta vez com um enfoque um pouco diferente, com metade (20 horas) da carga horária destinada ao estudo da genética básica e a outra metade (20 horas) destinada ao estudo da genética clínica, com aulas com especialistas nas áreas de neurologia, dermatologia, oncologia, hematologia, nefrologia, reumatologia, oftalmologia e ortopedia.

72

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE ANOMALIAS CONGÊNTAS E ÓBITOS INFANTIS POR REARRANJO CROMOSSÔMICO DESBALANCEADO: REFLEXO DO NÃO RECONHECIMENTO DA NECESSIDADE DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO.

MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI; BÁRBARA VICTÓRIA DOS SANTOS NASCIMENTO; VANESSA RIBEIRO MOREIRA; JOAO VICTOR DE SOUSA GARCIA; LUIS EDUARDO OLIVEIRA RIBEIRO; IGOR VINICIUS PIMENTEL RODRIGUES; PERLA LOPES DE FREITAS; SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA.

Objetivos: relatar o caso de dois irmãos, por parte de mãe, com rearranjo estrutural desbalanceado herdado. Métodos: realizada avaliação clinicodismorfológica e análise citogenética convencional por bandamento GTG em leucócitos de sangue periférico. Resultados: mãe, 33anos atualmente, tem cariótipo 46,XX,t(4;11)(11qter->11q24::4p15.1->4qter;11pter->11q24::4p15.1->4pter), faz parte de irmandade de 5 indivíduos, sendo que seus quatro irmãos faleceram na primeira infância, sem causa esclarecida e todos apresentaram atraso global do desenvolvimento (AGD). Teve três gestações, sendo dois nativos e um aborto. Primeira gestação, não planejada, aos 16anos, iniciou consultas a partir do 3º mês, mas manteve consumo de bebidas alcoólicas; evoluiu com parto pretermo (8º mês), vaginal, em hospital secundário, criança do sexo masculino, dados antropométricos ignorados, necessitou reanimação, foi transferido para unidade de terapia intensiva neonatal, apresentou convulsões, recebeu alta aos 12 dias em uso de Fenobarbital. Aos 2 meses de idade, foram notados pelo pediatra baixo ganho ponderoestatural (peso de 2370g, comprimento de 48cm), microcefalia (perímetro cefálico de 32,5cm), fontanela anterior ampla, hipertelorismo ocular, retrognatia, palato ogival, orelhas baixo implantadas, geno varo, ânus anteriorizado, criptorquidia, hipospádia. Cariótipo mostrou deleção terminal do

braço curto cromossomo 4, não solicitados cartiótipos dos pais naquela época. Evoluiu com AGD, transtorno de ansiedade e hiperatividade; não tem muito contato com familiares maternos. Mãe, aos 25anos, teve outra gestação não planejada, com outro parceiro, tentou abortamento com Misoprostol no primeiro trimestre; nasceu criança do sexo feminino, com pé torto bilateral. Evoluiu com AGD, estrabismo, e posteriormente com compulsão alimentar, ansiedade, hiperatividade. Apresenta orelhas proeminentes, maloclusão dentária, obesidade centrípeta, hiperlordose lombar, genu valgus, pés pequenos, hálucos baixo implantados. Foram evidenciados ainda: hipertrigliceridemia, HDL baixo; eletroencefalograma mostrou disfunção difusa e inespecífica dos ritmos cerebrais de base, predominante na região fronto-temporal bilateral, sem grafoelementos paroxísticos. Cariótipo prometafásico: 46,XX,der(11)(11pter->11q24::4p15.1->pter)mat. Ecografia de abdome total, eletroencefalografia, potenciais evocados visual e auditivo e, BERA sem alterações. Conclusões: A história familiar aqui relatada reforça a necessidade imperativa do planejamento familiar, bem como ratifica a importância do acesso aos exames genéticos e ao aconselhamento genético. É fundamental que em todos os níveis de atenção, haja o reconhecimento das situações de risco, incluindo aquelas que predisõem às anomalias congênitas, dentre as quais podem ser identificadas nesse relato: história familiar de óbitos infantis e de pessoas com deficiência com causa não esclarecida, gravidez na adolescência, gestação não planejada, exposição a teratogênicos.

74

DELEÇÃO DO GENE TBX3 EM PACIENTE COM SÍNDROME DO ESPECTRO ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL (OAVS)

POLLYANNA ALMEIDA SANTOS; SILVIENE FABIANA DE OLIVEIRA; HELOISA PIRES NETTO SAFATLE; CLAUDINER PEREIRA DE OLIVEIRA; ALINE PIC TAYLOR; IRIS FERRARI; JULIANA FORTE MAZZEU.

O espectro óculo-aurículo-vertebral (OAVS) caracteriza-se por malformações congênitas envolvendo o primeiro e segundo arcos faríngeos, de origem genética, ambiental ou uma associação de ambas, que ocorrem durante a sétima semana de gestação. Os pacientes podem apresentar dermóides epibulbares ou lipodermóides, apêndices pré-auriculares, anotia ou microtia, assimetria mandibular e anormalidades nas vértebras cervicais. Esta síndrome apresenta heterogeneidade clínica e genética, incluindo fatores genéticos desconhecidos, diferentes aberrações cromossômicas, além de ambiental, como talidomida e diabetes materna. Aqui reportamos uma paciente com fenótipo clássico de OAVS e aberração cromossômica submicroscópica. A análise cromossômica por microarray utilizando a plataforma Affymetrix 750k revelou uma deleção de novo de 31 kbp na posição genômica chr12:115,099,359-115,130,894 (hg19) na região 12q24.21. Nesta pequena região deletada está localizado um único gene, o TBX3. Este gene pertence a uma família evolutivamente conservada de fatores de transcrição T-box. Membros dessa família têm papéis centrais no controle do desenvolvimento. Sua expressão é regulada durante a embriogênese, e regula a proliferação e diferenciação de várias células progenitoras durante a organogênese. Acredita-se que a haploinsuficiência de TBX3 cause malformações congênitas envolvendo estruturas craniofaciais, cardiovasculares e esqueléticas. O gene TBX1 já foi descrito como gene candidato para síndrome de microdeleção em 22q11, que também apresenta fenótipo de malformações craniofaciais. A inativação do TBX1 apenas na endoderme dos arcos faríngeos causa malformação de orelha, indicando um papel primário deste gene na morfogênese desses arcos. Portanto, como o gene TBX1 já havia sido proposto como candidato em 22q11 e o presente trabalho apresenta um caso de OAVS com uma deleção cromossômica envolvendo o gene TBX3, conclui-se que a família de genes TBX esteja diretamente relacionado com essa doença e aponta o gene TBX3 como o primeiro gene identificado como causa de OAVS.

75

PERFIL GENÉTICO-CLÍNICO DE PACIENTES COM DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO GONADAL (DDG) EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM GENÉTICA DE ALAGOAS

CAMILA MAIA COSTA DE QUEIROZ; ILANNA FRAGOSO PEIXOTO GAZZANEO; LARISSA CLARA VIEIRA GOES; VICTOR JOSÉ CORREIA LESSA; MARIA EDUARDA BAIA CORREIA OLIVEIRA; RICARDO LUIZ SIMÕES HOULY; ROSEMARY BARBOSA MARINHO; DIOGO LUCAS LIMA DO NASCIMENTO; REINALDO LUNA DE OMENA FILHO; ISABELLA LOPES MONLLEÓ.

Objetivos: Descrever o perfil genético-clínico de sujeitos com DDG atendidos no Serviço de Genética Clínica do HU da UFAL. Métodos: Revisão de 981 prontuários referentes a atendimentos entre janeiro/2008 e dezembro/2013. Identificados 109 com diagnóstico de Distúrbio da Diferenciação do Sexo (DDS) e 29 (26,6%) preencheram critérios clínicos para compor a amostra. Os dados foram tabulados e tratados por distribuição de frequência, medidas de tendência central e dispersão. Resultados: A idade variou de 0 a 34 anos, com média 13,4±9,7. Dez (34,5%) sujeitos eram pré-púberes (0 a 9 anos) e 19 (65,5%) estavam entre a puberdade e a idade adulta (10 a 34 anos) na 1ª consulta. Em 21 (77,8%) casos não havia anormalidades da morfologia genital externa e 6 (22,2%) apresentaram graus variáveis de ambiguidade segundo critérios de Prader. Consanguinidade ocorreu em 5 (17,2%) e recorrência familiar em 2 (6,9%) famílias. Cariótipo realizado em 20 (69%) pacientes revelou: 8 casos com aneuploidias de cromossomos sexuais, 3 com mosaicismos envolvendo cromossomos

sexuais e/ou autossomos; 5 com 46,XX e 4 com 46,XY. Discordância entre sexo de criação/registro civil e cariótipo foi verificada em 4 casos. As hipóteses diagnósticas compreenderam 16 (55%) pacientes com Síndrome de Turner; 12 (41%) com Disgenesias Gonadais (Pura, Parcial e Mista) e 1 (4%) com DDS Ovário-testicular. Estudo molecular realizado em aproximadamente ¼ da amostra detectou mutação do NR5A1 em um paciente com cariótipo 46,XY e ambiguidade genital (Prader 4) e mutação do SRY em um indivíduo adulto com genitálias interna e externa femininas. Conclusões: Os DDG representam 10 a 20% dos diagnósticos de DDS. São condições clínicas heterogêneas, com cariótipos normais ou aberrantes, cujo espectro clínico se estende desde genitália com morfologia normal até ambígua, via de regra em associação com infertilidade e, não raramente, com malformações extra-genitais. Em muitos casos a biópsia gonadal e o cariótipo fornecem evidências para a confirmação nosológica e a elucidação do mecanismo genético subjacente. Em outros, contudo, é necessária abordagem molecular que, envolve diversos genes entre os quais SRY, SOX9, FGF9, WNT4, NR5A1, DAX1, WT1, RSPO1, FOXL2. Na presente amostra, critérios clínicos permitiram aventar a hipótese de DDG em 26,6% dos casos. A investigação aprofundada com histologia gonadal, cariótipo e estudo molecular forneceram evidências para o diagnóstico de 15 (13,8%) pacientes. As características descritas corroboram a literatura quanto ao amplo espectro clínico e etiológico dos DDG. O reconhecimento dessas características é importante no plano individual para o planejamento terapêutico, avaliação do prognóstico e aconselhamento genético e, no plano coletivo, para subsidiar a construção de políticas de saúde específicas para pessoas com DDG no SUS. Agradecimentos: Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo/UNICAMP.

76

AVALIAÇÃO DE CONCEITOS GENÉTICOS EM ESTUDANTES DO CURSO DE MEDICINA

PEDRO BARBOSA OLIVEIRA; HELDER GOMES DE MORAES NOBRE; ANA LÍVIA GOMES MOREIRA; ARTHUR LIMEIRA LIMA LEITE; ANTONIA ELISABETH CHRISTINA BATISTA MENDES; MATHEUS PIMENTEL SOMBRA; GIOVANNA OLIVEIRA SCHULER; PEDRO POLLINI GONÇALVES STEFANUTO; OLIVIA MAGALHÃES CARNEIRO; SÍLVIA HELENA LEOPOLDINA CÂNDIDO DOS SANTOS.

Objetivos: A genética representa uma área de ampla importância e está presente em basicamente todas as especialidades médicas. Como especialidade, a genética médica ainda é um pouco restrita no Brasil, contudo, em países como os EUA, a disciplina genética adquire uma importância desde os semestres iniciais do curso. Torna-se de suma importância, portanto, a disciplina de Genética Médica, adicionada formalmente ao curso de Medicina no ano de 2013. **Análise dos conhecimentos de genética dos estudantes do segundo semestre de Medicina e identificação de opiniões acerca de temas polêmicos da genética. Metodologia:** 36 estudantes de medicina do segundo semestre responderam um questionário com 4 questões subjetivas que abordavam os seguintes temas: patenteamento de genes; aplicação da genética em outras especialidades; doenças multifatoriais; conhecimentos sobre a especialidade de genética médica. **Resultados:** 16 alunos (44,4%) se mostraram contrários a ideia do patenteamento de genes, ao passo que apenas 6 alunos (16,7%) demonstraram opinião favorável ao tema. 14 alunos (38,9%) afirmaram não ter opinião concreta ou conhecimentos suficientes para manter uma opinião contrária ou favorável. Todos os alunos concordaram com a ideia que a genética está presente em praticamente todas as especialidades, e apenas dois alunos (5,5%) não conseguiram correlacionar de forma adequada alguma especialidade médica a genética. 15 alunos (41,67%) conseguiram correlacionar satisfatoriamente doenças como a doença de Alzheimer e Diabetes com determinantes genéticos e que são caracterizadas como distúrbios multifatoriais. Os outros 21 alunos (58,33%) não fizeram essa associação de forma clara, ou então, associação direta com o fato de essas doenças serem multifatoriais. 12 alunos (33,3%) conseguiram correlacionar a especialidade de Genética Médica com atividades cotidianas de residentes e especialistas da área, tais como aconselhamento genético, realização de exames genéticos para confirmação de patologias, interconsultas com outras especialidades etc, enquanto 23 alunos (64%) apresentaram atribuições vagas ou inespecíficas ao médico geneticista e 1 aluno (2,7%) não apresentou opinião. **Conclusão:** Percebe-se que, apesar de muitos alunos terem um certo conhecimento básico relativo a genética médica, muitos não tem conhecimentos básicos do que o médico geneticista realiza no dia-a-dia. Dessa forma, é de grande valor a disciplina de Genética Médica nos semestres iniciais do curso, para permitir que os alunos possam perceber a relevância dessa área em praticamente todas as especialidades médicas.

77

SÍNDROME DE SHAPIRO: RELATO DE CASO DE HIPOTERMIA FAMILIAR.

ALINE FERNANDES ALVES; ANA CECÍLIA NOVAES DE OLIVEIRA; BIANCA NOSSE QUEVEDO; FRANCISCO MAURÍCIO RODRIGUES FILHO; HIGO PINTO SARMENTO; THALES ARAÚJO FERREIRA; THIAGO OLIVEIRA SILVA; ADRIANA FARRANT BRAZ.

Objetivos: Relatar um caso de hipotermia familiar. **Métodos:** Análise do caso e pesquisa bibliográfica das doenças genéticas relacionadas com hipotermia. **Resultados:** C.G.S, sexo feminino, 4 anos e 10 meses, foi internada aos 2 anos e 7 meses com hipotermia, chegando a atingir 32,8°C de temperatura, acompanhada de

sudorese e palidez cutâneo-mucosa. Durante a internação foram afastadas causas traumáticas, infecciosas e ambientais (frio) para hipotermia. Também foi afastada a hipótese de intoxicação exógena. A classificação nutricional da criança era sobrepeso. A curva térmica durante a internação mostrou temperatura média corporal de 34,2-35,0°C durante 48 horas. A criança recebeu alta e foi encaminhada para o ambulatório de Pediatria para investigação diagnóstica. A triagem para erros inatos do metabolismo foi normal, assim como foram afastadas causas endócrinas como insuficiência adrenal, pan-hipopituitarismo, hipoglicemia e hipotireoidismo central. A ressonância magnética da região hipotálamo-hipofisária não mostrou alterações. Eletroencefalograma e eletroneuromiografia também normais. O desenvolvimento neuropsicomotor da criança era normal. Aos 3 anos e 1 mês, apresentou novo episódio de hipotermia grave chegando a 32,9°C e desde então, periodicamente, apresenta quadros de hipotermia grave e se observa temperatura corporal média de 35°C com criança assintomática. Os antecedentes neonatais da criança eram normais. Pais não consanguíneos, mas chamava atenção o fato do irmão mais velho da paciente, de 9 anos e 3 meses, da mãe e da avó materna apresentarem antecedentes de episódios de hipotermia na primeira infância, entre o primeiro e o sexto ano de vida. Entretanto, as crises de hipotermia desses membros da família eram mais brandas e cessaram na fase adulta (avó e mãe). Geralmente os casos de hipotermia relatados são de países com temperaturas muito baixas, que não é o caso do Brasil. Foi excluída a possibilidade de síndrome de Münchausen por procuração. A Síndrome de Shapiro foi aventada como hipótese diagnóstica, pois se caracteriza por episódios recorrentes e espontâneos de hipotermia associada à agenesia de corpo caloso e hiperidrose. Apenas 52 casos desta síndrome foram relatados na literatura. Há uma variante que não apresenta agenesia de corpo caloso, como descrita no caso clínico acima. A transmissão é autossômica recessiva. Postula-se que haja uma desregulação do termostato hipotalâmico, ou seja, uma "reconfiguração" da temperatura do corpo a um nível mais baixo do que o habitual. **Conclusão:** Apesar do quadro ser muito sugestivo de síndrome de Shapiro, convém pesquisar genes que possam estar envolvidos com a termoregulação ou possíveis falhas nos receptores corporais da pele ou profundos na percepção do frio. Enquanto isso, medidas de suporte estão sendo realizadas com a paciente, como o uso de agasalhos diariamente e cobertores térmicos à noite para evitar a diminuição brusca da temperatura corporal.

78

AUSÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS RS1333049 E RS10757274 DA REGIÃO CROMOSSÔMICA 9P21 COM DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC)

CAMILE WÜNSCH; PRICILA GIRARDI; FERNANDA DIEFENTHALER; RAQUEL CASTOLDI; THAÍS DORNELLES; KÁTIA GEHARDT; VERÔNICA CONTINI.

Resumo: A DAC é uma doença inflamatória crônica multifatorial, causada pela aterosclerose. Embora se saiba que fatores ambientais influenciam o desenvolvimento da DAC, tais como dislipidemias e tabagismo, é consenso que variantes genéticas estão envolvidas na patogênese da DAC. Estima-se uma herdabilidade para a doença em torno de 40% a 50% e estudos de varredura genômica têm associado a região cromossômica 9p21 com o desenvolvimento da DAC. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar a influência de polimorfismos da região 9p21 (rs10757274 e rs1333049) na DAC em uma amostra de pacientes submetidos ao exame de cateterismo cardíaco. **Métodos:** A amostra foi composta por 624 pacientes, maiores de 18 anos, atendidos no Serviço de Hemodinâmica do Hospital Bruno Born de Lajeado, RS. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes foram classificados em casos (348) e controles (276), de acordo com a presença de estreitamento do lúmen das artérias coronárias, avaliadas por um cardiologista com base no laudo obtido nos exames de cateterismo. A extração de DNA foi realizada pelo método de salting out e os polimorfismos foram genotipados por PCR em tempo real. As dosagens bioquímicas (colesterol total, colesterol-HDL, triglicerídeos e glicemia) foram realizadas em equipamento automatizado de Bioquímica Mindray BS120, através do método cinético enzimático. As comparações entre as frequências alélicas e genotípicas entre casos e controles foram realizadas através do teste do qui-quadrado. A avaliação da influência dos polimorfismos nas variáveis clínicas dos pacientes (perfil lipídico, pressão arterial e glicemia) foi realizada através de modelos lineares gerais. **Resultados:** As frequências alélicas da variante rs10757274 foram 0,46 e 0,48 para o alelo A e 0,54 e 0,52 para o alelo G, em casos e controles, respectivamente. Para a variante rs1333049 as frequências foram 0,53 e 0,51 (alelo C) e 0,47 e 0,49 (alelo G), em casos e controles. As frequências genotípicas, em ambas as amostras, estão de acordo com o esperado para o Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não foram observadas diferenças significativas nas frequências entre casos e controles (rs1333049: alélica, $p=0,54$, genotípica $p=0,66$; rs10757274: alélica $p=0,51$, genotípica $p=0,79$). Da mesma forma, não foram observados efeitos genéticos significativos nas variáveis clínicas investigadas. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que os polimorfismos rs1333049 e rs10757274 não influenciam o desenvolvimento da DAC na nossa amostra. Embora as variantes genéticas investigadas nesse trabalho tenham sido apontadas como fatores de risco para a DAC, alguns autores sugerem que os alelos de risco estariam mais fortemente associados com eventos de doença coronariana em pessoas jovens. A média de idade dos indivíduos incluídos no presente estudo é de 64 anos. A inclusão de pacientes com casos mais precoces de DAC poderia ajudar a esclarecer o papel dessas variantes na nossa população.

CONSUMO MATERNO DE ÁLCOOL EM UMA COORTE DE PACIENTES COM FENDAS ORAFACIAIS DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM GENÉTICA NO SUS

GISELE DE MELO BRITO; ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE; AMANDA GABRIELA ROSENDO DE BARROS; DIOGO LUCAS LIMA DO NASCIMENTO; MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES; VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES; ISABELLA LOPES MONLLEÓ.

OBJETIVO: Além dos Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF), é reconhecida a associação entre álcool e Fendas Orafaciais (FOF) não-sindrômicas. Objetiva-se descrever o perfil materno e as características clínicas de pacientes com FOF expostos ao álcool durante a gestação. **MÉTODO:** O protocolo clínico do Projeto Crânio-Face Brasil foi aplicado a 135 pacientes com FOF atendidos no Serviço de Genética do Hospital Universitário da UFAL entre 2009 e 2013. Casos sem informação sobre consumo de álcool, com diagnóstico de síndrome cromossômica ou monogênica foram excluídos. A amostra final de 115 sujeitos foi tratada por distribuição de frequência, medidas de tendência central e dispersão. **RESULTADOS:** Entre 115 casos, 96 (83,5%) tinham FOF não-sindrômicas e 19 (16,5%) apresentavam defeitos múltiplos. Consumo de álcool durante a gestação foi mencionado por 28 (24%) mães. Todas eram procedentes de Alagoas, com idades entre 15 e 38 anos (média de 25±6,9), sendo 3 adolescentes. A escolaridade variou desde não alfabetizada até ensino superior incompleto, tendo 70,4% menos de 9 anos de estudo. Consumo de álcool no 1º trimestre foi referido por 22 (88%) mulheres, entre as quais 8 (32%) consumiram durante toda gestação. Uso esporádico foi relatado por 8, em fins de semana por 5 e uma mencionou consumo diário. Predominou ingestão de cerveja, embora tenham sido referidos vinho e destilados. Tabagismo foi mencionado por 14 mães e consumo de drogas ilícitas em 3. Entre os pacientes a proporção sexual foi 1,8M:1F. A idade variou de 1 mês a 25 anos, sendo 89% crianças e adolescentes. O peso ao nascer foi de 1370 a 4200g, com 3 casos abaixo de 2500g. Quinze (54%) apresentavam fenda labiopalatal, 9 (32%) fenda labial, e 4 (14%) fenda palatal. Além da FOF, a maior parte dos pacientes apresentou pelo menos um defeito dentro do espectro relacionado ao álcool, incluindo cardiopatia, microcefalia/perímetro cefálico ≤ 10 , atraso de crescimento e desenvolvimento. Defeitos compreendidos no Espectro Alcoólico Fetal foram verificados em 19 (68%) pacientes, 8 apresentavam outros defeitos e em um caso, a FOF era isolada. **CONCLUSÕES:** A taxa referida de consumo de álcool foi significativa, apesar das limitações do método de entrevista. A distribuição de sexo e tipo de FOF seguiu os padrões descritos na literatura. O reconhecimento dos hábitos desta população pode embasar políticas de saúde nos diversos níveis de complexidade do SUS. **SUPORTE:** CNPq, FAPEAL, FAPESP.

FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA: RELATO DO PRIMEIRO CASO NO ACRE

BETHÂNIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO; AMOTY PASCOAL NOGUEIRA NETA; TERESA CRISTINA MAIA DOS SANTOS.

A Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP) é uma doença genética rara, progressiva e de padrão de herança autossômico dominante. Caracteriza-se pela formação de ossos no interior de músculos, tendões, ligamentos e outros tecidos conectivos restringindo progressivamente os movimentos. Ao nascimento a criança apresenta malformação congênita dos háluxes, na maioria das vezes valgismo. A progressão da doença pode ser espontânea ou acelerada por traumas (quedas, cirurgias, biopsias). Relatamos o caso de D.C.F.A., 2 anos e 8 meses, sexo feminino, parda, filha única de casal jovem e não consanguíneo, natural e procedente de Rio Branco-AC. Segundo a mãe a criança era previamente hígida até os 13 meses de vida quando começou a apresentar aumento do volume na região cervical e tórax anterior (em topografia de manúbrio esternal e infraclavicular) com nodulações que após 5 meses apareceram também na região cervical posterior e dorso. As nodulações são dolorosas e acompanhadas de aumento do volume da musculatura local. A criança evoluiu com limitação dos movimentos, não fletia mais o tronco, nem lateralizava a cabeça. Ao exame físico evidencia discreto abaulamento em região frontal direita, de consistência endurecida, aumento do volume e rigidez de musculatura cervical, nodulações em todo dorso, adjacentes à coluna vertebral, além de valgismo do hálux bilateralmente. Apresenta nítido prejuízo da mobilidade de cintura escapular com diminuição da amplitude de movimento dos membros superiores e perda da mobilidade de coluna vertebral. Realizou os seguintes exames: radiografia dos pés, evidenciava valgismo de hálux bilateral; ultrassonografia de partes moles (cervical e dorso), evidenciando aumento do volume dos músculos dorsais com calcificação de permeio; radiografias do esqueleto que não evidenciaram calcificações ectópicas. Após estes exames foi suspensa a realização de biopsia pela suspeita clínica de FOP. Realizado cintilografia com MDP-99mTc que evidenciou múltiplas áreas de hipercaptação em regiões posterior e póstero-lateral esquerda sem correspondência anatômica com estruturas ósseas adjacentes. Portanto, no quadro inicial da doença, a ultrassonografia de partes moles e a cintilografia foram métodos não invasivos e mais eficazes para mostrar calcificações ectópicas em relação à radiografia.

CASO DE APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE DEFICIÊNCIA DE GLUT 1, COM AUSÊNCIA DE EPILEPSIA E DE DISTÚRPIO DO MOVIMENTO

ANDRÉ LUIZ SANTOS PESSOA; KÁSSIA TIMBÓ MORORÓ; DANIELLE PESSOA LIMA; ALEXANDRE BASTOS LIMA; FERNANDO KOK.

Paciente do sexo masculino, 3 anos de idade, segundo filho de um casal não-consanguíneo, sem complicações pré ou perinatal, apresentou atraso no seu desenvolvimento neuropsicomotor. Andou e falou após 2 anos de idade. Apresentava perímetro cefálico normal e hipotonia moderada com frouxidão ligamentar, mas sem déficit motor. Reflexos exaltados em membros inferiores sem sinal de Babinski. Foi investigado com Ressonância Magnética de encéfalo, eletroencefalograma, potencial evocado auditivo de tronco encefálico (BERA), eletroneuromiografia, hemograma completo, transaminases, CPK, amônia, lactato, teste molecular para X frágil, Cromatografia de aminoácidos no plasma por HPLC, pesquisa de ácidos orgânicos na urina, perfil de acilcarnitinas, cariótipo e Hibridação Genômica Comparativa (CGH-array). Todos esses testes foram normais e a família se recusou a coletar líquido cefalorraquidiano.

Apresentou episódios de 6h de duração, durante o qual ficou letárgico hipotônico e sonolento. Esses episódios começaram quando o paciente tinha 1 ano de idade e aconteciam, em média, a cada 3 meses. Alterações metabólicas ou atividade epileptiforme no vídeo-EEG nunca foram encontradas durante as crises.

O sequenciamento completo de éxons mostrou uma mutação de perda de significado (PARADA) no SLC2A1 (Glut 1) em heterozigose no gene SLC2A1. a variante c.611 T>A, que promove a substituição do aminoácido glutamina na posição 242 por um códon de parada precoce (p.Gln242*). Esta variante não foi descrita na literatura médica.

A síndrome de deficiência de GLUT 1 apresenta-se com encefalopatia epiléptica de início na infância, atraso no desenvolvimento, microcefalia adquirida, incoordenação motora e espasticidade. Outros achados paroxísticos incluem ataxia intermitente, confusão, letargia, alterações no sono e cefaléia. Hipoglicorraquia e baixa concentração de lactato no líquido cefalorraquidiano são essenciais para o diagnóstico. O fenótipo inclui indivíduos com ataxia e retardo mental, mas sem crises convulsivas; indivíduos com distonia e coreoatetose; e, mais raramente, indivíduos com ausência de crises convulsivas e sem desordens de movimento. O problema (um defeito no transportador de glicose GLUT1) causa uma diminuição da concentração de glicose cérebro. Uma dieta cetogênica leva a uma melhora clínica. O caso é uma apresentação muito atípica de uma doença rara, já que o paciente além de não ter epilepsia, também não apresentou até o momento episódios de ataxia e/ou distúrbios do movimento, apresentando apenas, como já fora descrito episódios de rebaixamento de nível de consciência sem alterações metabólicas de base.

ANÁLISE DO PERFIL DE EXPRESSÃO GÊNICA GLOBAL EM PACIENTES COM CARCINOMAS ADRENOCORTICAIS PORTADORES DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS NO GENE TP53

FERNANDA FORTES; HELLEN KUASNE; FABIO MARCHI; SILVIA ROGATTO; MARIA ISABEL ACHATZ.

A Síndrome de Li Fraumeni (LFS) é uma síndrome rara autossômica dominante de câncer hereditário. No Brasil, uma forma variante da LFS, é frequente devido à ocorrência de uma mutação fundadora, a p.R337H TP53. A ocorrência de câncer e a idade de acometimento são variáveis mesmo em portadores da mesma mutação. Pacientes com mutações no gene TP53 podem desenvolver amplo espectro tumoral, incluindo carcinomas adrenocorticais (ADR). Vários mecanismos podem estar envolvidos nesta variabilidade, tais como alterações genéticas e epigenéticas em genes envolvidos na carcinogênese. Entretanto, tais eventos ainda não foram bem esclarecidos. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil de expressão gênica global em ADR de pacientes portadores e não portadores da mutação p.R337H TP53. A análise de expressão gênica global foi avaliada pela técnica de microarray (4x44K, Agilent Technologies). Foram identificados 135 genes diferencialmente expressos na comparação entre ADR de pacientes com e sem a mutação p.R337H TP53. Genes que tem expressão aumentada e que são relacionados a um pior prognóstico em carcinomas adrenocorticais foram identificados com expressão diminuída nos portadores da mutação p.R337H. Este estudo revelou um perfil diferencial de expressão de transcritos nos ADR em portadores da mutação germinativa p.R337H TP53 sugerindo que a presença da mutação p.R337H possa exercer um efeito atenuador nos pacientes, porém esta hipótese deverá ser confirmada em estudos conduzidos em um grupo amostral maior.

ANENCEFALIA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
 UILNA NATÉRCIA SOARES FEITOSA; BIANCA ALVES VIEIRA BIANCO; CAIO PARENTE BARBOSA.

Como importante tema em saúde pública, a genética clínica merece atenção especial, em que pese o reconhecimento de novos nichos de atendimento as mulheres, particularmente àquelas envolvidas ao diagnóstico de malformação de seus filhos. Levando isso em consideração, o presente estudo baseou-se na seguinte pergunta norteadora: como o aconselhamento genético vem sendo efetuado em casos de anencefalia no Brasil, tomando como parâmetro a prevenção? O objetivo do estudo foi conduzir uma revisão dos artigos científicos que tratam da anencefalia. De forma a atingir esse objetivo, realizou-se uma revisão sistemática dos artigos sobre anencefalia e aconselhamento genético, publicados no período de 2009 a 2014, nas bases de dados MEDLINE e SciELO. Na busca, foram utilizados os seguintes termos: “anencefalia” [MeSH], “genética” [MeSH] e “aconselhamento genético” [Palavra-Chave]. Dos 123 estudos encontrados, 22 preencheram os critérios de elegibilidade. Os estudos encontrados abrangeram uma ampla variedade de aspectos relacionados a anencefalia, como: orientação, risco, acesso e aconselhamento. A literatura científica atual acerca do tema converge para, direta ou indiretamente, ressaltar os impactos negativos da falta de aconselhamento genético para a qualidade de vida das mulheres com diagnóstico de malformação de seus filhos. Infelizmente, os estudos encontrados mostram que a anencefalia quando inserida num cenário de pobreza e vulnerabilidade, apresentam contextos situacionais circundados por deficits, principalmente no promover o aconselhamento genético, assim como no desenvolver a consciência sobre a autonomia e direito a dignidade. Nesse contexto, essa revisão demonstra que o aconselhamento genético é pontuado como uma medida essencial naquilo que suscita tomadas de decisões e implementos futuros de prevenção. Muitos dos estudos encontrados também confirmaram a hipótese de que o aconselhamento genético no SUS seria um grande aliado na interface cuidado/ abreviação do sofrimento de muitas dessas mulheres.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA AS SÍNDROMES DE PRADER-WILLI E ANGELMAN NO ÂMBITO SUS

JÉSSICA FERNANDES DOS SANTOS; LAIS RIBEIRO MOTA; PEDRO HENRIQUE SILVA ANDRADE ROCHA; ESMERALDA SANTOS ALVES; VIVIAN MARINA GOMES BARBOSA LAGE; MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI; ANGELINA XAVIER ACOSTA; ERLANE MARQUES RIBEIRO; ACACIA FERNANDES LACERDA DE CARVALHO; RENATA LÚCIA LEITE FERREIRA DE LIMA.

A Deficiência Mental (DM) é um transtorno neuropsiquiátrico comum, podendo ser de etiologia genética, ambiental ou multifatorial. As síndromes de Prader Willi (SPW) e de Angelman (SA) são desordens neurogenéticas que resultam de alterações moleculares de natureza distinta, mais comuns na causa de DM de herança não mendeliana sob a forma de imprinting genômico. A SPW e a SA apresentam manifestações fenotípicas múltiplas, frequentemente ocasionadas por microdeleções na região cromossômica 15q11-q13. Atualmente, a aplicação de técnicas citomoleculares e moleculares, tem permitido cada vez mais a identificação de microdeleções e microduplicações, como as ocasionadas na SPW e SA, que o diagnóstico clínico é ainda desafiador. O objetivo do trabalho é realizar o diagnóstico laboratorial da SPW e AS utilizando as diferentes técnicas laboratoriais. O grupo amostral estudado foi composto por pacientes do Serviço de Genética Médica/HUPES/UFBA e centros colaboradores. Foram triados 15 pacientes, sendo 12 com suspeita para a SPW e 3 com suspeita para a SA. Na técnica da FISH 4 pacientes apresentaram alteração, 3 para SPW e 1 para SA, indicando a presença de uma deleção na região analisada. Os 11 pacientes negativos para a FISH realizarão a técnica de PCR sensível a metilação (MS-PCR). Embora a técnica da FISH detecte a maioria dos casos das SPW e SA ocasionadas por microdeleções, a técnica molecular de MS-PCR, pode identificar além de microdeleções, dissomias uniparentais e mutações de imprinting, sendo uma possível alternativa laboratorial de diagnóstico para atender o âmbito do SUS.

O CONHECIMENTO DE MULHERES COM HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER DE MAMA E/OU COLORRETAL ACERCA DO CÂNCER HEREDITÁRIO

NATALIA CAMPACCI; LAMIS RAMDAM; JULIANA OLIVEIRA DE LIMA; EDENIR INÊZ PALMERO.

O objetivo desse estudo foi compreender o conhecimento de mulheres que possuem história familiar de câncer de mama e/ou colorretal acerca do câncer hereditário. Utilizou-se um guia informativo sobre o câncer e o câncer hereditário seguido por um questionário sobre estes temas para investigar o nível de conhecimento relevante entre as mulheres com alto risco para câncer de mama hereditário e/ou câncer colorretal a partir de um estudo de base populacional. O questionário avaliou se os pacientes entendiam as informações fornecidas no guia, se havia a presença de palavras difíceis/desconhecidas e também, e se as figuras facilitaram o entendimento. O Mini Exame do Estado Mental também foi aplicado, a fim de correlacionar a compreensão dos voluntários do guia com a sua capacidade cognitiva, orientação de tempo e espaço, e habilidades de memória. A amostra foi

composta por 81 mulheres com história familiar de câncer de mama e/ou câncer colorretal. Utilizou-se a metodologia de Strauss e Corbin - Grounded Theory - para a análise qualitativa. A idade média da amostra foi de 49,9 anos (desvio padrão = 11,3 anos). Todas as voluntários residiam no estado de São Paulo, Brasil. Três participantes (3,9%) eram analfabetos, 45 (59,2%) possuíam apenas o ensino fundamental, 14 (18,4%) tinham frequentado o ensino médio, e 14 (18,4%), possuíam ensino superior. Um total de 47 (54,3%) das voluntárias não foi capaz de compreender totalmente as informações fornecidas no guia, pois não sabiam o significado de palavras como metástase, maligno, hereditária, esporádico, ou oncogenética. Apesar disso, a aceitação da ferramenta educacional utilizada foi satisfatória. Desse modo, conclui-se que o baixo conhecimento dos participantes neste estudo sobre um assunto importante como o câncer hereditário e a excelente aceitação do guia de informações pode revelar a grande importância sobre seu uso no Departamento de Oncogenética. Desta forma, o profissional de saúde pode esclarecer eventuais dúvidas durante a consulta e qualquer um pode ajudar o paciente a compreender melhor a terminologia médica que está a transmitir durante o Aconselhamento Genético. Além disso, ferramentas de ensino, de fácil compreensão, devem fazer parte da prática clínica diária, desde a atenção primária até o atendimento especializado paciente.

87

VALIDAÇÃO DE ESTRATÉGIAS ALTERNATIVAS PARA A OBTENÇÃO DO HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER: ESTUDO REALIZADO EM UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO DA REGIÃO SUDESTE DO BRASIL

NATALIA CAMPACCI; JULIANA OLIVEIRA DE LIMA; VERONICA RISSATI; LAMIS RAMDAM; EDMUNDO CARVALHO MAUAD; BENEDITO MAURO ROSSI; EDENIR INÊZ PALMERO.

O objetivo do estudo foi validar dois métodos alternativos para a triagem de indivíduos com um possível risco para as síndromes de predisposição hereditária de câncer (SPCVH), em uma amostra de base populacional que realiza exames preventivos do câncer de rotina no Hospital Barretos Câncer (unidades de prevenção fixa e móvel), no estado de São Paulo, Brasil. Métodos: O estudo foi realizado em uma amostra de base populacional de indivíduos com história familiar positiva para câncer de mama ou colorretal. Entre as 20 mil mulheres entrevistadas que usam o sistema de prevenção de câncer, 3.121 (15,6%) tinham história familiar positiva e foram encaminhados para uma segunda etapa do estudo, em que seu heredograma seria construído utilizando as seguintes abordagens: pessoalmente, por telefone e por carta. Com o objetivo de analisar a reprodutibilidade das informações obtidas a partir de diferentes abordagens, as estratégias alternativas (carta e telefone) foram validadas utilizando a abordagem pessoalmente como padrão-ouro. O coeficiente kappa e o coeficiente de correlação intra-classes (para as variáveis numéricas) foram utilizados para analisar a reprodutibilidade dos dados. Resultados: Considerando-se a presença de critérios clínicos para qualquer tipo de câncer de mama hereditário ou síndromes predisposição ao câncer colorretal como um padrão comparativo, os coeficientes de reprodutibilidade de 0,976 e 0,850 foram obtidos para as abordagens de telefone e carta, respectivamente. Estes resultados demonstram uma boa reprodutibilidade das informações contidas nos heredogramas criados com os métodos alternativos empregados. Conclusão: Métodos alternativos de rastreio podem ser utilizados rotineiramente nos serviços de saúde que trabalham com oncogenética. Esta abordagem pode reduzir o número de indivíduos de risco, que vivem em locais onde os serviços ainda não estão estabelecidos para a prevenção do câncer hereditário. Além disso, é uma nova maneira de melhorar o fluxo de pacientes e organizar consultas em serviços estabelecidos com alta demanda.

89

SÍNDROME DA DELEÇÃO DO CROMOSSOMO 3PTER-P25: RELATO DE CASO

MARCO ANTONIO CURIATI; THAMY PELATIERI CANELOI; EDUARDO PERRONE; MARET HOLANDA RAND; ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ.

INTRODUÇÃO: A síndrome de deleção do cromossomo 3pter-p25 (OMIM 613792) é uma síndrome rara, com pouco mais de 30 casos relatados na literatura. Cursa com baixo peso ao nascer, microcefalia, trigonocefalia, hipotonia, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, baixo ganho pondero-estatural, dismorfias faciais (ptose, telecanto, fenda palpebral oblíqua descendente e micrognatia). Pacientes com essa síndrome podem apresentar também polidactilia pós-axial, anomalias renais, fenda palatina, cardiopatias congênitas (especialmente defeitos do septo atrioventricular) e anomalias gastrointestinais em menor frequência.

Devido ao grande número de alterações presentes nesta síndrome, e a sua grande variabilidade fenotípica, presume-se que seja uma síndrome de genes contíguos com uma vasta quantidade de genes contribuindo para o seu fenótipo,

OBJETIVO: Descrever um caso de deleção do cromossomo 3pter-p25, comparando com a literatura.

RESULTADOS: Paciente do sexo masculino, 1 ano e 5 meses de idade, primeira consulta com 3 meses de vida, com história de pouca movimentação fetal durante a gestação, baixo peso ao nascer, epilepsia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia global, microcefalia, cardiopatia congênita e dismorfias faciais (fenda palpebral oblíqua superior, epicanto bilateral, filtrum longo, micrognatia), fosseta sacral.

Devido ao quadro de hipotonia importante, foi feita investigação para erros inatos do metabolismo, resultando em pequeno aumento de lactato e amônia, não compatíveis com o padrão de mitocondriopatias.

Apresenta perfil de acilcarnitinas e ácidos orgânicos urinários normais, ressonância magnética demonstrando alterações malformativas de sistema nervoso central (afilamento de corpo caloso e hipoplasia cerebelar), além de diminuição da mielinização global para a faixa etária.

Realizado CGH-Array, que demonstrou uma deleção terminal de 10,5mb no braço curto do cromossomo 3 em 3p26.3-p25.3 e uma duplicação terminal de 8,9mb no braço longo do cromossomo 3 em 3q28-q29, sendo que a última é considerada uma mutação não patogênica.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO: O caso descrito demonstra a grande variabilidade fenotípica da síndrome, comprovando a grande importância do CGH-Array para o diagnóstico das diversas síndromes de genes contíguos.

90

DIVERGÊNCIA DA RELAÇÃO GENÓTIPO/FENÓTIPO NA DOENÇA DE GAUCHER TIPO 3: RELATO DE CASO

MARCO ANTONIO CURIATI; THAMY PELATIERI CANELOI; NATHÁLIA CAGINI; JOÃO BOSCO PESQUERO; MARET HOLANDA RAND; CARMEN SILVIA CURIATI MENDES; ANA MARIA MARTINS.

INTRODUÇÃO: A doença de Gaucher (DG) (OMIM 230800, 230900, 231000) é uma doença de depósito lisossômico causada pela deficiência da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase, resultando no acúmulo intracelular de glicosilceramida, principalmente em células de origem monolítica-macrofágica do fígado, baço e medula óssea. A DG é classicamente dividida em 3 subtipos: Não neuropático (Tipo 1), Neuropático Agudo (Tipo 2) e neuropático Subagudo (Tipo 3). Tipo 1 é a forma mais frequente e não apresenta comprometimento neurológico. Tipos 2 e 3 apresentam envolvimento do sistema nervoso central com manifestações neurológicas.[1]

Diversos estudos de coorte sobre a DG demonstraram que pacientes com o mesmo genótipo tendem a ter fenótipo semelhantes, porém é difícil simplesmente definir uma relação entre eles na DG, que apresenta uma diversidade fenotípica marcante e ainda inexplicada.[2]

OBJETIVO: Descrever um caso de DG do Tipo 3 onde o genótipo é discrepante do fenótipo apresentado.

RESULTADOS: Paciente do sexo feminino, 20 anos, diagnóstico de DG Tipo 3 aos 9 anos, apresentando atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) desde primeiro ano de vida, hepatoesplenomegalia, síndrome piramidal à direita. Evoluiu com distúrbio de comportamento (agitação psicomotora) e epilepsia focal atualmente sem crises há 5 anos, sem uso droga antiepiléptica há 3 anos.

Realizada atividade enzimática da beta-glicocerebrosidase, com valor de: 0,11nmol/h/mg prot., ressonância magnética de crânio demonstrando cisternas e sulcos corticais alargados e focos de alteração de sinal em substância branca supratentorial de caráter inespecífico.

Pesquisa de mutação, demonstrando três mutações de ponto: N370S/L444P+A456P.

DISCUSSÃO e CONCLUSÃO: A mutação de ponto N370S é frequente tanto em homozigose quanto em heterozigose composta com outras mutações, fazendo parte de um genótipo conhecido por causar um fenótipo de DG tipo 1, como demonstrado por Fairley Et.Al. em 2008 ao analisar 798 pacientes do registry de DG. A mutação de ponto L444P foi a primeira mutação identificada a causar um fenótipo de DG neuropática (tipo 2 ou 3), quando em homozigose ou heterozigose. Porém, como relatado por Grabowski et. al. em 1997, a presença de um único alelo com a mutação N370S é suficiente para considerar o diagnóstico como DG tipo 1. A paciente relatada apresenta a mutação de ponto N370S em um de seus alelos, porém seu diagnóstico clínico é de DG tipo 3.

91

PICNODISOSTOSE – CONCENTRAÇÃO DE FAMÍLIAS COM ALTA TAXA DE CONSANGUINIDADE NO ESTADO DO CEARÁ SUGERE EFEITO FUNDADOR

THAÍS FENZ ARAUJO; DENISE PONTES CAVALCANTI; ERLANE MARQUES RIBEIRO; ADA MARIA FARIAS SOUSA BORGES.

A Picnodisostose é uma doença autossômica recessiva rara, classificada entre as displasias esqueléticas com aumento de densidade óssea e cuja prevalência é estimada em torno de 1,3/1.000.000. A observação clínica de várias famílias com afetados pela picnodisostose atendidos no HIAS-Fortaleza estimulou a investigação dessa condição no Estado do Ceará. Os dados preliminares desse estudo mostram que 27 pacientes de 22 famílias foram atendidos nos últimos anos no HIAS. Dessas famílias, 13 (59%) referiram consanguinidade. Considerando a população do Estado do CE, segundo o censo 2013 (IBGE) de 8.778.576 habitantes, a prevalência aproximada de picnodisostose neste Estado é de 3/1.000.000, ou seja, quase três vezes a prevalência estimada. De acordo com a origem (procedência), essas famílias são oriundas de 17 diferentes municípios, sendo 9 deles localizados na região costeira do Estado. Concluindo, a alta prevalência de picnodisostose nesse Estado, associada à alta taxa de consanguinidade entre as famílias dos afetados bem como a distribuição geográfica observada, sugerem fortemente um efeito fundador. A comprovação dessa hipótese será testada pelo estudo molecular dessas famílias que está se iniciando. Financiamentos: CNPq (402008/2010-3, 590148/2011-7).

DIABETES MELLITUS RELACIONADA A FIBROSE CÍSTICA

JUCIER GONÇALVES JÚNIOR; BIANCA ALVES VIEIRA BIANCO; SALLY LACERDA-PINHEIRO; MODESTO LEITE ROLIM NETO.

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética de caráter autossômico recessivo, crônica e progressiva, que atinge vários órgãos e sistemas do organismo. A FC é comum na raça branca e atinge igualmente ambos os sexos, resulta da mutação do cromossomo 7q31 e, por conseguinte, da proteína - CFTR-Regulador Transmembranar da Fibrose Cística. À medida que a idade do paciente com FC avança, as células endócrinas do pâncreas são substituídas por tecido fibroso e gordura, acarretando intolerância à glicose e configurando diabetes mellitus (DM). O presente trabalho buscou através de uma revisão de literatura traçar um panorama geral entre a associação da fibrose cística e o diabetes mellitus. O estudo foi delimitado no período de 2007 a 2012. Utilizaram-se como critério da busca os descritores: Fibrose Cística, Diabetes Mellitus. Estudos estimam que o predomínio de DM em pacientes com FC varia de 2,5% a 12,0%, aumentando consideravelmente com a idade. Na Dinamarca, 32,0% dos pacientes com FC desenvolveram DM por volta dos 25 anos de idade. O diabetes é visto em 9% das crianças portadoras de FC, 26% dos adolescentes, 35% dos adultos entre 20 e 29 anos, e 43% nos adultos de 30 anos ou mais. A estimativa da prevalência mundial está em torno de 4,0% e, no Brasil, em 7,6% na última avaliação e sua incidência vem aumentando de modo alarmante nos países em desenvolvimento. Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do Diabetes mellitus associado à fibrose cística (DMFC) são o aumento da longevidade, sexo feminino, insuficiência pancreática exógena, homozigose para a mutação delF508, infecções pulmonares, corticoterapia, nutrição enteral ou parenteral e gravidez. O tratamento pré-sintomático é o mais indicado visando prevenir as infecções pulmonares e controlar as deficiências enzimáticas. A orientação do tratamento do DMFC difere daquele do DM tipo 1 e do DM tipo 2 basicamente porque, enquanto a morbimortalidade destes está associada à nefropatia e doença cardiovascular, no DMFC ela está relacionada à desnutrição e à doença pulmonar.

CARIÓTIPO 46,XX,ADD (19) (P13.3) ASSOCIADO A DISMORFIAS CRANIOFACIAIS E DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL COM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS.

FRANKY RAYKAR DOS SANTOS BELFORT; MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI; LUIS CLAUDIO LIMA DE JESUS; LINAJANNE BORGES MUNIZ; JOSE BENEDITO DOS REIS LAULETTA LINDOSO; HUGO EDUARDO AZEVEDO FIALHO; ELISABETH COELHO MORAIS; SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA.

Objetivos: relatar o caso de uma paciente cujo estudo genético revelou cariótipo com alteração cromossômica por adição em 19p13.3, por provável duplicação dessa região, associado a dismorfias craniofaciais, atraso de desenvolvimento e alterações do comportamento. **Métodos:** realizada avaliação clinicodismorfológica e análise citogenética convencional por Bandamento GTG em células do sangue periférico após cultura temporária. **Resultados:** Filha de pais jovens, não consanguíneos, gestação sem intercorrências, exceto por diagnóstico de crescimento intrauterino restrito, mãe nega exposição a teratógenos. História de nascimento a termo, parto cesáreo, com baixo peso ao nascer (2300g), comprimento e perímetro cefálico e Apgar desconhecidos. Evoluiu com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, sentou aos 10 meses, andou com cerca de 3 anos, atraso para aquisição de linguagem verbal, dificuldade de aprendizagem e alterações comportamentais como solilóquio, apego a objetos e roupas. Aos 17 anos, durante a primeira avaliação genético-clínica foram observados peso de 31kg (abaixo de p3), estatura de 153cm (p5), perímetro cefálico de 52,5cm (p3), tendendo à microcefalia, orelhas assimétricas com hélices desdobradas à esquerda, lobos aderidos e hipoplásicos, boca permanentemente aberta, palato alto e estreito, dentes incisivos superiores proeminentes, retrognatia, sindactilia de dois terços proximais entre segundo e terceiro artelhos, hipertricosose. Resultados laboratoriais normais para dosagem de eletrólitos, glicemia, hemograma, lipidograma, transaminases hepáticas, hormônios tireoideanos, hormônios sexuais, Vitamina D 25-hidroxi, eletroforese de proteínas, pesquisa de gordura fecal, prova coprológica funcional, teste de tolerância à lactose, dosagem de 7deidroxidroxicolessterol. Eletroencefalograma, eletrocardiograma, ecocardiografia e ecografia de abdome total também sem alterações. Análise citogenética revelou cariótipo 46,XX,add(19)(p13.3). Os pais apresentaram cariótipos normais. **Conclusões:** Considerando as características fenotípicas – físicas e comportamentais da paciente, correlacionadas aos achados clínicos de outros pacientes já relatados com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfias craniofaciais, microcefalia, esquizofrenia, provavelmente, a adição relatada neste trabalho é decorrente de uma duplicação em 19p13. Por se tratar de mutação nova, existe risco de recorrência de 50% para prole da paciente. Ressalta-se a importância de seguimento com equipe multidisciplinar, de aconselhamento genético, bem como de orientação sexual às pessoas com deficiência intelectual e aos seus cuidadores.

TRISSOMIA 16P13.3: RELATO DE CASO E EVOLUÇÃO CLÍNICA

MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES; ANA PAULA DOS SANTOS; MIRIAM COELHO MOLCK; MILENA SIMIONI; DIOGO LUCAS LIMA DO NASCIMENTO; ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE; ISABELLA LOPES MONLLEÓ; VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES.

OBJETIVO: descrever um indivíduo com trissomia 16p13.3 de novo associado a defeitos congênitos raramente descritos. **MÉTODO:** avaliação clínica foi realizada com formulário padronizado do Projeto Crânio-Face Brasil (PCFB). A avaliação complementar consistiu em ecocardiograma, ultrassonografia abdominal, endoscopia digestiva, ressonância nuclear magnética do crânio e encéfalo (RMN), cariótipo de sangue periférico com bandamento G, hibridização genômica em array (aGH) por meio do Kit GeneChip CytoScan® HD Array Kit (Affymetrix Inc., Santa Clara, Califórnia, USA). **RESULTADOS:** paciente do sexo feminino, um mês de idade, avaliada em serviço de genética por apresentar fenda orofacial sindrômica. É a terceira filha de casal hígido e não consanguíneo (pai 40 e mãe 27 anos). Há história de ameaça de abortamento e infecção do trato urinário no segundo trimestre. O parto foi a termo; a recém-nascida foi pequena para idade gestacional, com peso de 2230g (<P3), comprimento de 46cm (<P3) e PC de 31cm (<P2) com Apgar 8/9 e relato de líquido amniótico meconial e estresse respiratório. A avaliação dismorfológica evidenciou microcefalia, fendas palpebrais estreitas e inclinadas para cima, escleróticas azuladas, nariz com ponte alargada, ponta bulbosa e asas hipoplásicas, filtro longo, lábio superior fino, fenda completa de palatos mole e duro, micrognatia e orelhas dismórficas. As falanges distais das mãos são hipoplásicas com pregas interfalangeanas apagadas e há sobreposição de artelhos com encurtamento do 3º à esquerda. Aos 30 meses, observa-se face alongada, cabelos escassos e importante atraso do DNPM. Apresentou dois episódios de hemorragia digestiva alta, com 1 e 2 anos, decorrente de anomalias vasculares. Ecocardiograma revelou comunicação interatrial com regurgitação tricúspide; ultrassonografia abdominal identificou agenesia renal à esquerda, transformação cavernosa da veia porta e dilatação da veia esplênica. Endoscopia digestiva revelou varizes esofágicas, gastropatia hipertensiva e erosão duodenal. RMN do crânio sem anormalidades. Cariótipo: 46,XX,add(22)(q13)[20]. Hibridização genômica em array (aGH) revelou duplicação de 9.32 Mb na região 16p13.2-16p13.3 (85,880-9,413,353)[hg19-build37NCBI]. A avaliação citogenética e aGH dos genitores foram normais. **CONCLUSÕES:** a paciente apresenta trissomia de 9.32 Mb em 16q13.3 decorrente de uma inserção de novo em 22q. Esta região inclui o gene de CREBPP (cyclic AMP response element (CRE)-binding protein - OMIM 600140), principal gene relacionado com a síndrome da microduplicação 16q13.3. Além do fenótipo relacionado a esta síndrome, a paciente apresenta anomalias vasculares hipertensivas e cavernomatosa em sistema porta e agenesia renal, os quais são raramente descritos e escleróticas azuladas, que parece ser o primeiro relato. **SUPORTE:** CNPq, FAPEAL, FAPESP.

DISPLASIA SPONASTRIME - RELATO DE UM CASO

MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES; ELAINE LUSTOSA MENDES; DENISE PONTES CAVALCANTI.

A Displasia SPONASTRIME (acrônimo SPON = spondylar, NA = nasal, STRIME = striated metaphyses) é uma displasia esquelética do tipo espôndilo-epi-metáfisária e com fortes evidências de herança autossômica recessiva. Essa displasia esquelética foi delineada há pouco mais de 20 anos e suas bases moleculares ainda não são conhecidas. No quadro clínico-radiológico observa-se baixa estatura desproporcionada com dismorfismo facial, comprometimento ósseo em coluna e epífises além de estrias longitudinais em algumas regiões metafisárias. Mais recentemente foram descritas novas alterações (catarata, raiz dentária encurtada e hipogamaglobulinemia) ampliando o fenótipo dessa displasia. Dada a sua raridade (pouco mais de 14 pacientes foram descritos até o momento), o relato do presente caso é importante para chamar a atenção dessa displasia, cujo diagnóstico é relativamente fácil. O propósito, um menino de 13 anos, vinha sendo investigado na pediatria desde a idade de 2 anos por baixa estatura. Apesar da consanguinidade parental ($F = 1/32$), da baixa estatura (fora do canal de crescimento familiar) e do dismorfismo facial aos 5 anos e 10 meses foi “afastada” doença de origem genética. Aos 13 anos observamos estatura = 122 cm ($\ll -3DP$), envergadura = 132 cm, desproporção corporal com tronco curto, dismorfismo facial (frontal amplo e abaulado, occipital proeminente, telecanto, raiz nasal deprimida e alargada, prognatismo, alterações da dentição, restrição da extensão de cotovelos, coxa vara com marcha basculante e mãos/pés aparentemente normais). As principais alterações radiológicas observadas foram: atraso de maturação carpal (observada aos 5 anos), platisspondilia generalizada com estreitamento da porção posterior dos corpos vertebrais, leve hipoplasia epifisária e presença de estrias longitudinais em metáfises, principalmente em regiões distais de rádio, ulna, fêmur, tíbia e fíbula bilateralmente. Avaliações dentária, oftalmológica e imunológica estão em curso. Concluindo, a descrição do presente caso, cujo quadro clínico-radiológico é típico da displasia SPONASTRIME, pode estimular o diagnóstico em outros pacientes brasileiros.

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE G6PD

MANOEL CÉLIO MOURA JÚNIOR; ABRAÃO LÁZARO MENESES ARAÚJO; MARIANA BARBOSA NOBRE DE ALMEIDA; JOÃO LINO DOS SANTOS FILHO; MORGANNA FREITAS ANDRADE; ITALO BARROSO BEZERRA; CAMILA FONTENELE ALBUQUERQUE; XIMENA SALDANHA DE SENA; FERNANDA VASCONCELOS DE SALES MENESES; DEBORA PONGITORI GIFONI; TATHYANA PINHEIRO RIBEIRO; SÁVIO CALDAS ALENCAR; ERLANE MARQUES RIBEIRO.

OBJETIVO: Relatar um caso de Deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) enfatizando a importância do diagnóstico e tratamento adequado. **MÉTODO:** relato de caso. **RESULTADO:** Paciente filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos, natural de Pedra Branca-CE, nasceu de parto cesáreo, Apgar 7/8, a termo, com P=2425g, E=44cm, PC=33 cm. A mãe refere que a criança evoluiu com icterícia intensa e demorou para ser transferido para a capital, onde realizou tratamento com fototerapia. O desenvolvimento neurológico foi atrasado, a criança sentou com 1 ano, andou com 2 anos e 3 meses e não fala aos 4 anos. A mãe referiu ainda que a criança teve convulsão e usa Depakene. Na história clínica foi evidenciada disfagia. A criança foi encaminhada ao ambulatório de genética com suspeita de síndrome dismórfica. Foi feita a hipótese diagnóstica de kernicterus. Com essa história foram solicitados alguns exames, a saber, avaliação auditiva que foi normal e a avaliação laboratorial para deficiência de G6PD, que se mostrou alterada. Foi feito aconselhamento genético para mãe, que decidiu pela laqueadura tubária. A criança permanece em acompanhamento no ambulatório de genética. Foi entregue a mãe a lista de medicamentos proibidos e orientado sobre a restrição da ingestão de fava.

CONCLUSÃO: A deficiência da G6PD pode provocar anemia hemolítica aguda caso o indivíduo seja exposto à ação de fatores oxidativos, como infecções, favas ou drogas como a vitamina K, que é usada de forma intramuscular para todos os recém-nascidos no Brasil. A hemólise se traduz em anemia e icterícia, que pode ser grave. O tratamento da icterícia deve ser realizado prontamente independente da sua causa para que sejam evitadas as complicações preveníveis como ocorreram no caso que relatamos, tornando o paciente portador de deficiência. Sugerimos a realização do teste laboratorial para deficiência de G6PD para todas as crianças do sexo masculino que apresentem icterícia grave sem fatores pediátricos identificáveis como incompatibilidade sanguínea. Caso a criança tenha deficiência de G6PD, os irmãos podem ser testados e a família deve receber aconselhamento genético e orientações para evitar hemólise decorrente da dieta ou medicamentos. A orientação de profissionais de saúde que estão no interior do país é necessária para que a assistência à saúde seja efetiva. A implantação da política de saúde para doenças raras pode contribuir para otimização do matriciamento de casos como o relatado, evitando as deficiências/mortalidade preveníveis.

100

SÍNDROME DE HAJDU-CHENEY: REVISÃO DE LITERATURA

ADRIANA CARVALHO DE OLIVEIRA; JOÃO VICTOR MARTINS SILVA; DIMÍTRIOS VIDAL DE OLIVEIRA GARBIS; LINAJANNE BORGES MUNIZ; JÉSSICA LIMA CONCEIÇÃO; FABRÍCIO MACIEL SOARES.

Objetivo: Fazer uma revisão de literatura sobre a síndrome de Hajdu-Cheney (SHC). **Métodos:** Pesquisa realizada através de amplo levantamento bibliográfico, como consultas a artigos, estudos de caso, revistas científicas e sites especializados. **Resultados:** Relatada em 1948 por Hajdu e Kauntze, e alguns anos depois por Cheney, a síndrome de Hajdu-Cheney é uma doença genética, autossômica dominante, e também caracterizada na literatura como uma doença esporádica, surgindo como mutação nova. Está relacionada com mutações truncadas no exon 34 dos genes NOTCH2 e NOTCH3, sendo o primeiro contribuinte no desenvolvimento do esqueleto. Assim, os sintomas que caracterizam a doença são justamente os relacionados às alterações esqueléticas como displasias ósseas, alterações craniofaciais características como nariz de base alargada, cabelo e sobrancelhas espessos, micrognatia, manutenção de suturas cranianas abertas, depressão da fontanela anterior, alargamento da sela turca, dolicocefalia, platibasia, invaginação basilar, osteopenia, anomalias da coluna vertebral e ossos longos, acro-osteólise, osteoporose, escoliose, presença de ossos intrassuturais, além de baixa estatura proporcional, orelhas de implantação baixa e denteição anormal. A expressão fenotípica é variável entre os portadores. Podem-se acrescentar ainda outras manifestações clínicas, de ocorrência menos comum, como a hipoacusia, sindactilia, insuficiência renal, alterações visuais etc. O diagnóstico é feito geralmente em adolescentes ou adultos e depende, basicamente, da semiologia e de exames complementares, que eliminam outras possíveis doenças. Deve considerar-se portador de SHC um adulto que apresente uma das três combinações a citar: acro-osteólise mais três outros sintomas sugestivos da doença, como os citados anteriormente; história familiar de SHC mais dois dos sintomas, excluindo acro-osteólise; ou acro-osteólise e história familiar positiva. O tratamento da doença é sintomático, podendo variar dependendo das manifestações apresentadas por cada indivíduo. O prognóstico da SHC é relativamente bom, possuindo uma morbidade dependente das mudanças ósseas causadas pela acro-osteólise e das complicações neurológicas causadas pela invaginação basilar. **Conclusões:** A SHC faz parte do espectro de doenças genéticas classificadas como raras. Suas manifestações clínicas de início assemelham-se a outras doenças que também acometem a estrutura óssea humana, como a osteogênese imperfeita. Ressalta-se a importância do conhecimento básico de alguns pontos

como a etiologia, a sintomatologia e o prognóstico da SHC a fim de que seja facilitado o diagnóstico diferencial dessa síndrome no cotidiano médico.

101

CORRELAÇÃO CARIÓTIPO X FENÓTIPO EM PACIENTE PORTADOR DE CROMOSSOMO 1 EM ANEL.

LUIS CLAUDIO LIMA DE JESUS; MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI; VANESSA RIBEIRO MOREIRA; PERLA LOPES DE FREITAS; ANTONIO AUGUSTO LIMA TEIXERA JUNIOR; FRANKY RAYKAR DOS SANTOS BELFORT; BÁRBARA VICTÓRIA DOS SANTOS NASCIMENTO; LUCIANA GAMA VAZ; SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA.

Objetivos: Correlacionar o fenótipo com alteração estrutural envolvendo os cromossomos 1 e 12. **Métodos:** realizada avaliação clínico dismorfológica e análise citogenética por bandamento GTG em células de sangue periférico. **Resultados:** Masculino, 14anos, primeiro filho de casal jovem, não consanguíneo, sem casos semelhantes em familiares. Mãe relata que apresentou doença hipertensiva específica da gestação a partir do sexto mês, tendo usado Metildopa; nega outras intercorrências ou uso de teratógenos. Percebeu movimentação fetal a partir de 4 meses. Foi realizado parto cesáreo no oitavo mês devido sofrimento fetal. Peso ao nascer foi de 2050g, comprimento de 45cm, perímetro cefálico de 30cm, Apgar ignorado. Sugou seio materno bem a partir do segundo dia; recebeu alta hospitalar aos 6 dias, sem diagnóstico de anomalias congênicas, segundo informações coletadas. Nega internações; notados baixo ganho ponderoestatural e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (andou e falou primeiras palavras com cerca de 18 meses, evoluiu com dificuldade de aprendizado escolar). Ao exame físico aos 14 anos, foram observados: peso de 28kg (abaixo de p3), estatura de 149cm (p5), perímetro cefálico de 46,5cm (abaixo de p3), canal familiar - abaixo do p3 a p50, medida da mão total (MT) de 15,2cm (abaixo de p3), do dedo médio (DM) de 6,5cm (p3/25), proporção DM/MT de 42,7%(p50), pé de 19cm (abaixo de p3), estado geral bom, normocorado, hidratado, eupnéico, acianótico, marcha atípica, microcrania acentuada, pescoço longo, pectus excavatum discreto, dedos curtos, particularmente quintos quirodáctilos, pés cavos, coluna, abdome e pele sem alterações significativas. Os exames complementares evidenciaram refluxo gastroesofágico e duodenogástrico, intolerância à lactose; a análise citogenética do paciente revelou cariótipo 46,XY,r(1)(p32;q44)+der(12)(12qter→12p13::1p32→pter). Os pais apresentaram cariótipo normal. Triagem neonatal, hemograma completo, lipidograma, ferritina, creatinina, transaminases hepáticas, 1,25dihidroxivitamina D, eletroforese de proteínas, anticorpo anti-transglutaminase IgA, anti-endomísio, dosagem de IgA e de IgG, IgF1, TSH, T4livre, ressonância do crânio, ecografia abdome total, radiografia de coluna total, audiometria sem alterações. **Conclusões:** Microcefalia, dificuldade de aprendizagem e baixa estatura do paciente são associados com a alteração estrutural no cromossomo 1 do tipo anel. Os demais aspectos clínicos são associados as deleções 1q44-qter e 12p13-pter. Ressalta-se a importância da realização do cariótipo dos pais em casos de alterações cromossômicas estruturais para orientação sobre risco de recorrência; bem como a importância da monitoração clínica, da estimulação precoce dos afetados e do Aconselhamento Genético

102

EXPRESSÃO GÊNICA DE B-CATENINA (CTNNB1) EM PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR, CIRROSE OU HEPATITE C

RAFAEL FERNANDES FERREIRA; MARIA EDUARDA LOPES BAITELLO; DENISE POLTRONIERI MARTINS; VICTOR NOGUEIRA; MARCELA AUGUSTA DE SOUZA PINHEL; PATRICIA DA SILVA FUCUTA; RITA DE CASSIA MARTINS ALVES DA SILVA; RENATO FERREIRA DA SILVA; GRACIELE DOMITILA TENANI; DOROTEIA ROSSI SILVA SOUZA.

Objetivos: Analisar a expressão gênica de β -catenina em pacientes com CHC, cirrose e VHC. **Métodos:** Para a determinação dos valores de expressão gênica relativa ($2^{-\Delta\Delta CT}$), foram estudados 40 indivíduos, divididos em quatro grupos: G1 = 10 com CHC; G2 = 12 cirróticos por qualquer etiologia; G3 = 06 VHC sem cirrose; G4 = 12 controles. Os níveis de expressão gênica de fragmentos hepáticos foram analisados por RT-PCR (Transcrição Reversa - Reação em Cadeia da Polimerase). A análise estatística compreendeu ANOVA ($P < 0,05$). **Resultados:** A análise da expressão gênica relativa ($2^{-\Delta\Delta CT}$) para β -catenina apresentou diferenças entre os grupos. Notou-se um aumento da expressão em pacientes com cirrose ($G2 = 1,87 \pm 1,86$) em relação a pacientes com CHC ou VHC ($G1 = 0,53 \pm 0,61$; $G3 = 0,15 \pm 0,15$; $P = 0,031$). **Conclusão:** A expressão gênica aumentada de β -catenina em pacientes com cirrose pode sugerir relação com a regeneração fibrótica presente nesta hepatopatia, dado que a expressão aumentada desta proteína leva à ativação da via Wnt, responsável pelo crescimento, proliferação e diferenciação celular. Portanto, a β -catenina pode apresentar-se como potencial marcador da cirrose, porém estudos com casuísticas maiores tornam-se necessários para confirmar os resultados encontrados.

IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA, UMA ABORDAGEM DA GENÉTICA TRANSLACIONAL E PERSONALIZADA. RELATO DE CASO.

GUILHERME DE MACEDO OLIVEIRA; SANDRA MARIA EPIFANIO BASTOS PINTO; JUAN CLINTON LLERENA JR; RAQUEL GERMER TOJA COUTO; PAULA DE OLIVEIRA LAURIA; JÚLIO CÉSAR DA PAIXÃO; VALÉRIA REGINA DE MOURA CASTRO.

As imunodeficiências primárias constituem cerca de 180 defeitos inatos do sistema imune que podem aumentar a suscetibilidade de pacientes a processos infecciosos inócuos para a população geral. A imunodeficiência combinada grave (IDCG) abrange um grupo heterogêneo de 32 formas de defeitos congênitos da imunidade relacionados com o desenvolvimento dos linfócitos T. Sua incidência global é de 1 a cada 40.000 a 75.000 nascidos e muitas vezes as manifestações são clinicamente silenciosas ao nascimento, pois o neonato é protegido principalmente pelos anticorpos da mãe.

A IDCG ligada ao X é a forma mais comum, representando metade dos casos relatados, com uma prevalência de 1 entre 50.000 a 100.000 pessoas. O gene responsável por esta doença foi mapeado em Xq13.1 e mutações patogênicas na fração gama comum do receptor são compartilhados pelas interleucinas 2, 4, 7, 9, 15 e 21 vêm sendo descritas como causa genética desta.

Neste trabalho descrevemos um caso de IDCG ligada ao X com que apresentou duas mutações em Xq13.1. A importância da confirmação do tipo de imunodeficiência é que para esta forma já existe terapia gênica em fase 3 de estudo com bons resultados.

Descrição do caso: Paciente masculino, sem intercorrências perinatais, com história de infecção respiratória de repetição desde os 3 meses de vida e diarreia no 5º mês de vida, filho de pais não consanguíneos e com história de 2 irmãos por parte de mãe falecidos aos 5 e 7 meses de vida, ambos com história prévia compatível com imunodeficiência. O perfil imunológico inicial demonstrou CD3 758/MM3, CD4 249/mm3, CD8 346/mm3, CD19 2678/mm3, CD20 2377/mm3, CD56 35/mm3, um perfil considerado T-B+NK-. O paciente foi internado por pneumonia aos 6 meses de vida no IFF e, nesta ocasião, foi iniciada a investigação para caracterização do tipo de IDCG, colhido material para tipagem do HLA e prescrita terapia com imunoglobulinas.

A análise do sequenciamento do gene IL2RG, realizado através da Rede de Plataforma Tecnológica, PDTIS/FIOCRUZ, identificou duas alterações no paciente. Observamos uma nova inserção de 4 bases na posição 5290 (intron 1 / 2) e uma substituição missense g.6273C/T no códon 157 (exon 4), traduzindo a mutação Pro157Ser. O efeito deletério desta última alteração pode estar relacionado com a mudança na conformação e/ou estabilidade da cadeia gama comum do receptor da interleucina 2. No momento o paciente encontra-se assintomático e aguarda transplante de medula óssea.

ESPONDILONCONDRODISPLASIA COM VARIABILIDADE INTRAFAMILIAR E PADRÃO DE PSEUDO-DOMINÂNCIA.

CYNTHIA SILVEIRA; CAROLINA ARAUJO MORENO; THATIANE YOSHIE KANAZAWA; CECÍLIA OLIVEIRA BARBOSA BUCK; DENISE PONTES CAVALCANTI.

Espondiloencondrodisplasia (SPENCD) é uma displasia espondilometafisária de herança autossômica recessiva caracterizada por lesões radiolúcentes em vértebras e metáfises. Em alguns pacientes se associa também alterações neurológicas e imunológicas. Esta displasia é causada por mutações no ACP5, um gene que codifica a fosfatase ácida resistente ao tartarato. Considerando que apenas 24 indivíduos com mutações para este gene foram descritos até agora, bem como a grande heterogeneidade clínica observada, o padrão incomum de uma família oriunda do norte de Minas Gerais motivou a presente descrição. O probando é o terceiro filho de pais não consanguíneos. Ao nascimento, apresentou hidrocefalia leve, atresia de esôfago sem fístula e agenesia de rim direito. Nenhuma evidência radiológica de displasia esquelética estava presente ao nascimento. Aos seis anos, observou-se baixa estatura (-3SD), retardo mental e alterações esqueléticas compatíveis com SPENCD. As investigações complementares mostraram CGH-array e sequenciamento do gene TRPV4 normais, além de ausência de calcificação no sistema nervoso central (SNC), e hipotireoidismo auto-imune. A avaliação radiológica de sua irmã (19 anos) e do seu tio materno (34 anos) devido a leve baixa estatura desproporcionada mostrou que ambos apresentavam alterações na coluna vertebral semelhantes à do probando, no entanto, sem qualquer outro envolvimento esquelético. A mãe do probando tem vitiligo, mas não apresenta alterações esqueléticas. Através do sequenciamento direto do gene ACP5 foi identificada uma mutação em homozigose (c.791T>A) no probando, na sua irmã e no seu tio materno. Os pais do probando são heterozigotos. Concluímos que o probando tem um padrão de malformações não associadas com o diagnóstico SPENCD; diferentemente do envolvimento metafisário, as alterações da coluna parecem ser permanentes nessa displasia, a homozigose nos afetados sugere fortemente mais de um endocruzamento nessa família, e o vitiligo da mãe poderia sugerir manifestação do fenótipo em heterozigotos. Financiamentos: CNPq (402008/2010-3, 590148/2011-7) e FAPESP (98/16006-6).

INVESTIGAÇÃO CITOGENÔMICA POSTMORTEM EM PORTADORES DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS REVELA MOSAICISMO INTRATECIDUAL E CNVS PATOGÊNICAS

ALEXANDRE TORCHIO DIAS; ROBERTA LELIS DUTRA; EVELIN ALINE ZANARDO; FABIO AUGUSTO SOUTO LOPES DE SOUZA; GIL MONTEIRO NOVO-FILHO; FLAVIA BALBO PIAZZON; MARILIA MOREIRA MONTENEGRO; THAIS V M MACHADO COSTA; CHONG AE KIM; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI.

Objetivos: Caracterizar molecularmente a presença da variação do número de cópias gênicas (CNVs) em diferentes tecidos de portadores de malformações congênicas (MC) evoluídos a óbito. **Metodologia:** Foram avaliadas 61 amostras obtidas de 17 pacientes portadores de MC submetidos à necrópsia. O DNA foi extraído de diferentes tecidos (cérebro, coração, fígado, pele e diafragma) conservados em RNA later, formol ou emblocados em parafina. Utilizamos as técnicas de Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) com os kits P095, P064 e P070 (MRC-Holland), Marcadores Microsatélite (MMS) com o kit MiniFiler (Life Technologies), a Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) e a técnica de array com o CytoSNP-850K (Illumina). A interpretação dos resultados foi realizada utilizando os softwares GeneMarker, Coffalyser, BlueFuse Multi e com os bancos de dados DGV, DECIPHER e UCSC Genome Browser. **Resultados:** Dos 17 pacientes avaliados, 9 (~53%) apresentaram CNVs consideradas patogênicas. Dos 9 pacientes com resultado anormal, 7 foram triados pela técnica de MLPA apresentando os seguintes resultados: um paciente portador de malformação cardíaca e geniturinária apresentou trissomia 21 em mosaico intratecidual, confirmado pelas técnicas de array e FISH; outro paciente com malformação cardíaca complexa e asplenia apresentou trissomia 21 com duplicação em 21q.11.2 - 21q22.3 envolvendo os genes HSPA13, USP25, NCAM2, APP, TIAM1, SOD1, SIM2 e TFF1 nos diferentes tecidos avaliados; um paciente com múltiplas malformações congênicas apresentou trissomia 18 com duplicação em 18p11.21 – 18q23 englobando os genes MC2R, TYMS, SS18-6 e SS18-4, SMAD4, PMAIP1, SERPINB2 e NFATC1 nos cinco tecidos submetidos a análise; um paciente com malformação esquelética e geniturinária apresentou duplicação do gene TYMS em 18p11.32 em tecido epitelial; um paciente com malformação esquelética e hidrocefalia apresentou deleção para o gene CHL1 em 3p26.3 em tecido hepático; um paciente com Múltiplas Malformações Congênicas (MMC) apresentou deleção para o gene HIC1 em 17p13.3 em tecido epitelial e cerebral e um feto do sexo masculino com malformação cardíaca e resultado de cariótipo 46,XX em tecido epitelial. Dois pacientes foram avaliados pela técnica de MMS, sendo um portador de MMC e trissomia 13 e outro com encefalocele e monossomia X. Todas as alterações encontradas estão relacionadas ao fenótipo clínico ou participam na via de sinalização de genes correlatos. **Conclusão:** A abordagem com diferentes técnicas moleculares mostrou eficiência para a detecção de CNVs em tecidos, entretanto, são dependentes de quantidade e da integridade do DNA extraído. Consideramos que o estudo citogenômico postmortem é uma ferramenta importante para a elucidação diagnóstica de casos sem etiologia definida, para a compreensão da patogênese das MC e na caracterização de mosaicismo inter e intratecidual.

ANÁLISE MOLECULAR DE PRODUTOS DE ABORTAMENTO POR SNP ARRAY

FERNANDA ABANI MAFRA; ALEXANDRE TORCHIO DIAS; BIANCA ALVES VIEIRA BIANCO; CAIO PARENTE BARBOSA; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI; DENISE MARIA CHRISTOFOLINI.

Objetivos: Caracterizar molecularmente microalterações genômicas presentes em amostras derivadas de curetagem embrionária humana por meio da técnica de SNP array. **Material e Métodos:** Foram analisadas 18 amostras de produto de abortamento obtidas no período de Junho/2011 à Fevereiro/2014, por meio de curetagem. Amostras de tecido materno, como sangue periférico ou esfregaço de células bucais também foram colhidos para comparação com o material embrionário e para afastar possível contaminação materna. As análises foram realizadas utilizando o SNParray BeadChip-300K (Illumina) em combinação com o GSN's Parental Support Bioinformatics Technology que considera dados do genótipo dos pais para interpretar os resultados na amostra testada. **Resultados:** Sete amostras tiveram resultado normal (38%), sendo 2 casos 46,XY e 5 casos 46,XX. No entanto, em 2 casos com cariótipo 46,XX foram identificadas apenas células maternas, sem a presença de material fetal. Foi observada triploidia em 2 casos (11%), aneuploidia do cromossomo 9 (5%), 14 (5%), 15 (5%), 16 (5%), 22 (11%) e um caso com duas alterações concomitantes 45,X,+9. Uma amostra apresentou mosaicismo envolvendo os cromossomos sexuais (46,XX/46,XY). E por fim, uma amostra apresentou deleção da região terminal do cromossomo 15[46,XX,del(15)(q26.2-qter)]. Dos casos alterados, em 70% a aneuploidia era de causa materna, 20% de causa paterna e em 10% causada por ambos os parentais. A média de idade das gestantes foi 36,84 (\pm 5,14) anos. A média de semanas da perda gestacional foi de 10,56 (\pm 5,98). **Conclusão:** A técnica de SNP array é eficiente para identificar alterações genômicas patogênicas, menores do que as detectadas por cariótipo, além de identificar a origem parental da alteração, permitindo um diagnóstico rápido e possibilitando a realização segura do aconselhamento genético para as famílias.

UMA DUPLA TRANSLOCAÇÃO T(1;7)(6;8), IMPLICADA EM HOLOPROSENCEFALIA RECORRENTE

JUAN DIEGO LOAIZA MEDINA; DEISE HELENA SOUZA; ROSANA APARECIDA BICUDO SILVA; DANILO MORETTI-FERREIRA.

As translocações cromossômicas são decorrentes de troca de material genético entre cromossomos homólogos ou não homólogos durante a meiose. As translocações são conhecidas como recíprocas e Robertsonianas. As translocações recíprocas podem ser balanceadas, sem perda ou acréscimo de material genético ou não balanceadas quando o material cromossômico é desigual resultando em genes extras ou ausentes. A frequência destas alterações é de 1/673 a 1/1000 recém-nascidos. A progênie dos portadores de translocações balanceadas tem um risco maior (2-10%) de apresentar um cariótipo desbalanceado pois, durante a gametogênese deste portador pode ocorrer uma segregação anormal. Nestes indivíduos, 50% de seus gametas levam à um cariótipo normal ou a uma translocação balanceada, e os outros 50% à deleções ou duplicações de segmentos cromossômicos. Aqui reportamos um caso familiar de mãe (29 anos) e filha (13anos) apresentando um translocação complexa envolvendo duas translocações recíprocas 46, XX, t(1;7;6;8)(q32;q36;q25;q22) com histórico de 2 perdas gestacionais com holoprosencefalia, confirmada ao Ultra-Som. As deleções 7q36 que incluem o gene sonic hedgehog (SHH) devem ser responsáveis pelas holoprosencefalias. Foi realizada cultura de linfócitos de sangue periférico e bandeamento GTG (ao nível de 550 bandas) revelando duas translocações recíprocas envolvendo os cromossomos 1, 7, 6 e 8 tanto na mãe como em sua filha normal de 13 anos. Foram realizadas ainda técnicas de hibridação in situ por fluorescência (FISH), utilizando sonda LIVE® que marcaram o cromossomo total 1, 7, 6 e 8, elucidando os resultados obtidos no bandeamento GTG:

46,XX,t(1;7;6;8)(1q32→1qter::7q36→7qter;q36→7qter::1q32→1qter;6q25→6qter::8q22→8qter,8q22→8qter::6q25→6qter). Foi realizado aconselhamento genético para mãe e filha única, dado que suas gametogêneses podem produzir gametas alterados e assim apresentar um risco alto de terem progênie com cariótipo desbalanceado e fenótipo anormal.

ACHADOS CLÍNICOS DA EMBRIOPATIA TALIDOMÍDICA EM ADULTOS: PODEM EXISTIR EFEITOS TARDIOS?

THAYNE WOYCINCK KOWALSKI; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA; CLAUDIA MARQUES MAXIMINO; MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO; LAVÍNIA SCHULER FACCINI.

A talidomida é um potente teratogêno sintetizado na década de 50 que ocasionou o nascimento de cerca de 10.000 crianças em todo o mundo com a chamada Embriopatia Talidomídica (ET). A ET foi bem caracterizada, especialmente por malformações de membros, mas sabe-se que podem ser observadas alterações em praticamente todos os órgãos e sistemas, tanto em relação à função quanto à morfologia. No entanto, poucos estudos se dedicaram a caracterizar os efeitos da ET em indivíduos adultos. Assim, o objetivo desse trabalho é descrever achados clínicos em indivíduos com a ET a fim de investigar possíveis desfechos causados ou antecipados pela exposição à talidomida durante o período embrionário. Os indivíduos com a ET foram convidados a participar desta pesquisa individualmente e a partir da Associação Brasileira de Portadores da Síndrome da Talidomida (ABPST) e posteriormente foram analisados quanto às características dismorfológicas pelas autoras. Os participantes foram convidados a responder um questionário caracterizando sua saúde física e psicológica, bem como hábitos de vida, informações sociais e história familiar. As anomalias congênitas decorrentes da exposição à Talidomida também foram avaliadas neste questionário. As estatísticas descritivas desta amostra foram calculadas no software SPSSV18. Os resultados preliminares da desta amostra consistiu-se em 22 brasileiros nascidos entre 1959 e 1976, sendo 18 deles (81,8%) nascidos durante a epidemia mundial da ET (entre 1959 e 1964). Dez participantes eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino. Nove indivíduos dos afetados tiveram filhos sendo que 16,6% (3/18) relataram dificuldades em engravidar. Nenhum dos indivíduos teve filhos com doenças genéticas ou qualquer malformação congênita. Um percentual de 68,2% (15/22) relatou sofrer de alguma doença crônica, sendo a hipertensão (8/22) e outras doenças cardiovasculares (6/22) as mais frequentes. Apenas 22,7% (5/22) relataram não possuir nenhum tipo de deficiência visual e 45,4% (10/22) negaram qualquer deficiência auditiva. Alterações odontológicas como perda de dentes permanentes antes da fase adulta ou dentição fraca foram relatadas por quatro entrevistados (18,2%). Distúrbios psiquiátricos foram relatados em onze participantes (50%), sendo a ansiedade (5/22) e a depressão (4/22) as mais frequentes. Ainda, 31,8% (7/22) relataram dor ou doença musculoesquelética e cinco desses (71,4%) fazem uso de alguma medicação para esses distúrbios. Quatro (18,2%) já realizaram cirurgias na coluna. Embora estes resultados sejam preliminares e o tamanho amostral seja pequeno, esses achados revelam que alguns aspectos da saúde atual, tais como alterações odontológicas e psiquiátricas podem estar relacionadas a ocorrência de ET. Os dados serão posteriormente correlacionados com as frequências encontradas na população geral a fim de avaliar a existência uma possível associação com os desfechos clínicos relatados e a exposição à talidomida durante a embriogênese.

DEFICIÊNCIA DE L-SERINA: RELATO DE UM CASO BRASILEIRO

ELLAINÉ DORIS FERNANDES CARVALHO; TATIANA FERREIRA DE ALMEIDA; LARISSA SAMPAIO DE ATHAYDE COSTA; FERNANDO KOK; CLARISSA BUENO; FLAVIA BALBO PIAZZON; DÉBORA ROMEO BERTOLA; RACHEL HONJO KAWAHIRA; CHONG AE KIM.

A deficiência de L-Serina (DLS) é um erro inato do metabolismo (EIM) tratável, raro, causado por um defeito enzimático em uma das três vias responsáveis pela síntese da L-serina: deficiência da enzima 3-fosfoglicerato desidrogenase, deficiência da enzima 3-fosfosserina aminotransferase, deficiência de fosfosserina fosfatase. As principais manifestações clínicas são: microcefalia congênita, epilepsia, tetraparesia espástica, eventualmente catarata, déficit de crescimento e hipogonadismo ou então um quadro de polineuropatia progressiva no adulto. A característica bioquímica principal consiste em uma baixa concentração de L-serina no plasma e/ou líquido. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente brasileiro com diagnóstico clínico e bioquímico de DLS. **Metodologia:** Revisão de prontuário. **Resultados:** Paciente masculino, filho de pais consanguíneos, com antecedente de crescimento intrauterino restrito e microcefalia pré-natal. Nasceu a termo, com peso 2490g, comprimento 42 cm e perímetro cefálico 30 cm. Iniciou quadro de crises convulsivas de difícil controle durante o primeiro ano de vida. Foi encaminhado ao ambulatório de Genética aos 3 anos, apresentando: microcefalia, dismorfismos faciais discretos, hipertonia espástica global e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. RNM de Crânio (aos 2 anos): retardo de mielinização, escassez de substância branca periventricular, afilamento e disgenesia do corpo caloso. Cariótipo com banda G e MLPA para pesquisa de microdeleções e microduplicações nas regiões subteloôméricas e principais síndromes de microdeleções: sem alterações. Dosagem quantitativa de aminoácidos no plasma demonstrou diminuição dos níveis de serina (56,6 umol/L, VR: 69-187 umol/L). Dosagem de serina no líquido: 8,6 umol/L (VR: 21,17-43,67 umol/L), confirmando o diagnóstico de DLS. Iniciamos o tratamento de reposição de L-serina aos 4 anos de idade. Houve melhora, com redução do quadro convulsivo (tempo de tratamento: 4 meses). **Conclusões:** A DLS é subdiagnosticada, devido ao quadro clínico inespecífico, com microcefalia, epilepsia e atraso neuropsicomotor. Em geral, muitos dos diagnósticos de EIM são baseados em valores altos de aminoácidos. Entretanto, os valores diminuídos, como no caso dessa doença, devem ser lembrados. Além disso, o diagnóstico precoce e o tratamento com reposição de L-serina podem beneficiar alguns pacientes.

ATAXIA E RETINOSE PIGMENTAR COM FENÔMENO DE ANTECIPAÇÃO: POSSÍVEL CASO DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 7 ?

LARISSA ATTINO BRITO; CAROLINA BUENO GOMES; JULIANA DELCORSO FONSECA; VINICIUS DAVID ZAMBERLAN; THAIS ARBOCESE ZANOLLA; EDUARDO PERRONE; MIRLENE CECILIA SOARES PINHEIRO.

INTRODUÇÃO: A ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por ataxia progressiva acompanhada de alterações visuais, entre elas a retinose pigmentar. Quando o quadro clínico se manifesta na infância, tem um curso rápido e agressivo, muitas vezes associado ao déficit de crescimento e regressão do desenvolvimento motor. A SCA7 apresenta padrão de herança autossômica dominante, sendo causada por uma expansão de trinucleotídeos CAG no gene ATXN7 (3p14.1). **OBJETIVO:** Descrever paciente com quadro clínico de possível ataxia espinocerebelar tipo 7, os métodos de investigação diagnóstica e diagnósticos diferenciais. **RELATO DE CASO:** A.S, sexo feminino, 16 anos, segunda filha de um casal não consanguíneo. Procurou serviço de genética por amaurose, instabilidade de marcha e disfagia. O quadro se iniciou aos 7 anos, quando criança apresentou perda da acuidade visual e dificuldade de deambulação que foram progredindo até tornar a paciente restrita à cadeira de rodas. Quanto aos antecedentes familiares, havia a mãe e a avó maternas acometidas por quadro semelhante, de início aos 35 e 50 anos respectivamente, assim como um irmão de 25 anos iniciando perda visual. Exame neurológico demonstrou síndrome atáxica com sinais de liberação piramidal e movimentos distônicos de musculatura cervical. Exames complementares: 1. RNM crânio com atrofia de lobo occipital, cerebelo, ponte, tronco e redução difusa de substância branca; 2. Exame de fundo de olho: degeneração pigmentar da retina em ambos os olhos; 3. Triagem metabólica: dosagem sérica de ácido fitânico, lactato e amônia normais.

DISCUSSÃO: As ataxias espinocerebelares são causadas por degeneração do cerebelo e suas conexões aferentes e eferentes. Tal degeneração é secundária a produção de proteínas com aumento do número de glutaminas devido à expansão anormal de trinucleotídeos CAG. O heredograma da família descrita sugere padrão de herança autossômica dominante com fenômeno de antecipação. A SCA7 tem como peculiaridade a presença de alterações oftalmológicas, tais como distrofia de retina e retinose pigmentar. É causada pela expansão de trinucleotídeos CAG (geralmente acima de 36 repetições) no gene ATXN7 (localizado no cromossomo 3p14.1). Dentre os diagnósticos diferenciais devem ser considerados: doença de Refsum e doenças mitocondriais. Nosso caso apresenta quadro atáxico progressivo, associado à alteração visual (retinose pigmentar), heredograma e exame de ressonância magnética de crânio que são compatíveis com possibilidade diagnóstica de SCA7. Afastamos possibilidade de doença de Refsum com dosagem de ácido fitânico (normal); a hipótese de doença

mitocondrial com dosagem de lactato normal também parece menos provável.

CONCLUSÃO: O quadro clínico da paciente e a história familiar são sugestivos de SCA7, uma vez afastados seus diagnósticos diferenciais. A realização do estudo molecular é fundamental para confirmação diagnóstica e aconselhamento genético.

111

ATELENCEFALIA EM FETO GEMELAR ACÁRDICO: APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE UMA SÍNDROME RARA

CARLOS MAGNO LEPREVOST; JULIANA ALVES JOSAHKIAN; MARIA LUCIA DE CASTRO MOREIRA; NATÁLIA RENAULT QUARESEMIN; FERNANDO SILVA RAMALHO; JOÃO MONTEIRO DE PINA NETO.

Introdução: a Acardia é uma malformação grave, incidindo em cerca de 1/50.000-70.000 nascimentos, exclusivamente em gestações gemelares. A Síndrome de Acardia apresenta fenótipo variável, com coração rudimentar ou não formado, malformações cefálicas, em membros e em órgãos abdominais ou pélvicos. Anastomoses arterioarteriais da sequência de perfusão arterial reversa gemelar (TRAP) estão envolvidas no mecanismo fisiopatológico do quadro. **Objetivo:** relatamos um caso de Acardia, associado à atelencefalia, uma forma atípica de acometimento de sistema nervoso central (SNC) nesse espectro. **Método:** avaliamos, em sala de necropsia, trigemelares natimortos, dicoriônicos e triamnióticos, com 22 semanas e 5 dias, por corioamniorrexe prematura. Mãe com 33 anos, G6P5A1, nega intercorrências obstétricas, uso de medicações ou drogas. Ao exame, os natimortos A e B não apresentam malformações. O natimorto C, no entanto, apresentava dismorfias faciais (microstomia, microftalmia, arrínia), alterações de membros (aqueiria à esquerda, rizomelia e quirodáctilos mal posicionados à direita), de SNC (atelencefalia, com resquícios de diencefalo e tronco íntegro), torácicas (acardia, ausência de vasos da base, hipoplasia pulmonar), abdominais (ausência de fígado) e artéria umbilical única. **Resultado:** a combinação dos achados clínicos, com a gestação gemelar e de corionicidade compartilhada, levou ao diagnóstico de Acardia-Anencefalia. Convocamos a genitora para aconselhamento genético. Devido à natureza disruptiva das malformações descritas, informamos a ela risco de recorrência esporádico. **Conclusão:** o espectro de malformações da síndrome é extenso. A classificação mais comumente utilizada divide os casos entre acéfalos, acormos e amorfos. A principal forma de malformação cefálica é a anencefalia, contudo o gêmeo acárdico pode nem chegar a desenvolver estruturas acima dos membros superiores. Nos poucos casos com resquícios de SNC, aprosencefalia já fora relatada. O caso aqui descrito relata a ocorrência atípica de atelencefalia, e a presença de diencefalo afasta a hipótese de aprosencefalia. Com o relato visamos ampliar o espectro fenotípico e auxiliar no conhecimento acerca dessa rara malformação. Enfatizamos a importância da avaliação multidisciplinar envolvendo geneticistas, patologistas, neuropatologistas, obstetras, ultrassonografistas e psicólogos.

112

DESENVOLVIMENTO DE UMA ESTRATÉGIA PARA A IDENTIFICAÇÃO DA INVERSÃO SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN (SWBINV-1) NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

JUAN DIEGO LOAIZA MEDINA; DEISE HELENA SOUZA; ROSANA APARECIDA BICUDO SILVA; DANILO MORETTI-FERREIRA.

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) é uma rara afecção genética, caracterizada por várias anormalidades físicas, incluindo dismorfismos faciais, anomalias cardiovasculares, deficiência intelectual e de crescimento, perfil cognitivo característico e ocasionalmente, hipercalcemia infantil transitória, com prevalência de 1/7500. A etiologia da SWB é uma deleção hemizigótica de genes contíguos na região cromossômica 7q11.23. Os tamanhos das deleções mais comuns são de 1,5 e 1,8 Mb e abrangem 28 genes. O mecanismo de deleção está diretamente ligado a regiões cromossômicas repetitivas, denominadas Low Copy Repeats (LCR). Estas regiões repetitivas estão distribuídas por todo genoma, constituindo cerca de 5% de seu total e são o substrato para as recombinações cromossômicas (crossing-over) durante o processo meiótico. Em algumas ocasiões o processo de recombinação pode ocorrer de maneira desigual entre homólogos não alélicos (nonallelic homologous recombination – NAHR), o que pode resultar na deleção, duplicação ou inversão de um gene ou mais genes. Inversões balanceadas podem acarretar em um polimorfismo hemizigótico, tendo sido verificado que a região crítica para SWB está invertida (SWBinv-1) com maior frequência entre genitores de indivíduos com SWB. Dados da literatura sugerem que indivíduos portadores da inversão SWBinv-1 têm uma probabilidade de 22-25% de terem um filho com SWB, comparado com a população geral (5,8%). Nosso laboratório desenvolveu uma estratégia para triagem de possíveis portadores de SWBinv-1, dentre os genitores de indivíduos com SWB, para podermos verificar a frequência desta inversão tanto em pais de crianças com SWB como entre pais de crianças sem SWB no Brasil. Esta frequência nos permitirá calcular o risco de futura prole com SWB e melhorar a acurácia do aconselhamento genético nestas famílias. A triagem baseia-se na técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) em núcleos interfásicos mediante um esfregaço de sangue periférico. A desnaturação e hibridação é realizada utilizando sonda SWBinv-1 da Lexel®, que marca duas regiões do cromossomo 7 em q11.23. Indivíduos com resultados positivos nesta triagem, serão cariotipados e a SWBinv-1 será confirmada pela FISH. Usando estas condições experimentais logramos identificar a SWBinv-1 com 90-99% de eficiência. (processo FAPESP 2012/16702-1).

UTILIZAÇÃO DA TÉCNICA DE HIBRIDAÇÃO GENÔMICA EM ARRAYS EM FENDAS OROFACIAIS SINDRÔMICAS EM UMA COORTE DO PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL
MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES; ISABELLA LOPES MONLLEÓ; VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES.

OBJETIVO: apresentar a estratégia do Projeto Crânio-face Brasil (PCFB) para investigação etiológica de fenda orofacial (FOF) em indivíduos com defeitos congênitos múltiplos registrados na Base Brasileira de Dados Clínicos e Familiares de Fendas Orofaciais Típicas (BBDCF). **MÉTODO:** A partir dos casos registrados na BBDCF, foram selecionados 100 pacientes com FOF associada a um ou mais defeitos major em seguimento regular nos serviços de origem cujos dados foram colhidos a partir do protocolo da BBDCF validado em estudo anterior. Todos os casos foram avaliados previamente por exame de cariótipo de sangue periférico com bandamento G e discutidos em sessões clínico-diagnósticas do PCFB. Ultrassonografia cardíaca e abdominal, ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada do crânio e encéfalo, além de radiografia do esqueleto fizeram parte dos critérios de inclusão a fim de permitir futura correlação genótipo-fenótipo. A amostra foi composta de 22 casos. Utilizou-se hibridização genômica em array (aGH) por meio dos GeneChip CytoScan® HD e 750K Array Kits (Affymetrix Inc., Santa Clara, Califórnia, USA). **RESULTADOS:** Os casos foram procedentes de seis centros associados ao PCFB: Alagoas 7 (32%), Campinas e Curitiba 8 (4/4) (36%), São José do Rio Preto e Fortaleza 6 (3/3) (27%) e Porto Alegre 1 (5%). Doze (55%) casos apresentavam fenda palatal, 9 (41%) fenda labiopalatal, e 1 (5%) fenda labial. Os defeitos major observados além da FOF foram microcefalia (7), cardiopatia congênita (6), sindactilia/oligodactilia/artrogripose (3), assimetria corporal (2), defeito de redução de membros, holoprosencefalia, agenesia de corpo caloso, heterotopia subcortical frontal, atresia de esôfago, agenesia renal, criptorquidia e hemangioma cavernoso (1). Consanguinidade parental em 2 (9%). Foram detectados dois casos com alterações cromossômicas com tamanho igual ou superior a 300 Kb. Em um destes, a anormalidade genômica corresponde a uma microduplicação 16p13.3, cujo fenótipo principal é decorrente da superexpressão do gene CREBBP (cyclic AMP response element (CRE)-binding protein - OMIM 600140). No outro caso, verificou-se deleção de 2.1 Mb em 17p13.3 que envolve o gene YWHAE (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon isoform - OMIM 605066) implicado com distúrbios da migração neuronal isolada ou associada a dismorfismos. **CONCLUSÕES:** A adoção do protocolo da BBDCF para descrição clínica padronizada permite estudos multicêntricos e correlações genótipo-fenótipo. Neste estudo, a estratégia proposta identificou 2/22 indivíduos com aberrações cromossômicas causativas, corroborando a necessidade de aGH para investigação diagnóstica em FOF sindrômica. **SUPORTE:** CNPq, FAPEAL, FAPESP.

EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA TIPO BART: RELATO DE CASO
MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES; CARLOS EDUARDO STEINER.

Objetivos: Relatar um caso de epidermólise bolhosa distrófica tipo Bart (OMIM 132000), também conhecida como epidermólise bolhosa com ausência localizada de pele e distrofia ungueal. **Métodos:** Estudo descritivo retrospectivo do tipo relato de caso. **Resultados:** Trata-se de uma criança do sexo feminino avaliada ao nascimento, com lesões bolhosas múltiplas especialmente nas extremidades e virilhas, flanco esquerdo e dorso, mãos e pés, importante distrofia ungueal em mãos e pés, além de área mais ou menos linear de ausência de tegumento com tecido de granulação (aplasia cútis) no terço proximal do antebraço esquerdo. Foi manejada com curativos oclusivos e pomadas antibióticas tópicas, porém com 58 dias de vida evoluiu para óbito após um quadro de pneumonia. **Conclusões:** O quadro clínico corresponde ao da epidermólise bolhosa distrófica tipo Bart. Descrita por Bart em 1966, é caracterizada por uma combinação de epidermólise bolhosa congênita e a ausência congênita de pele afetando extremidades, além de queda ou distrofia ungueal. Trata-se de uma condição rara, com poucos relatos na literatura, tendo herança autossômica dominante e sendo causada por mutações no gene do colágeno tipo VII. A evolução parece ser relativamente benigna, havendo relato de famílias com quatro gerações afetadas. O desfecho do presente caso parece não ter relação com a doença de base, sendo o óbito atribuído a causas externas.

ESTUDO MULTICÊNTRICO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE GENES CANDIDATOS E FENDA DE LÁBIO E PALATO ISOLADA NA POPULAÇÃO BRASILEIRA
TÂNIA KAWASAKI DE ARAUJO; RODRIGO SECOLIN; MILENA SIMIONI; TÊMIS MARIA FÉLIX;
MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES; ISABELLA LOPES MONLLEÓ; JOSIANE DE SOUZA; AGNES CRISTINA FETT-CONTE; ERLANE MARQUES RIBEIRO; ANA CAROLINA XAVIER; ADRIANA AUGUSTO DE REZENDE; VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES.

OBJETIVOS: Investigar a associação entre 253 tagging SNPs (single nucleotide polymorphism) em 39 genes candidatos e Fenda de Lábio e Palato (FLP) isolada em pacientes registrados na Base Brasileira de Dados Clínicos e Familiares de Fendas Orofaciais Típicas (BBDCF) do Projeto Crânio-face Brasil (PCBF). **MÉTODOS:** Estudo de caso-controle, com amostra composta por 535 indivíduos, incluindo 178 casos com FLP isolada e 357 controles. Os pacientes são procedentes 9 serviços, registrados na BBDCF utilizando protocolo padronizado. O grupo controle consiste de indivíduos saudáveis e sem história de FLP em três gerações; foi também registrada ascendência étnica dos participantes. A seleção dos genes foi baseada em dados de estudos de associação, de ligação, modelos animais e achados anteriores do PCBF. Os SNPs foram selecionados por meio do programa Haploview e a genotipagem foi feita por meio do sistema OpenArray™TaqMan. A análise de associação foi realizada por meio de regressão logística utilizando o programa PLINK. A análise de regressão stepwise foi realizada utilizando o programa R. Os resultados estatísticos foram corrigidos para múltiplos testes utilizando a correção de Bonferroni para cada gene avaliado. **RESULTADOS:** Foram observados 24 SNPs em 16 genes estatisticamente associados com a etiologia de FLP isolada na amostra. Os genes associados foram: TCBE3 rs2235541*T (p=0,032); MSX1 rs3775261*A (p=0,009); SPRY1 rs300566*A (p=0,017); MSX2 rs4868442*A (p=0,020); PRSS35 rs4706180*C (p=0,032); rs512140*A (p=0,035); TFAP2A rs537112*T (p=0,015); rs533558*G (p=0,001), rs303048*T (p=0,006); rs1675414*C (p=0,042); SHH rs1233556*T (p=0,047); VAX1 rs10787760*G (p=0,011); rs7086344*T (p=0,000); rs6585429*A (p=0,013); TBX10 rs3758938*G (p=0,015); WNT11 rs7936750*G (p=0,018); PAX9 rs1955734*T (p=0,001); BMP4 rs17563*G (p=0,016); JAG2 rs11621316*G (p=0,003); KIF7 rs4932238*C (p=0,007); rs4932240*T (p=0,029); AXIN2 rs11655966*T (p=0,030); DVL2 rs2074222*G (p=0,002); rs222850*C (p=0,016). Por outro lado, não houve associação estatística com os outros 23 genes candidatos analisados (LHX8, IRF6, WNT3A, SUMO1, WNT5A, WNT8A, HOXA2, SOX7, PTCH1, FOXE1, SPRY2, TGFB3, GREM1, ERBB2, RARA, WNT9B, FGF22, TGFB1, BCL3, CLPTM1, TBX1 e TBX22). A análise de regressão stepwise mostrou que, em conjunto, os SNPs associados contribuem com 15,5% dos fatores determinantes da etiologia da FLP isolada nesta amostra. **CONCLUSÕES:** Os dados sugerem que esses genes estão associados com FLP isolada na população brasileira, cujas interações serão caracterizadas por meio de análises complementares em andamento.

117

SÍNDROME DE JACOBSEN: RELATO DE UM CASO

EMERSON SANTANA SANTOS; CAMILA BATISTA DOS SANTOS; LUCÉLIA COSTA ANDRADE; LUCIVALDO NASCIMENTO DA SILVA; MAYARA DA SILVA CUSTÓDIO.

A síndrome de Jacobsen (OMIM: 147771) é uma doença causada pela deleção terminal do braço longo do cromossomo 11. Caracteriza-se por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), dismorfias crânio-faciais, defeitos cardíacos variados e discrasias sanguíneas. A incidência é de 1:100.000 nascidos vivos e um pouco mais de 200 casos já foram publicados na literatura.

Objetivo: Relatar um caso de Síndrome de Jacobsen diagnosticado no ambulatório de genética do Núcleo de Medicina da Universidade Federal de Sergipe - Campus Lagarto.

Métodos: Estudo retrospectivo através de coleta de dados clínicos em prontuário médico (anamnese, exame físico e exames complementares), após a anuência dos genitores com assinatura de termo de consentimento livre esclarecido.

Resultados: L.E.A.O., 04 anos, sexo masculino, procedente de Jaramataia-AL, quinto filho de casal jovem, hígido e não consanguíneo, encaminhado para avaliação especializada em genética pela hematologia pediátrica, por apresentar anemia e trombocitopenia recorrentes, cardiopatia congênita e dismorfias, sem diagnóstico etiológico conclusivo. Genitores negaram recorrência familiar do distúrbio. Gestação sem exposição a teratogênicos. Genitora desenvolveu hipertensão arterial no segundo trimestre e o paciente nasceu de parto cesariano, prematuro, com 36 semanas, pesando 2.550 gramas e com 48 cm de estatura. Apgar de 6 e 8 no primeiro e quinto minutos. Permaneceu 22 dias na UCI neonatal por insuficiência respiratória. Ao exame físico, o paciente apresenta quadro sindrômico com baixa estatura proporcionada, macrocrania, frontal proeminente, nariz pequeno com ponte nasal baixa, lábios finos com cantos da boca voltados para baixo, orelhas pequenas com implantação baixa, pregas palmares únicas e clinodactilia dos quintos quirodáctilos. Ecocardiograma constatou CIA e CIV (paciente em uso de digoxina, aldactone e furosemida, aguardando ainda correção cirúrgica). TC de crânio revelou sinais de hidrocefalia leve, sem indicação de derivação ventrículo peritoneal. Cariótipo comum de sangue periférico com bandeamento G teve resultado normal. Estudo de hibridização genômica comparativa por array 60k (CGH array) evidenciou uma deleção no braço longo do cromossomo 11, envolvendo a banda 11q24.2 - q25.

Conclusões: A análise citogenética convencional (cariótipo comum) não detectou a deleção que, através do CGH array, mostrou ser de aproximadamente de 9,2 megabases e inclui cerca de 48 genes conhecidos. Este relato reforça a necessidade de prosseguir com investigação cito-molecular nos casos de dismorfias e ADNPM. A análise por hibridização in Situ por fluorescência (FISH) dos pais foi indicada para investigar se se trata de um desequilíbrio de novo ou um evento herdado e determinar risco de recorrência em irmãos. Entretanto, a genitora já foi submetida a laqueadura tubária e o casal optou por não prosseguir com tal investigação.

ESTUDO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS EM UMA SÉRIE DE NATIMORTOS E NEOMORTOS: CLASSIFICAÇÃO, SÍNDROMES ASSOCIADAS E MECANISMOS GENÉTICOS
GUSTAVO HENRIQUE TORRACA LARANJEIRA; JUAN CLINTON LLERENA JR; VALÉRIA REGINA DE MOURA CASTRO; HELOISA NOVAES; SAYONARA GONZALEZ.

OBJETIVOS: 1) Descrever os tipos de defeitos cardíacos congênitos (DCC), simples e complexos; 2) Classificar os DCC em síndromicos e não-síndromicos; 3) Identificar possíveis genes candidatos da fisiopatologia dos DCC nos casos síndromicos, após a exclusão das síndromes reconhecíveis, a partir de sinais clínicos sentinelas. Os DCC são as anomalias mais frequentes em humanos, sendo responsáveis por mais de 90% de todas as doenças cardíacas infantis, além de ser a maior causa de óbito no primeiro ano de vida. A maioria dos DCCs tem como causa a herança multifatorial. Contudo, diferentes tipos de mutações monogênicas são sabidamente associadas a DCC. **METODOLOGIA:** Entre uma série de autópsias participantes do projeto ECLAMC-A05 e necropsiados no Departamento de Anatomia Patológica, foram selecionadas necropsias com DCC no período 2007-2014; classificadas em simples ou complexas; isoladas ou síndromicas. Nos DCCs associados a síndromes não reconhecidas delineamos sinais sentinelas correlacionados aos seguintes genes do desenvolvimento: BMP, WNT, NKX2.5, FGF8, TBX5, PITX2, HAND1 e HAND2. **RESULTADOS:** Dentre 613 autópsias, 107 correspondiam aos DCC: 49% eram simples e 51% complexas, classificadas em 03 grupos nosológicos: Síndromes reconhecíveis (64 casos), polimalformados sem uma síndrome reconhecível (42 casos) e DCC isolada (01 caso). Entre as formas síndromicas reconhecemos: S. Ulna-Mama, Arnold Chiari tipo II, Hipofosfatase, Trigonocefalia de Opitz, S. de Cantrell, Condrodysplasia platispondílica tipo Torrance, S. de Fraser, Complexo Microgastria– Redução de membro, S. Ritshen-Schinzel, Fibroelastase 1a, S. de Zimmermann Laband e as anomalias cromossômicas clássicas (Trissomia do X, Edwards, Patau, Down, Turner, Pallister Killiam e Triploidia). Tendo como base os polimalformados no grupo de síndromes não reconhecíveis, os seguintes sinais clínicos sentinelas foram relacionados aos genes: onfalocelo (BMP); anomalias do sistema nervoso central (WNT); asplenia congênita isolada, malformações conotruncais do coração, hipoplasia de câmara cardíaca esquerda, Tetralogia de Fallot (NKX2.5); S. de DiGeorge e Tetralogia de Fallot (FGF8); malformações de membros (TBX5); S. da displasia iridocorneal (PITX2); situs inversus e Tetralogia de Fallot (HAND1 e HAND2). **CONCLUSÕES:** Os resultados parciais demonstraram um alto índice de cardiopatias congênitas nas síndromes genéticas quando comparado a outras causas de malformação cardíaca como defeitos isolados e infecção. A presença dos sinais sentinelas entre os DCC permitirão inferir a identificação de mutações em genes candidatos do desenvolvimento relacionados ao coração.

EXPERIÊNCIA DE DEZ ANOS DE TRATAMENTO COM PAMIDRONATO DE SÓDIO NO CENTRO DE REFERÊNCIA PARA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

BRUNA SOUZA PINHEIRO; EVELISE SILVA BRIZOLA; MARINA BAUER ZAMBRANO; ANDRE ANJOS SILVA; KARINA CARVALHO DONIS; HUMBERTO CAMPOS ROSA; TÊMIS MARIA FÉLIX.

INTRODUÇÃO: Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença hereditária caracterizada por fragilidade esquelética, baixa densidade óssea com amplo espectro de expressão clínica. Em dezembro de 2001, o Ministério da Saúde (MS) através da portaria número 2305 instituiu Centros de Referência para tratamento de OI (CROI) em 10 diferentes hospitais do Brasil, incluindo o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS). Segundo o protocolo do MS, os CROIs têm como objetivo implementar os protocolos de indicação de Tratamento Clínico de OI com pamidronato de sódio. Outros centros foram credenciados posteriormente, e atualmente 14 CROIs estão em funcionamento.

OBJETIVOS: Relatar resultados de dez anos de tratamento com pamidronato de sódio em pacientes com osteogênese imperfeita no CROI – HCPA.

MATERIAL E MÉTODOS: Foram revisados dados de prontuários de pacientes com OI que realizaram tratamento com pamidronato de sódio cíclico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 2002 a 2012. O protocolo utilizado para tratamento seguiu norma do MS com modificações. Parâmetros clínicos foram obtidos durante o seguimento do tratamento através de peso, estatura, número de fraturas, dose de pamidronato administrado por ciclo, efeitos adversos e densidade mineral óssea.

RESULTADOS: Durante o período do estudo foram tratados com pamidronato de sódio no CROI-HCPA 47 pacientes com OI. Destes 3 foram excluídos da análise por dados incompletos. Dos 44 pacientes, 18 (40,9%) eram do sexo masculino e 26 (59,1%) sexo feminino. A maioria dos casos apresentavam OI tipo IV (50%), seguidos dos tipos I (22,7%) e III (22,7%). Somente 2 pacientes foram classificados como tipo V (4,5%). A mediana do número de ciclos foi de 10 (percentis 25-75: 7-13). A idade, em mediana, do início do tratamento foi de 3 anos (P25=0,4; P75=9). A mediana do número de fratura antes do tratamento foi de 5 e após 3 (p= 0,003). Houve diferença na densidade mineral óssea ao longo do tratamento (corpo total e coluna p<0,001). Vinte e quatro pacientes (54,5%) tiveram alguma intercorrência durante o tratamento. Desses, 23 (95,8%) apresentaram febre, 3 (12,5%) vômito, 1 (4,2%) hipocalcemia e 3 (12,5%) “estado gripal”. A maioria das intercorrências foi observada no primeiro ciclo de tratamento.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO: Estes dados demonstram que o tratamento com pamidronato de sódio em formas moderadas a graves de OI é eficaz, determinando aumento da massa mineral óssea e diminuição do número de fraturas. Este tratamento apresenta efeitos colaterais leves, restritos ao início do ciclo de tratamento. Estes dados estão de acordo com resultados semelhantes na literatura. Estes dados corroboram a importância do tratamento com pamidronato de sódio em centros de referência, demonstrando o benefício da experiência acumulada ao longo dos anos.

121

SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA: O ALVO SÃO OS ÉXONS DE CODIFICAÇÃO NUCLEAR, O BÔNUS É O DNA MITOCONDRIAL COMPLETO

CAIO ROBLEDO D C QUAIQ; ANDRÉ CABRAL; ANDRÉ LUIZ SANTOS PESSOA; CLARISSA HABEKOST; DAYANE B. DA CRUZ; REGINA MINGRONI-NETTO; JOÃO PAULO KITAJIMA; FERNANDO KOK.

Introdução: O sequenciamento completo do exoma (SCE) tem revolucionado a prática clínica pela sua grande capacidade em definir diagnósticos genéticos. Menos do que 2% do genoma é constituído por éxons, mas ao fim do processo de captura das regiões codificantes para se realizar o SCE, de 60 a 70% do DNA passa a ser constituído por regiões codificantes; o restante é formado por íntrons, sequências intergênicas e DNA mitocondrial. Embora este último não seja alvo do processo de captura de éxons, ele estará bem representado na fração de DNA que será sequenciada, uma vez que cada célula possui centenas de cópias do DNA mitocondrial. Desta forma, no SCE se tem uma excelente cobertura de todo o DNA mitocondrial. **Objetivos:** relato de 4 pacientes que realizaram SCE com finalidade diagnóstica e nos quais se encontrou mutações patogênicas no DNA mitocondrial. **Métodos:** a partir de DNA extraído de sangue periférico, foi realizada captura exômica seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq 2.500. A seguir, realizaram-se protocolos de alinhamento, identificação de variantes, estudos de CNVs e do DNA mitocondrial. **Resultados:** Pt. 1 masculino, 4 anos, com distonia e epilepsia; variante m.9205_9206delTA no gene MT-ATP6, complexo V. Pt. 2, feminino, 2 anos, com epilepsia, neuropatia e ADNPM; variante m.15500G>A, p.Asp252Asn, gene MT-CYB, complexo III. Pt 3, feminino, 1 mês, epilepsia e hipoplasia cerebelar; variante m.6108G>A, p.Met69Val, MT-CO1, complexo IV. Pt. 4, masculino, 18 anos; variante m.4947T>A, p.Leu160Met, MT-ND2, complexo I. A investigação familiar foi até o momento concluída em um dos pacientes (Caso 1): sua mãe, que há 2 anos apresenta leve paraparesia espástica, tinha a variante em heteroplasmia (m.9205_9206delTA; 70% mut; 30% wt). A avó materna tinha baixa taxa de sequencias mutadas e encontra-se sem sintomas; adicionalmente, há história de tio materno que faleceu aos 2 anos de idade, com quadro similar ao do propósito. **Discussão e conclusões:** Relatamos 4 pacientes com quadros neurológicos distintos, nos quais não havia suspeita de doença de herança mitocondrial e que apresentam variantes em homoplasmia no DNA mitocondrial em genes codificantes de proteínas, constituintes dos complexos I, III, IV e V da cadeia respiratória. Apenas uma das variantes havia sido previamente publicada em caso com manifestação clínica similar (Caso 1), sendo que todas as demais nunca foram reportadas nem estavam presentes em mais de 18 mil controles. Quando no SCE não se encontram, em genes de codificação nuclear, variantes que justifiquem o quadro clínico, o rastreamento do DNA mitocondrial pode ajudar a definir o diagnóstico. Os nossos achados sugerem que quanto mais acessível é o sequenciamento completo do DNA mitocondrial, maior é a diversidade clínica das doenças de herança mitocondrial.

122

ANÁLISE DE POLIMORFISMOS DE SUSCEPTIBILIDADE À DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DO SUL DO BRASIL

LUIZA MONTEAVARO MARIATH; MARÍLIA DORNELLES BASTOS; THAYNE WOYCINCK KOWALSKI; ANA CAROLINA MOISÉS DA SILVA; MÁRCIA KHALED PUÑALES COUTINHO; RAFAELA FERNANDES MUNDSTOCK; BIBIANE ARMILIATO DE GODOY; BALDUÍNO TSCHIEDEL; THEMIS REVERBEL DA SILVEIRA; LAVÍNIA SCHULER FACCINI.

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença multifatorial que resulta da destruição auto-imune das células β pancreáticas produtoras de insulina em indivíduos geneticamente predispostos com regulação imune prejudicada. Comparados à população normal, os pacientes com DM1 apresentam uma prevalência maior de Doença Celíaca (DC), uma enteropatia crônica e permanente provocada por uma intolerância às proteínas do glúten do trigo, centeio e cevada em pessoas geneticamente predispostas. O objetivo do presente trabalho é investigar a prevalência de polimorfismos de susceptibilidade à DC em uma amostra de pacientes com DM1 com sorologia positiva e negativa para DC. Até o momento, a coleta de sangue periférico para posterior extração de DNA foi realizada em 104 pacientes com DM1 (15 com sorologia positiva e 89 com sorologia negativa para DC) de um serviço de referência regional em Diabetes do sul do Brasil. Os polimorfismos rs2816316 do gene RGS1, rs1175527 do gene BACH2 e rs917997 do gene IL18RAP, previamente associados à DC, foram investigados nesse estudo. A determinação genotípica dos pacientes da amostra foi realizada pela técnica de PCR em Tempo Real por TaqMan® Genotyping Assays (Applied Biosystems, USA). A análise estatística foi realizada por meio

do teste do Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher. Todos os polimorfismos avaliados estiveram em Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não foram encontradas diferenças significativas entre os resultados genotípicos dos pacientes diabéticos com sorologia positiva para DC quando comparados aos pacientes com sorologia negativa. A frequência do alelo A do polimorfismo do gene RGS1 foi de 73% no grupo de diabéticos com sorologia positiva para DC e de 79% no grupo com sorologia negativa ($p=0.63$). A ocorrência do alelo T do polimorfismo do gene IL18RAP foi de 20% no grupo com sorologia positiva e de 26% no grupo com sorologia negativa para DC ($p=0.62$). O alelo C do polimorfismo do gene BACH2 esteve presente em 68% dos diabéticos com sorologia positiva para DC e em 47% daqueles com sorologia negativa ($p=0.067$). Ainda que não tenha sido aqui demonstrada uma associação significativa, o valor de p da análise do gene BACH2 indica que pode haver alguma relação entre a presença do alelo C do polimorfismo e a ocorrência de sorologia positiva para DC. O pequeno número amostral de indivíduos com DM1 e sorologia positiva para DC pode ter sido um empecilho para demonstrar a existência de associação entre os polimorfismos testados e os grupos amostrais. As próximas etapas do estudo consistem no aumento dos dois grupos de pacientes, em especial do grupo de pacientes diabéticos com sorologia positiva para DC, e em novas análises dos resultados encontrados. Assim, espera-se com o presente trabalho colaborar para a melhor compreensão dos fatores genéticos que possivelmente estão associados conjuntamente à DM1 e à DC.

123

IDENTIFICAÇÃO DE VARIAÇÕES DO NÚMERO DE CÓPIAS NO SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA ENVOLVENDO DE UM ATÉ CENTENAS DE ÉXONS

CAIO ROBLEDO D C QUAIO; ANDRÉ LUIZ SANTOS PESSOA; CAROLINA F.M. SOUZA; CHONG AE KIM; ERASMO B. CASELLA; FILIPPO VAIRO; JOSÉ L. PEDROSO; RACHEL HONJO KAWAHIRA; TÊMIS MARIA FÉLIX; FERNANDO KOK.

Introdução: O uso clínico mais intensivo do sequenciamento completo do exoma (SCE) aumentou de forma significativa a sensibilidade dos testes genéticos. Tradicionalmente, o SCE identifica variantes envolvendo trocas simples de um nucleotídeo ou pequenos indels em éxons e regiões intrônicas vizinhas. No entanto, utilizando protocolos e algoritmos específicos, é possível identificar com precisão variações do número de cópias (CNVs) que são claramente deletérias e que podem envolver de um único a centenas de éxons. **Objetivo:** apresentar a experiência de um único laboratório dedicado ao sequenciamento clínico de larga escala na detecção de CNVs em pacientes encaminhados para SCE com finalidade diagnóstica. **Métodos:** a partir de amostra de DNA extraída de sangue periférico, foi realizada captura exômica com seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq 2500. A seguir, realizaram-se protocolos de alinhamento, identificação de variantes e estudos de CNVs. **Resultados:** Pacientes 1 e 2 com hiperglicemia não cetótica decorrente de microdeleção de 1 exon em heterozigose composta com uma segunda variante patogênica; Paciente 3 com lipofuscinose ceróide tipo 3 e microdeleção de 1 Kb (2 exons) em homozigose; Paciente 4 com ectrodactilia tipo 3 AD devido a microduplicação de 271 kb em heterozigose em 10q; Paciente 5 com síndrome de microdeleção 22q11.21 de 1,6 Mb; Paciente 6 com deficiência mental associado a microdeleção subtelomérica de 6,77 Mb em 8p e paciente 7 com síndrome de cistos renais e MODY com microdeleção de 1,26 Mb, envolvendo o gene HNF1B. **Discussão e conclusão:** A identificação de CNVs envolvendo poucos éxons é habitualmente feita por MLPA (multiplex-ligation probe amplification), enquanto que variações comprometendo regiões mais amplas do genoma, com mais de 100 kb, por microarrays cromossômicos (CGH- ou SNPs -arrays). O SCE possibilita integrar, em uma única plataforma, informações que no passado dependiam do sequenciamento tradicional por técnica de Sanger, do MLPA e do microarray cromossômico. A exploração plena da potencialidade do SCE permitirá aumentar ainda mais a sensibilidade dos testes genéticos.

124

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COM CARBONATO DE LÍTIO NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: ANÁLISES DE SUBGRUPOS E RESPONSABILIDADE DAS ESCALAS CLÍNICAS

JONAS ALEX MORALES SAUTE; CARLOS R. M. RIEDER; RAPHAEL MACHADO CASTILHOS; THAÍS LAMPERT MONTE; GABRIELE NUNES SOUZA; ALINE DUTRA RUSSO; MARIA LUIZA SARAIVA PEREIRA; SUZI CAMEY; VANESSA BIELEFELD LEOTTI TORMAN; LAURA BANNACH JARDIM.

Objetivos: realizar análise adicional do ensaio clínico randomizado (ECR) com carbonato de lítio (Saute et al, 2014) na doença de Machado-Joseph (DMJ/SCA3) na busca de: 1) modificadores de resposta ao tratamento; 2) avaliar a resposta ao tratamento em subgrupos específicos de pacientes; 3) propriedades métricas adicionais das escalas clínicas para as ataxias espinocerebelares (SCAs).

Métodos: 62 pacientes com DMJ/SCA3 foram alocados randomicamente (1:1) para o ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo. Realizamos análises adicionais com os subescores das escalas Neurological Examination Score for the Assessment of Spinocerebellar Ataxia (NESSCA) e Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) e com o subgrupo de pacientes com marcha independente. Também foram avaliadas as potenciais interações dos achados clínico-moleculares com a resposta ao tratamento; a diferença mínima clinicamente

relevante (MID) e as estimativas de tamanhos amostrais (com os dados do grupo placebo) para as escalas NESSCA, SARA, Spinocerebellar Ataxia Functional Index (SCAFI) e Composite Cerebellar Functional Score (CCFS).

Resultados: O subscore cerebelar da escala NESSCA (0-7 pontos) progrediu diferentemente entre os grupos durante as 48 semanas de estudo ($p < 0.001$). O grupo lítio apresentou menor progressão após 24 (0.81 pontos; IC 95% 0.44 a 1.18) e 48 semanas (0.64; IC 95%, 0.23 a 1.05) do que o grupo placebo. Não houve diferença nos demais subscores da NESSCA ou subitens da SARA ($p = ns$). A gravidade da ataxia de marcha interagiu de forma significativa com a resposta ao tratamento na SCAFI ($p = 0.010$), com uma menor progressão no grupo lítio apenas para os pacientes com marcha independente. Os escores NESSCA ($p = 0.010$) e SCAFI ($p = 0.015$) apresentaram diferente progressão entre os grupos apenas para os pacientes capazes de realizar a prova de caminhada de 8 metros (8MW), favorecendo o grupo lítio. Foi realizada estimativa de tamanho amostral com as diferentes escalas clínicas para os futuros ECRs na DMJ/SCA3, contudo o poder do estudo não foi suficiente para definir o MID das escalas, exceto para o CCFS.

Conclusão: A eficácia do tratamento com carbonato de lítio no subscore cerebelar da escala NESSCA, juntamente com a eficácia já demonstrada na análise primária nos escores compostos SCAFI e CCFS sugerem que o tratamento com carbonato de lítio seja eficaz para os aspectos cerebelares da DMJ/SCA3. A interação entre a gravidade da ataxia e a resposta ao tratamento nos escores NESSCA e SCAFI indicam que para os futuros ECRs na DMJ/SCA3 devem ser preferencialmente recrutados pacientes em estágios iniciais da doença. Nossos dados são de grande relevância para o planejamento de futuros ECRs, especialmente com o uso de carbonato de lítio, na DMJ/SCA3 e em outras SCAs.

Financiamento: FAPERGS (09/0078-5), CNPq (478888/2010-4), FIPE-HCPA (09-418) e CAPES. Demais autores: Schumacher-Schuh AF; Donis, KC; D'Ávila, R; Furtado, GV; Gheno, TC; Souza, DO; Portela LV.

125

ENCEFALOCELE ANTERIOR EM UM FETO APRESENTANDO MALFORMAÇÃO ADENOMATOIDE CÍSTICA BILATERAL

PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN; ERNANI BOHRER DA ROSA; DANIELLE BERNARDI SILVEIRA; IZABELLE OBANDO MATOS; LAÍS GIANOTTI TSUGAMI; NATHAN LUCCHESI BELLÉ; LUCIANO VIEIRA TARGA; ROSILENE DA SILVEIRA BETAT; JORGE ALBERTO BIANCHI TELLES; RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA.

Objetivos: relatar os achados pré- e pós-natais de um paciente apresentando encefalocele anterior e malformação adenomatoide cística bilateral. Métodos: descrever um caso de uma associação rara, juntamente com uma revisão da literatura. Resultados: Gestante, 18 anos, primípara, com 27 semanas e 5 dias de gravidez, foi encaminhada ao pré-natal devido às malformações fetais. Paciente com história de crises convulsivas de ausência desde os 5 anos de idade. Durante a gestação fez uso de ácido valproico até o terceiro mês e, após esse período, de carbamazepina. Tentou interrupção da gestação com misoprostol (dois comprimidos via oral e três via vaginal), onde apresentou pequeno sangramento vaginal dentro das primeiras 24 horas após o uso da medicação. Não fez uso de ácido fólico. A ecografia fetal morfológica realizada com 21 semanas demonstrou abaulamento acima da região nasal e duas imagens anecoicas e circulares em base pulmonar direita. Após 52 dias, a paciente foi submetida à nova ecografia morfológica, na qual foi observado, além das alterações anteriores, polidramnia e aumento nas dimensões das duas imagens do pulmão direito. Com 29 semanas de gestação, ela foi submetida à ressonância magnética que revelou imagem compatível com encefalocele frontoetmoidal e pulmão direito aparentemente aumentado de volume e hiperintenso, com múltiplos cistos no seu interior. O lobo inferior esquerdo tinha a mesma intensidade de sinal do pulmão direito e com alguns cistos no seu interior em sua porção mais anterior. Os achados pulmonares foram compatíveis com formação adenomatoide cística. Treze dias após, foi feita amniocentese para realização do cariótipo pré-natal, cujo resultado foi 46,XY[20]. A criança, um recém-nascido do sexo masculino, nasceu a termo, de parto cesáreo, apresentando escores de Apgar de 8 e 9. Nasceu pesando 3.475 g, medindo 51 cm e com perímetro cefálico de 33 cm. Ele apresentou disfunção respiratória precoce, tendo necessidade de ser colocado em oxigenioterapia. Logo a seguir, o oxigênio foi retirado devido à resolução do quadro de disfunção respiratória. A avaliação através da radiografia de tórax mostrou áreas bolhosas no pulmão direito, maiores na metade inferior, além de opacificação em hemitórax esquerdo. Com 4 dias de vida, o paciente foi submetido à tomografia computadorizada de tórax que confirmou os achados pré-natais. Com 9 dias de vida, foi submetido à ressonância magnética de encéfalo que ratificou o achado de encefalocele frontoetmoidal. Conclusões: em nossa revisão da literatura não encontramos descrição de associação entre encefalocele anterior e malformação adenomatoide cística. Apesar da associação do ácido valproico com defeitos de fechamento do tubo neural, também não encontramos uma relação das malformações observadas na criança com as exposições verificadas na gestação (incluindo o misoprostol).

126

DISTÚRBO DE DIFERENCIAÇÃO SEXUAL OVÁRIO-TESTICULAR: RELATO DE CASO E ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

THIAGO OLIVEIRA SILVA; ALINE FERNANDES ALVES; ANA CECÍLIA NOVAES DE OLIVEIRA;

Objetivos: Relatar um caso de criança com distúrbio de diferenciação sexual, levantando base bibliográfica referente a esta condição. **Métodos:** Análise de caso pautada na investigação clínica e pesquisa bibliográfica em bases de dados sobre os distúrbios de diferenciação sexual. **Resultados:** A.C.S., 22 meses, foi levada ao serviço de Endocrinologia Pediátrica por ambiguidade genital na primeira semana de vida. Nasceu de parto normal, a termo. Pais não consanguíneos. Sua mãe não fez pré-natal e foi usuária de crack durante a gestação. Ao nascimento, observou-se ambiguidade genital, com presença de falo, com medida longitudinal esticado menor que 2,5 desvios-padrão (DP) da média do tamanho normal para idade; fusão quase completa das saliências labioescrotais; presença de seio urogenital com abertura no corpo do falo; gônada palpável de 0,8 cm à direita e não palpável à esquerda; e presença de massa inguinal de 1 cm na altura do anel inguinal à esquerda. O cariótipo mostrou constituição cromossômica 46,XX e a pesquisa do Sex-determining Region on the Y chromosome (SRY) foi positiva. Tomografia computadorizada com contraste confirmou a presença de derivados müllerianos e de gônada na altura de anel inguinal esquerdo. A biópsia de gônada direita evidenciou presença de túbulos seminíferos e estroma ovariano com folículos, caracterizando ovotéstis, e a biópsia de gônada esquerda mostrou apenas túbulos seminíferos, caracterizando testículo. A dosagem de testosterona após estímulo com gonadotrofina coriônica humana (HCG) foi de 160mg/dl. Foi optado pelo sexo de criação feminino e a paciente será submetida às cirurgias de clitoroplastia e vaginoplastia. O distúrbio de diferenciação do sexo ovário-testicular (DDS-OT), também chamado hermafroditismo verdadeiro, é uma doença genética muito rara, com aproximadamente 400 casos descritos. O espectro clínico varia desde o homem normal e fértil até a mulher normal e fértil, com a maioria dos casos apresentando, porém, genitália externa ambígua. A paciente deste relato foi classificada como DDS-OT 46,XX unilateral e grau de ambiguidade genital Prader 4. A gônada ovotéstis é a mais frequente no DDS-OT, seguida do ovário e, mais raramente, do testículo. Cerca de 60% dos casos apresentam cariótipo 46,XX, mas apenas 1/3 deles tem SRY positivo. Entre as etiologias do DDS-OT estão: mosaicismos dos cromossomos sexuais; quimerismo; translocação do cromossomo Y em um autossomo ou em um cromossomo X; mutações em genes do cromossomo sexual ou dos autossomos envolvidos na determinação sexual. A confirmação diagnóstica é obrigatoriamente histopatológica. Em geral, os valores de testosterona e hormônio antimülleriano são compatíveis com a presença de células de Leydig e de Sertoli funcionantes, como comprovado neste relato pela resposta positiva das concentrações de testosterona ao teste de estímulo com HCG. **Conclusões:** O DDS-OT continua a ser um desafio a ser compreendido na área das anomalias da diferenciação sexual.

127

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DA DELEÇÃO 7Q11.2 EM PORTADORES DA SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN NO NORDESTE BRASILEIRO

BIANCA ARCARO TOPÁZIO; ESMERALDA SANTOS ALVES; MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI; ERLANE MARQUES RIBEIRO; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI; ROBERTA LELIS DUTRA; MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES; RENATA LÚCIA LEITE FERREIRA DE LIMA; ANGELINA XAVIER ACOSTA; ACACIA FERNANDES LACERDA DE CARVALHO.

A Síndrome de Williams-Beuren (SWB) é uma doença genética causada por microdeleção ou deleção de genes contíguos na região 7q11.23. Aspectos faciais distintos, cardiopatia congênita (estenose aórtica supravalvar - EASV), deficiência intelectual e hipersociabilidade compreendem os principais aspectos clínicos da SWB. Em aproximadamente 98% dos pacientes que apresentam diagnóstico clínico para SWB, a deleção em 7q11.23 é flanqueada por sequências LCRs (low copy repeats), resultando em deleções com tamanho de 1,5 a 1,8 Mb, envolvendo cerca de 28 genes. Os restantes 2% dos casos apresentam deleções atípicas (< 1,0 Mb ou > 3,0 Mb) e que podem ser a causa da variabilidade fenotípica substancial entre os pacientes com SWB. Embora a técnica de hibridização in situ por fluorescência (FISH) seja considerada a metodologia padrão para o diagnóstico molecular da SWB, a introdução de novas tecnologias, tais como o MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) e as plataformas de array, mostraram ampla eficácia em identificar, com maior resolução, alterações genômicas. O objetivo desse trabalho é a caracterização clínica e molecular da microdeleção 7q11.23 na amostra estudada utilizando a técnica de MLPA. Participaram do estudo nove pacientes atendidos nos ambulatórios de genética do sistema único de saúde (SUS) do Maranhão e Ceará que apresentavam resultado da FISH positivo para SWB. As amostras de DNA genômico foram extraídas a partir de sangue total com Kit Wizard® Genomic DNA Purification da Promega. Para a técnica de MLPA, foi utilizado um kit específico para a SWB, SALSA MLPA probemix P029-B1. Os resultados do MLPA permitiram identificar a deleção completa da região crítica da SWB em quatro dos nove pacientes. A variação no quadro clínico da SWB está diretamente envolvida com haploinsuficiência de genes presentes na região crítica para a SWB, sendo, portanto essencial para a correlação genótipo-fenótipo a caracterização molecular utilizando técnicas mais acuradas como a triagem genômica por MLPA.

ANÁLISE DE VARREDURA GENÔMICA EM PACIENTES PORTADORES DA MUTAÇÃO TP53 R337H

DIEGO PASKULIN; JULIANA GIACOMAZZI; ICHIRO NAKACHI; MARILEILA GARCIA; PATRICIA PROLLA.

O gene supressor de tumor p53 é um regulador central de diferentes vias celulares, incluindo apoptose, danos ao DNA, ativação de oncogenes e hipóxia. Domínios bem definidos podem ser identificados na proteína, como o domínio de transativação N-terminal, região rica em prolina, domínio central de ligação ao DNA altamente conservado, domínio de tetramerização, e o domínio C-terminal. A proteína p53 inibe a transformação celular através da regulação da expressão de diferentes genes envolvidos em vias de crescimento celular, reparo de DNA, apoptose e senescência. Mutações germinativas no gene TP53 são associadas à síndrome de Li-Fraumeni, síndrome hereditária de predisposição ao câncer, caracterizada pela predisposição a vários espectros de câncer em idade jovem. A maioria das mutações no gene TP53 afeta o domínio de ligação ao DNA e resultam de substituições missense que dão origem a proteínas alteradas que possuem uma maior estabilidade do que a proteína selvagem, resultando na acumulação da proteína mutante em células neoplásicas. No Brasil, uma mutação germinativa no códon 337 (c.G1010A, p.R337H), que está presente em cerca de 0,3 % da população do sul do Brasil, é associada com tumores adrenocorticais em adultos, com carcinoma do plexo coróide em crianças, com câncer de mama e com as síndromes Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like. Estudos estruturais e funcionais demonstraram que a proteína p.R337H é pH-dependente, tornando a proteína inativa apenas sob condições de aumento do pH intracelular. O objetivo deste estudo foi buscar, identificar e validar regiões cromossômicas alteradas em pacientes portadores da mutação TP53 R337H com carcinoma adrenocortical ou câncer de mama. Foram analisadas as alterações genômicas presentes em dez pacientes portadores da mutação TP53 R337H usando ensaios de SNP array de varredura genômica para descoberta de novas regiões alteradas associados p.R337H. Hibridização fluorescente in situ foi o método utilizado para validar estas regiões encontradas em pacientes com carcinoma adrenocortical e câncer de mama. A análise de SNP array demonstrou segmentos cromossômicos com perda de heterozigiosidade (LOH) e regiões com grande variação de número de cópias. Em especial, nossos resultados mostram ganhos em 12p13.3-12p11.23, 16p13.3-16q24.3, ampliações em 1q24.2-1q25.3, deleções em 2p25.3-2q37.3 e 17p13.1 e perda de heterozigiosidade em 11p15.5-p11.2 e 17p13.1. Este é o primeiro estudo que utilizou ensaios de SNP array de varredura genômica para identificar variações do número de cópias em pacientes com a mutação TP53 p.R337H. As regiões cromossômicas investigadas, em especial aqueles com LOH, apontam para novas regiões cromossômicas associadas com pacientes LFS portadores da mutação p.R337H TP53.

DISCINESIA FAMILIAR COM MIOCIMIA FACIAL POR MUTAÇÃO NO GENE ADCY5 COM RESPOSTA CLÍNICA À CAFEÍNA

ANDRÉ LUIZ SANTOS PESSOA; KÁSSIA TIMBÓ MORORÓ; ÁLVARO JORGE MADEIRO LEITE; CAIO ROBLEDO D C QUAIO; FERNANDO KOK.

JVSFF, 6 anos, masculino. Filho único de casal não consanguíneo. Sem antecedentes mórbidos pré ou perinatais. Teve desenvolvimento normal da linguagem mas teve atraso na aquisição dos marcos motores adquirindo a marcha com 20 meses de vida. Por volta de 2 anos e 6 meses passou a apresentar movimentação anormal: distonia de ação nos 4 membros associado a coreoatetose e “careteamento” facial. O quadro teve piora progressiva fazendo que deixasse de andar sem auxílios. Era nítido que havia flutuações do quadro discinético e foi percebido pela família que havia uma melhora com a ingestão de café e chás verdes. Foi tentado teste terapêutico com Levodopa-Benserazida sem resposta clínica consistente.

Foi investigado com RM de encéfalo, líquido, cromatografia de aminoácidos no plasma, pesquisa de ácidos orgânicos urinários, perfil de acil-carnitinas, painel para neurotransmissores no líquido que foram normais. O sequenciamento completo do exoma evidenciou mutação em heterozigose no gene ADCY5, variante c.2088+1G>T (IVS8+1G>T), que promove alteração em sítio canônico do processamento do RNA (splicing). A Discinesia Familiar com Miocimia Facial é uma afecção neurogenética de herança autossômica dominante por mutação no gene ADCY5 que cursa com distúrbio do movimento do tipo distônico associado à coreoatetose e miocimia familiar. Foi descrita anteriormente apenas em uma família alemã com 18 pessoas acometidas (10 homens e 8 mulheres) em 5 gerações, sendo que em 4 indivíduos houve quadro de miocardiopatia dilatada. O mecanismo aventado para a resposta clínica ao café seria que esta substância seria uma inibidora da enzima fosfodiesterase que degrada o AMP cíclico que é importante na bioquímica do sistema extra-piramidal e que está deficiente na doença.

CENTRO DE REFERÊNCIA EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (CROI-HCPA): RELATO DE 12 ANOS DE ATUAÇÃO

ANDRE ANJOS SILVA; KARINA CARVALHO DONIS; FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR; CLAUDIA FERNANDES LOREA; EVELISE SILVA BRIZOLA; MARINA BAUER ZAMBRANO; BRUNA SOUZA PINHEIRO; ANA PAULA VANZ; SOLANGER GRACIANA PAULAO PERRONE; TÊMIS MARIA FÉLIX.

Introdução: Em 2001 o Ministério da Saúde do Brasil estabeleceu Centros de Referência em Tratamento de Osteogênese Imperfeita (CROI). Dos 14 centros credenciados no Brasil, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi o único centro credenciado no RS. O Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do HCPA (CROI-HCPA) está sob coordenação do Serviço de Genética Médica e oferece diagnóstico, tratamento e acompanhamento periódico para pacientes vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS). É composto por uma equipe multiprofissional que inclui médicos (geneticista, ortopedista, pediatra), odontólogo, nutricionista e enfermeira. Além disso, inclui alunos de pós-graduação em fisioterapia, nutrição e enfermagem. **Objetivo:** Descrever as características dos pacientes atendidos no CROI-HCPA. **Métodos:** Análise descritiva dos dados a partir de revisão de registros clínicos no período de 2002 a 2013. **Resultados e Conclusões:** No momento possui 120 pacientes de 85 famílias em acompanhamento periódico. Cinquenta e três pacientes são do sexo masculino e 67 do sexo feminino com idade entre 0 a 53 anos na primeira consulta (mediana = 7 anos). De acordo com a classificação expandida de Sillence, os casos foram categorizados como OI tipo I em 59 casos (49,2%), OI tipo III em 16 casos (13,3%), OI tipo IV em 40 casos (33,3%) e OI tipo V em 5 casos (4,2%). Para o tratamento com pamidronato de sódio nas formas moderada a grave de OI é utilizado o protocolo modificado do Ministério da Saúde durante internação em leito pediátrico. Atualmente, estão em tratamento com pamidronato de sódio 23 pacientes. Os pacientes são avaliados pela equipe multidisciplinar periodicamente incluindo orientação nutricional e reabilitação física. Além disso, os pacientes contam com um grupo terapêutico com periodicidade mensal, com foco no suporte psicológico. Estes achados refletem a crescente organização e experiência dos centros de referência nesta patologia, visando à melhora da qualidade de vida destes pacientes.

ESTUDANDO O GENE FGFR3 NUMA COORTE DE 62 PACIENTES COM FENÓTIPOS TÍPICOS E ATÍPICOS.

THATIANE YOSHIE KANAZAWA; DENISE PONTES CAVALCANTI; LUCIANA CARDOSO BONADIA.

As osteocondrodisplasias (OCD) do grupo FGFR3 estão entre as displasias esqueléticas mais prevalentes e na maioria das vezes apresentam um fenótipo característico com ótima correlação genótipo-fenótipo, especialmente a acondroplasia (Ach) e a displasia tanatofórica (DT). O fenótipo mais leve do espectro, a hipocondroplasia (Hch), no entanto, apresenta grande variabilidade clínico-radiológica e heterogeneidade etiológica. Na presente coorte de pacientes, o gene FGFR3 foi estudado por sequenciamento direto começando pelos hot spots associados a cada fenótipo e prosseguindo quando nenhuma mutação era encontrada nos mesmos. Foram incluídos 62 pacientes distribuídos como segue: 29 Ach, 6 Hch, 12 DT-I, 3 DT-II, 2 fenótipos atípicos [um caso de Ach atípica/SADDAN (Severe Achondroplasia with Developmental Delay and Acanthosis Nigricans) e outro caso com fenótipo duvidoso - Hch/Ach], e 10 pacientes com baixa estatura e poucos sinais radiológicos associados à Hch. A mutação p.G380R foi detectada em todos os casos de Ach com fenótipo típico e também no paciente com fenótipo atípico Ach/SADDAN. Os 6 casos de Hch, bem como o caso atípico Hch/Ach apresentaram a mutação mais comum (p.N540K). Entre os 12 casos de DT-I foram identificadas as seguintes mutações: p.R248C (7), p.S249C (3) e p.Y373C (2). Todos os três casos com DT-II apresentaram a mutação p.K650E. Por último, 4 entre os 10 pacientes restantes não apresentaram nenhuma mutação após o sequenciamento completo do FGFR3, e em 6 casos o sequenciamento completo ainda não foi finalizado. Concluindo, os resultados do presente estudo corroboram a ótima correlação genótipo-fenótipo do FGFR3, ao mesmo tempo que reforça a necessidade da investigação molecular do FGFR3 nos casos duvidosos ou atípicos. Financiamentos: CNPq (402008/2010-3, 590148/2011-7, 132270/2012-9) e FAPESP (98/16006-6).

DISPLASIA FRONTONASAL ASSOCIADA À ALOPECIA E MALFORMAÇÃO GENITAL: DESCRIÇÃO DE UM CASO.

THAMY PELATIERI CANELOI; RODRIGO AMBROSIO FOCK; MARCO ANTONIO CURIATI; THEOHARIS EFCARPIDIS SFAKIANAKIS; PABLO DOMINGUES RODRIGUES DE NICOLA; VERA AYRES MELONI.

A Displasia Frontonasal (DFN, DFN1 OMIM #136760; DFN2 OMIM #613451; DFN3 OMIM #613456) compreende uma sequência de anomalias mesofaciais que resultam da morfogênese anormal da eminência

frontonasal. DeMyer, em 1967, introduziu a terminologia Síndrome da Fenda Facial Mediana para esta condição, porém em 1970, Sedano et al. recomendaram Displasia Frontonasal como designação mais adequada para estas anomalias. O quadro clínico pode variar desde forma leve de hipertelorismo ocular à fenda facial mediana. Além disso, a DFN pode estar associada a anomalias em outros sistemas como coração, sistema nervoso central, membros, genitais e pele. A maioria dos casos é esporádica, porém há relatos de herança autossômica recessiva e dominante. A DFN é caracterizada por heterogeneidade genética com alguns genes já descritos participando do processo etiopatogênico, entre eles, os genes da família Homeobox ALX1, ALX3 ou ALX4, todos envolvidos na morfogênese frontofacial. Segundo Kayserili et al. em 2009, membros de duas famílias diferentes com diagnóstico de DFN apresentavam alopecia completa e malformação genital. O estudo molecular do gene ALX4 (OMIM *605420; 11p11.2) detectou uma mutação sem sentido com perda de função, em homozigose nos pacientes e em heterozigose nos seus genitores, comprovando herança autossômica recessiva. **Objetivos:** Descrever um lactente com diagnóstico clínico de DFN associada à alopecia, meningoencefalocele occipital e malformação genital (DNF2). **Resultados:** Paciente do sexo masculino, lactente, seis meses de idade, filho de pais não consanguíneos, meio irmão do probante do sexo masculino, atualmente com dois anos de idade e hígido. A mãe realizou pré-natal e apresentou episódio de infecção do trato urinário tratada no primeiro trimestre da gestação. O estudo ultrassonográfico, com 23 semanas, mostrou meningoencefalocele occipital mediana e polidrâmnio. Nasceu de parto cesárea, a termo, 38 semanas, peso de nascimento 2795g, comprimento 48 cm. Ao exame físico, o recém-nascido apresentava malformação crânio facial, microftalmia, criptorquidia, genitália ambígua e ânus anteriorizado. O paciente permaneceu na UTI neonatal durante dois meses e realizou cirurgia para correção da encefalocele com um mês de vida. Evoluiu com diversas intubações devido à broncoaspiração e parada cardio-respiratória. Aos seis meses de vida apresentava: microsomia, microcefalia, alopecia completa, hipertelorismo ocular verdadeiro, microftalmia, nistagmo ocular bilateral, raiz e extremidade nasal larga, fissura palatina posterior, laringo-traqueomalácia, hérnia umbilical, criptorquidia, hipospádia, atraso importante do DNPM e hipotonia global. O cariótipo por bandamento G foi normal para o sexo masculino (46,XY). **Conclusão:** O paciente em estudo apresenta fenótipo semelhante ao descrito por Kayserili et al. podendo corresponder ao terceiro caso da literatura de DNF2 e o estudo clínico e molecular deste lactente ajudará no esclarecimento da etiologia da DFN.

134

FENILCETONÚRIA MATERNA: RELATO DE CASO DE PREMATURIDADE ASSOCIADA A BAIXOS NÍVEIS DE FENILALANINA SANGUÍNEA

EDUARDO VIEIRA NETO; LILIAN DE MATTOS CARVALHO; PATRICIA MATTOS CORDEIRO; MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO.

Objetivos: Vários fatores contribuem para um controle metabólico inadequado de adultos com fenilcetonúria - PKU. Muitas mulheres com PKU não apresentam níveis de fenilalanina - Phe na faixa-alvo antes da gravidez. A PKU materna não tratada pode resultar para o feto não fenilcetonúrico numa síndrome teratogênica com retardo do crescimento intrauterino - RCIU, microcefalia, deficiência intelectual e cardiopatia congênita. O controle dos níveis de Phe pela dietoterapia durante a gravidez pode prevenir estas sequelas. Relatamos o caso de parto pré-termo em uma primigesta com PKU. **Métodos:** Revisão do prontuário da paciente e do recém-nascido. Consultas médicas e avaliações nutricionais regulares da gestante, com dosagens de Phe sanguínea e exames pré-natais de rotina. Para o recém-nascido, triagem para erros inatos do metabolismo e auditiva, ultrassonografias transfontanela e abdominal e fundoscopia. **Resultados:** Primigesta de 22 anos com diagnóstico de PKU leve aos 2 meses de idade, tendo apresentado Phe de 12,8 mg/dL. Foi submetida desde então à dietoterapia com restrição da ingestão de Phe e uso de fórmula de aminoácidos. Manteve um controle irregular dos níveis de Phe durante a infância e a adolescência, com valores variando de 1,7 a 17,5 mg/dL. Apesar disso, atingiu uma capacidade intelectual normal. Antes da DUM, apresentou Phe de 11,7 mg/dL, mas na primeira consulta com 4s+6d de gestação, Phe atingiu 4,6 mg/dL. Foi instituída dieta com maior aporte calórico e proteico, 394 mg de Phe/dia e controle rígido da Phe sanguínea (faixa-alvo: 2-6 mg/dL). A maioria (8/11) dos valores de Phe ao longo da gestação se situou abaixo da faixa-alvo. Deu à luz por via vaginal a recém-nascido do sexo feminino, pré-termo (31s+5d), AIG, peso de 1.665 g, Apgar 5/8. Apresentou desconforto respiratório precoce, necessitando de CPAP por 24h. O exame físico não evidenciou dismorfias. Triagem auditiva, ultrassonografias transfontanela e abdominal e fundoscopia foram normais. A dosagem de Phe sanguínea da criança afastou PKU (Phe =1,6 mg/dL). A triagem de outras aminoacidopatias, galactosemia e hipotireoidismo congênito foi negativa. A criança recebeu alta com 27 dias e peso de 2.100 g. **Conclusões:** Mulheres jovens saudáveis diagnosticadas precocemente com PKU quando se ampliou a triagem neonatal no Brasil, estão atingindo o período fértil. Tendo em conta que na idade adulta ocorre um relaxamento da dieta, sendo habitual o encontro de Phe >10 mg/dL em mulheres com PKU, o risco da síndrome de PKU materna vem aumentando. A paciente por nós relatada, alertada sobre as sequelas da PKU materna, chegou à primeira consulta pré-natal com níveis de Phe adequados. A ingestão de Phe durante a gestação foi inferior à recomendada, obtendo-se resultados <2,0 mg/dL por um período de 2,5 meses. A deficiência de Phe durante a gestação tem sido associada a RCIU. O caso relatado de recém-nascido pré-termo de mãe com PKU, AIG, sem síndrome da PKU materna, é um achado inédito na literatura.

INIBIDOR DE PROTEOSSOMO COMO UM TRATAMENTO ADJUVANTE PARA DOENÇA DE GAUCHER?

FILIPPO VAIRO; AMANDA QUEVEDO; CAMILA RIBEIRO; CRISTINA NETTO; MATHEUS WILKE; ROSANE BITTENCOURT; LIANE DAUDT; KRISTIANE MICHELIN TIRELLI; IDA SCHWARTZ.

A associação entre a doença de Gaucher (DG) e o mieloma múltiplo (MM) é conhecida há algum tempo. Recentemente, a frequência de MM em pacientes com DG foi estimada em 3 a 50 vezes maior do que na população em geral, provavelmente devido ao acúmulo de esfingolípídios e sua estimulação crônica do sistema imune levando à produção de citocinas pró-inflamatórias. Um mecanismo adicional pode estar relacionado ao misfolding pós translacional da enzima glucocerebrosidase mutante. Relatamos o caso de um paciente com 64 anos de idade com DG tipo 1 (genótipo p.N370S/N370S), que apresentava deficiência de quitotriosidase, gamopatia monoclonal, aumento de beta-2 microglobulina, diabetes mellitus, anemia, trombocitopenia, comprometimento renal leve e infiltração de plasmócitos na medula óssea. Ele foi inicialmente diagnosticado com Gamopatia Monoclonal de Significado Incerto (MGUS) e terapia de reposição enzimática (TRE) com imiglucerase foi iniciada. Depois de 4 meses em ERT, como os níveis de hemoglobina e plaquetas não melhoraram, o diagnóstico de MM foi estabelecido e ele foi tratado com talidomida e dexametasona, com estabilização clínica. O diagnóstico de MM foi revisto, e a conclusão foi de que o quadro clínico era compatível com MGUS. Devido à escassez mundial de imiglucerase, alfaliglicerase foi iniciada com boa resposta, especialmente em relação à trombocitopenia. Depois de 3 anos em TRE, seu quadro clínico se deteriorou e o diagnóstico de MM foi estabelecido uma vez mais. O tratamento de escolha foi bortezomib, talidomida e dexametasona. Um mês após o primeiro ciclo deste esquema de medicação (e um dia antes de um novo ciclo), a atividade da glucocerebrosidase no plasma aumentou 55%, enquanto a enzima de referência (beta - galactosidase) diminuiu 40%. Infelizmente, o paciente faleceu por sepse após o segundo ciclo de tratamento para MM. Existem alguns relatos de estudos in vitro de inibidores de proteossomo levando ao aumento de enzimas lisossomais mutantes, porém este é o primeiro relato da ação do bortezomib na atividade da glucocerebrosidase mutante in vivo.

SCHWANOMATOSE MÚLTIPLA

CRISTINA NETTO; APIO ANTUNES; MARCO STEFANI; MARJEANE HOCKMULLER; RAFAEL WINTER; FELIPE SCHIAVO; ANTONIO VIAL; FELIPE OSTELBERGUE; PATRICIA PROLLA.

Objetivo

Relatar um caso de schwanoma múltiplo associado a neuroma de acústico e realizar uma breve revisão na literatura.

Relato de caso

Paciente DMP, 50 anos, em 2007 submetido à cirurgia para retirada de neuroma de acústico à direita com paralisia facial periférica residual homolateral, sem resposta a tentativa de reparo cirúrgico através da realização de anastomose hipoglosso-facial. Em 2008 notou lesão nodular, móvel, dolorosa à palpação, com crescimento progressivo, associado ao aparecimento de dor na face medial do antebraço esquerdo, tendo sido submetido à exérese da referida lesão, com sucesso. Em 2011 notou o aparecimento de lesão com características semelhantes no cotovelo direito, com exérese cirúrgica e remissão dos sintomas. Três meses após, notou o surgimento de outra lesão, semelhante às anteriores, em face interna do antebraço e terceiro dedo da mão esquerda, também submetidas a tratamento cirúrgico. O exame anátomo-patológico de todas as lesões revelou schwanomas

Discussão

A schwanomatose múltipla tem seu diagnóstico clínico e os pacientes podem desenvolver schwanomas intracranianos e periféricos, porém poupando o nervo vestibular. Uma das maiores dificuldades na schwanomatose múltipla é diferenciá-la das outras neurofibromatoses, principalmente a neurofibromatose 2. Atualmente a ressonância magnética de crânio é fundamental para excluir schwanoma vestibular, mesmo que já tenham sido descritos três casos de schwanomatose múltipla associada a schwanoma vestibular unilateral, o que contraria o critério de exclusão antigo. Além disso deve ser diferenciada também da neurofibromatose 1, excluindo, portanto, os principais sinais. Além dessas manifestações, a schwanomatose raramente tem características familiares, e quando tem se deve a penetrância incompleta e fenótipos variados na família, ao contrário da neurofibromatose 2, a qual tem alta relação familiar, penetrância completa e expressão homogênea. Se compararmos o número de pacientes submetidos à exérese de schwanomas ao número de pacientes portadores de schwanomatose, chegamos à conclusão de que a schwanomatose não é uma doença comum; Seppälä et al (1998) relataram uma série de 243 pacientes com schwanomas e identificaram somente 9 pacientes com schwanomatose.

A dor é uma das marcas da schwanomatose, a sua etiologia é desconhecida e não tem relação com o tamanho do tumor, localização e quantidade. A cirurgia é o tratamento de escolha para os schwanomas dolorosos, o maior risco da cirurgia é o da iatrogenia, ou seja, a não preservação do nervo sadio. A radioterapia tem um risco teórico

de malignização do tumor, tendo em vista o risco aumentado de malignização em pacientes portadores dos outros tipos de neurofibromatoses.

Conclusão: A schwannomatose múltipla é, portanto, um diagnóstico de exclusão, mas o neuroma de acústico não deve ser critério excludente para o diagnóstico da mesma

138

RELATO DE UMA SÉRIE DE CASOS DE CISTINOSE E REVISÃO DA LITERATURA.

KARINA CARVALHO DONIS; ANDRE ANJOS SILVA; FILIPPO VAIRO; CAROLINA F.M. SOUZA; CRISTINA NETTO; IDA SCHWARTZ; ROBERTO GIUGLIANI.

A cistinose é uma doença autossômica recessiva caracterizada pelo acúmulo de cistina em diferentes órgãos devido à alteração no transporte de cistina para o exterior dos lisossomos. O gene responsável pela doença, CTNS, está localizado no cromossoma 17 e codifica uma proteína de membrana lisossomal, a cistinosina. Objetivo: relatar 4 casos de cistinose nefropática acompanhados no Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo, do Serviço de Genética Médica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Casos: Paciente 1: masculino, 9 anos, diagnóstico aos 4 meses por baixo peso, vômitos e diarreia. Apresentou bom desenvolvimento neuropsicomotor, baixo peso e estatura, síndrome de Fanconi. Aos 3 anos apresentava fotofobia e cristais de cistina oculares. Em uso de colírio de cisteamina, reposição de eletrólitos, vitamina D e Cystagon 350 mg 4 vezes ao dia (70 mg/kg/dia). Paciente 2: feminino, diagnóstico com 1 ano e 11 meses, internou por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), desnutrição grave, raquitismo, acidose metabólica, hipotireoidismo, hepatomegalia, síndrome de Fanconi. Avaliação oftalmológica com presença de cristais cistina em córnea. Iniciou Cystagon 150 mg 4 vezes ao dia (63 mg/kg/dia), reposição de eletrólitos, L carnitina e vitamina D. Evoluiu com pneumonia, disfunção respiratória, sepse, perda da função renal indo a óbito com 2 anos e 6 meses. Paciente 3: masculino, 1 ano e 10 meses, diagnosticado aos 5 meses por síndrome de Fanconi, raquitismo, ADNPM recuperado com fisioterapia e baixo peso e estatura. Análise molecular: heterozigoto composto para Del 57Kb (inclui exons 1 a 10) e p.G308R. Em uso de Cystagon 100 mg 4 vezes ao dia (43 mg/kg/dia), eletrólitos, vitamina D e L carnitina. Apresentou com 1 ano e 6 meses cristais corneanos bilaterais. Não utiliza colírio de cisteamina por dificuldade na aquisição. Paciente 4: feminino, 1 ano e 4 meses, diagnosticada aos 5 meses por síndrome de Fanconi, baixo peso e cristais na córnea. Sem rosário raquítico. Apresenta leve ADNPM. Em uso de eletrólitos e vitamina D. Iniciado Cystagon 75 mg 4 vezes ao dia (43 mg/kg/dia), L carnitina e colírio de cisteamina. Discussão/Conclusão: a cistinose é uma doença lisossômica crônica que necessita de acompanhamento multidisciplinar e monitorização de parâmetros clínicos e bioquímicos regularmente. O diagnóstico precoce e a terapia adequada podem levar a cistinose de uma doença fatal para uma doença crônica multissistêmica com elevação na expectativa de vida de 10 anos para 50 anos ou mais. Trouxemos esses exemplos para ampliar o conhecimento dessa rara doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

139

RELATO DE CASO: DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA HEMICORPÓREA

NATÁLIA RENAULT QUARESEMIN; ANA CRISTINA GOMES DA SILVA; LUCIMAR APARECIDA FERNANDES LAUREANO; CLARISSA GONDIM PICAÑO DE ALBUQUERQUE; ESTER SILVEIRA RAMOS.

A displasia ectodérmica hipoidrótica é caracterizada por escassez de pelos, hipoidrose, e hipodontia. A doença tem prevalência estimada de 1 a cada 5 a 10 mil nascidos vivos, e apresenta-se em três formas: autossômica recessiva, autossômica dominante e ligada ao X, que é a mais comum, causada por mutações no gene EDA, mapeado em Xq13.1. O objetivo é relatar caso raro de displasia ectodérmica hipoidrótica hemicorpórea. Anamnese, exame físico e análise citogenética clássica foram os métodos utilizados para a análise. Paciente do sexo feminino de 41 anos foi encaminhada pelo dermatologista devido a suspeita de displasia ectodérmica. Ela relatou anidrose, ausência de pelos e anodontia em hemicorpo direito desde a infância. Também referiu presença apenas de dente permanente em sua arcada dentária à esquerda. Ao exame físico, paciente apresenta rarefação capilar, hipotricose, anodontia e xerose cutânea à direita, respeitando a linha média. Negou casos prévios na família, tem duas irmãs e três irmãos assintomáticos. Possui um filho com ausência de cinco dentes permanentes, sem outras características da doença, e uma filha assintomática. O bandamento GTG em 11 células de sangue periférico, evidenciou cariótipo 46,XX. Há muitos casos de mulheres heterozigotas com expressão parcial desta doença, que pode ser explicada pelo mecanismo de inativação preferencial do cromossomo X. No entanto, no presente caso, parece ter havido uma mutação somática restrita ao hemicorpo direito, a qual pode estar associada com padrão de herança autossômica dominante ou com ligada ao X (mutação em mosaico) associada à inativação preferencial do cromossomo X. Após revisão bibliográfica, ainda não encontramos casos semelhantes.

DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE INFORMAÇÃO E ASSESSORAMENTO EM ONCOGENÉTICA PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

CRISTINA NETTO; PATRICIA SANTOS SILVA; JOSE ROBERTO GOLDIM; VIVIANE ZIEBELL OLIVEIRA; PATRICIA PROLLA.

INTRODUÇÃO: Embora a maioria das neoplasias seja resultado de interações complexas entre o componente genético do indivíduo e o ambiente, um pequeno percentual decorre principalmente de alterações herdadas que conferem uma maior predisposição ao câncer. Atualmente, estima-se que cerca de 5% a 10% de todos os tumores estejam associados à predisposição hereditária e diretamente associados a mutações germinativas em genes de alta penetrância para o câncer. **OBJETIVO:** Desenvolver e implementar um Programa de Informação e Assessoramento em Oncogenética no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), para profissionais de saúde que prestam atendimento a pacientes oncológicos através de consultorias por internet (e-mail) e telefônica. **MÉTODOS:** Estudo descritivo das avaliações realizadas logo após a implementação do programa. O projeto será desenvolvido no HCPA com Apoio da Rede Nacional de Câncer Familiar, Instituto Nacional de Câncer. O profissional de saúde disposto a discutir um caso, ou em busca de informações sobre o tema deverá entrar em contato com o Programa nos horários previamente estabelecidos pelo telefone (51) 3359 7904 ou a qualquer momento pelo email L-ONCOGENETICA@hcpa.ufrgs.br. O plantonista deverá preencher o formulário-padrão para o registro das informações do caso ou solicitações apresentadas. Uma reunião para discussão dos casos será realizada pelo menos uma vez por semana em equipe multidisciplinar. O retorno ao profissional requisitante deverá ser feito no prazo máximo de 7 dias úteis. **RESULTADOS:** elaboração de material informativo e educativo para profissionais da saúde distribuídos nos Centros e Unidades de Alta Complexidade em Oncologia. **CONCLUSÕES:** A criação de um programa de informação e assessoramento oncogenético poderá facilitar o atendimento global e multidisciplinar dos indivíduos em risco, estimular o trabalho colaborativo dos profissionais de diferentes áreas de conhecimento em pontos estratégicos do país, incentivar discussões amplas sobre os aspectos de custo-efetividade dos métodos preventivos e diagnóstico precoce em pacientes com síndromes de predisposição ao câncer e auxiliar futuramente na implementação de estratégias direcionadas a esses indivíduos dentro do Sistema Único de Saúde (SUS).

A DESCENTRALIZAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA) NAS MUCOPOLISSACARIDOSES (MPS)

ANA CAROLINA ESPOSITO; ANNELIESE LOPES BARTH; DANIELA KOELLER VIEIRA; CELMA DIAS MACIEL; ESTER NUNES PLATENIK; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ.

Objetivos: Discutir a possibilidade de descentralização dos pacientes com MPS que recebem Terapia de Reposição Enzimática (TRE) para que realizem as infusões próximas ao domicílio. **Métodos:** Foram selecionados pacientes com diagnóstico de Mucopolissacaridose dos tipos I, II e VI, sem restrição de idade ou estágio de evolução da doença, acompanhados pelo Departamento de Genética do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), em Terapia de Reposição Enzimática. Os dados foram avaliados através de dados de prontuário e entrevista às famílias, além de informações como diagnóstico específico, distância que os pacientes moram do centro de tratamento, como é o transporte até o centro onde recebem as infusões e o que as famílias e os médicos tratadores pensam da descentralização. **Resultados:** Em 2004 foi realizada a primeira infusão de TRE em paciente com MPS I no IFF/FIOCRUZ. As infusões ocorriam em enfermaria de pediatria, ocupando um leito semanalmente; ao longo dos anos seguintes outros pacientes passaram a receber TRE na enfermaria; em dezembro de 2007 foi inaugurado o centro ambulatorial de infusões venosas, com 5 pacientes recebendo TRE, sendo 2 com MPS I e 3 com MPS VI. Atualmente, são 17 pacientes em TRE, dentre os quais 4 com MPS I, 5 com MPS II e 8 com MPS VI. Desses, 13 realizam as infusões no IFF; 2 pacientes com MPS II e 2 pacientes com MPS VI estão descentralizados, recebendo as infusões na cidade onde residem. Antes da descentralização as equipes locais foram treinadas por profissionais do IFF. Todos continuam acompanhamento clínico periódico no IFF. **Conclusão:** Com o avanço no diagnóstico das doenças raras e a identificação de novos pacientes com mucopolissacaridoses torna-se necessária a discussão da descentralização para realização das infusões venosas. Muitos apresentam dificuldade no deslocamento e transporte até os centros, além da perda de dias de trabalho para que seja garantida a manutenção do tratamento. As famílias e médicos tratadores concordam que a descentralização das infusões facilita a manutenção do tratamento e melhora a qualidade de vida dos pacientes e familiares. **Apoio:** Biomarin, Genzyme e Shire

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM RETINOBLASTOMA TRATADOS EM HOSPITAL DO SUL DO BRASIL

PATRICIA PROLLA; SIMONE SELISTRE; MARCELO MAESTRI; LAVÍNIA SCHULER FACCINI; LUCIANO GUIMARÃES; JULIANA GIACOMAZZI; MARIO EVANGELISTA JÚNIOR; PATRICIA SANTOS SILVA.

Retinoblastoma (Rb) é o tumor ocular mais frequente na infância. Estudo do tipo coorte retrospectivo incluiu 140 pacientes com Rb atendidos entre 1983 e 2012 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os sinais mais frequentes ao diagnóstico foram: leucocoria (73,6%) e estrabismo (20,7%). Identificamos 65,0% de doença unilateral, 32,9% de doença bilateral sendo 80,4% com doença multifocal ($p=0,015$) e 2,1% trilateral. A idade média dos pacientes por ocasião dos primeiros sinais e sintomas foi de 18,1 meses e a idade média ao diagnóstico foi 23,5 meses. Cinquenta pacientes (35,7%) foram diagnosticados no 1º ano de vida. O tempo de diagnóstico médio da coorte foi 5,4 meses. A idade média aos primeiros sinais e sintomas do grupo com critérios de hereditariedade foi de 12,3 meses enquanto a do grupo não hereditário foi de 21,6 meses ($p=0,001$) e a idade média ao diagnóstico foi de 15,9 meses vs. 28 meses, respectivamente ($p<0,001$). O estadiamento ocular dos pacientes ao diagnóstico na sua maioria foi avançado (Reese V em 76,5%, Internacional D ou E em 78,1%), sendo que 35,2% dos unilaterais e 34,8% dos bilaterais já apresentavam doença extraocular em pelo menos um olho ao diagnóstico. Quinze pacientes (10,7%) tinham doença metastática ao diagnóstico. Em relação ao tratamento, 88,1% foram submetidos à cirurgia de enucleação (88,1%) e 11,9% à exenteração. A maioria dos pacientes foi tratada com quimioterapia sistêmica (57,1%) e 37,1% com radioterapia. Cento e trinta e um pacientes recrutados (93,6%) permaneceram vinculados ao hospital até 2012 ou até o óbito. Destes, 32 (22,9%) recidivaram, resultando em 19 óbitos com 84,2% por progressão do Rb. Uma segunda neoplasia primária esteve presente em 4,3% ($N=6$) e dentre esses, um paciente teve uma terceira neoplasia primária. O tempo de seguimento médio foi 323,2 meses. A sobrevida global foi 86,4%, sendo 92,0% no grupo não metastático e 40,0% no metastático; 94,0% entre os intraoculares e 68,5% entre os extraoculares; todos os trilaterais ($N=3$) foram à óbito; entre os unilaterais intraoculares 94,9% e extraoculares 75,0% e entre os bilaterais intraoculares 94,5% e extraoculares 68,4%. No nosso meio, o diagnóstico de Rb ainda é feito predominantemente em estádios avançados o que reduz a sobrevida dos pacientes e o índice de preservação do olho e da visão, além de aumentar a intensidade dos tratamentos realizados. Avaliações clínicas e oftalmológicas periódicas nos primeiros anos de vida da criança oferecem maior oportunidade de um diagnóstico precoce e o encaminhamento rápido a um Centro de Referência multidisciplinar que contemple cuidados terciários em Oftalmologia, Oncologia Pediátrica e Genética é fundamental.

AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE CÂNCER DE MAMA E CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO DOS ENFERMEIROS ENVOLVIDOS NO CUIDADO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

PATRICIA PROLLA; CARMEN DORNELES PROLLA; CRISTINA NETTO; PATRICIA SANTOS SILVA; JOSE ROBERTO GOLDIM.

Este estudo foi proposto para avaliar o conhecimento dos enfermeiros envolvidos no cuidado de pacientes oncológicos em um hospital público universitário no Sul do Brasil acerca dos temas, câncer de mama e câncer de mama hereditário e verificar a inserção destes conhecimentos em sua prática assistencial. Trata-se de um estudo descritivo transversal, realizado no período de março a setembro de 2013 sendo a coleta de dados realizada com questionário estruturado e auto-respondido após convite de todos os enfermeiros envolvidos com a assistência ao paciente oncológico adulto na Instituição. A associação estatística entre o percentual global de acertos em relação à idade e especialização foi avaliada através do teste qui-quadrado. Para associação entre o percentual global de acertos em relação anos de formado foi utilizado a correlação de Spearman. Para os demais dados, foi realizada estatística simples descritiva. De um total de 154 enfermeiros ativos nessa área, 137 (88,9%) concordaram em participar do estudo. A média global de acertos na área do conhecimento em câncer de mama e câncer de mama hereditário foi de 70,0% e 70,6% respectivamente. A taxa de acertos em perguntas envolvendo conhecimento sobre fatores de risco estabelecidos para câncer de mama foi de 65,7% de acertos. Por outro lado, a prática de ações educativas neste tema foi relatada por 48,5% dos entrevistados. Por fim, em relação à prática de aconselhamento genético, 40,7% dos entrevistados não sabiam definir seus objetivos e 78,5% relataram nunca ter identificado ou encaminhado um paciente em risco genético para avaliação mais especializada. Observou-se associação inversa ($rs=-0,244$, $p=0,04$) entre o número de anos de formado e conhecimento sobre câncer de mama e câncer de mama hereditário. A porcentagem global de acertos não está associada à idade ($p=0,173$) e à especialização ($p=0,815$). Os resultados desse estudo mostraram a necessidade de desenvolver ações de qualificação desses profissionais, de modo que as estratégias de controle do câncer de mama se efetivem na sua prática assistencial.

ASSOCIAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA DE CÂNCER DE MAMA COM TRIPLO NEGATIVIDADE EM MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA COM E SEM MUTAÇÃO GERMINATIVA EM BRCA1/BRCA2.

GABRIELA CARVALHO FERNANDES; RODRIGO AUGUSTO MICHELLI; DEISE REIS DE PAULA; RUI VIEIRA REIS; DANILO VILELA VIANA; EDMUNDO CARVALHO MAUAD; CRISTOVAM SCAPULATEMPO NETO; EDENIR INÊZ PALMERO.

Introdução: O câncer de mama hereditário representa de 5 a 10% de todos os casos de câncer de mama. A presença de história familiar de câncer de mama é um dos principais indicadores para síndrome de predisposição hereditária para câncer de mama e ovário. As características histopatológicas associadas a tumores BRCA positivos têm impacto na identificação de famílias em risco. A identificação das famílias torna-se importante, pois indivíduos com presença de mutação germinativa apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer de mama; algumas estratégias de redução de risco de desenvolvimento do câncer tem se mostrado eficaz na redução do risco em mulheres portadores de mutação germinativa.

Objetivo: O presente estudo investigou o significado da história pessoal e familiar de câncer e o valor das características histopatológicas na identificação de pacientes e/ou famílias com mutações germinativas nos genes BRCA1/BRCA2 em mulheres com câncer de mama. As mulheres foram classificadas em: Grupo1; mulheres com mutação germinativa nos genes BRCA1/BRCA2, Grupo2; mulheres com presença de variante de significado clínico desconhecido (VUS) nesses genes, Grupo3; mulheres sem mutações em BRCA1/BRCA2 mas com história familiar positiva e, Grupo4, mulheres com câncer de mama esporádico "grupo controle".

Pacientes e Métodos: Foram incluídas 258 mulheres, 162 provenientes do Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos, encaminhadas para teste genético por suspeita de síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e, 96 com câncer de mama esporádico (grupo4) provenientes da Mastologia da mesma Instituição. Das 162 mulheres que realizaram o teste genético, 38 possuíam mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 (Grupo1), 49 com pelo menos uma variante de significado clínico desconhecido nesses genes (Grupo2) e, 75 negativas para mutações em BRCA1 ou BRCA2 (Grupo3). A análise de mutações foi realizada via sequenciamento bidirecional e MLPA. Para caracterização histopatológica dos tumores, análises de expressão dos receptores de estrogênio (ER), progesterona (PR), HER2, citoqueratina 5/6, 14 e Ki67 foram realizadas por imuno-histoquímica.

Resultados e Conclusão: Das 38 mulheres mutadas (grupo1), 14 eram mutadas em BRCA2, e 24 em BRCA1. Observamos que, 46,9% do grupo 4 eram maiores de 50 anos no momento do diagnóstico, já para os grupos 1, 2 e 3, evidenciamos que grande parte possuíam menos que 50 anos no momento do diagnóstico. A análise imunohistoquímica mostrou que 50 mulheres eram triplo-negativas (receptor de ER, PR e HER2 negativos), 19 delas do grupo 1, sendo que 17 das 19 (89,5%) triplo-negativas do grupo 1 eram mutadas em BRCA1. Após análise dos resultados concluímos que o nosso grupo de pacientes mutadas apresenta uma incidência significativa de triplo negatividade, sugerimos então a realização do teste genético para portadoras de câncer de mama triplo-negativo, e não apenas para as que apresentam história familiar positiva.

ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS MODIFICADORES DO RISCO GENÉTICO, HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER, E PRESENÇA DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS NOS GENES BRCA1 E BRCA2.

GABRIELA CARVALHO FERNANDES; RODRIGO AUGUSTO MICHELLI; DEISE REIS DE PAULA; RUI VIEIRA REIS; DANILO VILELA VIANA; EDMUNDO CARVALHO MAUAD; CRISTOVAM SCAPULATEMPO NETO; EDENIR INÊZ PALMERO.

Introdução: No Brasil, o câncer de mama é um importante problema de saúde pública por ser mais frequentemente diagnosticado em mulheres, e a primeira causa de morte por câncer em mulheres brasileiras. Dentre os fatores de risco destacam-se os modificadores genéticos de risco, tais como polimorfismos na região codificadora de genes relacionados ao câncer de mama. Os modificadores de risco genético, podem, contribuir para um melhor ou pior prognóstico. Pouco se sabe no Brasil acerca da epidemiologia dos tumores hereditários de mama, ou sobre a influência dos polimorfismos na suscetibilidade hereditária.

Objetivo: O presente estudo analisou a capacidade preditiva da história familiar positiva de câncer e presença de polimorfismos em três grupos de mulheres, com câncer de mama: Grupo1- mulheres com mutação germinativa identificado nos genes BRCA1/BRCA2; Grupo2- mulheres sem mutações em BRCA1/BRCA2 e Grupo3- mulheres com câncer de mama esporádico, não selecionadas pela história familiar e que não realizaram teste genético.

Pacientes e Métodos: As mulheres incluídas nos grupos 1 e 2 são do Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos e encaminhadas para teste genético devido a suspeita clínica de síndrome de predisposição hereditária, já as mulheres do grupo 3 são provenientes do Departamento de Mastologia da mesma instituição. Os DNAs genômicos extraídos foram analisados quanto à presença dos polimorfismos rs2981582 no gene FGFR2; rs3803662 localizado numa região contendo TNRC9; rs889312 localizado numa região contendo

MAP3K1; rs3817198 no gene LSP1; e, rs13281615 através de amplificação por reação de PCR e sequenciamento bi-direcional.

Resultados: Ao compararmos os 5 polimorfismos e sua distribuição com a história familiar, observamos que, dentre as mulheres do grupo 2, 92,9% com genótipo GG para o SNP rs13281615 possuíam mais de 3 casos de câncer na família e aquelas com genótipo GG tinham mais casos de câncer de mama bilateral comparadas às com genótipo AG ou AA. Com relação ao grupo 1, a heterozigose (AG) está relacionada a um menor número de casos de câncer de mama na família (30% vs 72,7% para homozigotas AA ou GG). Em relação ao SNP no gene LSP1, uma associação entre a presença do alelo T e aumento de casos de câncer foi observada. Mulheres do grupo 2 com pelo menos um alelo T possuíam, em sua maioria, mais de 3 casos de câncer na família. Além disso, 45,5% das mulheres do grupo 1 com câncer de ovário na família tinham genótipo TT. Para presença de câncer de mama bilateral os dados foram conflitantes, o genótipo TT parece ter um efeito “protetor”: 30% das mulheres com história familiar de câncer de mama bilateral apresentavam genótipo CC, vs 10,3% das TC e 4,2% das com ambos os alelos TT. Esses resultados são fundamentais para a compreensão da epidemiologia do câncer hereditário e também do câncer familiar na nossa população (pois a maioria das associações encontradas foram entre as mulheres com câncer aparentemente familiar).

146

EPIDEMIOLOGIA PARA A COMPREENSÃO E INTERVENÇÕES NO CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO NO RIO GRANDE DO SUL

FERNANDA SALES LUIZ VIANNA; LUISA GRAVE GROSS; LUCIANA NEVES NUNES; PATRICIA SANTOS SILVA; PATRICIA PROLLA; SUZI CAMEY.

Introdução: O câncer de mama hereditário ocorre em pelo menos 10% dos casos mundialmente, com exceção de certas populações, onde mutações fundadoras são identificadas levando ao aumento da incidência. A exata contribuição de mutações herdadas na incidência de câncer de mama no Brasil não é conhecida e é considerada uma questão desafiadora por diversas razões; uma delas é a ausência de dados epidemiológicos congruentes e comparáveis ao longo dos anos para que se possam estimar quantos indivíduos realmente estão em risco na população. Objetivos: estimar a incidência e mortalidade do câncer de mama precoce (abaixo dos 50 anos) no Rio Grande do Sul (RS). Material e Métodos: foram utilizados dados de registros hospitalares do RS de hospitais públicos no período de 2008 a 2012, assim como dados demográficos públicos do estado para inferência de taxas de incidência e mortalidade. Resultados: as análises preliminares mostram que 86 em cada 10.000 (IC 95%: 84,73 – 87,28) internações no período de 2008 a 2012 em mulheres foram por câncer de mama, e dessas, 40% em idade precoce (15-49 anos). A estimativa de incidência da doença a partir desses registros foi de 64/100.000 habitantes (IC 95%: 49,66 – 80,48) e de 115/100.000 (IC 95%: 95,53 – 136,52) na faixa etária de (40-49 anos); já a mortalidade de câncer de mama em todas as faixas etárias dentro de instituições hospitalares foi de 712 a cada 10.000 internações (IC 95%: 674,49 – 751,12), significando aproximadamente 2% do total de mortes hospitalares em mulheres; dessas, a mortalidade na faixa de 40-49 anos foi de 57 a cada 10.000 internações (IC 95%: 535,41 – 604,50). Os dados de mortalidade se mostraram crescentes nos últimos anos, especialmente em idade precoce. Conclusões: os resultados mostrados aqui, apesar de limitados por serem de base hospitalar e com possível subnotificação, mostram que uma importante parcela das internações por câncer de mama ocorre em mulheres jovens. Isto indica que fatores genéticos podem ser mais prevalentes e/ou penetrantes nesta população. Estes resultados mostram a importância de uma avaliação epidemiológica mais abrangente e de base populacional para que se possa estimar com maior precisão a contribuição do câncer de mama hereditário e assim gerar subsídios para a compreensão das neoplasias de mama e intervenções que visem o diagnóstico precoce, prognóstico e tratamento mais eficazes diminuindo estas taxas crescentes dos últimos anos.

147

IDENTIFICAÇÃO DE DEFICIÊNCIAS DE TETRAHIDROBIOPTERINA (BH4) COM HIPERFENILALANINAMIA NA TRIAGEM NEONATAL

CEZAR ANTONIO ABREU DE SOUZA; MARCOS JOSE BURLE DE AGUIAR; THAIS BOMFIM TEIXEIRA.

As deficiências de tetrahydrobiopterina (BH4) são doenças genéticas raras causadas por defeitos em enzimas envolvidas na síntese ou regeneração do cofator BH4. Esse cofator participa de reações de síntese de importantes substâncias como dopamina, serotonina, óxido nítrico e glicerol. Dos seis tipos de deficiências de BH4, quatro deles (deficiência de GTPCH I, deficiência de PTPS, deficiência de DHPR e deficiência de PCPD) cursam com hiperfenilalaninemia o que permite a identificação dessas deficiências a partir da triagem neonatal para fenilcetonúria. Objetivos: identificar a prevalência geral, as frequências relativas e caracterizar, clinicamente, as deficiências de tetrahydrobiopterina (BH4) que cursam com hiperfenilalaninemia no Estado de Minas Gerais. Métodos: estudo descritivo baseado nos registros de pacientes com deficiência de BH4, triados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais e acompanhados no ambulatório de fenilcetonúria do Hospital das Clínicas da UFMG. Resultados: foram identificados 10 pacientes com deficiência de BH4, o que representou uma prevalência de 2,1 para 106 nascidos vivos e uma frequência de 1,71% dentre as hiperfenilalaninemias. O tipo

mais frequente foi a deficiência de PTPS com quatro casos (40%), seguido pela deficiência de DHPR e pela deficiência de GTPCH I com três casos cada (30% cada). Não houve casos com deficiência de PCD. Dos dez pacientes, seis tiveram diagnóstico baseado na história clínica e quatro com diagnóstico feito a partir da triagem neonatal para fenilcetonúria. O início dos sintomas ocorreu entre dois e quatro meses de idade. A resposta ao tratamento foi mais rápida e a evolução foi melhor nos pacientes com diagnóstico determinado pela pesquisa sistemática de pterinas e atividade de DHPR. O melhor desenvolvimento neuropsicomotor foi observado, também, nos pacientes que tiveram diagnóstico pela pesquisa sistemática de pterinas e atividade de DHPR. O tratamento, quando instituído precocemente mostrou bons resultados especialmente na prevenção de deficiência intelectual. Conclusões: a prevalência encontrada foi um pouco maior que a descrita na literatura, mas a frequência, nas hiperfenilalaninemias, foi semelhante. Embora raras, as deficiências de BH4 são doenças graves e, se não tratadas, levam a quadros graves de atraso de desenvolvimento e morte precoce. Como o tratamento instituído precocemente apresenta bons resultados justifica-se a pesquisa dessas deficiências em todos os recém-nascidos com hiperfenilalaninemia pelos programas de triagem neonatal para fenilcetonúria.

148

VARIANTES GENÉTICAS ENVOLVIDAS NO METABOLISMO DE LIPÍDIOS E SUA INFLUÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER DO TIPO TARDIO

DENISE POLTRONIERI MARTINS; MARCELA AUGUSTA DE SOUZA PINHEL; ARIELA MALTAROLO CRESTANI; MICHELE LIMA GREGORIO; JOÃO DE CASTILHO CAÇÃO; MARCELO ARRUDA NAKAZONE; GISELE DE SOUZA AMORIM; WALDIR ANTÔNIO TOGNOLA; DOROTEIA ROSSI SILVA SOUZA.

Objetivos- A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência nos países ocidentais. Genes relacionados com o metabolismo de lipoproteínas e colesterol, além da apo E, também têm sido estudados na doença. Avaliar os polimorfismos APOE-HhaI, ABCA1-StyI e CETP-TaqIB relacionados com perfil lipídico, em pacientes com DA do tipo tardio. **Casística e Métodos-** Foram selecionados 322 indivíduos com mais de 65 anos distribuídos em: Grupo de Estudo (GE) - 166 pacientes com DA; Grupo Controle (GC) - 156 idosos sem demência. Foram coletadas amostras de sangue periférico para análise dos polimorfismos propostos por reação em cadeia da polimerase (PCR) e polimorfismo de tamanho dos fragmentos de restrição (RFLP), além do perfil bioquímico incluindo TG, colesterol total (CT), fração de colesterol de lipoproteína de baixa (LDLc), muito baixa (VLDLc) e alta (HDLc) densidade. A análise estatística compreendeu os testes de Fisher ou Qui Quadrado, test t ou Mann-Whitney e Kramer-Tukey. Foi admitido erro alfa de 5%, com nível de significância para $P < 0,05$. **Resultados-** Os genótipos APOE*₄ (APOE-HhaI) e G/G (ABCA1-StyI) prevaleceram no GE (30% e 46%, respectivamente) comparado ao GC (8%, $P < 0,0001$ e 37%, $P = 0,017$; respectivamente). As distribuições alélicas e genotípicas de CETP-TaqIB foram semelhantes em ambos os grupos. Pacientes com DA mostraram prevalência da combinação do genótipo de risco para os polimorfismos de APOE-HhaI, ABCA1-StyI e CETP-TaqIB (APOE*₄/G + GG + B1B1) (23%) em relação aos controles (7%, $P = 0,002$). GE apresentou níveis plasmáticos mais elevados de CT e LDLc (207,3±47,8mg/dL; 120,3±46,5mg/dL, respectivamente), quando comparado ao GC (187,2±60,2mg/dL; 102,5±51,2mg/dL $P = 0,014$; $P = 0,018$ respectivamente), principalmente nos portadores do genótipo APOE*₄ (LDLc= 143,5±65,3mg/dL) versus portadores do genótipo APOE*_{3/3} (111,3±34,1mg/dL; $P = 0,015$). Além disso, o alelo G (ABCA1-StyI) foi associado a níveis aumentados de CT (201,2±50,5mg/dL) e LDLc (120,6±47,0mg/dL) em pacientes com DA comparado com controles (181,0±56,1mg/dL, $P = 0,019$ e 97,4±46,0mg/dL, $P = 0,002$, respectivamente). **Conclusões-** Os polimorfismos APOE-HhaI e ABCA1-StyI associam-se com a doença de Alzheimer do tipo tardio, diferenciando também os grupos com e sem DA considerando alterações no perfil lipídico plasmático, o que deve ser esclarecido também em nível de sistema nervoso central.

149

IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DO IMPACTO FENOTÍPICO DE VARIANTES RARAS NO IRF6 EM FAMÍLIAS COM FISSURAS ORAIS NÃO SINDRÔMICAS

JOANNA GOES CASTRO MEIRA; LUCIANO ABREU BRITO; GERSON SHIGERU KOBAYASHI; GUILHERME LOPES YAMAMOTO; SIMONE GOMES FERREIRA; LUCAS ALVIZI; ANDRESSA GOIS MORALES; CAMILA BASSI FERNANDES; DIOGO FRANCO; NIVALDO ALONSO; MARIA RITA DOS SANTOS E PASSOS BUENO.

Objetivos: As fissuras orais não sindrômicas (NS) apresentam um padrão de herança multifatorial, com o modelo “doenças comuns-variantes comuns”. Um gene candidato sugerido para as fissuras NS é o IRF6, no qual mutações de perda de função em heterozigose são causativas da síndrome de Van der Woude (SVW). Um subgrupo de pacientes classificados como NS pode corresponder a formas frustradas de SVW, pois 15% dos casos de SVW não apresentam as fossetas labiais, características típicas desta síndrome. Associação entre fissuras NS e variantes comuns no IRF6 tem sido observada em diferentes populações, porém os resultados obtidos não explicam a alta herdabilidade das fissuras. Desta forma, um outro modelo também tem sido proposto para explicar a etiologia destas malformações, o modelo de “doenças comuns-variantes raras”. O presente trabalho foi

realizado para testar as seguintes hipóteses: a) verificar se uma proporção dos casos de fissuras orais NS é decorrente de mutações patogênicas de perda de função do IRF6, representando formas frustradas da SVW; b) verificar se variantes raras no IRF6 estão associadas à predisposição a fissuras. **Métodos:** Sequenciamento de Sanger dos exons do IRF6 e das regiões intrônicas adjacentes em 304 casos familiares com fissuras NS averiguados em cinco diferentes regiões do país. Os resultados foram comparados com cerca de 250 controles da população brasileira e com bancos de dados internacionais. **Resultados:** Foram encontradas 15 diferentes variantes raras (frequência para o alelo menos comum <1%): 8 conhecidas e 9 novas. Dentre as 8 conhecidas, a SNV rs28942093 (p.Ala2Val) é causativa da SVW e foi encontrada numa frequência de 0,36% dos casos. Não há descrição de associação das demais 7 variantes às fissuras NS na literatura e as suas frequências alélicas (FA) nos pacientes não diferiram das FA dos controles, exceto para a variante rs116094279. Essa última foi encontrada em 4/161 dos probandos (FA: 1,2%), porém não foi detectada nos controles brasileiros e apresentou uma FA de 1% no grupo de etnia africana no 1000 genomas e menor nas demais etnias. Em relação às 9 variantes raras sem descrição prévia na literatura (3,3% dos casos), as análises in silico sugeriram que 8 dessas 9 variantes novas podem estar interferindo no controle de expressão do IRF6 e, portanto, podem ter algum significado clínico. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que a triagem do IRF6 seja indicada de forma criteriosa, para os casos de fissurados com história familiar de fissura, famílias segregando FP e FL±P concomitantemente ou presença de fossetas labiais atípicas. Além disso, observamos a importância de se estudar o efeito dos diversos tipos de variantes no IRF6 em pacientes com fissuras orais e a necessidade de estudos complementares incluindo análises funcionais e de ancestralidade para melhor avaliação destas variantes. Apoio financeiro, CEPID/FAPESP, INCT, CNPq.

150

AVALIAÇÃO DE COMPRESSÃO MEDULAR EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE ANNELIESE LOPES BARTH; ANA CAROLINA ESPOSITO; DANIEL DE SOUZA E SILVA; ANNA PATRICIA RIELLO; DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ.

A compressão medular (CM) é uma complicação conhecida das mucopolissacaridoses (MPS), sendo secundária à subluxação atlantoaxial, estenose craniovertebral, hipertrofia do ligamento longitudinal posterior, ou espessamento dural. A CM é esperada na história natural da doença, independente da terapia de reposição enzimática (TRE), já que a enzima não atravessa a barreira hemato-encefálica. A ressonância magnética (RM) de coluna é considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico de estenose e CM. A presença da estenose de junção crânio-cervical é um indicativo de compressão medular, embora alguns autores considerem que a alteração do sinal medular é a confirmação desse diagnóstico.

O momento exato do início da CM é desconhecido, pois muitos pacientes não realizam RM de rotina até que manifestem sinais ou sintomas de comprometimento neurológico. Com o objetivo de diagnosticar a existência de CM avaliamos 23 pacientes com diferentes tipos de MPS em momentos distintos da doença. De 3 pacientes com MPS I, todos apresentaram estenose crânio-cervical e 2 tinham hipersinal. Os 5 pacientes com MPS II tinham estenose de junção com sinal da medula cervical normal na RM. Entre os 7 pacientes com MPS IV, todos também apresentaram estenose crânio-cervical sendo 5 com hipersinal medular. De 8 pacientes com MPS VI, 6 apresentaram estenose com hipersinal, 1 apresentou apenas estenose crânio-cervical e 1 tinha RM de coluna normal.

Observamos nos pacientes com mais de uma RM que a estenose crânio-cervical se não corrigida, na maioria das vezes, acaba evoluindo para hipersinal medular, que denota sofrimento medular. Além da RM de coluna, realizamos nestes pacientes avaliações neurofisiológicas no intuito analisar a integridade da transmissão nervosa. Todos os pacientes apresentaram comprometimento na condução sensitiva e motora, em graus variados, sugerindo que o comprometimento da medula começa antes da alteração no exame de imagem. Uma vez que tanto a qualidade quanto a expectativa de vida dos pacientes com MPS melhoraram com a TRE, a CM tornou-se um desafio no cuidado desses pacientes. Deste modo, torna-se imperativa a redefinição do diagnóstico e do momento ideal de intervenção cirúrgica.

151

QUATORZE NOVAS MUTAÇÕES NO GENE COL2A1 EM UMA COORTE DE 33 INDIVÍDUOS COM FENÓTIPOS DE COLAGENOPATIA TIPO 2

KARINA DA COSTA SILVEIRA; LUCIANA CARDOSO BONADIA; CAROLINA ARAUJO MORENO; DÉBORA ROMEO BERTOLA; GABRIELA FERRAZ LEAL; MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO; TÊMIS MARIA FÉLIX; PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS MEDEIROS; JUAN CLINTON LLERENA JR; DENISE PONTES CAVALCANTI.

Mutações em heterozigose no gene COL2A1, em geral privadas, são responsáveis por uma série de displasias esqueléticas com padrão radiológico espondiloepifisário característico que no conjunto são chamadas de colagenopatias tipo II. Alguns desses fenótipos apresentam uma expressividade muito variável, de modo que o estudo do COL2A1 continua trazendo contribuições para a correlação genótipo-fenótipo. O objetivo desse estudo foi estudar uma coorte de pacientes com fenótipo de colagenopatia tipo II por meio do sequenciamento

direto do COL2A1 de modo a refinar o conhecimento da correlação genótipo-fenótipo. Foram estudados 33 pacientes distribuídos de acordo com os seguintes fenótipos: acondrogênese-II (2), displasia de Torrance (2), hipocondrogênese (2), displasia espondiloepifisária congênita (SEDC) (15), displasia espondiloepifisária com envolvimento metafisário (1), displasia de Kniest (2), osteoartrite familiar (1), síndrome de Stickler (5) e colagenopatia tipo II não especificada (3). A análise molecular foi feita por sequenciamento automático direto do COL2A1, utilizando estratégia específica. As mutações inéditas foram submetidas a análise in silico, sequenciamento dos pais e/ou análise de controles. Foram identificadas mutações em heterozigose em 23 (70%) pacientes: 18 mutações do tipo missense, quatro de ponto alterando sítio de splice e uma deleção. Entre essas 23 mutações, 14 foram inéditas – 11 tipo missense (p.C55Y, p.G498D, p.G516S, p.G528A, p.G570D, p.G609D p.G687R, p.G708R, p.G1080V, p.G1149R, p.C1315G), duas levando a alteração de sítio de splice (c.2049+1G>A, c.2409+1G>A) e uma deleção (p.Ile1463del). Duas mutações foram recorrentes: a p.R989C, observada em três pacientes com SEDC forma grave; e a p.G594E, observada em dois recém-nascidos com fenótipo tipo SEDC que morreram nos primeiros meses de vida. Dentre os 10 pacientes sem mutação patogênica no COL2A1 quatro tinham fenótipo de Stickler (no entanto, dois com diagnóstico diferencial de S. de Marshall, portanto provavelmente com mutações no gene COL11A1); em um paciente suspeita-se de grande deleção do gene que ainda não pôde ser confirmada e em dois pacientes o sequenciamento completo do gene ainda não foi concluído. Concluindo, o presente estudo além de identificar 14 mutações novas no COL2A1, contribuiu para o refinamento da correlação genótipo-fenótipo, sobretudo por mostrar associações de fenótipos similares com as mutações recorrentes: a p.R989C e a p.G594E.

Financiamentos: CNPq (402008/2010-3, 590148/2011-7), CAPES (02p05032/2010) e FAPESP (98/16006-6).

152

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO HORMÔNIO TESTOSTERONA NA METILAÇÃO DIFERENCIAL DO PROMOTOR DO GENE DA REELINA EM CAMUNDONGOS

VICTOR AUGUSTO MORAIS DA SILVA; MARÍLIA DE SOUZA DANTAS; JULIANA GARCIA CARNEIRO; BRUNO LUIZ SCHAMBER SCHAMBER-REIS.

INTRODUÇÃO: A esquizofrenia (EZ) é uma doença psiquiátrica humana cuja gênese está relacionada, dentre outros fatores, à deficiência de reelina durante o desenvolvimento do sistema nervoso central. A reelina é uma glicoproteína extracelular que atua na neurogênese embrionária, participando do controle da migração neuronal e plasticidade sináptica. A proteína humana é codificada pelo gene RELN, localizado em 7q22, e que possui identidade de 87,2% com seu ortólogo em camundongo. Evidências científicas mostram que a deficiência de reelina observada em pacientes com EZ está relacionada à metilação do promotor de RELN. Acredita-se que alguns hormônios, como a testosterona, possam estar modulando a metilação do promotor de RELN. Contudo, poucas pesquisas buscaram evidenciar um envolvimento hormonal neste processo. **OBJETIVO:** Verificar se a modulação dos níveis de testosterona in vivo exerce influência na metilação do gene Reln murino. **MÉTODOS:** Camundongos da linhagem Swiss com idade entre 8-10 semanas foram submetidos à administração intra-peritoneal diária de flutamida (grupos 1,25 mg/kg e 2,5 mg/kg), utilizando DMSO como veículo. A flutamida é um composto anti-androgênico com efeito comprovado em reduzir os níveis de testosterona em camundongos machos. Após o tratamento com o composto, os animais sofreram eutanásia e tiveram o encéfalo coletado para posterior extração de DNA genômico, já que no córtex cerebral e no cerebelo os níveis de reelina são nitidamente menores em pacientes com EZ em relação a indivíduos normais. Também foram coletados sangue total e baço para comparação do padrão de metilação no DNA destes tecidos. A avaliação da metilação do promotor de Reln está sendo realizada através da técnica de MSP (PCR Específica para Metilação).

RESULTADOS: Foram sintetizados 6 pares de iniciadores para discriminação do padrão de metilação (metilado ou não-metilado) de citosinas no promotor de Reln. Como controles negativo e positivo da técnica utilizamos um par de iniciadores já validado para o promotor do gene p53 murino que se encontra naturalmente não-metilado em camundongos jovens. Até o momento, um dos pares já foi validado como sendo capaz de discriminar satisfatoriamente o estado de metilação dos resíduos nas posições -587, -589 e -591 gene Reln. Iremos comparar o padrão de metilação entre camundongos que receberam a droga e animais controle tratados apenas com DMSO durante o mesmo período. Espera-se com este trabalho mostrar que a modulação dos níveis de testosterona exerce influência no grau de metilação do gene Reln em modelo animal.

153

COMO TRATAR A DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO: TRATAMENTO DIETÉTICO OU TRANSPLANTE DE FÍGADO?

FERNANDA HENDGES DE BITENCOURT; SUZANA DONEDA MITTELSTADT; VITÓRIA ZIZEMER; ELIAS FIGUEROA BERNEIRA; TACIANE ALEGRA; IDA SCHWARTZ.

Introdução: A doença da urina do xarope do bordo (DXB) é um erro inato do metabolismo causado por deficiência no complexo da desidrogenase dos α -cetoácido de cadeia ramificada, levando ao acúmulo de cetoácidos de cadeia ramificada e os seus correspondentes aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) nos pacientes. O tratamento envolve dieta com restrição de proteína e a suplementação com uma fórmula específica

que contém aminoácidos essenciais (exceto BCAA) e micronutrientes. Mais recentemente, o transplante de fígado se mostrou bem sucedido no tratamento desta doença. A possibilidade de passar de uma dieta restrita para uma dieta livre é contrastada com os riscos associados ao transplante de fígado, como a imunossupressão e a possibilidade de rejeição. Os danos causados por tratamentos inadequados são irreversíveis e as consequências para o desenvolvimento mental e motor são graves, sendo necessária reabilitação por toda a vida. Objetivo: Avaliar sistematicamente se há evidência que sustente o benefício de algum dos dois tratamentos em relação ao não tratamento, de um tratamento em relação ao outro, levando em conta a eficácia e a segurança do tratamento dietético e do transplante de fígado em pacientes com DXB. Métodos: Revisão sistemática da literatura e metanálise estão sendo realizadas nas seguintes bases de dados: Medline, Lilacs, Cochrane, EMBASE e Scielo. Ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando o transplante de fígado com qualquer outro tipo de tratamento ou não-tratamento serão incluídos. Havendo menos de cinco estudos que satisfaçam os critérios anteriores, estudos com menor poder serão incluídos, tais como ensaios clínicos não-randomizados, séries de casos prospectivos ou retrospectivos com $n \geq 5$. Resultados: Até o momento estamos selecionando os artigos de acordo com a metodologia proposta. Nossos resultados preliminares sugerem, como esperado para doenças raras, que: 1) há poucos estudos sobre o tema publicados na literatura, 2) os estudos são muito heterogêneos, impedindo a realização de metanálise para a maioria das variáveis. Conclusão: Com o avanço da tecnologia, novas opções de tratamento vêm surgindo inclusive para doenças raras, porém sem evidência que sustente ou quantifique o benefício dessas terapias. Neste caso, as revisões sistemáticas acerca dos tratamentos existentes para doenças raras, os quais apresentam alto custo, são importantes para o processo de tomada da decisão clínica e para definir o perfil do paciente que tem maior chance de responder positivamente a cada tratamento.

154

PREVALÊNCIA DE MUTAÇÕES NO GENE PCSK9 EM PACIENTES OBESOS COM BAIXOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE (LDL)

PAULO HENRIQUE GAYOSO MEIRA; FRANCISCO LUCAS DE SOUZA; MARIA LARA COSTA ARAÚJO; WALDILENE RODRIGUES PEREIRA; ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS; JULIANA GARCIA CARNEIRO; BRUNO LUIZ SCHAMBER SCHAMBER-REIS.

INTRODUÇÃO: A incidência de doenças cardiovasculares (DCVs) tem apresentado um crescimento elevado em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. O surgimento das DCVs geralmente está associado a fatores como obesidade e hipercolesterolemia familiar (HF). A HF é uma doença genética complexa caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de LDL-colesterol com conseqüente depósito desta lipoproteína nas camadas subendoteliais de vasos e artérias, o que eventualmente progride para o desenvolvimento de aterosclerose. Níveis elevados de LDL circulante são comumente observados em pacientes portadores de mutações já descritas nos genes que codificam o receptor de LDL extracelular (LDLR) e Apolipoproteína B-100 (ApoB-100), presente na superfície da lipoproteína. Artigos recentes têm evidenciado uma importância crescente para mutações de ganho e perda de função no gene PCSK9 (do inglês proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) no desenvolvimento das DCVs. Foi mostrado que este gene regula a disponibilidade de receptores para LDL-colesterol na superfície celular. Contudo, não está esclarecido o envolvimento de mutações no gene PCSK9 em pacientes obesos que apresentam níveis baixos de LDL plasmáticos. É possível que mutações de ganho de função nestes pacientes sejam responsáveis por aumentar a internalização celular de LDL-colesterol e a diminuição plasmática dessa lipoproteína. **OBJETIVOS:** Validar a associação das mutações C679X e Y142X no gene PCSK9 com alterações protetoras no perfil lipídico de pacientes obesos adultos. **MÉTODOS:** De um total de 82 pacientes obesos, com faixa etária entre 18-50 anos e níveis de LDL menores que 100 mg/dL, foram obtidos dados relativos ao índice de massa corporal, circunferência abdominal e valores de perfil lipídico coletados de prontuários. Para a obtenção do DNA genômico total dos pacientes, o sangue foi coletado e o DNA foi extraído através de kit comercial. Para a genotipagem das mutações foi adotada a técnica de PCR-RFLP (polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição) para determinação do genótipo dos participantes da pesquisa (heterozigotos ou homozigotos para as mutações estudadas). **RESULTADOS:** Até o momento, foram confirmados os genótipos de 40 pacientes para a mutação Y142X e 20 pacientes para a mutação C679X. Para ambas, foram detectados indivíduos homozigotos normais como também heterozigotos. Algumas amostras mostraram ser homozigotas para as mutações testadas, embora em menor proporção.

155

DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS CINÉTICOS DA ENZIMA N-ACETILGALACTOSAMINA-6-SULFATASE EM LEUCÓCITOS

JAQUELINE CÉ; ANA CAROLINA BREIER; JAMILA MEZZALIRA; VITÓRIA MORAES; JANICE CARNEIRO COELHO.

Mucopolissacaridoses (MPS) são erros inatos do metabolismo, fazem parte das doenças lisossômicas de depósito e ocorrem devido à deficiência na atividade de enzimas que catalisam a degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). A MPS do tipo IV A (síndrome de Morquio) é caracterizada pelo acúmulo de queratan-sulfato e condroitin-6-sulfato, causado pela deficiência de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase. O objetivo desse trabalho foi

determinar os parâmetros cinéticos de Km e V_{máx} da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase em leucócitos de indivíduos normais. A partir de 10mL de sangue heparinizado foram separados leucócitos das amostras que tiveram suas membranas lisadas por sonicação e então quantificadas as proteínas. A medida da atividade enzimática da GALNS foi realizada conforme descrito por van Diggelen et al., 1990. A curva de Michaelis-Mentem (curva de substrato), foi preparada a partir de soluções do substrato MU-βGal-6S em concentrações que variaram de 1 a 20mM. Após obtenção da curva de substrato, foram estabelecidos novos pontos de concentração de substrato, conforme a linearidade observada, para determinação do Km e da Velocidade Máxima da reação. Estes parâmetros foram calculados utilizando o gráfico de Lineweaver e Burk. Os valores de Km e a V_{máx} da GALNS em leucócitos de indivíduos normais encontrados foram de 7,16mM e 77,3nmol/17h/mg de proteína, respectivamente. Embora sejam células diferentes, o Km encontrado em nosso trabalho aproxima-se daquele encontrado em amniócitos, vilosidades coriônicas e fibroblastos determinados por Kleijer et al. (2000). A determinação dos parâmetros cinéticos da GALNS é conveniente devido ao avanço nos estudos clínicos de desenvolvimento da terapia de reposição enzimática aos indivíduos afetados com MPS IV A e na distinção de indivíduos saudáveis, afetados e heterozigotos.

156

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-MOLECULAR POR PAINEL DE GENES COM SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO

GUILHERME LOPES YAMAMOTO; KATIA MARIA DA ROCHA; MONIZE LAZAR; VANESSA N.V.O. TAKAHASHI; MEIRE AGUENA; CHONG AE KIM; DÉBORA ROMEO BERTOLA; MARIA RITA DOS SANTOS E PASSOS BUENO.

Em 2007 uma nova técnica de sequenciamento, o Sequenciamento de Nova Geração (NGS), revolucionou a pesquisa e o custo de investigação de DNA. Em 2013 os primeiros testes de sequenciamento por esta tecnologia se tornaram disponíveis para investigação clínica no Brasil. Existem basicamente três tipos de teste: o sequenciamento do genoma completo – ainda bastante inviável pelo alto custo; o sequenciamento do exoma completo, que aborda todos os genes conhecidos, e o sequenciamento de um painel restrito de genes escolhidos para doenças específicas. Nos últimos dois anos, o Centro de Pesquisas sobre o Genoma Humano e Células-Tronco (CEGH-CEL) padronizou e comparou as técnicas de sequenciamento do exoma completo e sequenciamento de painel de genes, com o intuito de difundir a técnica no país e oferecer testes clínicos a preços acessíveis. Utilizando tecnologia de duas das maiores empresas de NGS – Illumina e Agilent – foram sequenciadas mais de 100 amostras por um painel customizado e mais de 200 amostras por sequenciamento do exoma completo. O painel de genes customizado oferecido como teste clínico pelo CEGH-CEL inclui toda a região codificadora de 470 genes e mais 5 regiões de interesse e compreende a investigação das seguintes classes de doenças: •doenças neuromusculares; •erros inatos do metabolismo (fibrose cística incluída) + principais genes de surdez congênita + imunodeficiência combinada grave (SCID); •displasias esqueléticas/doenças craniofaciais; •retardo mental síndrômico e genes mais frequentes associados a autismo; •esclerose lateral amiotrófica; •câncer familiar. Observamos uma alta sensibilidade diagnóstica com o uso do painel nos casos de doenças com grande heterogeneidade genética ou nos casos em que a clínica não consegue fechar um diagnóstico etiológico mas os principais diagnósticos diferenciais estão contemplados nos genes do painel. As demais vantagens do painel são um menor custo e maior facilidade de análise por identificar menor número de variantes. Finalmente, existem ainda muitas questões a serem discutidas, como as implicações éticas do reporte de variantes encontradas que não se associam diretamente com a doença investigada, bem como a aplicabilidade deste painel para triagem neonatal genômica em paralelo aos clássicos testes bioquímicos.

157

PERFIL DA DEMANDA AMBULATORIAL DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM GENÉTICA NO SUS, ALAGOAS, BRASIL.

ZULEIDE SILVA FERNANDES LIMA; DIOGO LUCAS LIMA DO NASCIMENTO; CARLOS GUILHERME GAELZER PORCIUNCULA; MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES; LAVÍNIA SCHULER FACCINI; ISABELLA LOPES MONLLEÓ.

Objetivos: Descrever o perfil da demanda ambulatorial ao Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas (SGC/HU/UFAL). Métodos: Estudo retrospectivo, descritivo, transversal, utilizando 568 prontuários de pacientes atendidos entre 05/2008 e 04/2012. Foram excluídos 3 casos com informações inconsistentes, compondo-se uma amostra final de 565 prontuários. Aplicou-se formulário para coleta de dados demográficos, clínicos e genéticos. Resultados: A idade dos pacientes variou de 0 a 67 anos, sendo 302 (54%) crianças ≤ 5 anos. Apenas 5 (1%) não tinham sexo de criação estabelecido na primeira consulta, nos demais casos a proporção sexual foi 1:1. Elucidação diagnóstica foi o motivo de encaminhamento de 487 (86%) indivíduos, 28 (5%) possuíam história reprodutiva insatisfatória por abortamento ou infertilidade, 15 (3%) tinham alguma característica de risco para Defeito Congênito (DC) e 35 (6%) foram convidados pelo serviço para avaliação clínica ou aconselhamento genético. Entre os casos encaminhados para investigação diagnóstica, 15 foram concluídos como eutróficos e tiveram alta ambulatorial. Entre os 472 casos restantes, 240

(51%) apresentavam defeitos morfológicos com ou sem atraso neuropsicomotor/déficit cognitivo, 75 (16%) tinham distúrbios do tecido conjuntivo, osteocondroplasias ou outros distúrbios esqueléticos, 43 (9%) possuíam distúrbios do desenvolvimento do sexo (DDS, incluindo Síndrome de Turner e Síndrome de Klinefelter) e 34 (7%) tinham distúrbios neurológicos e neuromusculares. História familiar de outro DC esteve presente em 26%, consanguinidade parental em 12%, recorrência em 10%, idade paterna \geq 40 anos em 12%, idade materna \geq 35 anos em 10% e exposição a teratogêno 11%. Etiologia genética comprovada ou suspeita foi aventada em 340 (70%) e etiologia não-genética em 17 (3%) casos. Um total de 213 (44%) pacientes abandonou o acompanhamento antes da conclusão do diagnóstico. Conclusões: Apesar de diferenças de delineamento, a maioria dos estudos epidemiológicos na área de DC enfoca prevalência e morbimortalidade no período neonatal. Estas abordagens apresentam problemas de subnotificação e são limitadas a distúrbios com manifestação no período neonatal. O presente estudo, de base ambulatorial, permitiu conhecer a distribuição dos DC desde o nascimento até a idade adulta em um serviço de referência em genética. As principais categorias etiológicas e características de risco incidentes na população atendida foram identificadas, assim como a taxa de abandono do acompanhamento. Esse conhecimento é importante para o planejamento e a adequação da oferta de serviços assim como para o dimensionamento de recursos humanos e tecnológicos em genética no SUS. Estudos similares são necessários em outras regiões do país a fim de mapear peculiaridades tendo em vista os desafios demandados a partir da implantação da Política Nacional de Atenção Integral a Pessoas com Doenças Raras.

158

FREQUENCIA DA DUP24 NO GENE DA QUITOTRIOSIDASE (CHIT1) EM PACIENTES DO CENTRO DE REFERÊNCIA DA DOENÇA DE GAUCHER DO RIO GRANDE DO SUL

BIANCA LÚCIA HEINECK; IDA SCHWARTZ; FERNANDA SPERB LUDWIG; FILIPPO VAIRO; TIAGO KOPPE; KRISTIANE MICHELIN TIRELLI.

A Doença de Gaucher (DG) é a mais comum das doenças lisossômicas, sendo causada por mutações no gene da β -glicosidase ácida. Um dos biomarcadores da DG é a quitotriosidase (ChT), a qual é sintetizada por macrófagos ativadas e usualmente está aumentada no plasma de pacientes com DG. No entanto, estima-se que 6% da população geral apresenta ausência completa da atividade enzimática de ChT. Essa observação pode ser explicada pela homozigosidade da duplicação de 24 pb no éxon 10 do gene CHIT1 (dup24, rs3831317). O objetivo deste trabalho foi caracterizar o genótipo do gene CHIT1 para a dup24 em 36 pacientes com Doença de Gaucher do Centro de Referência da Doença de Gaucher no Rio Grande do Sul. O DNA genômico dos pacientes incluídos no estudo foi amplificado por PCR convencional utilizando-se primers específicos para a genotipagem da dup24 previamente descritos na literatura, e os fragmentos gerados foram discriminados em gel de agarose 2%. Dos 36 pacientes genotipados, 25 (69,4%) eram homozigotos normais, 10 (27,8%) eram heterozigotos e 1 (2,8%) homozigoto para a dup24. A frequência dos alelos selvagem e dup24 foram 0, 833 e 0, 167 respectivamente. Nossas perspectivas são correlacionar o genótipo do gene CHIT1 para a dup24, e outros polimorfismos comuns nesse gene com as medidas da atividade da ChT pré e pós-tratamento, de forma a melhor caracterizar essa enzima como marcador da gravidade e do monitoramento terapêutico dos pacientes.

159

MUTAÇÃO NO GENE EFTUD2 EM UM CASO FAMILIAL COM DISOSTOSE MANDIBULOFACIAL TIPO GUION-ALMEIDA

ROSELI MARIA ZECHI-CEIDE; FRANCINE PINHEIRO FAVARO; PRISCILA MOURA PADILHA; MARIA LEINE GUION-ALMEIDA.

A disostose mandibulofacial tipo Guion-Almeida (DMFGA, OMIM 610536) é condição genética rara caracterizada por microcefalia, hipoplasia de arco zigomático, micrognatía, fissura de palato, microtia, apêndice pré-auricular, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e atraso de fala e de linguagem. O primeiro caso familiar dessa condição foi descrito por Guion-Almeida et al. (2006). O fenótipo foi variável, com o probando apresentando quadro completo da condição (microcefalia, disostose mandibulofacial, fissura de palato, anomalia auricular, apêndice pré-auricular, deficiência intelectual e atraso de fala e de linguagem) e sua mãe com fenótipo craniofacial similar (microcefalia, assimetria facial, dermóide epibulbar, micrognatía, anomalia auricular e apêndice auricular), mas sem a presença de fissura de palato, deficiência intelectual e alteração de linguagem. Recorrência vertical com fenótipo mais brando na mãe sugeriu a possibilidade de herança autossômica dominante ou ligada ao X para a condição. Identificação de mutações heterozigotas, bem como de deleções do gene EFTUD2 (17q21.31) em indivíduos com DMFGA, confirmou a herança autossômica dominante e indicou a haploinsuficiência do gene EFTUD2 como mecanismo patogênico da condição. A grande maioria dos casos de DMFGA descritos é esporádica e o fenótipo clínico é variável. Objetivo: identificar a mutação no gene EFTUD2 na família brasileira com DMFGA, descrita por Guion-Almeida (2006). Método: sequenciamento direto dos 28 éxons do gene EFTUD2. Resultado: Análise do gene EFTUD2 mostrou mutação heterozigota em base altamente conservada do sítio de splice do éxon 6 (c.407-2delA; NCBI 004247.3) do gene EFTUD2 no probando e em sua mãe. Conclusão: O envolvimento da base -2A, altamente conservada no sítio de splice, classifica essa alteração como patogênica e responsável pelo fenótipo nessa família. Seu efeito na proteína ainda não pode ser definido, mas o estudo está em andamento. A possibilidade de que a mutação esteja levando à splices alternativos, os quais poderiam estar influenciando na gravidade do fenótipo, está sendo considerada. A presença de assimetria

facial, apêndice pré-auricular e dermóide epibulbar na mãe do probando mostra clara sobreposição clínica entre a DMFGA e o espectro oculoauriculovertebral (OMIM 164210; EOAV), indicando que o gene EFTUD2 pode estar relacionado, pelo menos em parte dos casos, com a etiologia do EOAV.

160

FREQUÊNCIA DE MICRODELEÇÕES E MICRODUPLICAÇÕES EM PACIENTES COM RETARDO MENTAL AVALIADOS ATRAVÉS DE MLPA

THIAGO OLIVEIRA SILVA; ALINE FERNANDES ALVES; ARTHUR DIEGO DE AQUINO MOREIRA; GABRIELLA CARVALHO NAPY CHARARA; MICHELE DA SILVA GONÇALVES; PATRÍCIA PEREIRA DE OLIVEIRA ROCHA; FERNANDA SARQUIS JEHEE; PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS MEDEIROS.

Objetivos: Analisar a frequência de microdeleções e microduplicações cromossômicas em pacientes com retardo mental. **Métodos:** Estudo retrospectivo em prontuários de 179 pacientes com retardo mental eventualmente associado a dismorfismos faciais, malformações congênitas ou baixa estatura, que se submeteram, mediante consentimento livre e esclarecido dos pais ou responsáveis, à pesquisa de microdeleções/microduplicações cromossômicas através de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), com dois kits subteloéricos (P036 e P070) e um kit sindrômico (P064), correspondente às síndromes Velocardiofacial, Williams, Prader-Willi/Angelman, Smith-Magenis, Miller-Dieker e deleção 1p36. **Resultados:** Dos 179 pacientes analisados, 16 (8,9%) apresentaram alteração no MLPA; 9 (5,0%) com microdeleção e 5 (2,8%) com microduplicação. Dois pacientes apresentaram deleção e duplicação, correspondendo a 1,1% dos pacientes. O número total de microalterações cromossômicas está de acordo com estudos prévios, entre 2,4% e 31,8%. Segundo dados da literatura, em estudos com métodos semelhantes, as microdeleções são mais frequentes do que as microduplicações, em uma relação de 5,5:1. No entanto, essa relação foi menor no presente estudo, com valor de 1,8:1. Dentre as síndromes de microdeleção, a mais frequente foi a Síndrome de Williams (4 pacientes), seguida de um paciente de cada uma das síndromes: Prader-Willi, Smith-Magenis, Miller-Dieker, Velocardiofacial e deleção 18q23. Embora a microdeleção 22q11 seja sabidamente a mais frequente, seu espectro clínico, além de amplo, se modifica com a idade, o que dificulta a suspeita clínica. A face típica da síndrome de Williams justifica a sua maior frequência diagnóstica. Dentre as microduplicações, quatro delas foram consideradas normais e assim excluídas: duas por um dos genitores apresentar a mesma alteração e duas (duplicação 8p23.3 e duplicação 15q26) por terem sido identificadas em indivíduos normais, segundo o DGV (Database of Genomic Variants). As duplicações, como alteração única, foram: 22q13.33; 17p11.2 (região de Smith-Magenis); 5q35 (região de Sotos); 7q11.23 (região de Williams); e 14q31q32.3. Dentre esses pacientes, destacam-se, do ponto de vista clínico, a baixa estatura como queixa principal do paciente com duplicação da região de Sotos e o atraso na aquisição da fala e interação social no paciente com duplicação da região de Williams, aspectos clínicos opostos aos esperados na microdeleção das mesmas regiões nas respectivas síndromes. **Conclusões:** No amplo e heterogêneo grupo de síndromes com retardo mental, as síndromes de microdeleção/microduplicação foram identificadas em 8,9% dos casos. Síndromes de microduplicação, consideradas raras, têm seu quadro clínico conhecido à medida que novos casos são diagnosticados, como os descritos.

161

APRESENTAÇÃO CLÍNICA INICIAL DOS CASOS DE ERROS INATOS DO METABOLISMO DE UM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERÊNCIA DO SUL DO BRASIL

LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO; ANDRESSA ROMÃO; PRISCILA ENDLICH ALVES SIMON; GISELE ROZONE DE LUCA; FRANCISCA LIGIA CIRILO CARVALHO; ROBERTO GIUGLIANI; JOSE EDUARDO COUTINHO GOES.

Objetivos: avaliar a apresentação clínica inicial dos casos confirmados de Erros Inatos do Metabolismo (EIM) no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), serviço de referência em atendimento pediátrico do Estado de Santa Catarina.

Métodos: estudo clínico, observacional, com delineamento transversal e de coleta retrospectiva dos dados de prontuários do ambulatório do HIJG- Florianópolis de pacientes com suspeita de EIM que foram investigados através da Rede EIM Brasil e da Rede MPS no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013. Os seguintes dados foram tabulados: sinais, sintomas, idade da suspeita diagnóstica, sexo, história familiar e alterações laboratoriais. Os dados foram armazenados numa planilha Microsoft Excel 2007® e analisados com o auxílio do Sestinet®.

Resultados: De 144 pacientes 90 (62,5%) são do sexo masculino. A média de idade foi de 4,3 anos e mediana de 2,6 anos. Doze pacientes (8,33%) tiveram o diagnóstico de EIM e em 43 (29,83%) não foi possível chegar a um diagnóstico. Dos 12 casos confirmados: 3 aminoacidopatias (1 tirosinemia, 2 xarope do bordo), 3 acidemias orgânicas (1 acidemia metilmalônica, 2 acidemia glutáricas tipo I), 2 distúrbios do ciclo da ureia (hiperamoniemia hiperinsulinismo e deficiência de ornitina transcarbamilase) e 3 doenças de depósito lisossômico (2 MPS I e 1 Doença de Pompe). Déficit cognitivo e convulsões foram os principais sinais e

sintomas. Outros achados clínicos frequentes: o retardo do crescimento, ANPM, convulsões e hepatomegalia. As principais alterações: laboratoriais hiperamonemia e acidose metabólica.

Conclusões: a frequência de EIM encontrada no presente estudo, de 8,33%, é comparável com outros relatos na literatura. Houve discreto predomínio do sexo masculino entre os pacientes com diagnóstico confirmado (58,33%), o que também ocorreu em outros estudos brasileiros. O diagnóstico foi realizado tardiamente e possíveis explicações incluem: 1) os pacientes foram selecionados na sua maioria a partir do ambulatório; 2) os EIM são desconsiderados como primeira hipótese diagnóstica; 3) dificuldade de acesso aos exames laboratoriais específicos e 4) reduzido número de especialistas. O grupo de EIM mais frequente foi o das doenças do depósito lisossômico, provavelmente devido à apresentação clínica e a experiência do serviço. As doenças metabólicas devem estar dentro das hipóteses diagnósticas de pacientes com sinais e sintomas não explicados por exames de rotina. A investigação necessária para o diagnóstico de um EIM envolve uma ampla rede de laboratórios e profissionais e com o apoio da Redes EIM Brasil e MPS foi fundamental. Apesar das limitações do estudo, que dependeu dos registros em prontuários, este é o primeiro estudo realizado sobre EIM no estado de Santa Catarina. Espera-se, portanto, que este seja apenas o primeiro passo para a difusão de informações acerca destas doenças para permitir a promoção do diagnóstico precoce.

163

DOENÇA DE FABRY E TRE: RESULTADOS PRELIMINARES UTILIZANDO SISTEMA DE PONTUAÇÃO DE SEVERIDADE DE DOENÇA EM UMA FAMÍLIA BRASILEIRA

MARINA BASTOS; GUSTAVO GUIDA; ISAÍAS PAIVA; CATIA GASPARONI; RAQUEL BOY.

Objetivo: Descrever a evolução clínica de 4 pacientes diagnosticados com Doença de Fabry (DF) pertencentes a uma mesma família utilizando o sistema de pontuação de severidade da doença (Disease Severity Scoring System for Fabry Disease - DS3) sob terapia de reposição enzimática (TRE). **Método:** Relato de caso. Comparação da pontuação do DS3 aplicado antes e após um ano de TRE com betagalsidase. **Resultados:** Caso 1: TF, feminino, 47 anos, doença renal crônica (estágio IV) e córnea verticilata, diagnosticada há dois anos com DF (mutação c.823delC no exon 6 do gene da Alfagalactosidase). Casos 2, 3, e 4 - duas filhas (30 e 21 anos) e um filho (20 anos) com sintomas gastrointestinais, intolerância ao calor e acroparestesia desde a infância, foram diagnosticados subsequentemente com DF. Caso 1: Pré-TRE : DS3 = 15. Após-TRE: DS3 = 14,5. Caso 2: Pré-TRE: DS3 = 9,2. Pós-TRE: DS3 = 5,3. Caso 3: Pré-TRE: DS3 = 3,5. Pós-TRE: DS3 = 2,9. Caso 4: Pré-TRE: DS3 = 5,5. Após-TRE: DS3 = 1,6. **Discussão:** Observou-se melhora na pontuação do DS3 nos pacientes jovens, especialmente devido a diminuição dos sintomas relacionados ao sistema nervoso periférico (SNP) e estabilização da função renal. Como previsto, não houve melhora significativa no caso 1, à exceção da melhora na sintomatologia do SNP. Não ocorreram eventos cardiovasculares ou neurológicos neste curto intervalo de observação. **Conclusão:** Os resultados preliminares mostram melhora no DS3 nos casos 2, 3 e 4. A evolução natural da doença, com diagnóstico e início do tratamento tardios no caso 1 contribuiu para a perda da função renal, a despeito da TRE. Períodos maiores de observação serão necessários para prover dados mais consistentes. Trata-se de um exemplo de família com DF Clássica, na qual esperamos que a TRE impacte significativamente no DS3. Apoio:FAPERJ

164

RASTREAMENTO DE MUTAÇÕES NO GENE FGFR3

MARIA EDUARDA DE SOUZA GOMES; VALÉRIA REGINA DE MOURA CASTRO; JÚLIO CÉSAR DA PAIXÃO; NATÁLYA GONÇALVES PEREIRA; MARIA AUXILIADORA MONTEIRO VILLAR; JUAN CLINTON LLERENA JR; SAYONARA GONZALEZ.

Objetivos: Este trabalho tem como objetivo rastrear mutações no gene FGFR3 de pacientes atendidos no IFF com características clínicas e radiográficas compatíveis com displasias esqueléticas (DE) relacionadas a esse gene, a fim de confirmar o diagnóstico e oferecer aconselhamento genético para um melhor planejamento reprodutivo. O gene FGFR3 faz parte da família de receptores do fator de crescimento do fibroblasto (FGFR) composta por quatro receptores do tipo tirosina cinase altamente conservados. Mutações neste gene têm sido relacionadas a alguns tipos de DE, dentre as quais se destacam acondroplasia (ACH), hipocondroplasia (HCH) e displasia tanatofórica tipos I e II (TDI e TDII respectivamente). **Métodos:** Após a assinatura do TCLE, foram coletados de 2 a 4 mL de amostra de sangue periférico e em seguida o DNA foi extraído pelo método de Salting Out. Para análise das mutações, regiões do gene FGFR3 conhecida associadas a mutações recorrentes nas DE foram amplificadas pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), para serem posteriormente sequenciadas pelo método de Sanger. Os resultados foram submetidos ao alinhamento de sequências com o auxílio do programa Align (Scientific & Educational Software versão 3.0), para a verificação das similaridades entre as sequências resultantes do sequenciamento e a sequência do gene FGFR3. **Resultados:** Neste estudo, relatamos 6 casos de pacientes diagnosticados clinicamente e radiologicamente com DE compatíveis com mutações no gene FGFR3, sendo quatro deles com ACH, um com suspeita de HCH e um com TDI. Dentre os 6 pacientes, 4 já foram submetidos a análises moleculares. Três pacientes com acondroplasia apresentaram a mutação p.G380R (c.G>A), já conhecida por sua relação com ACH. O paciente com displasia tanatofórica tipo I apresentou a

mutação p.R248C (c.1138G>A) relacionada à TDI. **Conclusão:** O estudo molecular do gene FGFR3 nestes pacientes confirmou a etiologia molecular associada ao diagnóstico clínico e radiológico, sendo de grande importância para um melhor aconselhamento genético nestas famílias.

165

MONOSSOMIAS PARCIAIS 4P14-PTER E 15Q11.1-15PTER ASSOCIADO À HIDROPISIA FETAL. RELATO DE CASO.

JOAO VICTOR DE SOUSA GARCIA; MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI; LUIS EDUARDO OLIVEIRA RIBEIRO; FABRICIO MACIEL SOARES; ANTONIO AUGUSTO LIMA TEIXERA JUNIOR; ELIANE RABELO DE SOUSA GRANJA; ADRIANA CARVALHO DE OLIVEIRA; JÉSSICA LIMA CONCEIÇÃO; MARIVANDA JULIA FURTADO GOUDARD.

Objetivos: Relatar o caso de paciente cujo estudo genético evidenciou monossomias parciais dos cromossomos 10 e 15. **Método:** Realizada avaliação clinicodismorfológica e análise citogenética com bandamento GTG, em leucócitos de sangue periférico. **Resultados:** primeira filha de pais jovens, não consanguíneos. Mãe refere percepção de movimentação fetal a partir de 3 meses de gestação; história de infecção urinária tratada e, de polidramnio observado por ecografia obstétrica. Usou 4 doses de corticóide, evoluiu com parto pretermo (com cerca de 33semanas), vaginal. Peso ao nascer de 1380g (p3), comprimento de 40cm (p3), perímetro cefálico de 28,5cm (p3), Apgar 4/8, sendo observados hidropisia fetal, hipotonia, pupilas mióticas, fotorreagentes, esclerocórnea. Apresentou também desconforto respiratório - necessitou de ventilação mecânica por 4dias, e dificuldade para sucção que foi resolvida com fonoterapia; alta com 75dias. Evoluiu com baixo ganho ponderoestatural, microcefalia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Ao exame dismorfológico foram notados hirsutismo, fendas palpebrais oblíquas para baixo, orelhas com anti-hélices proeminentes, retrognatia, palato alto e estreito; tórax, coluna, abdome, membros e genitália sem alterações. Em relação aos exames complementares, foi realizada pesquisa de erros inatos do metabolismo que se mostrou normal, exceto por presença de bandas anômalas em cromatografia de oligossacarídeos; a reavaliação oftalmológica, bem como otoemissões acústicas, ecografia de abdome total e transfontanela, tomografia computadorizada de crânio, ecodoppler cardiograma, eletroneuromiografia e eletroencefalograma não evidenciaram alterações. Análise citogenética com resolução de 750 bandas revelou rearranjo cromossômico de novo desbalanceado - 45,XX,der(10)t(10;15)(p14;q11.1),-15. Cariótipo do pai 46,XY; e da mãe 46,XX, inv(9)(p11q13). **Conclusões:** Nenhum dos poucos casos relatados envolvendo deleções nessas regiões foi relacionado à hidropisia fetal. A monossomia parcial 10p possui distintos fenótipos, dependendo do tamanho da deleção. Deleções ou mutações de ponto no gene GATA3 estão associadas à síndrome HDR (hipoparatiroidismo, deficiência auditiva, rim displásico), e deleções ainda em 10p14, mas mais próximas ao centrômero, tem sido referidas como um segundo locus para a síndrome de Di George. O presente caso, não apresenta alterações típicas de nenhuma dessas, porém as dismorfias craniofaciais relatadas, o baixo ganho ponderoestatural e atraso global do desenvolvimento estão associados à monossomia parcial 10p. Foi relatado por Lindstrand et al. (2010) um caso com translocação envolvendo também os cromossomos 10 e 15, com diferentes pontos de quebra - 10p15 e 15p11.1, formando cromossomo dicêntrico, com perda insignificante do cromossomo 15. A deleção 15q11.1-15pter tem sido descrita como causa de deficiência intelectual, epilepsia, esquizofrenia. Fazem-se necessários mais estudos para melhor correlação genótipo-fenótipo.

166

ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO/MOLECULAR DE PACIENTES COM SURDEZ HEDERITÁRIA ASSISTIDOS PELO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO

SIMONE DA COSTA E SILVA CARVALHO; CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANJEIRO; CLARISSA GONDIM PICAÇO DE ALBUQUERQUE; WILSON ARAÚJO DA SILVA JÚNIOR; VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ.

A surdez constitui o déficit sensorial mais comum dentre os seres humanos, acometendo aproximadamente 1 a cada 500 nascimentos, afetando 278 milhões de pessoas no mundo. Estima-se que pelo menos 60% das perdas auditivas de início precoce ou casos de hipoacusia, possuem causa genética, sendo os 40% restantes atribuídos a causas ambientais. Assim, o objetivo deste trabalho foi estudar o perfil epidemiológico/molecular da surdez em pacientes atendidos pelo serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Foi realizada uma análise epidemiológica de n=190 pacientes atendidos naquele ambulatório entre 2003-2013, com idade variando entre 10 meses-62 anos, ambos os gêneros e, análise molecular, baseados em métodos médicos clássicos de triagem para surdez. Foi observado que grande parte dos pacientes era portador de surdez neurossensorial (90%), 5,5% apresentava perda mista e 0,5% surdez condutiva, com presença de anacusia em 1% da população estudada. Dos pacientes, 89% apresentavam surdez não-sindrômica, com prevalência de 57% de estabelecimento pré-lingual. Assim, a população estudada é constituída de aproximadamente 46% de pacientes com surdez neurossensorial não-sindrômica pré-lingual. Para os demais fatores clínicos avaliados, foram encontrados resultados relevantes associados, como: prematuridade (10% dos casos), hiperbilirrubinemia

(5%), otites de recorrência (9%), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor/déficit mental (19%), utilização de ventilação mecânica em UTI neonatal (5%), casos de surdez na família (41%), consangüinidade (14%), dismorfias ao exame genético (33%) e, uma prevalência de 18% de pacientes já com implantes cocleares. Quanto aos achados moleculares, analisando-se mutações no gene GJB2 através de sequenciamento Sanger da região codificante, foi evidenciada presença da mutação 35delG em heterozigose (6%) e em homozigose (3%). Heterozigosidade composta -alterações no mesmo gene- foi encontrada com uma prevalência de 0,5% (35delG/Arg184Trp e 35delG/Met34Thr), bem como 0,5% em heterozigose para Met34Thr e Arg127Cys (não descrita pelo NCBI). A troca Val27Ile foi encontrada em 3% dos casos. Achados de mutações concomitantes em GJB2 (35delG) e deleções D13S1854 e D13S1830 em GJB6 foram evidenciadas em 2,5% dos casos. Analisando D13S1830, houve deleção em 1% dos casos. Não foi observada nenhuma alteração para os genes mitocondriais (A1555G e 961delT). Os pacientes assistidos em Ribeirão Preto assemelham-se aos de outros estudos, com grande parte dos casos referentes a surdez neurosensorial não-sindrômica pré-lingual, com alterações moleculares relacionadas principalmente ao locus DFBN1. Salientamos ainda, a descrição de duas novas mutações (Arg184Trp e Arg127Cys) no gene GJB2. No entanto, existem ainda muitos genes que não têm sido considerados para diagnóstico e sua investigação torna-se necessária para um melhor diagnóstico genético, principalmente naqueles casos em que há ausência de mutações no locus DFBN1.

167

SÍNDROME DE HETEROTAXIA COM DELEÇÃO 2Q13

GUSTAVO GUIDA; ISAÍAS PAIVA; STELLA PINTO DOS SANTOS; RAQUEL BOY.

Objetivo: descrever um caso de heterotaxia e surdez relacionados a deleção 2q13. **Metodologia** – Relato de caso. **Resultados** - RTPC, 1 ano de idade, gemelar, de pais jovens não consanguíneos, segundo gemelar não-afetado. História gestacional com situs inversus totalis com transposição dos grandes vasos a Ultrassonografia fetal, e ameaça de abortamento, abordada com cerclagem e progesterona. Parto cesáreo, prematuro, na 34ª semana. Pesou 1.860 gramas, mediu 39 cm de comprimento, perímetro cefálico de 32. Índice de Apgar 8/9. Necessidade de CTI neonatal durante 19 dias, por insuficiência cardio-respiratória. Exame morfológico: baixo peso e baixa estatura; palato arqueado, hipertelorismo mamilar, mãos e pés com linfedema discreto, e pés tortos. Evolução com atraso no desenvolvimento pela escala de Denver. Espectrometria de massa normal. Ecocardiograma confirma transposição de grandes vasos, com comunicações interatrial moderada e situs inversus, com dextrocardia e dextroapex. Ultrassonografia (USG) abdominal revela situs inversus totalis. Exames radiológicos indicam malformação dos 1º arcos costais à esquerda, com malformação de corpos vertebrais de T6 a T10, e agenesia do sacro, confirmados por Ressonância Magnética (RM). USG transfontanela normal. BERA com ausência de resposta bilateral. RM de encéfalo normal. Cariótipo 46,XX. Array-CGH: arr 2q13 (110824957-110970270)x1. Houve perda de material envolvendo o gene NPHP1, causador da nefronoptise juvenil autossômica recessiva e em alguns casos autossômico dominante. **Conclusões:** a hipótese inicial era de uma ciliopatia, como a síndrome de Kartagener, pela associação de situs inversus e perda auditiva, embora não justificasse o fenótipo completo. O uso do array-CGH foi útil na elucidação diagnóstica, uma vez que heterotaxia e malformações cardíacas são descritas em algumas síndromes de microdeleção, dentre estas, a deleção 2q13 e ofereceu subsídios para o aconselhamento genético. Em função da associação com doença parenquimatosa renal (nefronoptise) esta indicado o acompanhamento preventivo neste caso. Curiosamente, o gene em questão não está associado à perda auditiva nem agenesia sacral.

168

OTIMIZANDO PAINEL MOLECULAR PARA AS OSTEOCONDRODISPLASIAS A PARTIR DO GENE RMRP EM PACIENTES COM A SÍNDROME DE MCKUSICK - CARTILAGEM-CABELO SAYONARA GONZALEZ; VALÉRIA REGINA DE MOURA CASTRO; MARIA EDUARDA DE SOUZA GOMES; JUAN CLINTON LLERENA JR.

Objetivos: Otimizar o painel molecular no estudo das osteocondrodisplasias a partir do caso de um lactente encaminhado devido ao diagnóstico pré-natal de nanismo. **Métodos:** O DNA foi extraído pelo método de Salting Out. Para análise das mutações, um segmento de 719pb, correspondente às regiões codificante e promotora do gene RMRP, foi amplificada pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e então sequenciada bidirecionalmente pelo método de Sanger. Os resultados foram submetidos ao alinhamento de sequências com o auxílio do programa Align (Scientific & Educational Software versão 3.0), para a verificação das similaridades entre a sequência resultante do sequenciamento e a sequência do gene RMRP. **Resultados:** Ao exame clínico o paciente apresentava encurtamento proporcional dos quatro membros com acromicria e cabelos finos sugerindo pelo estudo radiológico a Hipoplasia de Cartilagem-Cabelo (do inglês CHH) ou Condrodisplasia Metafisária do tipo McKusick. O estudo molecular do gene RMRP revelou um indivíduo heterozigoto composto [g.(195C>T)/g.(-27_-8dupAATACTACTCTGTGAAGCTG)] para mutações no promotor do gene. O gene RMRP não é traduzido e codifica para o RNA de um componente da endoribonuclease mitocondrial. A mutação g.(195 C>T) já foi relatada anteriormente em associação com CHH. Por sua vez, a mutação contendo a

duplicação de 20 bases da região promotora g.(- 27 -8) ainda não foi relatada. No entanto, várias outras duplicações nesta região já foram descritas em associação com CHH. Como estas alterações localizam-se em regiões conservadas entre diversas espécies de mamíferos, a sua natureza patogênica é reforçada. **Conclusões:** A presença destas duas mutações confirma o diagnóstico de CHH neste paciente. Com o diagnóstico de certeza as medidas médicas necessárias quanto a supervisão do sistema imunológico (imunidade celular) e a antecipação da imunização para varicela tornaram-se obrigatórias e antecipadas. Naturalmente, o aconselhamento genético deverá ser implementado e oferecido ao casal diante do alto risco de recorrência para a patologia. A metodologia molecular a partir de um caso de CHH permitiu otimizar e ampliar a oferta laboratorial no estudo molecular das osteocondrodisplasias com parceria com o COSMO-B. Abordagem semelhante foi realizada com sucesso para as displasias ósseas associadas às mutações no gene FGRF3.

169

SEQUENCIA DE LATERALIDADE ESQUERDA ASSOCIADA À SÍNDROME NEFRÓTICA: RELATO DE CASO E REVISÃO

THEOHARIS EFCARPIDIS SFAKIANAKIS; TATIANA GOBERSTEIN LERNER; EDUARDO PERRONE; THAMY PELATIERI CANELOI; ENDRIGO EMANUEL GIORDANO; RICARDO FRANCISCO TAVARES ROMANO; BEATRIZ HELENA CERMARIA SOARES DA SILVA; LUÍS GARCIA ALONSO; ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ.

Introdução: As sequências de Lateralidade normalmente são decorrentes de ciliopatias que acarretam defeitos de simetria na morfogênese do embrião. Sua etiologia é heterogênea. Existem mutações descritas em diferentes genes que participam da formação e organização do citoesqueleto. Dentre as mutações causadoras desses distúrbios, citamos a superfamília de genes codificadores das proteínas do grupo das TGF- β , que controlam os mecanismos de proliferação e diferenciação celular. Seus efeitos pleiotrópicos podem se correlacionar tanto com a homeostase imunológica no adulto – pois exercem a função de citocinas – quanto com a morfogênese do embrião, uma vez que tal grupo de proteínas também desempenha um papel importante na organização do citoesqueleto, o que as torna também responsáveis pela criação da simetria corporal interna. **Objetivos:** Relatar o caso de um paciente portador de uma sequência de lateralidade esquerda e que apresentou um quadro tardio de síndrome nefrótica, correlacionando ambos os fenômenos entre si. **Métodos:** Relatamos o caso de um paciente masculino, 63 anos. Este apresentava uma Sequência de Lateralidade Completa de predomínio esquerdo sem recorrência familiar. Ele iniciou um quadro rapidamente progressivo de edema em membros inferiores ascendente, evoluindo com anasarca. **Resultados:** A investigação laboratorial revelou a presença de hipoalbuminemia e proteinúria de níveis nefróticos. A biópsia renal evidenciou a presença de padrão típico de glomerulonefrite membranosa. Demais investigações mostravam sorologias para hepatites, HIV, sífilis e provas reumatológicas negativas, tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdome, pelve e Endoscopia Digestiva Alta sem evidência de neoplasia. **Conclusões:** O paciente possui um quadro isolado de Discinesia Ciliar Primária justificado pelos achados clínicos. Realizada pesquisa na literatura e encontrados 2 casos que exibiam alterações imunomediadas da permeabilidade capilar glomerular e que apresentavam concomitantemente defeitos de lateralidade. Mutações causadoras de defeitos de lateralidade desempenhariam também efeitos na expressão da permeabilidade capilar do glomérulo, uma vez que o TGF- β inibe também a expressão do fator de permeabilidade vascular (FPV) excretado pelos linfócitos-T. O FPV levaria, portanto, ao aumento da permeabilidade vascular do glomérulo, o que culminaria com a proteinúria e as demais características clínicas da síndrome nefrótica. Existem muitas mutações causadoras de ciliopatias e que são clinicamente indistinguíveis entre si. Estabelecer corretamente a existência de correlação entre o defeito de lateralidade e a disfunção renal do paciente será importante também para os familiares em risco potencial de apresentarem os mesmos defeitos de lateralidade que o probando no que diz respeito à predição do risco de virem a desenvolver patologias renais de etiologia semelhante. Futuras análises serão necessárias para o estabelecimento correto da relação genótipo-fenótipo.

170

O VALOR PROGNÓSTICO DA REDUÇÃO DE FERRITINA SÉRICA NA DOENÇA DE GAUCHER TIAGO KOPPE; BIANCA LÚCIA HEINECK; LIVIA PASKULIN; MATHEUS CAMARGO; FILIPPO VAIRO; DIVAIR DONEDA; LIANE DAUDT; IDA SCHWARTZ.

A Doença de Gaucher (DG) caracteriza-se pela diminuição da atividade de β -glicosidase ácida, o que perturba a homeostase macrofágica. Desde 1983, descreve-se a elevação da Ferritina Sérica (FS) na DG, com resultados controversos sobre a sua utilidade como biomarcador. Da mesma maneira, o mecanismo patofisiológico dessa elevação permanece largamente desconhecido. **OBJETIVO:** Avaliar a FS e variáveis clinicolaboratoriais nos pacientes com DG seguidos no Centro de Referência para Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul, apontando utilidades clínicas. **METODOLOGIA:** Revisão de prontuários. **Crítérios de inclusão:** ter, pelo menos, 1 medida de FS e 6 meses de Terapia Específica para DG (TE) – Terapia de Redução de Substrato ou Terapia de Reposição Enzimática. **Descritivas e testes não paramétricos bicaudais** foram realizados no software SPSS (IBM©) para: comparar os dados pré- (último registro no prontuário antes do início da TE) vs. pós-TE (último registro disponível no prontuário) e correlacionar a FS com variáveis de gravidade. Não se fez teste de correção

para múltiplas hipóteses e $\alpha=0,05$. Valores expressos como frequência absoluta ou mediana [percentis 25-75]. RESULTADOS: Trinta e oito pacientes foram incluídos: 18 homens; 35 do tipo 1; 21 p.N370S/p.L444P e 7 esplenectomizados. Idade=31 [22-47] e tempo de tratamento=9 [2-14] anos (24 imiglucerase; 5 alfataliglicerase; 2 eliglustate; 1 miglustate; 1 alfavelaglicerase e 5 sem TE). Na comparação do quadro clínico pré- vs. pós-TE, houve melhora da hemoglobina, plaquetas, escore de Zimran, hepatoesplenomegalia e quitotriosidase ($p<0,05$). Dezoito pacientes possuíam medida de FS pré- e pós-TE. Nenhum paciente apresentou evidência de sobrecarga de ferro em ambos os períodos: saturação de transferrina (%) de 19,25 [14,3-31,7] para 28,15 [23-34,67] ($p=0,138$; $n=10$) e ferro sérico ($\mu\text{g/dL}$) de 56 [46-89,5] para 91 [72,5-99] ($p=0,126$; $n=8$). Hiperferritinemia foi apresentada por: 5/9 mulheres e 9/9 homens (pré-) e 4/9 e 8/9 (pós-TE). A FS (ng/mL) baixou de 811 [613,95-1544,5] para 528,3 [438,6-652,7] no sexo masculino e de 328,5 [189,65-1173,6] para 242,7 [123,3-709,75] no feminino. Considerando os dois sexos, a TE reduziu a FS de 756,2 [317,7-1441,5] para 521,1 [226,7-654,9] ($p=0,025$; $n=18$). Não houve correlação da FS com: escore de Zimran, tempo de tratamento e quitotriosidase, mas houve com a idade tanto no período pré- ($\rho=0,886$; $n=19$; $p<0,001$) quanto no pós-TE ($\rho=0,537$; $n=37$; $p=0,001$). CONCLUSÕES: Houve indícios de baixa saturação de transferrina, a despeito da hiperferritinemia, em cuja intensidade sexo e idade influenciaram. Não houve associação consistente entre a FS e a gravidade clínica. Contudo, houve evidência de que a TE promove redução da FS, juntamente com melhora dos parâmetros clinicolaboratoriais (inclusive ferro sérico e saturação de transferrina). Sendo assim, a FS não teria utilidade como biomarcador de gravidade, mas sua redução provavelmente refletiria a evolução favorável do quadro clínico.

171

NÍVEIS DE FATORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER COM E SEM TRATAMENTO POR REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

CRISTINA DA SILVA GARCIA; JAINE SANTIN; ALEXANDRE SILVA DE MELLO; GILSON PIRES DORNELES; ALESSANDRA PERES; JANICE CARNEIRO COELHO.

A Doença de Gaucher (DG) é a Doença Lisossômica de Depósito (DLD). É causada pela deficiência da enzima β -glicosidase (GBA) gerando acúmulo de glicosilceramidas no interior das células. Outra enzima relacionada com a DG é a Quitotriosidase (QT) que apresenta um aumento na atividade chegando a ser superior a 1000 vezes. A relação entre o aumento da atividade da enzima QT e a DG ainda é desconhecida, contudo observou-se que com o tratamento da DG por reposição enzimática (TRE) há um decréscimo na atividade da QT. A observação de altas concentrações plasmáticas da QT na DG e de que a síntese dessa enzima é feita por macrófagos ativadas, indicam um possível papel de um processo inflamatório sistêmico na patogênese desta doença. As células do sistema imunológico, especialmente os macrófagos e linfócitos T, quando estimulados fabricam elevadas concentrações de vários compostos chamados de fatores pró-inflamatórios, tais como as interleucinas, o fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) e outras citocinas. A deficiência de GBA gera o acúmulo de glicosilceramidas e estas provocam uma resposta neuroinflamatória associada a ativação de marcadores inflamatórios e citocinas que, por sua vez, ativam a microglia e macrófagos no sítio de apoptose. Estes fatores apresentam-se aumentados na DG, porém ainda não se sabe como se comportam em pacientes DG em tratamento. Este trabalho teve como objetivo determinar os níveis de $\text{TNF}\alpha$ e IL-6 no plasma de pacientes DG com e sem tratamento comparando com indivíduos normais. Foram analisados três grupos de indivíduos: pacientes com doença de Gaucher sem tratamento (DG), pacientes com DG em tratamento (DGT) e controles normais (C). Destes, foram coletados 10mL de sangue em tubos heparinizados e o plasma foi separado e congelado a -20°C . As dosagens plasmáticas de IL-6 e $\text{TNF-}\alpha$, foram realizadas através do método de Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), seguindo as recomendações do. As leituras das placas foram realizadas em um leitor de ELISA em 405 nm. A sensibilidade de cada ensaio foi de 23-1500 pg/mL ($\text{TNF-}\alpha$) e 24-1500 pg/mL (IL-6). Após as atividades dos três grupos foram comparadas por one-way ANOVA com Tuckey Post-Hoc ($P<0,05$). Observou-se que o grupo DG diferiu significativamente dos demais grupos em relação aos dois parâmetros analisados. Ele apresentou uma IL-6 mais elevada ($474,6 + 45,2$ pg/mL) que os demais grupos ($354,7 + 63,7$ e $385,2 + 52,8$, C e DGT, respectivamente) e um $\text{TNF-}\alpha$ diminuído em relação ao grupo C ($1075,7 + 182,6$ e $1297,5 + 188,4$ pg/mL, respectivamente), enquanto o grupo DGT não diferiu dos demais ($1186,6 + 146,9$ pg/mL). Neste contexto, a IL-6 poderia ser responsável por estimular a expressão de outras citocinas anti-inflamatórias, reduzindo a expressão de $\text{TNF-}\alpha$ e o tratamento seria eficaz na redução desta resposta inflamatória.

RELATO DE CASO: PACIENTE COM SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL APRESENTANDO DUPLA DELEÇÃO: 22Q11.2 E 1P36

GABRIELA CHADID SALAZAR; ANISSE MARQUES CHAMI; ALINE APARECIDA SILVA MARTINS; MARLENE MIRANDA; THAIS BOMFIM TEIXEIRA; JOÃO PAULO GONZAGA DE FARIA; ARSONVAL LAMOUNIER; LETÍCIA LIMA LEÃO; MARCOS JOSE BURLE DE AGUIAR; MARIA RAQUEL SANTOS CARVALHO.

A Síndrome Velocardiofacial (SVCF) tem manifestações bastante típicas, que permitem o diagnóstico clínico na maioria dos casos. Recentemente, investigamos uma paciente do sexo feminino, com 14 anos, encaminhada para avaliação no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG, devido a atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, epilepsia, cardiopatia e dismorfismos. Filha de pais não-consanguíneos, tem mãe biológica e três irmãos com deficiência intelectual. Um irmão faleceu por complicações de cardiopatia e há relatos de outros três irmãos falecidos com idade menor que três meses de vida. Por se tratar de filha adotiva, houve limitações na investigação da história pré-natal e neonatal, bem como na avaliação dos irmãos e da mãe biológica. Ao exame morfológico observou-se peso, altura e perímetro cefálico normais, puberdade completa (Turner m5p5), voz anasalada, assimetria facial, orelhas pequenas, nariz grande, filtro nasolabial longo, lábios grossos, sopro cardíaco. Cardiopatia (CIA, CIV e PCA) corrigida cirurgicamente no sexto mês de vida. O cariótipo (banda G, resolução de 350 bandas) foi normal. Em função da suspeita de SVCF, foi realizada MLPA, com o kit SALSA MLPA P245-B1. Observamos a deleção das sondas CLDN5, GPI1B e SNAP29 localizadas na região da SVCF e também da sonda GABRD localizada na região da Síndrome da deleção 1p36 (SD1p36). A SVCF está entre os distúrbios genéticos que apresentam maior variabilidade clínica, com mais de 180 sinais e sintomas já descritos. A SD1p36 ocorre em cerca de 1 em cada 5.000 nascidos vivos sendo a deleção terminal mais comum observada em humanos. Além disto, há muita sobreposição fenotípica entre a SVCF e a SD1p36. A presença das duas deleções simultaneamente não determinou um terceiro fenótipo distinto, e o fenótipo dominante observado no paciente foi o da SVCF. Indivíduos com duplas deleções não são raros na literatura. Além disto, há relatos de casos envolvendo deleções simultâneas, de 22q11.2 e outras regiões cromossômicas, ou translocações, envolvendo a região 22q11.2 e a região subtelomérica de outros cromossomas. Em função disto, foi proposto que as low copy repeats do cromossoma 22 (LCR22), além de favorecerem rearranjos intracromossomais, também favoreçam rearranjos envolvendo 22q11.2 e repetições subteloméricas de outros cromossomas. Este é o primeiro trabalho a relatar deleções envolvendo simultaneamente as regiões 22q11.2 e a deleção subtelomérica em 1p36.

ALTAS PREVALÊNCIAS DO SUBGENÓTIPO A1 REVELAM UMA PECULIAR DINÂMICA POPULACIONAL DO VÍRUS DE HEPATITE B EM NATIVOS AMERICANOS

BIBIANE ARMILIATO DE GODOY; MICHELE SOARES GOMES-GOUVÊA; MÓNICA VIVIANA ALVARADO-MORA; JOÃO RENATO REBELLO PINHO; FRANCISCO MAURO SALZANO; NELSON JURANDI ROSA FAGUNDES.

O vírus de Hepatite B (HBV) pertence à família Hepadnaviridae e apresenta um genoma circular parcialmente de dupla-fita. Dez genótipos (A-J) têm sido descritos baseados na divergência do genoma completo. Além desta forte estruturação filogenética, HBV também apresenta uma forte estruturação geográfica, onde genótipos específicos são associados com determinadas regiões ou perfis étnicos, refletindo aspectos históricos dos padrões de migração das populações humanas. Exemplos incluem o genótipo F, considerado autóctone da América do Sul e relacionado a populações Nativas Americanas; ou o subgenótipo A1, associado a populações africanas, mas frequente em diversas regiões do Brasil devido ao tráfico de escravos durante o período colonial. Na América do Sul, a região amazônica é considerada a área mais endêmica e as maiores taxas de infecção têm sido observadas em populações Nativas Americanas, nas quais é alta também a incidência de infecção oculta e hepatite fulminante, sendo sugerida uma possível associação entre o perfil genético presente nessas populações e a maior patogenicidade do HBV. O objetivo desse estudo é caracterizar o HBV circulante em uma amostra histórica de Nativos Americanos. A amostra foi composta por 1070 indivíduos pertencentes a 38 tribos, coletadas entre 1965 e 1997. Presença de HBV-DNA foi detectada através de PCR quantitativo em tempo real e a determinação dos genótipos de HBV foi realizada através da amplificação, seguida do sequenciamento e análise filogenética de um fragmento de 1306pb que abrange parcialmente a região codificadora do HBsAg e Pol (S/Pol) do genoma viral. Análise Bayesiana de Skyline Plot foi realizada a fim de comparar a dinâmica populacional do HBV/A1 isolado de Nativos Americanos e de outras amostras brasileiras. Um total de 109 indivíduos foram positivos para HBV (~10%) e as maiores prevalências foram observadas nas tribos Txucanamãe (76,6%) e Parakanã (66,7%). Dentre os positivos, 70 amostras puderam ser sequenciadas e genotipadas. O subgenótipo predominante foi A1, presente em 66 (94%) dos indivíduos positivos. Apenas dois indivíduos pertencentes à tribo amazônica Apalaí (2,85%) apresentaram o subgenótipo F2a, prevalente na Venezuela e norte do Brasil; e outros dois indivíduos (2,85%) pertencentes às tribos Aché e Ayoreo, localizadas na região do Chaco, apresentaram o subgenótipo F4, característico desta região. Nenhuma tribo apresentou mais de um genótipo circulante entre seus indivíduos. A análise Bayesiana de Skyline Plot mostrou uma evidente expansão no HBV/A1 dos Nativos Americanos, que ocorre em um período bem mais recente (1945-1970)

daquele apresentado por outras cepas brasileiras. Nossos resultados sugerem que os processos históricos que contribuíram para a formação do HBV/A1 circulante nos Nativos Americanos estão relacionados com recentes ondas migratórias em direção à Amazônia, as quais acabaram gerando uma dinâmica populacional viral diferencial nesta região.

175

APRESENTAÇÃO INCOMUM DE DISTRIBUIÇÃO DE TRANSLOCAÇÕES BALANCEADAS DIFERENTES EM UMA MESMA FAMÍLIA

THAIS BOMFIM TEIXEIRA; REGINA AMÉLIA LOPES PESSOA DE AGUIAR; JOÃO PAULO GONZAGA DE FARIA; ELEN ROSE FONTOURA CARVALHO; HELENA BEATRIZ BELO LISBOA MARTINS DA COSTA; EDYNARA ROCHA ARAÚJO; SILIANA MARIA DUARTE MIRANDA.

Objetivos: descrever uma família com translocações balanceadas e repercussões clínicas diferentes. Métodos: análise cromossômica por meio de citogenética convencional dos 5 membros da família estudada e pesquisa de microdeleção do cromossomo Y do indivíduo com infertilidade masculina. Resultados: Paciente do sexo masculino em propedêutica para infertilidade foi masculino (oligoastenospérmia grave) identificado com uma translocação balanceada - 45,X dic (Y;21) (q12;q13). No estudo molecular não foram observadas evidências de microdeleções nas três regiões críticas da espermatogênese do Y. O estudo cromossômico de seu pai revelou uma translocação robertsoniana - 45,XY, der (13;14) (q10;q10). Repetimos o cariótipo de ambos, com o mesmo resultado em nova amostra de sangue periférico. Suas duas irmãs também foram identificadas com a mesma translocação descrita no genitor paterno - 45,XX, der (13;14) (q10;q10) e a genitora materna apresentou resultado de cariótipo normal. Uma das irmãs teve uma gravidez interrompida com 28 semanas por pré-eclâmpsia grave e o recém-nascido evoluiu para óbito por complicações da prematuridade extrema e atualmente está com gestação em evolução de aproximadamente 33 semanas, sem intercorrências. A outra irmã tem uma filha saudável de 3 anos. Conclusão: As relações entre as translocações balanceadas e reprodução humana apresentam um grande espectro clínico e exigem experiência clínica para aconselhamento adequado. A translocação Y;21 é descrita como rara na literatura.

176

ESTUDO CLÍNICO E GENÉTICO DE 45 PACIENTES SUSPEITOS DE SÍNDROME DE PRADER-WILLI: UMA ANÁLISE CRÍTICA DOS CRITÉRIOS DE HOLM E GUNAY-AYGUN.

SUELY RODRIGUES DOS SANTOS; CATIELLY ROCHA; LUCIANA AGOSTINHO; CARMEN LÚCIA ANTÃO PAIVA.

Objetivo: Diagnosticar a síndrome de Prader-Willi (SPW) usando o teste de PCR baseado em metilação (TPBM), análise de microssatélites, cariótipo convencional e molecular (FISH), para correlacionar os resultados com os critérios clínicos estabelecidos por Holm et al. (1993) e Gunay-Aygun et al. (2001) e fornecer detalhes sobre os pacientes que foram discordantes com relação aos critérios clínicos e os resultados dos testes moleculares. Métodos: Quarenta e cinco pacientes com obesidade e deficiência mental foram avaliados. Resultados: Treze pacientes tiveram TPBM positivo; destes, 10 preenchiam critérios do Holm e Gunay-Aygun, e um não cumpriu qualquer um destes critérios. Outro caso obedeceu apenas aos critérios de Holm, enquanto outro cumpriu apenas os de Gunay-Aygun. Os outros 32 casos com TPBM negativa, 11 não tinham o número total de pontos necessários para o diagnóstico clínico, como proposto por Holm e não poderiam ser incluídos dentro dos critérios do Gunay-Aygun, 10 tinham o número total de pontos necessários para o diagnóstico clínico, como proposto por Holm e cumpriam os critérios de Gunay-Aygun e 11 pacientes preenchiam unicamente critérios de Gunay-Aygun. A sensibilidade dos critérios tanto de Holm como de Gunay-Aygun foi igual a 84,9%. As especificidades dos critérios foram: de Holm 65,6% e de Gunay-Aygun 34,4%. A sensibilidade dos critérios combinados foi de 92,3%, enquanto sua especificidade foi igual a 31,3%. Os valores preditivos positivos para Holm, Gunay-Aygun e ambos combinados foram 50,0%, 34,4% e 35,3%, respectivamente, enquanto os valores preditivos negativos foram estimados em 91,3%, 84,6% e 90,9%. Os sinais e sintomas mais frequentes nos pacientes com metilação positiva foram hipotonia, distúrbios alimentares na infância, atraso psicomotor, hiperfagia e distúrbios de comportamento. Conclusão: Os três primeiros estavam presentes no único paciente que não preencheu os critérios clínicos estabelecidos por Holm e Gunay-Aygun. Podemos concluir que o teste molecular deve ser oferecido a todos os pacientes que apresentem estes aspectos clínicos, independente da presença de outros achados característicos da SPW.

DUPLICAÇÃO DO CROMOSSOMA 7P21.3-P14.3: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

MARLENE MIRANDA; LUARA THAIMENE GRILLO; THAIS BOMFIM TEIXEIRA; ANA CAROLINA ALMEIDA PRADO; ANA EMILIA PAIVA; PABLO AUGUSTO FONSECA; LETÍCIA LIMA LEÃO; MARCOS JOSE BURLE DE AGUIAR; MARIA RAQUEL SANTOS CARVALHO; VITOR GERALDI HAASE.

A arquitetura de certas regiões do genoma humano, ricas em repetições, predispõe a recombinação homóloga não-alélica, resultando em variação do número de cópias (CNVs). A repercussão funcional depende do tamanho da região deletada/duplicada, da densidade e do conteúdo gênico. Recentemente, avaliamos uma adolescente de 17 anos, com história de atraso de desenvolvimento psicomotor e luxação congênita do quadril que apresenta inteligência limítrofe, face triangular, retrognatia, orelhas grandes com hipoplasia de anti-hélix, perda de posição do polegar, hipotonia muscular e marcada hiperextensibilidade articular. Ao cariótipo, apresenta uma grande inserção no cromossoma 7p21.3p14.3, de origem desconhecida. A metodologia usada para identificar a origem do fragmento duplicado baseou-se no microarranjo genômico CytoSNP- 850K BeadChip (Illumina Technologies, contendo cerca de 850.000 sondas de SNPs distribuídas pelo genoma humano) (realizado pela Deoxi Biotecnologia LTDA). A correlação genótipo-fenótipo foi feita por inspeção de bases de dados genômicos (NCBI, www.ncbi.nlm.nih.gov/; EMSEMBL, www.ensembl.org) e de CNV (DGV - Database of Genomic Variants; <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>; UCSC Genome Browser DECIPHER - <http://decipher.sanger.ac.uk/>). Detectou-se duplicação da região 7p21.3-p14.3 (arr[hg19]7p21.3-p14.3 (13.265. 700-29.668.638)x3). O segmento duplicado tem 16,4Mb e contém 131 genes, incluindo genes codificadores de proteína, microRNAs, lincRNAs, RNAs antisense e subunidades do spliceossoma. Duplicações tão grandes nesta região do cromossoma 7 foram raramente descritas na literatura. Nas bases de dados de CNVs foram encontrados 32 pacientes com duplicações cromossômicas neste intervalo, mas menores. As manifestações clínicas relatadas variam muito, incluindo deficiência intelectual, atraso no fechamento das suturas cranianas, fenda palatina, micrognatia, bochechas cheias, boca estreita, hipertelorismo, ponte nasal larga, baixa implantação das orelhas, estenose do canal auditivo externo, pele redundante no pescoço, alta estatura, dedos longos, mãos grandes, sulcos plantares profundos, escoliose tóraco-lombar, autismo, atraso no desenvolvimento da fala e da linguagem, às vezes ausência da fala, hipotonia muscular, pancreatite, micropênis e hemangioma capilar. Diversos genes relacionados a câncer mapeiam nesta região. Entre outros, destacam-se: ABCB5, (melanoma), HOXA (leucemias), HOXA13 e HOTAIR, um lincRNA que o regula (carcinoma hepatocelular), e TWIST, envolvido na transição epitelial-mesenquimal, e consequentemente, associado a maior risco de metastatização em diversos tipos tumorais. Em função deste achado, consideramos necessário encaminhar este paciente para acompanhamento em serviço de oncogenética. O aconselhamento genético nesta situação apresenta problemas éticos, relacionados ao direito de não-saber, e problemas técnicos, relacionados ao esforço para a realização da detecção precoce de um grande número de tipos tumorais.

DISPLASIA IMUNO-ÓSSEA DE SCHIMKE: ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DE DUAS CRIANÇAS BRASILEIRAS

STEPHANIE PUCCI PEGLER; DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES; JOSÉ RICARDO MAGLIOCCO CERONI; LARISSA SAMPAIO DE ATHAYDE COSTA; LETÍCIA PEREIRA DE BRITO SAMPAIO; GUILHERME LOPES YAMAMOTO; RACHEL HONJO KAWAHIRA; CHONG AE KIM; DÉBORA ROMEO BERTOLA.

INTRODUÇÃO: A displasia imuno-óssea de Schimke (DIOS) é uma doença multissistêmica, autossômica recessiva, com incidência estimada em 1:1.000.000 nascidos vivos. Os indivíduos acometidos apresentam baixa estatura desproporcionada, displasia espondiloepifisária, glomeruloesclerose segmentar focal, dismorfismos faciais, máculas hiperpigmentadas e imunodeficiência predominante de células T levando a quadro de infecções de repetição. DIOS é causada por mutações bialélicas no gene SMARCA1, importante na manutenção da integridade genômica. **OBJETIVO:** Relatar os casos de dois pacientes brasileiros com diagnóstico clínico e molecular de DIOS acompanhados na Unidade de Genética Médica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **MÉTODO:** Revisão de prontuário e diagnóstico molecular por sequenciamento de nova geração. **RESULTADOS:** Paciente 1: VSS, pais não consanguíneos, gestação sem intercorrências. Cesárea, RNPT, PIG, BP. Andou aos 16 meses, falou aos 24 meses. Teve três episódios de acidente vascular encefálico isquêmico, evoluindo com déficit motor e crises convulsivas. Aos 8 anos e 5 meses apresentava baixa estatura desproporcionada com tronco curto, baixo peso, microcefalia, restrição articular em mãos e braços, máculas hiperpigmentadas em tronco, face e membros inferiores. Investigação radiológica revelou crânio com múltiplas lesões osteolíticas na calota craniana; tórax curto com espessamento de cortical de arcos costais; coluna com platispondilia e cifose dorsal; bacia com luxação bilateral de quadril; acetábulos displásicos e rasos, osteopenia com trabeculado ósseo grosseiro; coxa valga, tíbia e rádio encurtados. Paciente 2: KHLM, pais não consanguíneos, gestação com oligodrâmnio e

crescimento intrauterino restrito. Cesárea por sofrimento fetal agudo. RNPT, PIG, BP. Evoluiu com icterícia neonatal e neutropenia. Andou com 11 meses e falou com 12 meses. Em consulta aos 18 meses apresentava antecedente de infecções de repetição, baixo peso, baixa estatura desproporcionada, microcefalia e máculas hiperpigmentadas em tronco e membros. Investigação radiológica evidenciou desproporção crânio-facial; coxa valga com epífises lateralizadas e acetábulo raso; joelhos com núcleos epifisários pequenos; mãos: atraso na ossificação dos ossos do carpo; coluna: cifose, vertebrae ovóides. Urina 1 revelou proteinúria. Foi realizado sequenciamento de nova geração por um painel contemplando 85 genes relacionados a displasias esqueléticas, incluindo SMARCAL1. Paciente 1 – c.428T>G/p.L143X e c.2291delG/p/R764fs e Paciente 2 – c.2291delG/p/R764fs e c.1191delG/p.L397fs. Conclusão: O presente estudo apresenta duas crianças com características clínicas e estudo molecular compatível com a DIOS. Vale ressaltar que a mutação (c.1191delG/p.L397fs) foi descrita em um paciente português, sendo que não há descrição na literatura das demais mutações.

179

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MOLECULARES DE 45 PACIENTES COM A SÍNDROME DE MICRODELEÇÃO DO 22Q11.2

STEPHANIE PUCCI PEGLER; DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI; ROBERTA LELIS DUTRA; EVELIN ALINE ZANARDO; RACHEL HONJO KAWAHIRA; DÉBORA ROMEO BERTOLA; CHONG AE KIM.

INTRODUÇÃO: A síndrome de microdeleção do 22q11.2 (SD22q11.2) é uma das mais frequentes anormalidades cromossômicas, com uma prevalência estimada de 1:4000 nascidos vivos. Está associada a cardiopatias conotruncais, hipoparatiroidismo hipocalcêmico, dismorfismos faciais, hipoplasia tímica e imunodeficiência. A maioria dos pacientes apresenta uma deleção de cerca de 3Mb. Em 7 a 8% dos casos, existe uma deleção de 1,5Mb e, em 2 a 3%, rearranjos menores dentro da região crítica de 3Mb. **OBJETIVOS:** Descrever os principais achados clínicos e moleculares em um grupo de pacientes com a SD22q11.2. **MÉTODOS:** Estudo de revisão de pacientes diagnosticados e acompanhados na Unidade de Genética Médica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1991 a 2013. **RESULTADOS:** Encontramos 45 pacientes (25M:20F). A idade ao diagnóstico variou de 16 dias a 16 anos (média: 6 anos). Principais achados clínicos foram: dismorfismos faciais (43/45); baixa estatura (18/41); hipocalcemia (10/45). As cardiopatias congênicas estiveram presentes em (37/45) pacientes, sendo as mais frequentes: defeitos do septo interventricular 40,5%, tetralogia de Fallot 24,3%, defeitos do septo interatrial 18,9% e atresia pulmonar 13,5%, sendo necessária a correção cirúrgica em 59,5% (22/37) pacientes. As técnicas utilizadas para detecção da microdeleção no 22q11.2 foram: FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) em 24,4% (11/45), marcadores polimórficos de DNA em 31,1% (14/45), MLPA® (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) em 60% (27/45), CGH (Comparative Genome Hybridization) em 15,6% (7/45) e Exoma em 1 paciente (2,2%). A deleção típica de 3Mb foi em 93,3% (42/45). As deleções atípicas foram encontradas em 3 pacientes (6,7%) sendo de 1,5Mb em dois e 0,5Mb em um paciente. Dois pacientes com deleção de 1,5Mb tinham cardiopatia conotruncal e dismorfismos faciais e uma paciente com deleção de 0,5Mb apresentava deficiência intelectual, otite média crônica, obesidade com esteatose hepática, sem cardiopatia. A maioria dos casos (41/45) foi de ocorrência esporádica. Os casos familiares ocorreram em 4 pacientes (8,9%). A paciente com deleção de 0,5Mb era um caso familiar (mãe com depressão e avô materno fenotipicamente normal com a mesma deleção). **CONCLUSÕES:** Nossos achados clínicos e laboratoriais foram semelhantes aos da literatura. Reforçamos a importância da suspeita diagnóstica desta doença em cardiopatias congênicas com ou sem dismorfismos faciais. A ocorrência de casos familiares também alerta para a importância do aconselhamento genético aos familiares de pacientes. (CNPq 401910/2010-5).

180

SÍNDROME DE PALLISTER-KILLIAN: POSSIBILIDADE DIAGNÓSTICA POR MLPA DE MUCOSA ORAL

LARISSA SAMPAIO DE ATHAYDE COSTA; ALINE CRISTINA ZANDONA-TEIXEIRA; MARILIA MOREIRA MONTENEGRO; ALEXANDRE TORCHIO DIAS; LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI; RACHEL HONJO KAWAHIRA; DÉBORA ROMEO BERTOLA; CHONG AE KIM.

A Síndrome de Pallister-Killian (SPK) é uma doença genética rara, causada pela presença do isocromossomo 12p – i(12p) - em mosaico em alguns tecidos. Cerca de 200 casos já foram descritos na literatura. Os principais achados clínicos são: fâcies grosseiro, fronte proeminente, alopecia bitemporal, fendas palpebrais oblíquas para cima, fenda palatina, sobrancelhas esparsas, anomalias de pigmentação da pele, com manchas hipo e hipercrômicas, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual e hipotonia. É importante salientar que alguns desses achados podem não ser tão evidentes desde o nascimento e o aspecto facial torna-se mais evidente com a idade. A confirmação diagnóstica é feita pela presença de i(12p) em cariótipo de fibroblastos, pois o cariótipo de sangue em geral é normal. **Objetivo:** Descrever os achados clínicos e diagnóstico laboratorial de pacientes com suspeita clínica de SPK seguidos no Ambulatório de Genética do Instituto da

Criança – HC-FMUSP. Métodos: Foi realizado levantamento de prontuários dos casos atendidos neste serviço com diagnóstico de SPK. Realizados cariótipo de sangue periférico e fibroblasto e/ou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) de células da mucosa oral e fibroblastos. Resultados: Descrevemos oito pacientes (5F,3M) com SPK. A idade ao diagnóstico variou do período pré-natal a 3 anos de idade. Dismorfismos faciais característicos estavam presentes em todos os paciente; alterações oftalmológicas (3/8); alterações auditivas (4/8); cardiopatia congênita (6/8); malformação de trato gastrointestinal (3/8); manchas hipo e hiperocrômicas (5/8) e convulsões (3/8). Todos apresentaram acentuado atraso de desenvolvimento neuropsicomotor. Houve perda de seguimento de dois pacientes e um paciente faleceu por complicações de pneumonia aos 14 anos. A idade atual varia de 9 meses a 18 anos. Seis pacientes tiveram o diagnóstico confirmado com cariótipo de fibroblastos; 1 paciente, por falha de crescimento da cultura celular, teve o diagnóstico feito apenas pelo MLPA de células da mucosa oral e 1 paciente teve o diagnóstico confirmado por ambas técnicas. O MLPA evidenciou a presença de 4 cópias do braço curto do cromossomo 12. Discussão: Pela primeira vez, na literatura, foi usada a técnica de MLPA de células da mucosa oral para o diagnóstico da SPK, demonstrando-se eficaz na identificação da tetrassomia de 12p. Já foi sugerido na literatura realização de FISH e CGH, como alternativas para o diagnóstico. Neste estudo sugerimos o uso do MLPA de células da mucosa oral como método preferencial para o diagnóstico da SPK, pois a obtenção de amostra da mucosa não é invasiva quando comparado à biópsia de pele e o MLPA é uma técnica mais barata do que o CGH e o FISH.

181

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E INVESTIGAÇÃO MOLECULAR NA DOENÇA DE MENKES

LARISSA SAMPAIO DE ATHAYDE COSTA; STEPHANIE PUCCI PEGLER; VERA JORNADA KREBS; RACHEL HONJO KAWAHIRA; DÉBORA ROMEO BERTOLA; STEPHEN ROBERTSON; CHONG AE KIM.

A Doença de Menkes (DM) é uma doença ligada ao X, causada por mutações no gene ATP7A, que codifica uma ATPase que participa do transporte intracelular de cobre. Caracteriza-se por atraso do DNPM, hipotonia, convulsões, déficit pênodo-estatural, fios de cabelos esparsos, endurecidos e esbranquiçados/acinzentados. Os marcadores bioquímicos utilizados para o diagnóstico são níveis séricos baixos de cobre e ceruloplasmina. Objetivos: Descrever um caso de DM familiar, enfatizar a importância do exame molecular para o diagnóstico e tratamento precoce. Métodos: Revisão de prontuário. Relato de caso: A mãe teve primeiro filho falecido aos 3m21d com DM. Segundo filho, de outro parceiro, nasceu a termo, AIG. Apresentou com 1m2d tremor em olho com piscar, considerado convulsão. Ao exame físico (1m8d): hipotonia, cabelos esparsos, esbranquiçados e endurecidos, fronte enrugada, proeminência de região malar. Níveis de ceruloplasmina <2mg/dL (VR 20-60) e cobre sérico < 8mcg/dL (VR 70-160) foram compatíveis com o diagnóstico de DM. O tratamento com histidina de cobre (250 mcg, subcutânea, 2x/dia) foi iniciado aos 2m27d. Após 45 dias de tratamento houve aumento dos níveis séricos de ceruloplasmina e cobre sérico, porém ainda baixos. Não apresentou melhora do quadro clínico. Aos 6m teve piora do quadro neurológico, com hematoma subdural. Realizada drenagem, porém o paciente faleceu aos 7m. Na terceira gestação, do mesmo parceiro, ao ser diagnosticado feto masculino, foi providenciada histidina de cobre preventivamente. RN nasceu a termo, com exame físico e neurológico normais. Cobre sérico e ceruloplasmina (26mcg/dL e 7mg/dL, respectivamente) estavam abaixo dos valores de referência. No 3º dia de vida foi iniciado tratamento com histidina de cobre. Somente após 2 meses os níveis séricos normalizaram-se. Manteve-se assintomático, com exame físico e neurológico normais. O estudo do gene ATP7A evidenciou a mutação c.1668_1680del (p.ile556Metfs*11), no segundo filho falecido e na mãe. O terceiro filho não apresentava a mutação, e por isso o tratamento foi suspenso. Discussão: o diagnóstico precoce de DM é fundamental para permitir o início do tratamento tão logo seja possível. Entretanto, ao nascimento, os pacientes podem não apresentar qualquer alteração ao exame físico ou neurológico. As dosagens de cobre e ceruloplasmina não são confiáveis no período neonatal, pois podem estar diminuídos em recém-nascidos normais. Por esse motivo, o estudo molecular é fundamental para confirmar o diagnóstico. A terapia com histidina de cobre deve ser instituída o mais precocemente possível; porém por não ser medicação padronizada, existe demora em sua obtenção. Nos casos com história familiar de DM, o diagnóstico molecular pré-natal é possível. Recomendamos o preparo antecipado da medicação frente à confirmação ou suspeita da doença para que o tratamento seja iniciado logo após o nascimento.

182

CARACTERIZAÇÃO IN VITRO DE AMIDOS EM UM MODELO DINÂMICO GASTROINTESTINAL: UM ESTUDO INOVADOR VISANDO À OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM GLICOGENOSES HEPÁTICAS

TATIÉLE NALIN; CAROLINA F.M. SOUZA; INGRID D S PERRY; IDA SCHWARTZ.

Objetivos: O presente estudo teve como objetivos caracterizar as frações de amido e analisar o processo de digestão de diferentes amidos em um modelo gastrointestinal in vitro, e, dessa forma, identificar os produtos que seriam mais benéficos aos pacientes com Glicogenoses Hepáticas (GSD), doenças genéticas graves associadas à

ocorrência de hipoglicemias de repetição. A hipótese testada foi a de que diferentes amidos associam-se a diferentes características e “parâmetros” de digestão, as quais explicariam as diferentes respostas clínicas observadas a cada produto.

Metodologia: Os seguintes amidos de milho cru (UCCS) foram estudados: marcas “A” e “B”, provenientes do Estados Unidos da América; marca “C”, proveniente dos Países Baixos; marcas “D”, “E” e “F” provenientes do Brasil. Além disso, foram analisados: Glycosade®, um amido modificado, e quatro produtos brasileiros extraídos da mandioca (Tapioca – marca “G”, Polvilho doce e azedo – marca “H”, e farinha de mandioca – marca “I”). Primeiramente foram analisadas as frações de amido (RAG: amido rapidamente disponível; SAG: amido lentamente disponível; RS: amido resistente) desses produtos. Subsequentemente, análise da digestão foi realizada em um modelo gastrointestinal dinâmico, in vitro, e que simula o estômago e o intestino curto (TIM-1). **Resultados:** Os amidos “A”, “B”, “C”, “D”, “E”, Glycosade® e polvilho doce apresentaram valores de RAG de 19,9%, 16,0%, 23,0%, 19,4%, 17,7%, 32,3% e 12,7%, respectivamente, sendo selecionados para serem analisados mais detalhadamente na TIM-1. A quantidade final digerida dos mesmos foi de 86,7%, 84,2%, 85,6%, 86,4%, 84,7%, 83,9% e 75,5%, respectivamente. Aos 180 minutos do experimento, a quantidade digerida dos amidos estudados correspondia a 70,3%, 68,7%, 69,9%, 71,5%, 68,7%, 67,9% e 55,5% para “A”, “B”, “C”, “D”, “E”, Glycosade® e polvilho doce, respectivamente. Em experimento com mistura de amidos (60% de polvilho doce e 40% de “D”), encontrou-se uma quantidade final digerida de 78,4%, enquanto no ponto de 180 minutos a quantidade digerida foi de 61,7%.

Conclusões: Os UCCS e o Glycosade® apresentaram pequena diferença entre si na liberação de glicose nos experimentos com a TIM-1. Portanto, a diferença relatada na resposta glicêmica dos pacientes com GSD hepática a diferentes amidos deve estar relacionada a variações intra- e inter-indivíduos e/ou à adesão ao tratamento. O polvilho doce parece ter uma liberação de glicose mais lenta e demonstra ser um produto interessante para estudos adicionais. **Apoio:** CAPES/CNPq/Vitaflor. Esse trabalho contou ainda com a colaboração de Koen Venema, David A Weinstein, Mario T R van Wandelen, Margreet van Rijn, G Peter A Smit e Terry G J Derks

183

ANÁLISE DAS CONSULTORIAS GENÉTICO-CLÍNICAS REALIZADAS DURANTE 12 MESES EM PACIENTES DO SUS INTERNADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

ANDRE ANJOS SILVA; KARINA CARVALHO DONIS; KARYN REGINA JORDÃO KOLADICZ; JOÃO PAULO FRANCO DOS SANTOS; TÊMIS MARIA FÉLIX; JULIO CESAR LOGUERCIO LEITE; CRISTINA NETTO; MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO; CAROLINA F.M. SOUZA; FILIPPO VAIRO.

Introdução: O atendimento em Genética Clínica inclui consultas ambulatoriais e avaliações de pacientes internados, estas últimas geralmente realizadas sob a forma de consultorias. Devido à maior disponibilidade de recursos diagnósticos/terapêuticos, acreditamos que o número e o tipo de pacientes avaliados por médicos geneticistas, em hospitais universitários brasileiros, possa estar em ascensão. **Objetivo:** Avaliar a frequência, origem e motivo das consultorias solicitadas ao Serviço de Genética Médica (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) ao longo de 12 meses. **Material e Métodos:** Os dados foram obtidos por meio da revisão do registro de consultorias solicitadas ao SGM no período de março de 2013 a fevereiro de 2014. As seguintes variáveis foram analisadas: frequência de solicitação de consultoria, serviço requisitante e motivo da consultoria. Os motivos foram classificados de acordo com as áreas da Genética Clínica que lhe deram origem. **Resultados e Conclusões:** No período de 12 meses (março/2013 a fevereiro/2014) foram solicitadas 399 consultorias ao SGM, originárias de diversos serviços como Pediatria, Neonatologia, Medicina Interna, Psiquiatria, Ginecologia e Emergência. A média mensal de consultorias foi de 33,2. Os motivos de solicitação, conforme a divisão das áreas de atenção do SGM, foram relacionadas a doenças metabólicas em 36,6%, a quadros dismórficos em 36,6%, a diagnóstico pré-natal em 9,3%, a oncogenética em 7,2%, a Fibrose Cística em 6,8% e a neurogenética em 3,5%. Como era esperado, a maioria das consultorias solicitadas ao SGM envolveu pacientes pediátricos. Destaca-se o aumento gradativo do número de consultorias em relação ao ano anterior (período 2012/2013) no qual uma análise semelhante demonstrou um total de 335 consultorias (média mensal de 25,7). Esses achados confirmam a crescente importância da Genética Clínica no Brasil e a sua progressiva divulgação entre outras especialidades médicas.

184

EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE TRIAGEM NEONATAL AMPLIADA NA SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

MARIA TERESA ALVES DA SILVA ROSA; GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI; ROMINA SOLEDAD HEREDIA GARCIA SILVA; ROSENELLE OLIVEIRA ARAÚJO BENÍCIO; BÁRBARA CÁTIA MARTINS DA SILVA; KARINE SANTIELLE PEREIRA MALHEIROS; MARIA TERESINHA OLIVEIRA CARDOSO.

OBJETIVO: Descrever a organização da triagem neonatal no Distrito federal e apresentar os dados do serviço de triagem neonatal ampliada da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal durante o período de janeiro a

dezembro de 2013.

MÉTODOS: Descrição e avaliação estatística retrospectiva dos dados do serviço de triagem neonatal ampliada da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal durante o período de janeiro a dezembro de 2013.

RESULTADOS: Entre janeiro e dezembro de 2013 foram realizados 45800mil exames de triagem neonatal no Distrito Federal, abarcando todos os nascidos vivos pelo SUS no período. Cerca de 4% desse total tiveram resultado positivo para deficiência de G6PD. Após passarem por consulta e realizarem exame confirmatório foram confirmados 08 casos de hiperplasia adrenal congênita, 09 de toxoplasmose, 03 de fenilcetonúria, 06 de galactosemia, 01 de tirosinemia, 09 de deficiência de biotinidase, 01 de acidemia metilmalônica, 01 de acidemia isovalérica e 01 de deficiência de captação de carnitina. Os pacientes triados permanecem em acompanhamento com a equipe multidisciplinar da triagem neonatal após o diagnóstico e recebem apoio e tratamento específico para sua patologia.

CONCLUSÕES: O Serviço de Triagem neonatal da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito federal tria o maior número de doenças pelo teste do pezinho no território brasileiro. A experiência da Triagem Neonatal Ampliada no Distrito Federal tem mostrado que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado têm mudado o curso das doenças triadas e garantido uma melhor qualidade de vida aos pacientes acompanhados, mostrando a importância e a relevância deste programa para a população do SUS, e podendo ser replicada em outros estados onde a triagem neonatal ainda não engloba o número ampliado de doenças.

185

TRISSOMIA DO CROMOSSOMO 8 EM MOSAICO: RELATO DE DOIS CASOS

JULIANA ALVES JOSAHKIAN; CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANJEIRO; JOÃO MONTEIRO DE PINA NETO; ESTER SILVEIRA RAMOS.

A Trissomia do Cromossomo 8 em Mosaico, ou síndrome de Warkany, apresenta fenótipo variável, com frequência aproximada de 1:25.000 a 1:50.000 nascidos vivos. Os pacientes podem apresentar face típica (frontal amplo, olhos fundos, hipertelorismo ocular, raiz nasal larga, lábios grossos), camptodactilia, pregas palmares e plantares profundas, alterações vertebrais e de costelas, anomalias oculares, deficiência intelectual, cardiopatia congênita, agenesia de corpo caloso, malformação renal e risco aumentado para síndromes mielodisplásicas. Descrevemos caso clínico de dois pacientes com este diagnóstico, ambos atendidos pela equipe de Genética Médica do HCFMRP-USP. Paciente 1, 12 anos e 9 meses, primeiro filho de casal jovem, não consanguíneo, sem intercorrências gestacionais ou perinatais, peso ao nascimento 4.170g e comprimento 54cm. Detectadas estenose de valva pulmonar no primeiro mês de vida e hipoplasia de corpo caloso. Evoluiu com atraso de desenvolvimento e posterior dificuldade escolar. Ao exame dismorfológico: olhos fundos, camptodactilia em mãos e pés, pregas palmares e plantares profundas. Realizado cariótipo de sangue periférico: 47,XY,+8[9]/46,XY[91]. Paciente 2, 24 anos e 6 meses, primeiro filho de casal jovem, não consanguíneo, sem intercorrências gestacionais ou perinatais, peso 2.720g e comprimento 48cm ao nascimento. Apresentou atraso de desenvolvimento, principalmente de fala, e dificuldade de aprendizado. Exame dismorfológico: olhos fundos, orelhas proeminentes, lábios grossos, camptodactilia e pregas plantares profundas, características semelhantes às descritas para o Paciente 1. Diagnosticada comunicação interatrial tipo ostium secundum em ecocardiograma. Cariótipo de sangue periférico: 47,XY,+8[78]/46,XY[22]. Durante o seguimento ambulatorial o Paciente 2 manifestou desejo de informação sobre sua fertilidade, sendo evidenciada oligoteratoastenoospermia (OTA) em espermograma. Nota-se que, embora a apresentação clínica da Trissomia do cromossomo 8 em Mosaico seja variável na literatura, alguns achados fenotípicos, como a camptodactilia, são característicos e devem ser levados em consideração na prática clínica para o diagnóstico. A OTA encontrada no Paciente 1 não é descrita como característica da síndrome. Devido à faixa etária do Paciente 2, não foi possível análise do espermograma do mesmo. Sabe-se que os portadores de cromossomopatia apresentam maior incidência de alteração no espermograma e há maior risco na produção de espermatozoides aneuplóides. Por afetar diretamente o aconselhamento genético no que diz respeito ao futuro reprodutivo, devem ser feitos esforços investigativos para análise desta característica em outros pacientes com a síndrome de Warkany para melhor caracterização deste achado.

186

INVESTIGAÇÃO MOLECULAR DO GENE RASSF1A EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

FERNANDA SOUZA MONTEIRO; PAULA CURY FREITAS-FAVARO; ANDRÉA BORDUCHI CARVALHO-SALLES; OCTÁVIO RICCI JR; AGNES CRISTINA FETT-CONTE.

Objetivo: investigar a presença de mutações nos exons 3, 4 e 5 do gene RASSF1A em indivíduos com Síndromes Mielodisplásicas (SMD) ao diagnóstico e em controles normais. **Métodos:** Foi realizado estudo citogenético por bandamento GTG e análise molecular dos exons 3, 4 e 5 do gene RASSF1A, por sequenciamento direto, de amostras de medula óssea (MO) de 50 casos com SMD. Também foram estudadas 50 amostras de MO de indivíduos saudáveis, que constituíram o grupo controle. **Resultados:** Foram estudados

31(62%) casos com Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagens, 14(...%) com Anemia Refratária com Excesso de Blastos-1, 04(...%) com Anemia Refratária com Excesso de Blastos-2 e 01(...%) com Anemia Refratária. A análise citogenética revelou cinco casos com alterações clonais: um com monossomia do cromossomo 7, dois com hipodiploidia e outro com cariótipo complexo, caracterizado por inversão do cromossomo 3, deleção do braço longo do cromossomo 5 e deleção do braço longo do cromossomo 11. A análise molecular revelou dois (4%) casos com o polimorfismo Ala133Ser (A133S) no exon 3, com resultados citogenéticos normais. Nenhum dos 50 controles estudados apresentou qualquer alteração. Conclusões: As alterações citogenéticas observadas provavelmente tiveram participação no desenvolvimento das SMD estudadas. Mutações nos exons 3, 4 e 5 do gene RASSF1A em SMD ao diagnóstico parecem ser eventos raros e necessitam ser investigadas em casuísticas grandes. O polimorfismo encontrado já foi relacionado com outros tipos de câncer e pode estar envolvido na predisposição às SMD, entretanto, são necessários estudos da sua frequência na população brasileira.

187

DEFEITOS CONGÊNITOS EM RECÉM-NASCIDOS E NATIMORTOS DE UM MUNICÍPIO BRASILEIRO: INCIDÊNCIA, FATORES DE RISCO E CONSEQUÊNCIAS

CAMILA IVE FERREIRA OLIVEIRA; VALERIA CRISTINA CARVALHO FERRARESE; FERNANDA SOUZA MONTEIRO; ANTONIO RICHIERI-COSTA; AGNES CRISTINA FETT-CONTE.

Objetivos: Analisar todos os recém-nascidos (RNs) e natimortos (NMs) com defeitos congênitos (DCs) do município de São José do Rio Preto/SP, durante um ano, para identificar os tipos de defeitos, etiologias, fatores de risco e consequências (tempo de hospitalização pós-parto, custos hospitalares e taxa de óbito até um ano de vida). Avaliar a notificação de anomalias congênicas na Declaração de Nascido Vivo. **Métodos:** O estudo caso-controle prospectivo de base populacional e multidisciplinar, envolveu todos os seis hospitais da cidade, em parceria com a Secretaria de Saúde do Município. **Resultados:** Foram estudadas 5.204 crianças, 5.170 (99,3%) nascidas no próprio município e 34(0,7%) em outros municípios, 158 (93,5%) RNs e 11 (6,5%) NMs, 95 (56,2%) do sexo masculino, 66 (39,0%) do sexo feminino (1,4:1) e oito (4,7%) de sexo indeterminado ao nascimento. Das crianças estudadas, 169(3,2%) apresentaram DCs. Os dados foram comparados com 169 crianças controles, sem DC, do mesmo sexo, nascidas nas mesmas unidades hospitalares. Anomalias cardíacas congênicas isoladas foram os DCs mais frequentes (11,2%), seguidos pela síndrome de Down (9,5%), DFTN (8,9%), anomalias do trato urinário (7,7%), e hexadactilia (7,0%). Os fatores de risco significantes observados foram: idade materna avançada (p=0,008), recorrência familiar do mesmo defeito (p=0,007), ingestão de bebida alcoólica durante a gestação (p=0,008), diabetes gestacional (p=0,023) e perdas gestacionais anteriores (p=0,000). Como consequências, quando comparados aos controles, os RNs com DC tiveram períodos de internação pós-parto mais longos (p=0,000), custos hospitalares mais elevados (p=0,000) e taxa de óbito até um ano de idade aumentada (p=0,000). O preenchimento dos campos específicos para notificação de DCs na Declaração de Nascido Vivo foi feito nos 158 casos (100%). Em 94 (59,6%, ic95%: 51,7-66,8%) tal preenchimento foi considerado correto (opção “sim” e defeito presente) e em 64 (40,5%, ic95%: 33,2-48,3%), incorreto (opção “não” e defeito presente). **Conclusões:** Os dados corroboram os previamente descritos e também mostram que há subnotificação de DCs. Mais pesquisas são necessárias, inclusive, em outros municípios brasileiros, pois a falta de dados dificulta a percepção do contexto real dos DCs no país, por região, fundamental para a elaboração de políticas públicas de saúde.

188

CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA DA ENZIMA ALFA-GLICOSIDASE ALFA EM LEUCÓCITOS DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E PACIENTES COM DOENÇA DE POMPE

JAMILA MEZZALIRA; VANESSA VITCOSKI DAITX; JAQUELINE CÉ; VITÓRIA MORAES; JANICE CARNEIRO COELHO.

A enzima alfa-glicosidase ácida (GAA) é uma hidrolase lisossômica que degrada a molécula de glicogênio. Quando a atividade da GAA é deficiente, ocorre um acúmulo intralisossomal de glicogênio em numerosos tecidos, especialmente cardíaco e esquelético. A deficiência da GAA, associada aos sinais clínicos decorrentes do depósito de glicogênio, caracteriza a Doença de Pompe (PD).

O objetivo deste trabalho foi caracterizar as propriedades bioquímicas e cinéticas da enzima α -glicosidase ácida em amostras de leucócitos totais, observar o efeito do inibidor acarbose e determinar a precisão da técnica através dos coeficientes de variação.

Comparamos a atividade da GAA em leucócitos, entre controles saudáveis e pacientes com doença de Pompe e caracterizamos seu comportamento em termos de pH ótimo, estabilidade térmica, Km e Vmax. Além disso, demonstramos o efeito da concentração do inibidor acarbose e estabelecemos valores de coeficiente de variação (CV).

Os resultados mostraram diferenças significativas no comportamento da GAA (Km e Vmax), em amostras de leucócitos, entre os dois grupos. Além disso, foi demonstrado a importância do uso da acarbose e estabelecido valores de coeficientes de variação menores que 10% para a medida da GAA.

Nossos resultados demonstram que os parâmetros analisados podem ser úteis na diferenciação entre indivíduos normais e pacientes com doença de Pompe, principalmente nos casos em que somente a medida da atividade da GAA não é confiável para o estabelecimento do diagnóstico da doença.

189

ANÁLISE DE GENES SINÁPTICOS EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO

ANA LUIZA BOSSOLANI MARTINS; CINTIA MARQUES RIBEIRO; PATRÍCIA PEREIRA DO NASCIMENTO; DANIELLE DE PAULA MOREIRA; DANTE BRUNO AVANSO ROSAN; CARINA TATIANA GIUNCO; MARIA RITA DOS SANTOS E PASSOS BUENO; AGNES CRISTINA FETT-CONTE.

Objetivos: Este estudo investigou mutações e CNVs (variações no número de cópias) nos genes sinápticos UBE3A, GRM5, DLGAP2, NEDD4, NRXN1, CASP3, MAGI2, SHANK1, SHANK2 e PTEN, que estão envolvidos na formação, manutenção sináptica e neurotransmissão, em indivíduos com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) idiopático. Também investigou indiretamente outros genes e regiões gênicas possíveis de serem investigadas pelos kits comerciais utilizados. **Métodos:** A análise molecular foi realizada por MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) com utilização de kits comerciais e de sondas in house. Nos casos possíveis, foi realizada a investigação da alteração nos progenitores para verificar se foram herdados ou de novo. **Resultados:** Em 23(8%) indivíduos afetados foram observadas alterações, localizadas em oito dos dez genes selecionados, além de outras nos genes PTENP1, KLLN e na região 16p11.2. Não foram observadas alterações nos genes PTEN e SHANK1. Nenhum paciente apresentou mais do que uma alteração. Em alguns casos os achados genotípicos e fenotípicos puderam ser diretamente relacionados. **Conclusões:** Os dados mostraram que mutações, duplicações, mas especialmente deleções exônicas não são eventos raros em autistas e parecem participar na patogênese deste transtorno psiquiátrico. Tais alterações podem contribuir para a predisposição aos TEA.

190

ANÁLISE DE ÁCIDOS ORGÂNICOS URINÁRIOS - A EXPERIÊNCIA DO LABORATÓRIO DLE CLÁUDIO BAPTISTA SCHMIDT; EDUARDO VIEIRA NETO; LUIZ NELSON L F GOMES; JACQUELINE HAROUCHE RODRIGUES DA FONSECA; CARLOS DA SILVA SANTOS; ARMANDO ALVES DA FONSECA.

Introdução: A análise dos ácidos orgânicos urinários encontra-se ligada ao diagnóstico de diversos erros inatos de metabolismo como as acidúrias orgânicas, algumas aminoacidopatias, defeitos de beta-oxidação, entre outros. O DLE – Medicina Laboratorial foi pioneiro na introdução da tecnologia de cromatografia gasosa associada a espectrômetro de massa na medicina privada brasileira. **Objetivo:** Relatar a casuística das análises de ácidos orgânicos realizadas no DLE-Medicina Laboratorial no período entre junho de 2008 e janeiro de 2014. **Resultados:** Durante o período relatado foram analisadas 2879 amostras, dentre as quais 871 apresentaram algum tipo de alteração. Entre as análises com alteração foi possível obter um diagnóstico conclusivo de 207 amostras com acidúrias, sendo os diagnósticos mais frequentes a Acidúria Metilmalônica e a Acidúria Glutárica do tipo 1. Com relação ao restante das amostras alteradas, foram encontrados casos de acidúria láctica, alterações sugestivas de uso de medicação ou nutrição parenteral, lesões hepáticas, entre outros. Em diversos casos não foi possível obter um diagnóstico definitivo devido a falta de informações clínicas na solicitação dos exames. **Conclusão:** A confirmação dos resultados obtidos nas análises de ácidos orgânicos por métodos de diagnóstico definitivo, em geral através de análises moleculares, permite concluir que a cromatografia gasosa associada à espectrometria de massas é um exame de grande confiabilidade e importância na investigação de erros inatos do metabolismo.

191

AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO NOS GENES CNTNAP2 E ADA EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO

PATRÍCIA PEREIRA DO NASCIMENTO; ANA LUIZA BOSSOLANI MARTINS; DANTE BRUNO AVANSO ROSAN; ANDRÉA BORDUCHI CARVALHO-SALLES; LUIZ CARLOS MATTOS; CINARA CASSIA BRANDÃO MATTOS; AGNES CRISTINA FETT-CONTE.

Objetivos: Este estudo objetivou avaliar SNPs dos genes CNTNAP2 e ADA em indivíduos com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) e em controles normais, para investigar uma possível associação com o fenótipo comportamental. **Métodos:** Foram estudados 210 indivíduos com TEA idiopático e 200 indivíduos sem queixas de alterações comportamentais. Foram investigados dois SNPs (rs7794745 e rs2710102) do gene CNTNAP2 e o SNP G22A do gene ADA. A análise molecular foi realizada por reação em cadeia da polimerase – polimorfismos de fragmentos de restrição (PCR-RFLP). **Resultados:** Os resultados revelaram associação entre o SNP rs7794745 (OR=1,802, IC95%=1,054-3,083, p=0,042) em homozigose (TT) com a predisposição aos TEA

na população estudada. Os indivíduos do sexo masculino afetados também mostraram uma frequência significativamente maior deste polimorfismo ($p=0,021$), quando comparados aos homens do grupo controle. Para nenhum dos outros SNPs estudados foi encontrada evidências de associação com TEA. **Conclusões:** A presença do polimorfismo rs7794745 do gene CNTNAP2 nos autistas estudados indica associação do mesmo com o fenótipo comportamental, em especial entre os indivíduos do sexo masculino. Não há indicações de que o polimorfismo rs73598374 (ADA) e o SNP rs2710102 (CNTNAP2) tenha predisposto ao fenótipo autístico na casuística avaliada. No entanto, é importante que estas investigações sejam realizadas em casuísticas maiores, envolvendo indivíduos de diferentes regiões do país.

192

DISTONIA DE TORÇÃO (DYT 1) CAUSADA POR MUTAÇÃO NO TOR 1A COM PRESENÇA DE DISTONIA MIOCLÔNICA

KÁSSIA TIMBÓ MORORÓ; JAMILE APOLIANO ALVES; PEDRO VINÍCIUS NERI DA SILVA; RAFAEL TAVARES DO AMARAL MACIEL; ADILINA SOLANO FEITOSA; ANDRÉ LUIZ SANTOS PESSOA.

Paciente de 12 anos de idade, filho de casal não consanguíneo, apresentou desenvolvimento normal até os 10 anos de idade, quando então passou a apresentar dificuldade para escrever, além de distonia durante a supinação do punho direito associado à mioclonia. A Ressonância Magnética de encéfalo foi normal e a Eletroneuromiografia confirmou o padrão distônico com componentes de mioclonia. Não houve resposta ao tratamento com Levodopa e Benserazida, mesmo com a titulação da dose. O paciente ficou estável por um ano, quando passou a apresentar distonia em membros inferiores durante a marcha e tendência à inversão do pé. O sequenciamento completo do exoma identificou a variante c. 907_909del GAG (p.Glu303del) no gene TOR1A, que leva a deleção do aminoácido glutamato no códon 303.

A distonia de torção é uma desordem neurogenética de herança autossômica dominante causada por mutações no gene TOR1A, locus 9q34.11, com penetrância incompleta. Os sintomas iniciam-se na segunda metade da primeira década de vida e instauram-se nos membros, evoluindo para distonia global. Este caso apresenta uma importante presença de mioclonia desde o início da distonia, bem como apresentou os sintomas, a princípio, nos braços. Inicialmente, pensou-se ser um caso de distonia mioclônica (DYT11), mas essa hipótese foi descartada pelo estudo molecular negativo no gene épsilon-sarcoglicano (SGCE). Não há relatos de casos similares na família, o que sugere tratar-se de uma distonia secundária a uma mutação ou, até mesmo, de uma baixa penetrância do gene.

193

DISPLASIA ESPONDILOEPIMETAFISÁRIA

KÁSSIA TIMBÓ MORORÓ; BÁRBARA BATISTA DE SOUZA; JOSÉ DHIONATAM SOBREIRA RODRIGUES; PEDRO HUGO GOUVEIA AZEVEDO DOS SANTOS; THAÍS SARAIVA LEÃO CUNHA; MÁRCIO VALE BRAGA; ANDRÉ LUIZ SANTOS PESSOA.

M.P.P., 9 anos, mais nova de 5 irmãos, pais não consanguíneos, cesárea, à termo, de mãe aos 40 anos com hipertensão gestacional. Prima paterna de segundo grau com quadro semelhante. Iniciou aos 18 meses, progressiva dificuldade de deambulação, artralguas de joelhos e deformação de região plantar. Atualmente, fraqueza proximal dos membros e limitação de mobilidade devido à artralgia de joelhos e quadril, maior à esquerda, e de coluna lombo sacra. Ao exame físico, baixa estatura, obesidade grau II, escoliose, lordose acentuada, sinal de Trendelenburg, genu valgo e pé plano. À radiografia da coluna dorso-lombar, acentuação da lordose fisiológica cervical e lombar, platiespondilia com irregularidade das placas terminais das vértebras, mínimo desvio lombar dextro-convexo, supra desnivelamento da crista ilíaca esquerda (0,5 cm em relação a contra lateral). Radiografia de mãos e punhos revela ossos do carpo de superfícies irregulares e deformadas, irregularidade das epífises e porções terminais das falanges, presença de fragmento ósseo da epífise do rádio e sinais de desmineralização óssea, predominantemente articular. A imagem radiográfica de ombro e cotovelo evidencia deformidade morfoestrutural das epífises, caracterizado por irregularidade dos contornos e fragmentos ósseos. Radiografia de bacia e joelhos exhibe acetábulos oblíquos e irregulares e deformidade morfoestrutural das epífises proximais do fêmur e dos grandes trocânteres, com irregularidade dos contornos, atrofia e presença de fragmentos ósseos, além de quadris em varo, bem como epífises deformadas do fêmur distal e tíbia proximal, com superfícies irregulares e presença de fragmentos ósseos, genu valgo e sinais de desmineralização. As displasias espondiloepimetafisárias (SEMD) são um grupo heterogêneo de desordens com diferentes fenótipos, interações e anormalidades radiográficas. Incluem mais de 20 entidades, definidas pela combinação de características vertebrais, epifisárias e metafisárias. O principal sintoma é a baixa estatura associada à manifestações esqueléticas ou extraesqueléticas, variando com o subtipo da doença. As complicações são variáveis, incluindo a displasia epifisária e a osteoartrite. Faz-se necessária uma investigação acerca de hipoplasia odontóide, que pode levar à instabilidade atlantoaxial e compressão de medula espinhal. A base molecular de seus subtipos ainda é desconhecida, mas alguns genes já foram identificados, estando envolvidos em funções proteicas. O diagnóstico específico se faz necessário para o aconselhamento genético e para o manejo adequado.

ANÁLISE DE ALTERAÇÕES NÃO PATOGÊNICAS DO GENE GNPTAB NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

TATIÉLE NALIN; VITOR BERTOLOZZI MENDES; FERNANDA SPERB LUDWIG; RENATA VOLTOLINI VELHO; IDA SCHWARTZ.

INTRODUÇÃO: Mucopolidose II (ML II) e III (ML III) α/β são doenças raras, autossômicas recessivas, originadas por mutações do gene GNPTAB, codificador das subunidades α/β da N-acetilglucosamina-1-fosfortransferase, enzima responsável pelo primeiro passo da síntese de Manose-6-Fosfato, que modifica as hidrolases lisossomais, adicionando um marcador essencial para que o endereçamento correto das enzimas para o lisossomo ocorra. Se porventura ocorrer uma falha na modificação das hidrolases, elas serão direcionadas para fora da célula, acarretando um acúmulo de produtos dentro dos lisossomos que deveriam ser digeridos. A ML II é, geralmente, fatal na infância, e seu quadro clínico é mais grave do que a ML III. **OBJETIVOS:** Determinar a frequência, em controles hígidos, de alterações não patogênicas do gene GNPTAB previamente encontradas em pacientes brasileiros com ML II e III α/β ; **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram coletadas cem amostras de sangue de doadores anônimos das quais foi extraído o DNA genômico. As alterações não patogênicas c.365+96_97delGT (íntron 4), c.365+145C>T (íntron 4), c.1285-166G>A (íntron 10) e c.3336-25T>C (íntron 17) foram amplificadas por PCR, purificadas e sequenciadas pelo método de sequenciamento automatizado, sendo posteriormente analisados. **RESULTADOS:** Foram encontrados para a alteração c.365+96_97delGT (íntron 4) 56,5% de alelos sem deleção e 43,5% de alelos com a deleção. Para a alteração c.365+145C>T (íntron 4), os alelos encontrados foram 46% T e 54% C. Na alteração c.1285-166G>A (íntron 10), os alelos encontrados foram 36% G e 64% A, e para a alteração c.3336-25T>C (íntron 17), 55,5% T e 44,5% C. As alterações c.-41_-39delGGC (5'UTR), c.18G>A e c.27G>A (éxon 1), c.323+20delT (íntron 3), c.1932A>G (éxon 13) e c.3135+5T>C (íntron 15) seguem em análise. **CONCLUSÃO:** Com base nos resultados, o gene GNPTAB mostrou-se bastante polimórfico. A alteração mais encontrada foi a c.1285-166G>A (íntron 10), com 64% de alelos alterados. É importante destacar o estudo dos polimorfismos, pois através deles podemos avaliar o desequilíbrio de ligação destas alterações em relação a mutações comuns encontradas em pacientes, determinando assim a origem de mutações/haplótipos no gene GNPTAB.

ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS DETECTADAS NO CARIÓTIPO DE PRODUTOS DE CONCEPÇÃO

ROBERTA MARIA DA SILVA OLIVEIRA; ELIETE PARDONO.

A presença de defeitos genéticos no embrião são as causas mais frequentes para os abortamentos espontâneos de primeiro trimestre, sendo que 50% deles apresentam alterações cromossômicas. As principais alterações encontradas nos exames laboratoriais são as numéricas, seguidas das estruturais e do mosaïcismo cromossômico. Neste trabalho apresentamos a frequência de alterações cromossômicas nos produtos de concepção (PC), detectadas pelo estudo do cariótipo, durante o período de 2008 a 2010. Foram avaliadas 1950 amostras de PC submetidas às técnicas de cultura e bandamento G, obtidas de perdas embrionárias de mulheres de diferentes idades, das quais 42% apresentavam idade materna ≥ 35 anos, 46% ≤ 35 anos e em 12% não obtivemos essa informação. A taxa de sucesso nas culturas foi de 67%, semelhantes às taxas de outros estudos publicados na literatura como de 60%. Observamos a presença de alterações cromossômicas em 53% dos casos, a saber 79% de aneuploidias, 20% euploidias e 1% estruturais. Nas aneuploidias, 71% foram trissomias e 8% monossomia do cromossomo X. As trissomias mais frequentes foram a do cromossomo 16 (30%), seguida da trissomia do cromossomo 22 (27%), trissomia do cromossomo 15 (10%), trissomia do cromossomo 21 (6%) dentre outras. A obtenção da amostra para a realização do estudo citogenético deve ser realizada logo após o diagnóstico de morte do embrião ou do feto, pois esse estudo depende da viabilidade do material colhido. Sabemos que a análise do cariótipo de PC deveria ser realizada sempre que possível com o intuito de identificar as causas da perda embrionária, principalmente nos casos de abortamentos de repetição, objetivando o aconselhamento genético.

PARTICIPAÇÃO DO ALUNO NO PROCESSO DE APRENDIZAGEM ATRAVÉS DA LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA UFAL

LUCAS ROCHA MOTA; CARLOS GUILHERME GAELZER PORCIUNCULA; TIENE DE MELLO LOPES; GISELE DE MELO BRITO; CARLOS VIRGÍLIO SOUZA SILVA; JOSÉ EDNIS BARBOSA DE OLIVEIRA; DIEGO LISBOA ARAÚJO; ANA PAULA MARTINS DA SILVA; ÉDER ROCHA SANTOS.

OBJETIVOS. A Liga Acadêmica de Genética Médica (LAGeM), pertencente ao setor de Genética Médica e Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas, tem o objetivo de proporcionar aos seus membros o desenvolvimento de atividades de ensino, pesquisa e extensão com participação ativa dentro e fora da Universidade. **METODOLOGIA.** A liga visa a multidisciplinaridade de seus membros e dessa forma, o grupo é formado por estudantes de Medicina e de Ciências Biológicas. Quinzenalmente, são feitas reuniões com a intenção de manter o funcionamento da liga, o planejamento de atividades, a organização interna e a seleção de novo membros, através do curso introdutório. **RESULTADOS.** Com a sua criação no final de 2011, a LAGeM vem dando continuidade às atividades iniciadas em 1984 pelo grupo de estudos de Genética Médica. Durante as reuniões, os membros apresentam artigos científicos com o objetivo de aprender e discutir o tema apresentado. No que se refere à pesquisa, o principal foco do grupo é com a síndrome de Down, onde em parceria com a Família Alagoana Down, desenvolve atividades lúdicas com os portadores e informativas com os pais ou responsável. **CONCLUSÕES.** As atividades que são desenvolvidas pela LAGeM, representam uma grande oportunidade de aprendizado tanto para quem pretende seguir na área, como para quem pretende seguir uma outra especialidade.

DEFICIÊNCIA DE LIPASE ÁCIDA LISOSSOMAL (LAL): DESAFIO DIAGNÓSTICO NAS HEPATOPATIAS

INGRID LORENA DA SILVA GOMES; EMÍLIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO; MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA; JOANNA GOES CASTRO MEIRA; PAULA BRITO CORREIA; ROBERTO GIUGLIANI; ANGELINA XAVIER ACOSTA.

As Lipases Ácidas Lisossomais (LAL) são enzimas responsáveis pela hidrólise de triglicerídeos e ésteres de colesterol. A diminuição da atividade da acarretando aumento da produção do colesterol endógeno e redução do clearance do colesterol LDL da circulação sanguínea. A deficiência de Lipase Ácida se apresenta com dois fenótipos clínicos: Doença de Wolman, forma grave, sem evidências da atividade da enzima, manifesta-se precoce, fatal nos dois primeiros anos de vida; Doença de Armazenamento Colesterol-Éster (CESD), forma mais atenuada, atividade enzimática parcial, e tem como principais manifestações clínicas a hepatomegalia e a hipercolesterolemia, ocorrendo na infância e em adultos. **Objetivo:** Descrever a trajetória diagnóstica de duas irmãs com deficiência de Lipase Ácida Lisossomal. **Metodologia:** relato de caso clínico. **Resultados:** Duas irmãs, filhas de casal sem consanguinidade, com hepatomegalia associada à elevação das transaminases e dislipidemia leve e flutuante. Irmã mais nova com manifestações clínicas mais intensas, afastado causas de hepatite viral, diagnosticado Niemann-Pick A/B (NP A/B). Na investigação bioquímica da irmã, excluiu-se NP A/B, motivando a reinvestigação etiológica, realizou-se dosagem de LAL, não detectada em ambas. **Conclusão:** A deficiência de Lipase Ácida Lisossomal deve ser considerada no diagnóstico diferencial das hepatopatias metabólicas hereditárias, ressaltando a importância da correlação da história familiar, caracterização clínica e laboratorial para o diagnóstico precoce e tratamento adequado.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ERROS INATOS DO METABOLISMO NO HC-UFGM

EUGENIA VALADARES; FELIPE OLIVEIRA MORAIS; RODRIGO REZENDE ARANTES; ANA FACURY CRUZ; TALITA EMILE RIBEIRO ADELINO; WALQUIRIA DOMINGUES MELLO.

Objetivo:

Conhecimento do perfil epidemiológico dos erros inatos do metabolismo (EIM) em Minas Gerais.

Materiais/métodos: Análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes admitidos no ambulatório de EIM HC-UFGM no período de agosto de 1999 a dezembro de 2012, com seleção de pacientes com diagnóstico preciso de erro inato do metabolismo.

Resultados: No período de agosto de 1999 a dezembro de 2012 foram realizadas 913 primeiras consultas no ambulatório de EIM. Destes, 240 pacientes tiveram o diagnóstico de EIM confirmado. As doenças lisossomais foram as mais prevalentes (42,9%), acometendo 103 pacientes. Dentre essas, as mucopolissacaridoses tiveram o resultado mais expressivo, com 52 casos, representando 50,5% das doenças lisossomais, seguida da doença de Gaucher com 32 diagnósticos (31,0%) e lipofuscinose neuronal ceróide juvenil, com 11 diagnósticos (10,6%). Em segundo lugar surgem as doenças do metabolismo intermediário e energético (42,1%) que, excluindo-se a fenilcetonúria que é detectada em triagem neonatal, tiveram 101 diagnósticos, sendo mais prevalente a distonia responsiva à dopamina, também conhecida como Síndrome de Segawa, com 20 casos (19,8%), as doenças

mitocondriais (15 casos – 14,8%) e a acidemia metilmalônica (10 casos – 9,9%). Em menor proporção, foram diagnosticados 33 pacientes com doenças peroxissomais (13,7%), especialmente adrenoleucodistrofia com 32 casos (96,9%); e finalmente três com defeito congênito da glicolização CDG IA (1,2%).

Conclusão: Com a aceleração do desenvolvimento sócio-econômico e queda da mortalidade infantil observada em Minas Gerais e no Brasil nas últimas décadas, os erros inatos do metabolismo passam a ter maior visibilidade, especialmente pelos avanços no diagnóstico laboratorial, pelo êxito no tratamento de diversas doenças e pela possibilidade de aconselhamento genético. A maioria dos países desenvolvidos já assimilou os erros inatos do metabolismo em sua política de saúde, o que também se justifica para Minas Gerais. É necessário divulgar os erros inatos do metabolismo no meio médico, afim de aumentar a suspeição para essas patologias, diminuindo o atraso diagnóstico e, conseqüentemente, a morbimortalidade dos pacientes.

199

BRAQUIOLMIA RELACIONADA AO GENE PAPPS2: EVIDÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO COM ANOMALIAS DENTÁRIAS

WAGNER ANTONIO DA ROSA BARATELA; GUILHERME LOPES YAMAMOTO; TATIANA FERREIRA DE ALMEIDA; CHONG AE KIM; DÉBORA ROMEO BERTOLA.

As braquiolmias formam um grupo heterogêneo de displasias esqueléticas que acometem primariamente a coluna vertebral. Alterações metafisárias e/ou epifisárias discretas, assim como opacificação de córnea e amelogenese imperfeita, fazem parte do espectro fenotípico. A nosologia atual contempla uma forma de herança autossômica dominante ligada ao gene TRPV4 e outras recessivas tipo 1 Hobaek e Toledo, tipo 2 Maroteaux, associado à amelogenese imperfeita. Recentemente, o gene PAPPS2, que codifica a enzima PAPS sintetase isoforma 2, importante na sulfatação de diversas moléculas, incluindo as glicosaminoglicanas, foi descrito como responsável pela forma recessiva da braquiolmia. Descrevemos 3 pacientes (2 irmãos e um caso isolado) de famílias consanguíneas apresentando braquiolmia com anomalias dentárias. Na primeira família, 2 irmãos do sexo masculino (31 e 22 anos), ambos nascidos a termo com 46 cm de comprimento. O mais velho apresentou escoliose desde os 10 anos de vida, baixa estatura com tórax curto (E final: 142cm) e alterações dentárias como oligodontia e hipoplasia de esmalte. O irmão mais novo também apresentou baixa estatura desproporcionada em detrimento do tronco e, aos 20 anos, a E: 155cm, dentes espessados com agenesia de ambos os 2º pré-molares inferiores, além de hipoplasia de esmalte. Ambos apresentam inteligência normal. Os achados radiográficos foram similares entre os irmãos e incluíram: platisspondilia com corpos vertebrais mais retangulares em coluna torácica e lombar, pedículos vertebrais hipoplásicos, espaço inter-vertebral diminuído e escoliose (mais importante no irmão mais velho). Os colos femorais eram curtos e alargados. Não foram observadas alterações epifisárias ou metafisárias. O outro paciente, também filho de pais consanguíneos e de estatura normal, nasceu a termo, com 49cm de comprimento. Evoluiu com baixa estatura com tórax curto (152cm aos 16 anos) e amelogenese imperfeita. Frequentou escola normal com alguma dificuldade. Radiografias mostraram platisspondilia com porção anterior das vértebras arredondadas, hipoplasia de ilíacos e colos femorais, sem alterações epi-metáfisárias evidentes. O sequenciamento bidirecional das regiões codificadoras de PAPPS2 foi realizado nas 2 famílias sendo encontrada a mutação nova, em homozigose, c.809G>A; p.G270D nos 2 irmãos. Para o paciente isolado não foram encontradas alterações. O grupo das braquiolmias apresenta heterogeneidade genética e fenotípica com diferentes alterações associadas à lesão vertebral fundamental, a platisspondilia. O único gene associado às formas recessivas é o PAPPS2. Apenas um paciente previamente havia sido descrito com agenesia de um dente incisivo. A mutação em homozigose observada na nossa primeira família mostra que agenesia dentária e hipoplasia de esmalte podem fazer parte do espectro de alterações no gene PAPPS2. Por outro lado, a forma de braquiolmia associada com amelogenese imperfeita ainda não apresenta etiologia definida.

200

SÍNDROME DE REGRESSÃO CAUDAL: MALFORMAÇÕES E FATORES ASSOCIADOS

JOZIELE SOUZA LIMA; ANA ANGELICA LEMOS FERNANDES; RAISSA TAINA GONÇALVES; ANGELA SOARES CAMPOS; REGINA AMÉLIA LOPES PESSOA DE AGUIAR; MARCOS JOSE BURLE DE AGUIAR.

Introdução: A síndrome de regressão caudal, ou agenesia de sacro, é uma malformação com prevalência que varia de 1 a 9 para cada 100.000 nascimentos. A doença afeta segmentos da coluna vertebral distal, causando retardo no desenvolvimento do segmento lombar da coluna até o cóccix. Essas anormalidades associam-se a um déficit neurológico que é responsável por alterações associadas ao quadro, como as contraturas de membros inferiores e a falha de controle dos esfíncteres vesical e anal. A etiologia é desconhecida, admitindo-se uma ocorrência esporádica. No entanto, 16% dos casos ocorrem em filhos de mãe diabética.

Objetivo: Determinar a incidência da síndrome de regressão caudal no Hospital das Clínicas da UFMG, verificar malformações associadas, fatores prognósticos e a presença de comorbidades maternas relacionados à sua ocorrência.

Métodos: Estudo retrospectivo baseado no banco de dados do Estudo Colaborativo Latino-americano de

Malformações Congênitas (ECLAMC) na Maternidade do Hospital das Clínicas, UFMG. Foram analisados dados clínicos, ultrasonográficos, radiológicos e de necropsia dos casos de regressão caudal entre 08/1990 e 12/2013. Foram identificadas malformações associadas aos casos e presença de comorbidades maternas. Resultados: No período considerado, registrou-se no banco de dados do ECLAMC 8 casos da síndrome de regressão caudal, em um total de 11.034 nascimentos. A incidência encontrada foi de 1:1379. As malformações mais frequentemente associadas foram: fácies de Poter, genitália ambígua, ânus imperfurado, agenesia ou malformação renal, pé torto congênito e artéria umbilical única que ocorreram em 5 casos (62,5%). Contratura de membros inferiores que ocorreu em 4 casos (50%); ausência de sulco interglúteo, atresia intestinal e hipoplasia pulmonar em 3 casos (37,5%); fusão cutânea de membros inferiores em 2 casos (25%) e cardiopatia congênita, pâncreas lobulado e escoliose em 1 caso (12,5%). Há registro de ultrassom pré-natal em 7 casos. Em todos foi visibilizado alguma anormalidade, sendo as principais: oligoidramnio em 5 casos, malformação renal em 4 casos. Foi realizado necropsia em 4 casos. Aqueles que evoluíram para óbito no período neonatal precoce apresentavam hipoplasia pulmonar e/ou agenesia renal. A radiografia confirmou alteração da coluna vertebral nos 4 casos em que foi realizada. Diabetes materno foi registrado em 3 dos malformados estudados, totalizando 37,5% dos casos.

Conclusões: A incidência da malformação e a frequência de diabetes materno encontrada no trabalho foram maiores que a descrita na literatura, o que pode ser justificado por se tratar de serviço de referência em medicina fetal. A síndrome da regressão caudal tem evolução variável e o prognóstico está relacionado às malformações associadas. A ultrasonografia pré-natal foi capaz de identificar alguma anormalidade em todos os casos em que foi realizada, no entanto, as alterações encontradas não foram específicas da síndrome em questão.

201

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE EM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

JOSÉ FRANCISCO DA SILVA FRANCO; DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES; JORDÃO CORREA NETO; GABRIELA NUNES LEAL; MARISTELA TREVISAN DA CUNHA; RACHEL HONJO KAWAHIRA; DÉBORA ROMEO BERTOLA; CHONG AE KIM.

As mucopolissacaridoses (MPSs) constituem um grupo heterogêneo de doenças lisossômicas, de caráter crônico, progressivo e sistêmico. As MPSs resultam da deficiência de uma das onze enzimas lisossomais responsáveis pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). As MPS I, II e VI são tratáveis com terapia de reposição enzimática (TRE). Objetivo: Descrever a evolução clínica e laboratorial de pacientes com Mucopolissacaridose I, II e VI em TRE e analisar seus benefícios. Metodologia: Foram avaliados 27 pacientes com MPS I, II e VI em TRE com seguimento em três Instituições diferentes. Resultados: Foram estudados 27 pacientes (M19:F8), no período de out/ 2012 a dez/ 2013, sendo: 13 pacientes com MPS I (6 Hurler; 6 Hurler-Scheie e 1 Scheie); 8 pacientes com MPS II e 6 pacientes com MPS VI. A idade aos primeiros sintomas variou de 3 m a 22 a (média de 3 a). A idade ao diagnóstico variou de 8 m a 24 a (média 5,8 a). A idade do início da infusão variou de 1 a 31 a (média 9,7 anos) e duração da infusão variou de 1 mês a 11 a (média de 4,6 anos). Aspecto clínico: TRE nos pacientes com fácies grosseiro não houve normalização de aspecto facial, porém nos pacientes com instituição precoce cerca de 1 ano, o aspecto facial era menos grosseiro. Opacidade corneana, baixa estatura, hérnia umbilical e/ou inguinal e mãos em garra não melhoraram. A hepatomegalia diminuiu em quase todos os pacientes 96% (26/27). A deficiência intelectual (DI)/ Atraso desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) foi mantida. Referiram melhora da obstrução nasal em todos os pacientes e diminuíram em 77% (20/26) as Infecções das vias aéreas superiores. Aspecto laboratorial: Houve redução de GAGs urinários em todos os pacientes, porém em 16/26 indivíduos com níveis próximos ao valor de referência para idade.

Ecocardiograma: Espessamento valvar mitral e/ou aórtico permaneceu em 22/23; Hipertrofia do ventrículo esquerdo cardíaco (HVE) permaneceu em 10/23. Ultrasonografia abdominal mostrou leve hepatomegalia em 7/26 (26%) pacientes e a esplenomegalia leve em 2/26(7%). Ressonância Magnética (RNM) de crânio revelou alargamento dos ventrículos cerebrais em 12/20 indivíduos dos quais três necessitaram de derivação ventrículo peritoneal antes da TRE e uma paciente com MPS I em vigência da TRE. RNM de coluna, os sinais de compressão medular foram observadas em 11/20 sendo seis, durante a TRE. Aumento de Índices de Apnéia e Hipopnéia em 12/16 pacientes. Conclusão: Houve atraso na identificação dos primeiros sintomas, no diagnóstico e tratamento. A TRE foi benéfica em melhora de sintomas respiratórios, redução de hepatosplenomegalia e excreção de GAGs urinários. No entanto, não normalizou aspecto facial grosseiro, opacidade corneana, lesão valvular cardíaca, mão em garra e estatura. Deficiência intelectual não melhorou. A TRE precoce foi benéfica tornando fácies menos grosseiro e melhora na estatura.

202

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE SÍNDROME DE STURGE-WEBER (SSW), KLIPPEL-TRENAUNAY (SKT) E PARKES WEBER (SPW)

MANOEL CÉLIO MOURA JÚNIOR; MORGANNA FREITAS ANDRADE; ITALO BARROSO BEZERRA; CAMILA FONTENELE ALBUQUERQUE; XIMENA SALDANHA DE SENA; FERNANDA VASCONCELOS DE SALES MENESES; MARIANA BARBOSA NOBRE DE ALMEIDA; JOÃO LINO DOS

OBJETIVO: Relatar o caso de um paciente com malformação vascular e discutir o diagnóstico diferencial entre SSW, SKT, SPW. **MÉTODO:** Relato de caso e revisão da literatura. **RESULTADOS:** Criança do sexo masculino com 1 ano e 3 meses, natural e procedente do município de Caucaia - Ceará, filho de pais jovens, sadios e não consanguíneos. Caso único na família. Pré-natal sem intercorrências, nasceu de parto normal com 40 semanas e 3 dias, P=3.460g, E= 48cm, PC= 35 cm. No período neonatal teve diagnóstico de glaucoma congênito a esquerda e foi submetido à cirurgia com 22 dias de vida. Ao exame físico havia mancha violácea na cabeça, tronco e membros, principalmente a esquerdo. História de crise convulsiva no período neonatal e atualmente faz uso de oxcarbazepina e fenobarbital. A TC de crânio revelou área de atenuação parietal esquerda, confirmada com RNM crânio. Trata-se de um caso de SSW. **CONCLUSÃO:** Apesar de poder haver superposição da SSW e SKT, a SSW comumente compromete a área do n. trigêmeo e leptomeninge. Há casos que se presume ser SKT e na verdade são SSW sem comprometimento da região facial. As síndromes citadas tratam-se de malformação vascular e não hemangiomas. A coloração da lesão em SPW geralmente é mais escura e o prognóstico pode ser ruim com falência cardíaca e isquemia cutânea. A SKT geralmente acomete tronco e membros enquanto a SPW, envolve membros superiores e inferiores. A SKT geralmente tem envolvimento de linfático e macrodactilia, que não ocorre na SSW, porém poderá haver diferença entre o tamanho dos membros devido a alteração vascular. O diagnóstico clínico pode ser difícil. Os exames laboratoriais ajudam no diagnóstico diferencial. As alterações vasculares da SKT são de fluxo lento enquanto as da SPW são de fluxo rápido. O uso da RNM com galolínio diferencia as alterações linfáticas de malformações venosas. SPECT com xênon-133 avalia o fluxo cerebral em alterações do sistema nervoso de SSW. No caso que descrevemos a CT/RNM de crânio identificaram alterações que nos permitiram fazer o diagnóstico de SSW.

203

CARACTERIZAÇÃO CITOGENÉTICA MOLECULAR DE PACIENTES COM ANOMALIAS NO DESENVOLVIMENTO DO CORPO CALOSO POR MEIO DA ANÁLISE CROMOSSÔMICA POR MICROARRANJOS

CLAUDINER PEREIRA DE OLIVEIRA; CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA; TALYTA DE MATOS CANÓ; ROMINA SOLEDAD HEREDIA GARCIA SILVA; ROSENELLE OLIVEIRA ARAÚJO BENÍCIO; MARIA TERESA ALVES DA SILVA ROSA; SUELY RODRIGUES DOS SANTOS; GISELLE MARIA ARAÚJO FELIX ADJUTO; IRIS FERRARI; SILVIENE FABIANA DE OLIVEIRA; ALINE PIC TAYLOR; MARIA TERESINHA OLIVEIRA CARDOSO; JULIANA FORTE MAZZEU.

INTRODUÇÃO: Anomalias no desenvolvimento do corpo caloso, tais como agenesia completa (ACC) ou parcial (DCC), estão entre as malformações mais comuns do sistema nervoso. Apesar da incidência da ACC ser desconhecida, elas fazem parte de um grupo de malformações cerebrais complexas, graves e, normalmente, heterogêneas, que podem resultar em atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, e deficiência intelectual podendo estar associadas à dismorfias e malformações congênitas múltiplas. A etiologia da ACC é heterogênea e em muitos pacientes foram identificadas alterações cromossômicas por citogenética convencional. A análise cromossômica por microarranjos (CMA) permitiu ampliar o alcance e a sensibilidade na detecção de deleções e duplicações submicroscópicas para a compreensão de seus papéis nos processos patogênicos e tem revelado inúmeras alterações associadas à ACC. **OBJETIVO:** O principal objetivo deste estudo foi investigar a presença de rearranjos cromossômicos em pacientes com anomalias no desenvolvimento do corpo caloso associadas à deficiência intelectual e/ou malformações congênitas. **MÉTODOS:** Foram selecionados 60 pacientes com ACC ou DCC, associada à deficiência intelectual e/ou malformações congênitas e sem diagnóstico de síndrome genética definida. Em todos eles foi realizada uma investigação de alterações cromossômicas submicroscópicas por meio da CMA utilizando a plataforma Affymetrix GeneChip® CytoScan™ 750k (Affymetrix, EUA). Os genitores dos pacientes foram também investigados nos casos que apresentaram variações de número de cópias (CNVs) de significância clínica desconhecida. **RESULTADOS:** Dos 60 pacientes investigados 42 (70%) não apresentaram alteração submicroscópica possivelmente patogênicas. Porém, dezoito pacientes (30%) apresentaram microrrearranjos em regiões não previamente descritas como polimórficas no banco de dados DGV (Database of Genomic Variants). Em cinco destes pacientes (27,7%) as alterações cromossômicas foram herdadas de genitor não afetado, e nos outros treze pacientes (72,3%) as alterações eram de novo. O tamanho das alterações variou de 50 Kpb a 41Mb. Nos casos com alterações maiores que 7Mb a alteração foi também identificada por exame cromossômico. Não foram identificadas alterações recorrentes na amostra corroborando a grande heterogeneidade genética da ACC. **CONCLUSÕES:** Este trabalho demonstrou a elevada prevalência de CNVs raras e de novo em pacientes com malformações cerebrais congênitas envolvendo anomalias do corpo caloso, deficiência intelectual, dismorfias e malformações congênitas. Além disso, reafirmou a importância da CMA como ferramenta no diagnóstico de quadros sindrômicos em que a etiologia é desconhecida.

PANORAMA DO ENSINO DA GENÉTICA NA EDUCAÇÃO MÉDICA PARAIBANA

THALES ARAÚJO FERREIRA; ALINE FERNANDES ALVES; THIAGO OLIVEIRA SILVA; ADRIANA FARRANT BRAZ.

Objetivos: Mapear o ensino da genética nas Instituições de Ensino Superior (IES) da Paraíba que possuem cursos de graduação em Medicina. **Métodos:** Fez-se a análise quantitativa e qualitativa dos projetos políticos-pedagógicos de cada uma das seis IES detentoras de cursos de Medicina no Estado da Paraíba. **Resultados:** A implantação de disciplinas de genética clínica tem sido uma alteração relativamente recente do currículo médico brasileiro, que remete especialmente à década de 90. Apesar da já considerável difusão do conhecimento médico em genética, muitas universidades ainda não consideram a disciplina como parte obrigatória do currículo, atribuindo maior ênfase curricular à genética básica. Atualmente na Paraíba existem seis cursos de Medicina que funcionam autorizados pelo Ministério da Educação. 100% dos cursos têm componentes curriculares correlacionados com genética, sendo que apenas 33,3% possuem a disciplina com enfoque clínico/médico e 50% possuem apenas a disciplina de genética básica/molecular como componente curricular obrigatório. 16,6% das faculdades não mencionam o ensino da genética clínica, nem molecular, em seu projeto pedagógico. Entre as que lecionam, 100% oferecerem a disciplina nos primeiros dois anos de curso, sendo 60% no primeiro ano e 40% no segundo ano. Há, ainda, a oferta de disciplinas optativas envolvendo genética em 16,6% das IES do Estado, sendo 100% delas relacionadas à epidemiologia das principais doenças genéticas. **Conclusão:** Existem ainda barreiras no ensino da genética, especialmente da genética clínica, que precisam ser vencidas. Os componentes curriculares de genética clínica necessitam ser mais enfatizados em IES com cursos de Medicina para garantir maior qualidade no manejo dos pacientes atendidos por esta especialidade.

AVALIAÇÃO DE RISCOS REPRODUTIVOS ASSOCIADO À EXPOSIÇÃO A HERBICIDAS COM GLIFOSATO

GIOVANNA SORGATO TESSMANN; PAULA BAPTISTA SANSEVERINO; BETINA PICCOLI FRANCIOSI; KATHERINE KRIESER; MARIANA HOFFMEISTER; MAURICIO FONTOURA FERRAO; LIGIA MARQUES DA ROCHA AZEVEDO; LAVÍNIA SCHULER FACCINI; MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA; WAGNER SILVEIRA LINCK; ALBERTO MANTOVANI ABEICHE.

Introdução: Glifosato é um herbicida de amplo espectro de ação utilizado na agricultura e comercializado sob a marca Roundup®. No Rio Grande do Sul (RS), este herbicida é muito utilizado nas lavouras de soja. Embora algumas revisões científicas e relatórios de agências regulatórias tenham concluído que o uso de glifosato e de sua formulação nas plantações não gera preocupações em humanos, estudos de teratogenicidade em animais mostram desfechos desfavoráveis, mostrando altas taxas de mortalidade e incidências de malformações no esqueleto, além de defeitos reprodutivos em ratos. **Objetivo:** avaliar possíveis efeitos do glifosato no desenvolvimento humano a partir de revisões da literatura e da experiência do Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) de Porto Alegre. **Métodos:** foi realizada uma revisão de artigos científicos de 1992 e 2014 sobre possíveis efeitos do glifosato no desenvolvimento embrionário. Também foi realizado um levantamento de consultas realizadas ao SIAT sobre o uso de pesticidas durante a gestação. **Resultados:** Na literatura revisada, os compostos pesquisados não foram associados a mutagênese e carcinogênese. Estudo com 2592 primigestas colombianas de cinco regiões com diferentes usos do glifosato não demonstrou alteração no tempo de gestação entre as regiões em que ocorria pulverização de glifosato e nas que não faziam uso do herbicida. Outro estudo observou aumento no risco de abortamento precoce (odds ratio [OR] = 1,5; IC 95% 1,1 – 2,1) e tardios (OR = 1,7; IC 95% 1,0 – 2,9) quando houve relato de exposição pré-concepcional a herbicidas. Um estudo de 1999 relatou redução da fecundidade em 20% ou mais em cônjuges que relataram atividades com exposição a pesticidas. Foi sugerido, sem significância estatística, que o glifosato aumenta de risco de abortos tardios (12-19 semanas), tanto na exposição pré-concepcional (OR = 1,7; IC 95%, 1,0–2,9) como pós-concepcional (OR = 1,4; IC 95% 0,8–2,5) em um estudo canadense que avaliou a exposição de mais de 2000 casais a diversos pesticidas. Um estudo envolvendo 695 trabalhadores e 1.532 crianças expostas intra-utero observou que o uso do glifosato estava associado (OR = 3,6; IC 95% = 1,3-9,6;) ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Foram realizadas 15 consultas no SIAT sobre exposições a agrotóxicos, sendo 5 destas relacionadas diretamente ao uso de glifosato. As consultas se referiram a abortamentos de repetição, malformações múltiplas nos recém-nascidos, falhas de fertilização e alterações embrionárias nos homens. **Conclusão:** a revisão bibliográfica e o pequeno número de casos acompanhados pelo SIAT sugerem que há um risco de diminuição da fertilidade e aumento no risco de abortamentos. Porém, os resultados são conflitantes e há necessidade de maiores investigações sobre uso de pesticidas e teratogênese. Assim, a exposição a este herbicida ainda não é considerada isenta de riscos.

FARMACOGENÉTICA DO TRATAMENTO DO ERITEMA NODOSO HANSÊNICO COM TALIDOMIDA E PREDNISONA

ANA PAULA NAZARIO; LUCAS ROSA FRAGA; DANIELE IOP; LUIS MARCELO ARANHA CAMARGO; CAROLINE WALKER; MARIA IRISMAR DA SILVA SILVEIRA; MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO; MARILU FIEGENBAUM; MARA HELENA HUTZ; LAVÍNIA SCHULER FACCINI; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA.

Objetivos: O eritema nodoso hansênico (ENH) afeta de 20-30% dos pacientes com hanseníase multibacilar, sendo de difícil controle e podendo ocorrer em mais de um episódio ou cronicamente, tornando-o uma das principais causas de incapacidades decorrentes da hanseníase. O tratamento padrão no Brasil para casos moderados e graves é baseado em talidomida e/ou prednisona; ambos são efetivos no controle dos sintomas. Entretanto, o tratamento é prolongado e o risco de recidiva é grande, oferecendo riscos à saúde principalmente devido aos seus efeitos adversos. O objetivo deste estudo é analisar polimorfismos nos genes envolvidos na metabolização da talidomida e prednisona e seus efeitos sobre as doses no tratamento do ENH tentando identificar perfis com diferentes respostas ao fármaco. **Métodos:** o DNA de 71 indivíduos provenientes de três centros do Brasil foi extraído e genotipado por PCR em tempo real pelo sistema Taqman para analisar polimorfismos de base única dos genes TNF, CYP2C19, ABCB1 e NR3C1. O efeito das variantes genéticas sobre a dose das medicações foi avaliado por Equações de Estimativas Generalizadas (GEE). Os testes foram realizados através do programa SPSS® versão 20. O Desequilíbrio de Ligação (LD) para SNPs contidos em um mesmo gene foi calculado através do programa Haploview 4 e os haplótipos foram inferidos através do algoritmo Bayesiano implementado no programa Phase 2.1.1. Os dados clínicos foram coletados ao longo de seis meses. **Resultados:** Resultados preliminares mostram que todos os indivíduos utilizavam talidomida e a maioria (81,7%) utilizou o esquema de tratamento combinado (talidomida e prednisona) em algum momento do estudo; a dose média de talidomida e prednisona foi de 96,3mg/dia e 30mg/dia, respectivamente. Todos os polimorfismos estavam em EHW e foi identificado LD entre polimorfismos do gene TNF e polimorfismos do NR3C1. A análise de haplótipos inferiu 6 haplótipos para o TNF, sendo que um (-238G/-308A/-857C/-863C/-1031T), estava presente em mais de 50% da amostra. Para gene NR3C1, o haplótipo 2 (GR9βT/BclIG) foi o mais frequente (50,7%). As análises da influência dos haplótipos na dose de talidomida e prednisona por GEE, não identificou influência na dose de talidomida; o mesmo resultado foi observado para as análises de polimorfismos individuais. **Conclusões:** até o momento, não foi possível identificar nenhuma influência das variantes genéticas selecionadas nas doses das duas medicações. Esse resultado pode ser decorrente do pequeno tamanho amostral, que dificulta a observação de genótipos mais raros e que poderiam ter efeitos maiores na dosagem. No entanto, o longo tempo de tratamento e a dose altas contínuas de ambas medicações demonstram a dificuldade no manejo dessa condição. Esses achados reforçam a necessidade de estudos com maiores tamanhos amostrais e uniformização de doses e períodos de tratamento para ENH para que se possa identificar quais fatores contribuem para o sucesso do tratamento.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÃO SOBRE AGENTES TERATOGÊNICOS E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA A POPULAÇÃO E A COMUNIDADE CIENTÍFICA EM 24 ANOS DE EXISTÊNCIA

GIOVANNA SORGATO TESSMANN; LUCIANA MARTINELLI; MAURICIO FONTOURA FERRO; LUCIO GOMES; EDUARDO P MATTOS; LIGIA MARQUES DA ROCHA AZEVEDO; MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO; LAVÍNIA SCHULER FACCINI.

INTRODUÇÃO: Estima-se que 1-3% dos recém-nascidos apresentem defeitos congênitos, sendo 5-10% desses defeitos atribuídos a teratogênicos. Fundado em 1990, o SIAT (Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos) presta atendimento de excelência gratuito tanto para a comunidade e profissionais da saúde, apresentando como característica principal atender e informar a população quanto aos riscos teratogênicos, além de realizar o manejo dos casos diminuindo e/ou evitando defeitos congênitos. As consultas são realizadas via telefone, fax ou e-mail, sendo preenchida uma ficha de atendimento, revisada a literatura internacional sobre o motivo da consulta, elaborado um laudo personalizado ao caso e enviado ao médico responsável dentro de 72 horas após a consulta. Coordenado por médicos especialistas em genética e obstetrícia, sua equipe é multidisciplinar e inclui estudantes de programa de extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O SIAT faz parte do European Network of Teratogen Information Services (ENTIS). **OBJETIVOS:** Mensurar a demanda de consultas ao SIAT durante seus 24 anos de funcionamento e analisar os motivos mais prevalentes, identificando a contribuição do serviço para o conhecimento científico e a formação acadêmica e profissional na área da saúde. **MÉTODOS:** Esse trabalho baseou-se na revisão de todos os registros de consultas recebidas no SIAT. **RESULTADOS:** Entre 1990 e 2013, foram realizadas 9608 consultas ao SIAT, sendo 3490 na primeira década do serviço, 5082 na segunda e 1035 entre 2011 e 2013. De 2008 a 2013 foram registradas 2495 consultas ao SIAT e os fármacos foram o principal motivo de consulta, principalmente os de uso psiquiátrico, como os inibidores seletivos da

receptação da serotonina (n=364 consultas, 14,6%), benzodiazepínicos (n=117, 4,7%), carbamazepina (n=57, 2,3%) e sibutramina, um anorexígeno (n=49, 2%). Outro motivo frequente de consulta é o uso de tintura capilar durante a gestação (n=98, 3,9%). Paralelamente, o SIAT desenvolve projetos de pesquisa a respeito de temas relevantes e prevalentes na população, destacando-se: identificação do misoprostol como teratígeno, exposições pré-natais ao álcool e conseqüências, riscos da vacinação contra rubéola, vigilância epidemiológica de embriopatia talidomídica, exposição de gestantes à gripe A e ao oseltamivir, desfechos gestacionais da exposição ao crack, entre outros. **CONCLUSÃO:** o número de consultas vem aumentando, mostrando tanto a preocupação crescente com estas exposições quanto que o serviço continua sendo referência. O SIAT é um serviço de informação que presta assistência para tornar a gestação mais segura e tranqüila, além de gerar dados para investigação científica em relação à teratogênese humana. Assim, este é um serviço de fundamental importância para a formação de profissionais na área da saúde e também na geração de conhecimento e finalmente prevenção de defeitos congênitos.

208

RELATO DE CASO: HEMOFILIA A EM PACIENTE DO SEXO FEMININO COM DELEÇÃO NO CROMOSSOMO X

GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI; ROSENELLE OLIVEIRA ARAÚJO BENÍCIO; MARA SANTOS CORDOBA; MARIA TERESINHA OLIVEIRA CARDOSO.

OBJETIVO: Descrever os achados clínicos de paciente do sexo feminino com diagnóstico de hemofilia A.

METODOLOGIA: Relato de caso de paciente atendido no serviço de Genética da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

RESULTADOS: Paciente encaminhada para avaliação no ambulatório de Genética aos 19 meses de vida pela Hematologia Pediátrica, onde era acompanhada com diagnóstico de hemofilia A desde os 6 meses de vida. Trata-se de primeira filha de casal jovem, não consanguíneo, sem relatos de outros casos de hemofilia na família. Mãe teve filho de outro relacionamento, falecido com 1 dia de vida por cardiopatia congênita. Gestação com ameaça de abortamento no primeiro trimestre. Nasceu a termo, em boas condições clínicas, pesando 2900 g (P10-25), medindo 48 cm (P25-50) e com perímetro cefálico de 32cm (P10). Evoluiu com desenvolvimento neuropsicomotor adequado. Apresentou três internações por hemorragias e três episódios de hemartrose, foi realizado diagnóstico de hemofilia A e iniciada reposição do fator VIII de coagulação três vezes por semana. Exame físico, aos 19 meses, evidenciou estatura, peso e perímetro cefálico adequados, fendas palpebrais alongadas, oblíquas para cima, epicanto bilateral, discreta microretrognatia, persistência dos coxins fetais e hipoplasia ungueal em todos os quirodáctilos, encurtamento e clinodactilia de 5^{os} quirodáctilos. Foi realizado Cariótipo de sangue periférico com banda G e resolução de 400 bandas com resultado 46,X,del(X)(q22), indicando deleção terminal do braço longo do cromossomo X.

CONCLUSÕES: Por se tratar de doença recessiva ligada ao cromossomo X, a hemofilia A é muito mais rara no sexo feminino. No caso apresentado, a paciente apresenta deleção terminal de um cromossomo X, envolvendo a região do gene do fator VIII (Xq28). Este achado justifica a clínica da paciente, se considerarmos que a mesma apresenta um cromossomo X aparentemente normal à técnica de citogenética convencional com o gene do fator VIII mutado e que perdeu o segundo alelo pela anomalia cromossômica descrita. Assim, os casos de hemofilia A em pacientes do sexo feminino devem sempre elicitar investigação citogenética para afastar possíveis alterações cromossômicas.

209

IDENTIFICAÇÃO DE CLUSTERS DE DOENÇAS ESQUELÉTICAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA NO BRASIL– APRESENTAÇÃO DE DADOS PRELIMINARES

CAROLINA ARAUJO MORENO; DENISE PONTES CAVALCANTI.

A identificação e localização geográfica de doenças genéticas raras têm implicações médico-científicas importantes e pode ajudar no delineamento das bases moleculares e dos mecanismos dessas doenças. A recente introdução do estudo das bases moleculares das osteocondrodisplasias e malformações ósseas pelo grupo de displasias esqueléticas da Unicamp ampliou as perspectivas de estudo dessas condições ao mesmo tempo que incentivou a criação de um registro com dados clínicos, familiares e demográficos dessas doenças no territorial nacional. O objetivo dessa apresentação, portanto, é mostrar dados preliminares da identificação de clusters de doenças esqueléticas (disostoses e displasias ósseas) no Brasil. As informações sobre dados clínicos, familiares e demográficos foram obtidos dos bancos de dados do grupo de displasias esqueléticas, os quais são provenientes dos ambulatórios locais, do site 'www.ocd.med.br' e das colaborações a partir de projetos pesquisas sobre o tema. A localização geográfica das doenças/genes foi estabelecida considerando a naturalidade (cidade/Estado de nascimento) dos propósitos, bem como dos pais e dos avós maternos e paternos. Até o momento foram revisados 343 pacientes do registro geral, dos quais 102 apresentam doenças raras, totalizando 49 diferentes diagnósticos. Houve predomínio de condições de herança autossômica recessiva (HAR) (32/49 – 65%) e a consanguinidade parental esteve presente em cerca de 40% das famílias informativas (28/72). Entre esses 49 diagnósticos, foram identificadas sete condições, todas de herança AR, com evidência de agrupamento populacional distribuídos em diferentes Estados: Displasia de Blomstrand em Alagoas, síndrome de Grebe na Bahia, Picnodisotose no Ceará, Displasia Costela-curta Polidactilia tipo 3 no Maranhão e em Pernambuco, Opsismodiplasia em Pernambuco,

SPENCD em Minas Gerais e Disostose Acrofacial Richeiri-Costa-Pereira em São Paulo. Dentre 14 casos com mutação comprovada, oito foram referidos com consanguinidade ausente, no entanto a origem dos antepassados parentais mais a presença da mutação em homozigose reforçaram a suposição de consanguinidade e possível efeito fundador. Concluindo, os resultados aqui apresentados ressaltam a importância da identificação de clusters de doenças raras e tenta estimular os geneticistas a valorizar ainda mais a pesquisa dos antepassados nas consultas médicas.

211

MUTAÇÃO “DE NOVO” AMPLIA O ESPECTRO DE MUTAÇÕES DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

CLARISSA GONDIM PICANÇO DE ALBUQUERQUE; SIMONE DA COSTA E SILVA CARVALHO; GREICE ANDREOTTI DE MOLFETTA; WILSON ARAÚJO DA SILVA JÚNIOR; VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ.

A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS; OMIM #151623) é uma síndrome rara de predisposição ao câncer com herança autossômica dominante, de alta penetrância (93% nas mulheres e 68% nos homens) e surpreendente variabilidade clínica. A LFS foi descrita em 1969 por Li e Fraumeni baseada em um estudo retrospectivo de famílias com história de rhabdomyosarcoma na infância. Cinco principais tipos de tumores malignos estão relacionados com a LFS: sarcoma, leucemia, tumores de sistema nervoso central (SNC), tumores adrenocorticais (ACC) e câncer de mama em idade jovem; podendo ainda surgir outros tumores primários. A LFS está associada à mutação germinativa do gene TP53 (gene supressor tumoral) em aproximadamente 77% na forma clássica e entre 20-40% das famílias com a forma “like”. Devido seu papel na regulação do ciclo celular e sua participação direta no controle da apoptose é conhecido com o “guardião do genoma”. Para o diagnóstico clínico disponibilizamos de critérios para LFS clássica e outros desenvolvidos para Li-Fraumeni-like (LFL) como os de Birch, Eeles e Chompret. O presente trabalho objetiva relatar o caso de uma família do Nordeste do país que preenche critérios para LFL e apresenta em um dos afetados duas mutações: um polimorfismo e uma mutação patogênica citada em um único artigo (PMID: 18685109) até hoje. As mutações foram encontradas através do sequenciamento de DNA pelo método de Sanger para triagem de mutações no gene TP53. A paciente em seguimento clínico possui história pessoal de leucemia linfóide aguda aos 7 anos, carcinoma de mama direita aos 24 anos, seguido de carcinoma de mama esquerda aos 30 anos; sua mãe foi a óbito com 31 anos com história de câncer de mama bilateral metastático. Possui quatro irmãos, dos quais três foram a óbito ainda na infância por tumor de SNC. Sua mãe (C1) possui 11 irmãos e nenhum com história de câncer, seus avós maternos também não possuem história de câncer, o que sugere que C1 tenha sido o caso índice com uma mutação “de novo”. A paciente em estudo possui duas mutações: Pro72Arg (éxon 4), descrita com um polimorfismo relacionado a diversos tumores esporádicos e uma mutação do tipo frameshift c.652insG;Glu221Stop (éxon 6), até o momento descrita em um único paciente, sem clareza sobre o perfil de tumores da família. Assim, o estudo desta e de novas famílias ampliará o entendimento e a descoberta de novas bases moleculares na LFS e permitirá identificação de novas mutações em portadores de câncer familiar.

212

A IMPORTÂNCIA DO OSSO NASAL NO RASTREAMENTO DE CROMOSSOMOPATIAS THALES ARAÚJO FERREIRA; ALINE FERNANDES ALVES; THIAGO OLIVEIRA SILVA.

Objetivo: Avaliar o papel e a importância da ultrassonografia na visualização do osso nasal como marcador de cromossomopatias. **Métodos:** A estratégia de busca empregou, nas bases Medline, PubMed e LILACS, as combinações dos seguintes termos "chromosomal disorders", "nasal bone", e "screening". Foram selecionados artigos de revisões sistemáticas realizados de 2004 a 2014. Após uma revisão independente, doze artigos que melhor se relacionavam ao objetivo proposto foram selecionados. **Resultados:** Atualmente tem-se utilizado a ultrassonografia fetal, para a medida da translucência nucal (TN), osso nasal, além de marcadores sorológicos como a free β hCG (β hCG) e a pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). Um importante marcador de aneuploidia é o osso nasal, quando ausente ou hipoplásico. Contudo, é da translucência nucal o papel mais importante no rastreamento de aneuploidias ou alterações cromossômicas. A presença do osso nasal reduz pela metade o risco de alterações cromossômicas, e sua ausência pode ser marcador para trissomia do 21, no segundo trimestre de gravidez. Quanto menor a idade gestacional, menor a acurácia do exame, sendo melhor a idade fetal de 13 semanas para sua tomada, visto os casos de hipoplasia e a sensibilidade do método abaixo de 45% na tenra idade. Deve-se seguir um protocolo para a tomada do osso nasal, como o plano sagital fetal, o ângulo de insonação, a ampliação da imagem na tela e a inclinação do transdutor. Determinados pesquisadores concluíram não ser o osso nasal um método útil para o rastreio da síndrome de Down e novos marcadores estão sendo pesquisados na esfera laboratorial com maior precisão. Fatores como a obesidade materna, tomada inadequada da TN e abordagem transvaginal aumentam a possibilidade de falha na captura da imagem do osso nasal. **Conclusão:** Osso nasal ausente ou hipoplásico tem sido sugerido como marcador para a identificação de aneuploidia fetal no primeiro e segundo trimestres de gestação. É estimado que a inclusão do exame para identificar o osso nasal aumente a sensibilidade das triagens para 85% e diminua os falso-positivos para 1%. O comprimento do osso nasal cresce dinamicamente com o progresso da gestação, por isso, quanto menor a idade gestacional menor a acurácia do exame. A época mais apropriada para sua medição é após a 13ª semana de

gestação. Não é recomendada a avaliação somente do osso nasal para o rastreamento de aneuploidias na população. A melhor maneira de utilizar este marcador é associá-lo a outros métodos de triagem não invasivos.

213

EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE β 2-MICROGLOBULINA EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER SEGUIDOS NO CENTRO ESTADUAL DE REFERÊNCIA DO RIO GRANDE DO SUL.

TIAGO KOPPE; BIANCA LÚCIA HEINECK; LIVIA PASKULIN; MATHEUS CAMARGO; DIVAIR DONEDA; KARINA CARVALHO DONIS; FILIPPO VAIRO; LIANE DAUDT; IDA SCHWARTZ.

A Doença de Gaucher (DG) caracteriza-se pela diminuição da atividade de β -glicosidase ácida, o que perturba a homeostase macrofágica. Entre pacientes com DG, há prevalência aumentada de mieloma múltiplo (MM). A β 2-microglobulina (β 2) é uma proteína não glicosilada que faz parte do Complexo Maior de Histocompatibilidade classe I e é um marcador prognóstico utilizado em MM. Os níveis séricos normais de β 2 situam-se entre 600-2450 ng/mL e não há estudos que avaliaram a sua concentração sérica em pacientes com DG. **OBJETIVO:** Avaliar a evolução da β 2 e variáveis laboratoriais nos pacientes com DG acompanhados no Centro de Referência para Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul, especulando possíveis utilidades clínicas. **METODOLOGIA:** Revisão de prontuários. Critérios de inclusão: ter, pelo menos, uma medida de β 2 disponível no prontuário. Realizaram-se análises de correlação não paramétricas com dados clínicos e bioquímicos. O baseline (somente para a β 2) foi a data mais próxima do início de 2011 (quando começou a ser solicitada de rotina em nosso Centro). Para as variáveis: tempo de tratamento; idade; leucócitos; quitotriosidase; saturação de transferrina e β 2 (pós-baseline) utilizou-se a medida mais atual disponível no prontuário. Os valores são expressos como frequência absoluta ou mediana [percentis 25-75] e o $\alpha=0,05$. **RESULTADOS:** Incluíram-se 35 pacientes no estudo: 16 homens; 18 p.N370S/p.L444P; 32 tipo 1. Idade atual=31 [22-47] e tempo de tratamento=9 [2-14] anos (22 imiglucerase; 5 taliglucerase; 2 eliglustate; 1 miglustate e 4 sem tratamento). O tempo de evolução analisado foi de 19,6 [3,84-25,32] meses. No baseline, 15/35 pacientes (mín.=1465; máx.=4630) apresentavam níveis de β 2 acima dos valores de referência (2222 [1885,00-2938,00]) e, no pós-baseline, 8/26 pacientes (mín.=1151; máx.=5539) (2100,50 [1651,00-2541,50]). O teste de Wilcoxon não apontou diferença significativa entre as duas medianas ($p=0,052$; $n=26$). Nas correlações executadas, o tempo de tratamento ($p=0,142$), a idade ($p=0,311$), os leucócitos ($p=0,562$), a ferritina sérica ($p=0,075$), a quitotriosidase ($p=0,100$) e a saturação de transferrina ($p=0,210$) não apresentaram significância estatística. **CONCLUSÕES:** A β 2 encontra-se acima dos valores de normalidade com certa frequência nos pacientes com DG. Após um seguimento mediano de 19,6 meses, observou-se redução do número de pacientes com elevação de β 2 (42% para 30%). Quantitativamente, a comparação das medianas apresentou uma tendência de diminuição dos níveis de β 2. Não houve correlação com a idade, tempo de tratamento ou exames laboratoriais. Tendo em vista que a DG é um fator de risco para o desenvolvimento de MM e que a β 2 tem importante valor prognóstico no MM, aferir a β 2 pode ser uma maneira de monitorar o possível desenvolvimento de MM nos pacientes com DG. Entretanto, o seguimento clínico dos pacientes é fundamental para comprovarmos tal tese.

215

RELATO DE CASO: TETRASSOMIA 9P

ROSELLE OLIVEIRA ARAÚJO BENÍCIO; ROMINA SOLEDAD HEREDIA GARCIA SILVA; MARA SANTOS CORDOBA; CLAUDINER PEREIRA DE OLIVEIRA; JULIANA FORTE MAZZEU; MARIA TERESINHA OLIVEIRA CARDOSO; TALYTA DE MATOS CANÓ; CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA.

OBJETIVO. Descrever os achados clínicos de paciente com o diagnóstico de tetrassomia 9p e revisão da literatura. **METODOLOGIA:** Relato de caso de paciente atendido no serviço de Genética Médica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. **RELATO DE CASO.** O paciente foi encaminhado ao ambulatório de Genética aos 6 meses de idade pela Neurologia Pediátrica. Foi o segundo filho de casal jovem e não consanguíneo. O casal tem uma filha hígida. Durante a gestação teve ameaça de parto prematuro e dilatação de ventrículos laterais à ecografia gestacional. Nasceu a termo, em boas condições clínicas, pesando 2930 g (p25-50), medindo 45 cm (<p10) e com perímetro cefálico de 31 cm (<p10). Evoluiu com hipotonia e dificuldade de sucção no período neonatal. Apresentou sustento cefálico após os 4 meses, sentou sem apoio aos 9 meses, deambulou sem apoio aos 2 anos; até os 25 meses ainda não tinha começado a falar. Ao exame físico, aos 25 meses, apresentava estatura entre percentis 5 e 10, peso e perímetro cefálico abaixo do percentil 3; braquicefalia, cabelos finos, ralos e de alta implantação, bossa frontal, orelhas displásicas e baixo implantadas, fendas palpebrais oblíquas para baixo, olhos de implantação profunda, estrabismo, raiz nasal alta e larga, base larga, filtro nasolabial longo, lábio superior fino, palato alto e estreito, encurtamento de 5º quirodáctilo e prega palmar única à direita e pregas irregulares à esquerda, hérnia inguinal bilateral. Realizou ecocardiograma, que evidenciou forame oval patente, ecografia de abdome total (discreta ectasia pielocalicial à esquerda) e potencial evocado auditivo de tronco encefálico (disacusia neurosensorial bilateral). Realizou também ressonância magnética de encéfalo e avaliação oftalmológica, ambos normais. Cariótipo de sangue periférico com banda G e

resolução de 400 bandas evidenciou 47 cromossomos, com cromossomo 9 derivativo extra, resultando em tetrassomia do braço curto do cromossomo 9, sem caracterizar isocromossomo, devido à presença da heterocromatina pericentromérica (47,XY,+der(9)t(9;9)(pter->q12::p12->pter). A análise cromossômica por microarranjos confirmou os achados do cariótipo. Os cariótipos dos pais foram normais. **CONCLUSÃO.** Alguns dos achados prevalentes descritos em pacientes com tetrassomia 9p não estão presentes no caso, como o retardo de crescimento intrauterino, as malformações de SNC, cardiopatia, fenda labiopalatina e hipertelorismo. Das alterações comuns à síndrome, o paciente apresenta atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, algumas dismorfias faciais (braquicefalia, bossa frontal, orelhas displásicas, raiz nasal alta e larga) e alteração renal. A tetrassomia 9p é uma condição extremamente rara e a descrição de pacientes com a exata região triplicada proporciona a oportunidade de expandir o conhecimento acerca dessa alteração cromossômica.

216

LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DA EXPOSIÇÃO A RETINÓIDES POR MULHERES EM IDADE FÉRTIL

BRUNO FLORENTINO GOLDANI; LUISA GRAVE GROSS; MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO; LAVÍNIA SCHULER FACCINI; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA.

INTRODUÇÃO: Sabe-se que os medicamentos à base de retinóides de uso sistêmico, utilizados para fins dermatológicos, têm uma das maiores ações teratogênicas dentre os medicamentos no mercado, sendo a isotretinoína o mais conhecido deles. Com relação ao uso tópico, embora tenham sido relatados desfechos negativos de malformações, tal associação não é comprovada por essa via de exposição. Em qualquer situação, a gravidez é contra-indicada, e a mulher em idade fértil que faz uso desses fármacos deve se submeter a exames periódicos de gravidez. No entanto, o SIAT – Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos – tem recebido diversos relatos de gravidezes inadvertidas durante esses tratamentos. **OBJETIVOS:** Realizar um levantamento do uso de retinóides tanto sistêmico quanto tópico por mulheres em idade fértil. Fazer um levantamento do perfil etário dessas mulheres. Descrever o número de consultas por ano. Nas exposições confirmadas, avaliar se as anomalias observadas são compatíveis com padrão malformativo da embriopatia por retinóides e, em casos de uso tópico, avaliar o desfecho gestacional. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram analisadas as consultas do SIAT referentes ao período de 2003-2013 relacionadas a mulheres em idade fértil que utilizaram algum tipo de medicamento com retinóides durante o período periconcepcional e gestacional. **RESULTADOS:** Foram localizados 96 registros de consultas relacionadas a retinóides. No ano de 2013 ocorreram cinco consultas; de 2012, três; de 2011, oito; de 2010, seis; de 2009, seis; de 2008, sete; de 2007, dez; de 2006, quatorze; de 2005, treze; de 2004 quatorze; de 2003, dez. Desse total, 63 (65%) foram consultas de gestantes que fizeram uso sistêmico de medicamentos com retinóides, 14 (15%) de mulheres que planejavam engravidar; sete (7%) de crianças que nasceram com defeitos congênitos nas quais a mãe utilizou algum medicamento à base de retinóide; cinco (5%) são relacionadas a pesquisas do SIAT e sete (7%) referentes a outros motivos. Trinta e nove (40%) foram exposições sistêmicas e 13 (13%) foram tópicas, sendo que uma consulta foi por ambas as vias de exposição. Com dados de 62% das mulheres grávidas, obteve-se uma média de idade de 29,9 anos. Acerca do perfil demográfico, das 63 grávidas, foi informada a procedência de 25 delas. Dessas, 12 (48%) são da região sul; 11 (44%), da região sudeste; 2 (8%), da região norte. A avaliação das exposições tópicas está em andamento. **CONCLUSÕES:** Apesar dos medicamentos à base de retinóides serem contra-indicados para mulheres grávidas, nossos resultados demonstram que a exposição ainda ocorre. Este resultado chama a atenção para a necessidade de medidas mais eficazes tanto de contracepção quanto de vigilância na dispensação desses medicamentos.

217

EVOLUÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA COM O TRATAMENTO DA DOENÇA DE GAUCHER: AVALIAÇÃO DA COORTE DE PACIENTES DO CENTRO DE REFERÊNCIA DO RIO GRANDE DO SUL

MATHEUS CAMARGO; IDA SCHWARTZ; FILIPPO VAIRO; KARYN REGINA JORDÃO KOLADICZ; TIAGO KOPPE; LIVIA PASKULIN.

INTRODUÇÃO: A Doença de Gaucher (DG) é a doença lisossômica mais comum. A atividade deficiente da glicocerebrosidase resulta em acúmulo de seu substrato no interior de lisossomos macrofágicos. A infiltração dessas células ocorre em diversos tecidos, como o ósseo, resultando em redução da Densidade Mineral Óssea (DMO) em muitos pacientes. Isso pode ser revertido a partir de tratamento específico (Terapia de Reposição Enzimática – TRE ou Terapia de Redução do Substrato – TRS). **OBJETIVOS:** Avaliar a evolução da doença óssea, com foco na DMO, de pacientes com DG em acompanhamento no Centro de Referência de Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (CRDG-RS), a partir de dados obtidos em densitometria óssea. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, longitudinal, com amostragem por conveniência. Para pacientes do sexo feminino pré-menopausa, pacientes do sexo masculino com idade entre 20 e 50 anos e crianças e adolescentes com idade inferior a 20 anos, foi considerado o escore Z de cada densitometria (Grupo 1); valores iguais ou inferiores a -2 foram considerados como abaixo da normalidade para a idade, enquanto valores superiores a -2 foram considerados normais. Para pacientes do sexo feminino pós-menopausa e pacientes do sexo masculino

com idade superior a 50 anos, foi considerado o escore T de cada densitometria (Grupo 2); valores iguais ou superiores a -1 foram considerados normais, enquanto valores inferiores foram classificados como DMO reduzida. **RESULTADOS:** Entre os 40 pacientes acompanhados pelo CRDG-RS, 5 não possuíam densitometrias realizadas. A amostra foi portanto composta por 35 pacientes (DGI n=33; DGIII n=2), com idade atual entre 18 e 65 anos (média 35,3 anos), 4 em TRS e 31 em TRE (mediana de tempo de tratamento = 5 anos e 6 meses) e número de densitometrias realizadas entre 1 e 9. Vinte e sete pacientes apresentavam densitometrias realizadas apenas após o início de tratamento. Entre estes pacientes, 13 (48%) apresentavam evidência de densidade mineral óssea reduzida em pelo menos um exame. Oito pacientes apresentavam densitometrias realizadas pré e pós-tratamento (grupo 1= 4, grupo 2= 4, média de tempo transcorrida entre os exames= 15 meses). Para o grupo 1, todos os pacientes apresentaram DMO dentro da normalidade em ambos exames. Para o grupo 2, um apresentava piora entre o primeiro exame e o exame posterior e 3 apresentavam estabilidade nos dois primeiros exames. Entretanto, um paciente do grupo 2 que apresentava DMO estável, porém reduzida, nos primeiros exames, passou à normalização em exames posteriores em um período de 78 meses. **CONCLUSÃO:** A redução da DMO é frequente na DG. Conforme descrito na literatura, o tempo necessário para que aja uma resposta positiva do tratamento nesse tecido é mais longo quando comparado, por exemplo, ao tecido hematopoietico.

219

ANÁLISE DA MUTAÇÃO NO GENE CYP27A1 EM DOIS IRMÃOS COM DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE XANTOMATOSE CEREBROTENDINOSA.

THAMY PELATIERI CANELOI; MARCO ANTONIO CURIATI; PATRICIA VARELA; CAROLINA SANCHEZ ARANDA; MARET HOLANDA RAND; CARMEN SILVIA CURIATI MENDES; JOÃO BOSCO PESQUERO; ANA MARIA MARTINS.

A Xantomatose cerebrotendinosa (XCT, OMIM #213700), descrita inicialmente por Van Bogaert et al. em 1937, é uma doença metabólica de depósito de lipídeos com herança autossômica recessiva, causada por mutação no gene que codifica a enzima esterol 27-hidroxilase (CYP27A1; 2q35). Esta enzima atua na via de biossíntese dos ácidos biliares e sua deficiência resulta no acúmulo de colesterol e colestanol em diversos tecidos. A XCT caracteriza-se por diarreia crônica e catarata na primeira década de vida, aparecimento de xantomas nos tecidos na adolescência e deterioração neurológica progressiva e aterosclerose na idade adulta. A partir da suspeita clínica XCT e de acordo com a disponibilidade do serviço, pode-se realizar análise bioquímica com dosagem de colestanol sérico e alcoóis biliares na urina, atividade da enzima esterol 27-hidroxilase em cultura de fibroblastos ou o teste molecular da mutação no gene CYP27A1. O tratamento com ácido quenodesoxicólico apresenta bons resultados, com estabilização das alterações bioquímicas e reversão da progressão da doença. **Objetivos:** Descrever casos de dois irmãos afetados pela doença com caracterização do quadro clínico e análise de seu genótipo. **Resultados:** Pacientes encaminhados ao Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM/UNIFESP), irmãos, frutos de união não consanguínea, sexo masculino, 31 e 29 anos respectivamente, ambos com história de baixo ganho pondero- estatural e diarreia crônica na primeira infância, catarata diagnosticada entre a primeira e a segunda década de vida, dificuldade escolar e espessamento do tendão do calcâneo. O irmão mais velho evoluiu com marcha atáxica e alteração de fala aos 30 anos e o irmão mais novo apresentou crise convulsiva aos dois anos e tremores aos 15 anos de idade. Ao exame físico geral dos pacientes, ambos apresentaram peso e estatura dentro da normalidade, espessamento acentuado do tendão do calcâneo e, ao exame neurológico, presença de síndrome piramidal de liberação global e síndrome cerebelar. Os achados da neuroimagem revelam hipersinal na substância branca periventricular lateral e nos núcleos denteados cerebelares e espectroscopia com picos de lipídeos. Devido a forte suspeita clínica, neurológica, neurorradiológica de XCT e baseados na pontuação do índice de suspeita clínica para diagnóstico precoce XCT, ambos com mais de 200 pontos, proposto por Mignarri et al em 2014, optamos por realizar a pesquisa molecular da mutação no gene CYP27A1 por sequenciamento automático por eletroforese capilar no equipamento ABI 3500xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Os irmãos apresentaram as mutações p.T306M e c.1263+1 G>A em heterozigose, consideradas como patogênicas na literatura consultada. **Conclusão:** Por se tratar de uma doença metabólica cuja intervenção e tratamento podem deter a progressão dos sintomas, é muito importante realizar o diagnóstico precocemente a fim de minimizar o quadro clínico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

220

RELATO DE CASO: TRANSLOCAÇÃO ENTRE CROMOSSOMOS 2 E 19 ASSOCIADO A ISOCROMOSSOMO X

ROSELLE OLIVEIRA ARAÚJO BENÍCIO; MARA SANTOS CORDOBA; MARIA TERESINHA OLIVEIRA CARDOSO; TALYTA DE MATOS CANÓ; GERSON DA SILVA CARVALHO; CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA.

OBJETIVO. Descrever os achados clínicos de paciente com o diagnóstico de translocação entre cromossomos 2 e 19 e isocromossomo de braço longo do cromossomo X e uso de teratógenos na gestação. **METODOLOGIA:** Relato de caso de paciente atendido no serviço de Genética da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

RELATO DE CASO. Paciente encaminhada para avaliação em ambulatório de Genética aos 6 meses de idade por déficit de ganho ponderal. Terceira filha de casal jovem e não consanguíneo. Duas irmãs híginas. Mãe relata uso de etanol e cocaína no primeiro trimestre, sem outras intercorrências gestacionais. Nasceu com idade gestacional de 36 semanas e 5 dias, pesando 2506 g (p50), medindo 45 cm (entre p10-25) e com perímetro cefálico de 35cm (>p90). Apresentou desconforto respiratório e infecção no período neonatal, com necessidade de internação em UTI neonatal, recebendo alta hospitalar aos 30 dias de vida. Durante internação, apresentou estridor por laringomalácia, com necessidade de supraglotoplastia. Foi submetido a ecocardiograma, que evidenciou forame oval patente, ecografia transfontanela com dilatação de ventrículos laterais. Ecografia de abdome total e pelve e avaliação oftalmológica sem alterações. Ao exame físico, aos 7 meses, apresentava estatura, peso, perímetro cefálico, comprimento da mão e distância intermamilar abaixo do percentil 3. Distâncias intercantal interna, externa, comprimentos de 3º quirodáctilo e de esterno encontravam-se normais. Apresentava, ainda, fontanela anterior pequena, cabelos ralos e esparsos, orelhas baixo implantadas, em taça, sobranceiras espessas, aparente telecanto, raiz nasal baixa, ponta nasal bulbosa, narinas antevertidas, filtro nasolabial longo e apagado, lábios grossos e evertidos, palato ogival, úvula íntegra, anquiloglossia, retrognatia, pescoço curto, pregas palmares profundas, dedos afilados em mãos e pés e encurtamento bilateral de 5º quirodáctilo. Cariótipo de sangue periférico com banda G e resolução de 400 bandas evidenciou 46 cromossomos, translocação entre braços longos dos cromossomos 2 e 19, além de isocromossomo do braço longo do X – 46,X,i(X)(q10),t(2;19)(q11.2;q13.4). DISCUSSÃO. Isocromossomo de X é encontrado em aproximadamente 18% dos pacientes com diagnóstico de síndrome de Turner. O achado de isocromossomo de X associado a outras alterações citogenéticas é um evento raro, com algumas descrições de translocações balanceadas. Nem todos achados dismorfológicos da paciente são compatíveis com síndrome de Turner, podendo os mesmos ser atribuídos ao uso do etanol na gestação, o que pode ter ocasionado a síndrome alcoólica fetal associada. Entretanto, não podemos afastar a possibilidade de perda cromossômica decorrente do rearranjo apresentado, sendo necessário o uso de outras técnicas para elucidação.

221

CONSTRUÇÃO DE PROTOCOLO PARA PESQUISA DE MUTAÇÕES EM PACIENTES BRASILEIROS COM MUCOLIPIDOSE II E III ALFA/BETA

CLAUDIA FERNANDES LOREA; NATANIEL LUDWIG; FERNANDA SPERB LUDWIG; RENATA VOLTOLINI VELHO; CAROLINA URIBE CRUZ; ÚRSULA DA SILVEIRA MATTE; IDA SCHWARTZ.

Mucopolidose II e III alfa/beta (ML II/III alfa/beta) são doenças autossômicas recessivas causadas por mutações no gene GNPTAB (NM_024312.3), localizado no cromossomo 12q23.3. Este gene codifica duas subunidades, alfa e beta da enzima GlcNac-1-fosfotransferase, que adiciona o marcador essencial responsável pelo reconhecimento do resíduo de manose-6-fosfato que permite que hidrolases lisossômicas adentrem ao lisossomo. Objetivos: Definir um protocolo de pesquisa de mutações em GNPTAB a ser aplicado em pacientes brasileiros com diagnóstico bioquímico, ou suspeita, de ML II ou III alfa/beta.

Metodologia: Levantamento da localização e tipo de mutações encontradas em 16 pacientes brasileiros com ML II/III alfa/beta, os quais foram previamente investigados pelo nosso grupo por meio do sequenciamento dos éxons/junções éxon-intron de GNPTAB, e tiveram o seu genótipo (duas mutações patogênicas in trans) identificado.

Resultados: Foram encontradas doze diferentes mutações nos pacientes analisados: c.3503_3504delTC (f alélica= 37,5%, éxon 19), c.242G>T (f alélica= 7.14%, éxon 3), c.2269_2273delGAAAC (f alélica= 6.66%, éxon 13), c.1723G>A (f alélica= 6,66%, éxon 13), c.1208T>C (f alélica= 6.25%, éxon 10), c.1931C>T (f alélica= 3,33%, éxon 13) e c.1759C>T (f alélica= 3.33%, éxon 13), 1514G>A (f alélica= 3,12%, éxon 12), c.2808A>G (f alélica= 3,12%, éxon 14), c.1123C>T (f alélica= 3,12%, éxon 10), c.1196C>T (f alélica= 3,12%, éxon 10) e c. 3668_3670delCTA (f alélica= 3.12%, éxon 20).

Conclusão: A partir dos resultados encontrados, definimos um protocolo de pesquisa das mutações para GNPTAB, no qual se realizará a busca das mesmas primeiramente no éxon 19, seguido pelos éxons 13, 10 e 3, e por fim, serão pesquisados os éxons 12, 14 e 20. Se nesses éxons não for encontrada nenhuma mutação, os demais nos éxons serão pesquisados, bem como regiões flanqueadoras e controladoras. Através deste estudo ressaltamos que a determinação de um protocolo de análise para o diagnóstico de pacientes com MLII e III apresenta grande importância, uma vez que diminui o tempo empregado nas análises e permite a diminuição dos custos atribuídos ao mesmo.

ANÁLISE COMPARATIVA DE GENOMAS EM INDIVÍDUOS COM CARDIOPATIA CONGENITA AVALIADOS EM UM SERVIÇO DE CARDIOLOGIA DE REFERÊNCIA

KAREN REGINA SILVA DE SOUZA; RAFAELLA MERGENER; JANAINA HUBER; EDWARD LAMMER; MARILUCE RIEGEL.

OBJETIVOS: Determinar o perfil citogenômico de indivíduos com cardiopatia congênita avaliados em um serviço de cardiologia de referência do Estado do Rio Grande do Sul. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo consecutivo de amostras armazenadas em repositório de material biológico de indivíduos com cardiopatia congênita (comunicação interventricular, persistência do canal arterial e a Tetralogia de Fallot) de etiologia desconhecida por meio da análise comparativa de genomas baseada em microarranjos. **RESULTADOS:** Foram concluídas a análise de 33 amostras de de indivíduos com cardiopatias conotrunciais (Tetralogia de Fallot) em que foram identificadas 4 alterações associadas a região 22q11.2 e instabilidades genômicas envolvendo as regiões 1q44, 7q36.3, 10p14 e 14q32. **CONCLUSÃO:** A possibilidade de identificação de variação do número de cópias nas amostras incluídas neste estudo, tem permitido um registro atualizado do genótipo de portadores de cardiopatia congênita de etiologia desconhecida avaliados em um centro de referência de cardiologia o que contribui para a obtenção de mapas genéticos de alta densidade. As informações geradas por este estudo, acrescentam informações ao banco de dados clínicos estabelecido em estudo anterior. A avaliação citogenômica realizada por este estudo tem contribuído para o entendimento dos fatores associados às cardiopatias congênitas por meio da detecção de instabilidade genômica em indivíduos com cardiopatia congênita e deverão fornecer dados importantes para o manejo dessas situações.

Apoio financeiro: CNPq 0354/2013

ACIDEMIA ISOVALÉRICA: RELATOS DE CASOS EM MATERNIDADES PÚBLICAS DE SÃO LUÍS-MA

PATRÍCIA SOARES CARVALHO SILVA; MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI; YURI LOPES NASSAR.

Objetivos: relatar dois casos de crianças maranhenses, sem parentesco entre si, com diagnóstico bioquímico de acidemia isovalérica (AI). **Métodos:** Estudo de caso, com foco em antecedentes da gestação e do parto, história familiar, quadro clínico, exames complementares e evolução de duas crianças nascidas em maternidades públicas da capital maranhense. **Resultados:** Caso 1. primeira filha de casal jovem não-consanguíneo, história de oito consultas pré-natais, sem intercorrências, exceto por febre materna dois dias antes do parto e líquido amniótico com odor fétido, sugerindo amnionite. A criança nasceu a termo, parto eutócico, apresentação cefálica, com peso ao nascer de 3670g, comprimento de 52cm, Apgar 06/09; necessitando de reanimação com AMBU e uso de Oxihood. Evoluiu com hipoglicemia na primeira hora (28mg/dl), sendo realizado flush de glicose, e iniciada a antibioticoterapia. No 4º dia de vida, apresentou hipoatividade súbita, apnéia e hipoglicemia (Dx: 15mg/dl), necessitando de ventilação assistida e transferência para UTI. No 7º dia de vida, foi solicitada investigação para erros inatos do metabolismo (EIM) e orientado teste terapêutico, porém a criança já em estado grave evoluiu com choque séptico e óbito. Os exames complementares evidenciaram aumento de isovalericarnitina (C5) e da razão isovalericarnitina/acetilcarnitina (C5/C2) e leve aumento da glicina. Ecografia transfontanela e dosagem de alfa-glicosidase em papel filtro normais. Embora não tenha sido possível confirmação, diante do diagnóstico provável de AI foi oferecido aconselhamento genético (AG) aos pais. Uma vez que optaram por nova gestação, tiveram uma segunda filha, foram realizados exames bioquímicos no período neonatal precoce para investigação de AI e os mesmos se mostraram normais. Caso 2. Filho de casal jovem consanguíneo, história de irmã com óbito neonatal; nasceu a termo, com peso de 4140g, comprimento de 51cm, Apgar 09/09. Recebeu alta da Maternidade com 3 dias, no 4º dia de vida apresentou hipoatividade progressiva evoluindo com clônus, hiperexcitabilidade, respiração em soluço, odor forte, petéquias em face, sinais de onfalite, leucopenia (Leucócitos: 2190) e plaquetopenia (plaquetas:29000). Admitido em UTI, apresentou acidose metabólica e alcalose respiratória compensatória e hiperamonemia acentuada (1540microMol/l). Foi iniciada investigação específica de EIM, orientada diálise, benzoato de sódio, suporte nutricional, porém o início tardio de terapias culminou no óbito. Exames complementares mostraram: diminuição de carnitina livre, aumento de C5 e da razão C5/C2 no sangue e aumento acentuado nas concentrações de ácidos láctico e 3-hidroxi-isovalérico e C5 na urina, sugestivos de AI. **Conclusões:** A AI é um dos EIM tratáveis, e portanto uma causa de óbito neonatal evitável. O sucesso terapêutico depende de diagnóstico precoce – com investigação em paralelo às demais patologias, e de pronta instituição das terapias preconizadas. O AG é imprescindível.

CORRELAÇÃO FENÓTIPO-GENÓTIPO DE PACIENTE COM ANEL DO CROMOSSOMO 11

CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANJEIRO; GOMES A G; PEREIRA C S; JOAQUIM T M; SCAPARO R M; SILVA L R; SQUIRE J A; MARTELLI L R.

Cromossomo em anel é uma alteração estrutural rara que geralmente resulta da quebra nas extremidades de ambos os braços, seguido de posterior fusão e com perda de material genético nos sítios de quebra. Os portadores dessas alterações frequentemente apresentam sobreposição de fenótipos. A Síndrome de Jacobsen (JBS) é uma síndrome de genes contíguos causada pela deleção terminal de 11q, caracterizada por deficiência intelectual, déficit pênodo estatural e dismorfismos faciais. Descrevemos caso clínico de uma criança de 12 anos, sexo masculino, primeiro filho de casal não consanguíneo, encaminhada para avaliação por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e dismorfismos. Os achados clínicos observados incluíam baixa estatura, microcefalia, estreitamento bitemporal, achatamento occipital, nariz curto com filtro longo, boca pequena e em carpa, orelhas de implantação baixa, pescoço curto e sopro sistólico. Além de ADNPM, também foi observado distúrbio comportamental caracterizado por hiperatividade, maneirismos e hiperfagia levando à síndrome metabólica (obesidade, hipertensão e dislipidemia). A análise citogenética por bandamento GTG revelou cariótipo 45, XY,-11[18]/46,XY,dic r(11,11)[4]/46,XY,r(11) [78]. Investigação citogenômica pela técnica de array CGH utilizando a plataforma 2X400kb (Agilent) mostrou uma grande deleção terminal de 8.6MB : 11q24.2q25 (126,368,150-135,006,516) x1, que inclui 40 genes. Não foi detectada deleção na região 11p, sugerindo que o anel foi formado por fusão entre as regiões 11q24.2 e 11ptel. Esta interpretação foi validada por FISH com sondas correspondentes às regiões 11q25, 11ptel e 11qtel. Observamos correlação fenótipo/genótipo em relação à baixa estatura, comportamento compulsivo, TDAH (Transtorno do déficit de Atenção e Hiperatividade), bem como a hipertensão de início precoce (associada com o gene KCNJ5) compatível com a JBS. No entanto, seu fenótipo não inclui trombocitopenia (relacionada à FLI -1, genes ETS -1 e NFRK3) ou anomalias renais (KCNJ1 e genes ADAMTS15). Sugerimos que algumas características descritas na JBS não sejam resultantes da monossomia de genes individuais, mas de uma combinação de genes contíguos ou de interações entre genes.

HISTÓRIA GINECO-OBSTÉTRICA DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER; RELATO DA EXPERIÊNCIA DO CENTRO DE REFERÊNCIA DO RIO GRANDE DO SUL

CLAUDIA FERNANDES LOREA; LIVIA PASKULIN; TIAGO KOPPE; MATHEUS CAMARGO; FILIPPO VAIRO; KARYN REGINA JORDÃO KOLADICZ; IDA SCHWARTZ.

Objetivo: Caracterizar a população feminina com Doença de Gaucher (DG) acompanhada no Centro de Referência do Rio Grande do Sul quanto a aspectos gineco-obstétricos, comparando os dados obstétricos entre as gestantes que já possuíam diagnóstico de DG e que vinham realizando Terapia de Reposição Enzimática (TRE) - Grupo B - com as gestantes que não possuíam diagnóstico da DG durante suas gestações - Grupo A.

Métodos: Aplicação do “Questionário para Mulheres com Doença de Gaucher” (QMDG), desenvolvido pela equipe, nas pacientes do sexo feminino acompanhadas no Centro de Referência

Resultados: O número de pacientes que responderam ao QMDG foi de 10, sendo 4 no Grupo A e 6 no Grupo B. A média de idade da amostra foi de 31,5 anos. Apenas uma paciente tem DG tipo III (Grupo B), as demais tem tipo I. A média de idade de início da terapia de reposição enzimática (TRE) foi de 18,6 anos; atualmente, apenas uma paciente Alfatilglicerase, todas as outras realizam TRE com Imiglucerase (Imi). A média de menarca foi de 13,3 anos; apenas uma paciente atingiu a menopausa, aos 43 anos. A média de dias de menstruação foi de 4,9 dias. Duas mulheres referiram dificuldade para engravidar, ambas em TRE com Imi, sendo que uma delas possui DG tipo III.

Dados obstétricos do Grupo A: o número de gestações/mulher variou de 1 a 3 (número total de gestações= 8; perda gestacional= 1; paros cesárea= 2/7). Apenas uma gestante necessitou de internação puerperal prolongada (>48 horas) por necessitar de transfusões sanguíneas; todos os recém nascidos tiveram desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade e não apresentaram malformações fetais.

Dados obstétricos do Grupo B: o número de gestações por mulher variou de 0 a 2 (número total de gestações= 4, sendo 3 em uso de Imi durante toda a gestação e 1 em uso de Imi apenas após o primeiro trimestre; ocorreu uma perda gestacional por aborto anembrionado, em uma gestante em TRE com Imi; parto cesárea= 4/4). Nenhuma gestante permaneceu internada por mais de 48h no puerpério. Uma gestação associou-se a malformações fetais detectadas no primeiro trimestre e posterior diagnóstico de Trissomia do 13, sendo que a gestante não utilizou Imi no primeiro trimestre da gestação.

Conclusão: Embora o tamanho amostral seja pequeno, os grupos comparados parecem ser semelhantes na maioria dos seus aspectos, excetuando-se a taxa de cesárea, que foi maior nas gestantes do Grupo B, e o fato de que, apenas no Grupo A, houve internação prolongada no puerpério por hemorragia excessiva. Tal complicação já foi descrita por Zimran et al em 2009 como sendo mais frequente em puerperas com DG que não foram tratadas em relação às que realizavam tratamento com TRE. Nossos dados sugerem que a TRE previne complicações pós-parto associadas à DG.

GRUPO TERAPÊUTICO EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: EXPERIÊNCIA DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

ANA PAULA VANZ; SOLANGER GRACIANA PAULAO PERRONE; BRUNA SOUZA PINHEIRO; MARINA BAUER ZAMBRANO; EVELISE SILVA BRIZOLA; ANDRE ANJOS SILVA; KARINA CARVALHO DONIS; TÊMIS MARIA FÉLIX.

A Osteogênese Imperfeita (OI) afeta a estrutura e a função dos tecidos que contêm colágeno. A incidência aproximada é de 1 a cada 10.000 nascimentos. Apresenta, em geral, padrão de herança autossômico dominante com manifestações clínicas heterogêneas. Na OI é comum fraturas de repetição não associadas ao trauma as quais levam com frequência a deformidades ósseas e limitações funcionais. Esse quadro, na maioria dos pacientes, resulta em um processo de incapacidade física. As crianças e adolescentes com doenças crônicas, como a OI, demandam de cuidados contínuos e, muitas vezes, de natureza complexa, gerando um desafio diário de cuidadores. Objetivo: Descrever a experiência do grupo terapêutico para pacientes com OI e seus cuidadores. Metodologia: utilizou-se uma abordagem descritiva retrospectiva do grupo terapêutico. Os grupos são realizados mensalmente, desde 2009, com duração de uma hora, no mesmo dia da agenda de consultas no ambulatório do HCPA. A enfermeira é o profissional responsável pela condução e coordenação do grupo terapêutico. Os pacientes e cuidadores são previamente convidados a participar por telefone. A equipe de profissionais é composta por médica geneticista, enfermeira, nutricionista e fisioterapeuta, os quais se revezam na participação a cada encontro. Resultados: A dinâmica do grupo sempre inicia com a apresentação individual de todos os participantes. Na primeira participação do grupo o tema mais frequentemente abordado é a dificuldade encontrada pelos pais até a realização do diagnóstico. Nos encontros subsequentes foram discutidas as diferenças individuais de comprometimento dos pacientes, as dificuldades relacionadas com os cuidados dos filhos para se evitar as fraturas de repetição, às dificuldades na imposição de limites pelos pais, os sentimentos de culpa por parte dos pais frente ao diagnóstico, dificuldades relacionadas ao tratamento dos filhos e os sentimentos dos profissionais envolvidos no processo grupal.

Conclusões: Para os cuidadores a abordagem em grupo é um facilitador para aceitar de forma clara o estado de saúde dos filhos e com isso elaborar estratégias para promover o cuidado adequado ao seu filho sem alguns comprometedores, como por exemplo, a superproteção em virtude da doença. Já para os profissionais é um momento para se ambientar-se com o impacto que a doença crônica traz ao paciente e seus familiares e com experiência consegue ajustar o tratamento de modo mais eficaz, individualizado e humanizado

CARACTERIZAÇÃO DA CONSTITUIÇÃO E FUNCIONALIDADE DOS CROMOSSOMOS ANÔMALOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER

MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO; GABRIELA LEAL DE BARROS; SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI; MARIA CECÍLIA MENKS RIBEIRO; JOÃO GABRIEL LIMA DAHER; EDUARDO VIEIRA NETO.

Objetivos: Caracterização dos cromossomos estruturalmente anômalos presentes nas pacientes com síndrome de Turner (ST) atendidas nos Ambulatórios de Genética e Endocrinologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, correlacionando sua origem e funcionalidade com o fenótipo. Métodos: Estudo observacional descritivo e transversal em amostra de pacientes com diagnóstico de ST cujo cariótipo evidenciava mosaicismos da monossomia do X com linhagem de 46 cromossomos, sendo um cromossomo marcador ou em anel. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Técnicas utilizadas: bandeamento GTG, incorporação da 5-BrdU (padrão de inativação do cromossomo anômalo) e FISH (sonda DXZ1). Análise descritiva com distribuição de frequências. Resultados: Desde 1989 foram identificadas 26 pacientes elegíveis para o estudo. Foram coletadas amostras biológicas de 17 pacientes com cromossomo marcador (14) ou anel (3), todas apresentando duas linhagens (45,X/46,X,+mar ou 45,X/46,X,+r(X)). Não conseguimos contato com 9 pacientes. Em todas as pacientes, o cromossomo marcador ou anel foram derivados do X, apresentando hibridação com a sonda DXZ1. O tamanho do marcador foi variável, sendo 82,3% (14) menor que o 20 e 17,7% (3) de tamanho igual ao 20. Em 64,8% (11) pacientes, o cromossomo anômalo apresentou-se inativo, em 17,6% (3) ativo e em 17,6% (3) com inativação aleatória. As alterações fenotípicas mais frequentes foram: Baixa Estatura (100%); alterações esqueléticas (88%; 15); alterações oriundas de obstrução linfática (76,5%; 13); atraso puberal (59,0%; 10); anomalias cardiovasculares (29,5%; 5); atraso do desenvolvimento (23,5%; 4) e anomalias renais em 1 paciente. Não houve relação do tamanho do cromossomo marcador ou em anel quando correlacionamos com o fenótipo. Das pacientes com atraso do desenvolvimento (4), 3 apresentavam cromossomo marcador com replicação precoce. As pacientes que apresentaram padrão de inativação aleatório tinham cromossomo em anel. Conclusões: O padrão de inativação pode ter contribuído para o comprometimento intelectual na ST. Nossos achados clínicos e citogenéticos encontram-se em conformidade com a literatura, onde a origem mais frequente dos cromossomos anômalos é o cromossomo X, que se encontra inativo.

SÍNDROME DE DANDY-WALKER: RELATO DE CASO EM UMA UTI NEONATAL
YURI LOPES NASSAR; PATRÍCIA SOARES CARVALHO SILVA.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Dandy-Walker é uma anomalia congênita do sistema nervoso central que compromete especialmente o cerebelo e os espaços cheios de líquido cerebrospinal em torno dele, cuja incidência é estimada entre 1 em 25 mil a 1 a 35 mil nascimentos, com maior frequência no sexo feminino. As características principais são ausência completa ou parcial da central entre os dois hemisférios cerebelares, chamada vermis cerebelar, e o alargamento ou dilatação cística do quarto ventrículo. Esse alargamento chega a ser acentuado em alguns casos, formando um cisto na fossa posterior, chamado de cisto de Dandy-Walker.

RELATO DE CASO: RN, masculino, procedente da UTI-Coroatá, parto normal, 36 semanas pela DUM, Apgar 9/9, O+. A mãe, G IV, P I, A=2 espontâneos, teve 8 consultas pré-natais, realizou todos os exames de rotina da gravidez, relatou apenas cálculo renal. Com seis horas de vida evoluiu com hipoglicemia, hipoatividade e cianose. Evoluiu com piora clínica, SSGIII. Sendo transferido para São Luís e admitido em 18/09 para UTI neonatal Juvêncio Mattos. Após consulta pediátrica na UTI Neonatal do Juvêncio Mattos foram solicitados os seguintes exames: cardiológico, ECODOPPLER, RX tórax, USTF, os quais evidenciaram cardiopatia congênita, ventriculomegalia, ausência de vermis cerebelar (Síndrome de Dandy-Walker), após esses resultados foram solicitadas avaliação da neurocirurgia, cardiológica, genética clínica e tomografia computadorizada. Durante a internação teve as seguintes complicações: lesão em MI D, sepse por *Klebsiella pneumoniae*, infecção de ferida no MS D. **DISCUSSÃO:** Destaca-se no caso a ausência do diagnóstico da Síndrome no pré-natal. Demonstra a dependência dos municípios do estado do Maranhão em relação a capital, em termos de exames mais específicos, além da falta de certos profissionais especializados nas UTIs do interior do estado. A história de abortos espontâneos denota grande possibilidade dos fetos mortos possuírem a síndrome.

CONCLUSÃO: Necessita-se de maior conhecimento da síndrome pelos médicos e a melhoria nos atendimentos pré-natais, seja pelo acesso aos exames ou pela realização dos mesmos por profissionais qualificados. É de fundamental importância a melhoria das UTIs neonatais do interior do estado, seja através da oferta de máquinas modernas de exames e também da contratação de médicos especializados em diversas áreas. O acompanhamento multiprofissional na anomalia de Dandy-Walker é importante no pré e pós-natal.

COMPETÊNCIAS DA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL E AÇÕES PARA O DESENVOLVIMENTO DA INTEGRALIDADE DO CUIDADO EM ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM CÂNCER

EMILIANA DE OMENA BOMFIM; LAIS CORSINO DURANT; MAYARA SEGUNDO RIBEIRO; MILENA FLORIA SANTOS; VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ.

Objetivo: discutir as ações desenvolvidas pela equipe multiprofissional do Ambulatório de Aconselhamento Genético em Câncer (AGC), composta por médicos, enfermeiros, técnico de enfermagem e biólogos, com a finalidade de descrever a atuação e as competências desses profissionais, de acordo com um dos princípios fundamentais do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** este trabalho tem como referências as competências profissionais em genética e genômica e o princípio da integralidade do cuidado em saúde. A equipe atua desde 2009, no Serviço de Genética Médica de um hospital universitário paulista, com aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa para o desenvolvimento de suas atividades, que ocorrem semanalmente, com duração aproximada de quatro horas. Tais atividades compreendem consultas médicas, de enfermagem e os encontros do Grupo de Atividades Educativas e de Apoio Psicossocial às Famílias em risco ou acometidas por síndromes neoplásicas hereditárias (SNH). Os enfermeiros são responsáveis pela condução do referido grupo, sendo utilizado o método participativo e estratégias motivadoras para a educação em saúde de adultos. Trata-se de uma experiência pedagógica de intervenção, para promoção da saúde, integralidade do cuidado e conscientização do autocuidado, na perspectiva individual e familiar. O grupo se caracteriza pela criação de um espaço dialógico de acolhimento, problematização, exposição de dúvidas, levantamento das necessidades de saúde e empoderamento dos usuários para o processo de aconselhamento genético. **Resultados:** observamos uma alta adesão ao grupo, com destaque ao impacto que o mesmo tem no estabelecimento do vínculo com o serviço, na facilitação da consulta médica, na comunicação intrafamiliar, otimizando a possibilidade de diagnóstico precoce e prevenção de neoplasias. Foram elaborados materiais institucionais: uma cartilha sobre o processo de aconselhamento genético oncológico e aspectos do câncer como doença genética hereditária; e um manual operacional para assistência de enfermagem a famílias em risco ou acometidas por SNH. **Conclusões:** os resultados positivos, alcançados pelo desempenho conjunto da equipe multiprofissional, apontam para a ação de cada profissional de saúde em consonância com sua capacitação, conhecimentos, habilidades e atitudes específicas. O papel do enfermeiro, como integrante essencial da equipe mínima de aconselhamento genético em câncer, mostrou-se relevante, sobretudo, para a exequibilidade e a garantia do princípio de integralidade da assistências às famílias. A recente instituição da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, ratifica a necessidade de desenvolvimento de ações de treinamento e educação continuada aos profissionais de saúde atuantes na arena da genética e da genômica.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UM ESTUDO TRANSVERSAL UTILIZANDO PEDSQL

ANA PAULA VANZ; NEUSA SICA DA ROCHA; TÊMIS MARIA FÉLIX; IDA SCHWARTZ.

A osteogênese imperfeita (OI) afeta a biossíntese do colágeno. É caracterizada por fragilidade óssea, baixa estatura, e dentinogênese imperfeita. Os sintomas clínicos levam a limitação funcional na maioria dos pacientes. Objetivo: Avaliar a qualidade de vida (QV) de crianças e adolescentes com OI. Métodos: estudo transversal, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utilizando o instrumento PedsQLTM (Pediatric Quality of Life Inventory). O PedsQLTM é um instrumento para avaliação de QV genérico e validado no Brasil. Este instrumento resulta em média/mediana em quatro domínios, o físico, o emocional, o social e o escolar. Em pacientes <5 anos de idade, o instrumento foi respondido pelos pais via Proxy. Resultados: A amostra foi constituída por 24 indivíduos com idade entre 2-4 anos OI (n = 5), 5-12 anos (n = 13), 13-17 anos (n = 6), destes 11 OI tipo I, 11 OI tipo IV e 2 OI tipo III. Houve uma diferença significativa no domínio psicológico (p = 0,025) entre OI tipo I (pontuação mediana = 50) e OI tipo IV (pontuação mediana = 75). Quanto os tratamentos recebidos houve uma diferença significativa no domínio meio ambiente entre o tratamento não farmacológico (pontuação mediana = 50) e alendronato (pontuação mediana = 75, p = 0,018). Escores de QV não variaram de acordo com o número de fraturas dos avaliados. Conclusão: Este estudo observou diferenças em alguns escores dos pacientes com OI em relação ao tipo de OI e ao tratamento. Novos estudos com uma amostra maior são necessários para confirmar estes resultados.

RELATO DE CASO - SÍNDROME LOYES-DIETZ

VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES; IZABELA AUGUSTA DE OLIVEIRA MEDEIROS; MEWRYANE CAMARA BRANDAO RAMOS.

GFS, 10 anos, natural do Amazonas, nascida de parto normal, a termo, apresenta desde o nascimento alterações esqueléticas (deformidades em mãos e pés bilateralmente e alteração em corpos vertebrais), craniosinostose, úvula bífida e fácies típica com hipertelorismo e micrognatia. Na sua investigação diagnóstica foi evidenciado dilatação moderada na raiz da aorta. Trata-se de filha única de pais jovens não-consaguíneos; história familiar positiva, com pai apresentando fenótipo semelhante. O fenótipo de GFS é compatível com Síndrome de Loyes-Dietz, síndrome genética autossômica dominante caracterizada por uma desordem que afeta o tecido conjuntivo, tecido este que promove força e flexibilidade a estruturas como ossos, ligamentos, músculos e vasos sanguíneos. Diagnóstico diferencial com Síndrome Marfan. É classificada em: Tipo I – comprometimento cardíaco e principalmente aórtico, cursando com aneurisma, também está associado a hipertelorismo, úvula bífida e distúrbios esquelético-estruturais. O tipo II tem raro acometimento esquelético, sendo mais característico acometimento cardiológico e cutâneo. Já no tipo IV ocorre associação de aneurisma aórtico e acometimento esquelético. A prevalência da doença não é conhecida, mas segundo dados da Associação Norte-Americana para Síndrome de Loyes-Dietz, o tipo I é o mais comum com 75% dos casos. Os genes relacionados a esta síndrome são TGFBR1 e TGFBR2 que tem codificação para produzir os receptores TGF-β, localizados na membrana celular. GFS tem fenótipo mais compatível com tipo IV. A família passou por aconselhamento genético e GFS é acompanhada por ortopedista, cardiologista e geneticista.

ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS INESPERADAS ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO PELA TÉCNICA DE FISH

MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO; MARIA CECÍLIA MENKS RIBEIRO; SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI; GUSTAVO GUIDA; ISAÍAS PAIVA; MARÍLIA GUIMARÃES.

Objetivo: Relatar o caso de 3 pacientes do sexo masculino, com pais saudáveis e não aparentados, de famílias não relacionadas, com alterações cromossômicas inesperadas, detectadas pela técnica de FISH. Método: Estudo descritivo, tipo relato de caso. Informações clínicas e laboratoriais obtidas nos prontuários. Resultados: Caso 1: LCO, DN: 30/01/04. Mãe 39anos, pai 42anos; GII/PII, gestação sem intercorrências. Parto vaginal, distócico, 37 semanas, PN=2260g (AIG). Evoluiu com hipotonia, infecção, hipoglicemia e icterícia. Atraso do desenvolvimento e infecções repetidas. História familiar negativa. Aos 8a 6m: Peso (P99), estatura (P75), PC (>P98), mão (P75-97), pé (P25); estrabismo convergente, olhos amendoados, base nasal alargada, cantos da boca voltados para baixo, acantose nigricans, criptorquidia bilateral. Ultrassonografia pélvica: testículos visualizados; TCC: atrofia cortical e dilatação ventricular; Cariótipo: 46,XY,inv(9), ish (D15Z1 X3; SNRPN X2; PML X2), sinal excedente no centrômero do cromossomo 14. Caso 2: GAS, DN 11/12/02. GII/PII, gestação sem intercorrências. Parto cesáreo, distócico, a termo. Evoluiu com atraso do desenvolvimento. História familiar de deficiência mental (tias materna e paterna). Aos 5 anos: telecanto, epicanto, base nasal plana, orelhas grandes,

lábio inferior grosso e evertido, palato alto, prognatismo, clinodactilia, unhas hipoplásicas e sindactilia 2°,3°,4° pododactilos. Cariótipo: 46,XY, del 5 (pter-p14),ish (D7Z1x2, WBSx4). Caso 3: GAJR, DN 05/12/12. Mãe 36anos, pai 41anos; GI/PI, Parto prematuro, 31 semanas, PN=1950g (AIG/GIG). Tetralogia de Fallot. Evoluiu com pancitopenia e infecções de repetição. Avaliado aos 13 meses: Facies típica, hipertelorismo ocular, sugerindo síndrome velocardiofacial. Cariótipo: 46,XY, ish(TUPLE1 x3, ARSA x2). Estudo dos pais dos probandos em curso. Conclusões: A utilização sistemática da citogenética molecular (FISH) possibilita detecção de alterações citogenéticas raras, evidenciando a complexidade destas condições, cujo significado ainda não é totalmente compreendido. Caso 1: O sinal extra verificado resulta de evento que envolve uma região do cromossomo 15, situada entre as regiões D15Z1 e SNRPN, possivelmente envolvendo genes críticos para a síndrome de Prader-Willi. Caso 2: A microduplicação da região WBS configura uma das novas síndromes cromossômicas recentemente descritas; estima-se que tenha incidência similar à microdeleção. A maioria envolve duplicações de novo, embora tenha sido relatado pequeno número de casos de transmissão por um progenitor aparentemente não afetado. A co-ocorrência da deleção do cromossomo 5 e homozigose para a microduplicação ainda não foi descrita. Caso 3: Pequeno número de pacientes com a microduplicação 22q11 foi identificado. A região 22q11 é altamente dinâmica com rearranjos frequentes, tendo como substratos repetições de pequenos número de cópias (LCR).

234

ASSOCIAÇÃO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS COM AS PRINCIPAIS CROMOSSOMOPATIAS

ALINE FERNANDES ALVES; THALES ARAÚJO FERREIRA; THIAGO OLIVEIRA SILVA.

Objetivo: Pontuar a relação entre cardiopatias e afecções genéticas, elencando as principais patologias cardíacas congênitas presentes na monossomia do X e nas Trissomias do 13, 18 e 21. Métodos: Em fevereiro de 2014 realizou-se uma revisão de literatura, através das bases de dados MEDLINE, PubMed, e LILACS, com os termos “cardiopatias congênitas”, “monossomia do X”, “trissomia do 13”, “trissomia do 18” e trissomia do 21”. Foram selecionados 22 artigos que eram compatíveis com os objetivos desta pesquisa. Resultados: A Síndrome de Turner é a monossomia mais comum, caracterizada pelo genótipo 45,X e pelo fenótipo da disgenesia gonadal associado a malformações diversas, com destaque para as que acometem o sistema cardiovascular; as mais comuns são: coarctação da aorta e válvula aórtica bicúspide. A Síndrome de Patau corresponde à trissomia do cromossomo 13, associada a anomalias cardíacas em mais de 80% dos casos, tendo a comunicação interventricular (CIV) infundibular e a persistência do canal arterial (PCA) como as principais representantes. Na Síndrome de Edwards ou trissomia do 18, por sua vez, tem-se malformações cardíacas em mais de 90% dos casos, com predomínio de comunicação interatrial (CIA), CIV e PCA. A síndrome de Down é a forma mais comum de trissomia autossômica (trissomia do 21), sendo a principal anomalia cromossômica associada à cardiopatia congênita. O mais comum é o defeito de septo atrioventricular, com prevalência de 3%, apresentando alterações na vascularização pulmonar de forma mais precoce e gradativa do que quando comparada à crianças que não possuem a síndrome. Conclusão: Anomalias cromossômicas representam alterações numéricas ou estruturais nos cromossomos de um indivíduo e traduzem-se em doenças graves, caracterizadas por anomalias morfofuncionais, dentre as quais se destacam as cardiopatias congênitas. Estas, por sua vez, são definidas como defeitos inatos do coração ou dos grandes vasos. Conhecer as doenças genéticas mais frequentes e suas respectivas alterações estruturais é fundamental no manejo dos pacientes, objetivando evitar maiores repercussões e danos ao desenvolvimento.

235

ENSINO DE GENÉTICA MÉDICA: ABORDAGEM EM PROGRAMA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

ADA MARIA FARIAS SOUSA BORGES; AMORA MARIA DUARTE GOMES; ISABELLE BERNARDO ALVES; MÁRNYA WELLYSA LEITE TAVARES; OLÍVIA SANTANA BARROS; MARIA LAISE LAVOR LANDIM; ANDERSON MILFONT FEITOSA DE OLIVEIRA; ERLANE MARQUES RIBEIRO.

Objetivos: busca-se com o presente estudo, apresentar aspectos metodológicos de abordagem da genética em saúde pública como parte integrante da disciplina de Genética Médica ministrada na Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Estácio-FMJ, Ceará. Métodos: trata-se de estudo descritivo, observacional acerca das metodologias de ensino e inclusão da genética nas atividades médicas do programa de saúde da família na formação acadêmica. Resultados: ao longo do século XX, a genética passou a ser reconhecida como uma ciência clínica e laboratorial, sendo considerada como presença fundamental no ensino e práticas de saúde. Infelizmente, esta não é a realidade da maioria dos cursos médicos no Brasil e de forma mais ínfima e limitada, a abordagem da genética na atenção primária como atividade de ensino na formação médica. Em disparidade ao paradigma de ensino nacional e buscando contemplar a hodierna política de expansão do cuidado na atenção primária nas diversas especialidades médicas, a disciplina de Genética Médica, ministrada durante o terceiro ano do curso de medicina na Estácio - FMJ, aborda a vivência em genética comunitária através do Aconselhamento Genético de doenças frequentes na abordagem do Programa brasileiro de saúde pública - Saúde da Família. As famílias com história de doença monogênica ou multifatorial em mais de uma geração ou com indivíduos em investigação de doença genética são selecionados para visita domiciliar, realizada por grupos de discentes sob instrução do médico e residentes do programa saúde da família e comunidade no município de Juazeiro do Norte. Em um

segundo momento, também, em visita domiciliar ou em abordagem de consulta de rotina na Unidade Básica de Saúde (UBS), após revisão de literatura sobre o tema envolvido e discussão da realidade familiar com docente da disciplina, os discentes elaboram um plano para Aconselhamento. Material gráfico específico e impresso a ser entregue à família são confeccionados pelos discentes. Conclusões: as atividades da disciplina de genética médica permitem melhor compreensão das doenças genéticas nas diversas especialidades da Medicina, principalmente ao abordar as doenças do Programa brasileiro de saúde pública, bem como, instrui para integralidade no atendimento clínico na formação de generalistas. Novas estratégias de ensino da genética médica devem ser difundidas na graduação e exemplos, como o que apresentamos, são fortes instrumentos para implantação da genética em saúde pública na universidade.

236

MORTE SÚBITA NA SÍNDROME DE LESCH-NYHAN: RELATO DE CASO
EDUARDO VIEIRA NETO; MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO.

Objetivos: A síndrome de Lesch-Nyhan - SLN é um erro inato do metabolismo das purinas, de herança recessiva ligada ao X, caracterizada por hiperuricemia, manifestações neurológicas, incluindo deficiência intelectual, coreoatetose, espasticidade, e, consistentemente, por comportamento compulsivo de automutilação. Atualmente, o controle da nefrolitíase pelo uso de alopurinol e o manejo clínico adequado da desnutrição e dos episódios de pneumonia aspirativa tem possibilitado a sobrevivência desses pacientes além da terceira década de vida. No entanto, a morte súbita é cada vez mais reconhecida nos mesmos. Relatamos o caso de morte súbita de um pré-escolar masculino com SLN. **Métodos:** Revisão do prontuário do paciente. Exame neurológico, USG transfontanela e RNM de encéfalo. Dosagens de ácido úrico sérico e urinário em amostra aleatória e cálculo da razão ácido úrico/creatinina na urina. **Resultados:** PHAL, masculino, nascido de parto cesáreo a termo, após gestação sem intercorrências de mãe Gesta II, Para II, e pais não consanguíneos. Irmão mais velho com 4 anos, saudável. Aos 6 meses, mãe percebeu que lactente era hipotônico, não apresentava sustentação cervical e não sentava sem apoio. USG transfontanela realizada nessa época nada revelou de anormal. RNM de encéfalo realizada com 1 ano mostrou áreas com sinal hiperintenso nas imagens T2 e FLAIR, não captantes de contraste, na substância branca adjacente às margens posteriores dos ventrículos laterais, podendo corresponder à desmielinização ou gliose. Encaminhado ao nosso hospital com 2a+3m, observou-se uma criança com agitação psicomotora, movimentos intermitentes e descontrolados (coreoatetose), espasticidade de tronco e membros, comportamento de automutilação, com lesões por mordedura nos lábios e nas mãos. Dosagem de ácido úrico sérico mostrou valor de 9,1 mg/dL. Dado o contexto clínico de atraso psicomotor, em uma criança do sexo masculino com hiperuricemia, coreoatetose, espasticidade e comportamento de automutilação, concluiu-se pelo diagnóstico de SLN. Instituiu-se terapia com alopurinol (20 mg/kg/dia) e dieta com restrição de alimentos ricos em ácidos nucleicos. Logo em seguida, foram acrescentados clonazepam (0,07 mg/kg/dia) e carbamazepina (13,0 mg/kg/dia). Tendo em conta a persistência do comportamento de automutilação e a falha na confecção de prótese de contenção da mordedura, indicou-se a extração de todos os dentes aos 3a+9m. Aos 4 anos, foi subitamente a óbito por parada cardiorrespiratória. **Conclusões:** As causas da morte súbita na SLN ainda não estão claras. O presente caso chama a atenção para este importante evento. Entre as possíveis causas sugeridas pela literatura incluem-se a broncoaspiração, laringoespasmo, apneia central, lesão da coluna cervical, embolia pulmonar, e transtornos cardíacos. As evidências disponíveis não favorecem a cardiopatia primária como causa da morte súbita na SLN, mais provavelmente este desfecho é de origem respiratória com parada cardíaca subsequente.

237

A MISSÃO TRANSFORMADORA DA LIGA ACADÊMICA DE DOENÇAS GENÉTICAS DO MARANHÃO – RELATO DE EXPERIÊNCIA

MARIANA MARTINS CALISTO; YURI LOPES NASSAR; ANDRÉ MACHADO SERRA; AMANDA FARIA BACELAR SOARES GOMES; CLÓVIS THIAGO DALL AGNOL SANTOS TORRES; SAMIR HENRIQUE CORSO.

A Liga Acadêmica de Doenças Genéticas do Maranhão foi fundada em 21 de Maio de 2013, sendo a primeira Liga de Genética do Estado do Maranhão. A Liga é formada por acadêmicos de medicina, mas abrirá processo seletivo para todos os cursos das ciências da saúde e biomédica. A Liga é orientada pela Profa. Andréya Márcya de Holanda Araújo Viana, bióloga geneticista com mestrado em Ciências da Saúde, o atual presidente da Liga é o acadêmico do 4º período Yuri Lopes Nassar e possui os seguinte colaboradores:

-Prof. Silvio Gomes Monteiro, doutor em Genética.

-Profa. Cristina de Andrade Monteiro, doutora em Genética.

-Maria Juliana Rodvalho Doriqui, médica geneticista, Presidente da Regional Norte e Nordeste da Sociedade Brasileira de Genética Médica.

A Liga é associada a ABLAM (Associação Brasileira de Ligas Acadêmicas de Medicina).

A aula inaugural da Liga teve como tema o Câncer Familiar: Quando a História Familiar faz a Diferença e foi ministrada pela Dr. Maria Juliana, médica geneticista, no dia 24/09/2013. As atividades desenvolvidas pela Liga

são: mesas redondas, seminários, estudos de casos, estágios em laboratórios de genética, e futuramente, a Liga terá um ambulatório de Doenças Genéticas Dentro da Universidade.

Os trabalhos desenvolvidos na Liga são de intuito a desfazer a ideia preconceituosa que os acadêmicos da saúde têm sobre a genética e mostrar que o conhecimento sobre as doenças ou de quando encaminhar a uma avaliação pelo médico geneticista é necessário. Mostrando que a genética não é apenas processos complexos, mas que inicia na atenção básica, nos testes de triagem.

238

AVALIAÇÃO DOS SENTIMENTOS DOS PAIS DE PESSOAS COM SÍNDROME DE DOWN DA APAE DE JUAZEIRO DO NORTE

ALISSON CORDEIRO MOREIRA; CAMILA BARRETO PINHEIRO TELES; ANDERSON PONTES ARRUDA; ITALO CORDEIRO MOREIRA; ERLANE MARQUES RIBEIRO.

Objetivos: Identificar os principais aspectos psicológicos dos pais referentes a Síndrome de Down(SD) sobre comunicação do diagnóstico; conhecimento desses sobre conceito, causas e tratamento da Síndrome Down; como essas famílias explicam para as outras pessoas o por quê de seu filho ser diferente; noções de empregabilidade e expectativa de vida da pessoa com SD. **Metodologia:** É estudo transversal e qualitativo, feito através da aplicação, e subsequente análise, de um questionário pelo profissional da saúde que indagava a mãe como foi seu sentimento no momento do diagnóstico, qual a reação do pai, quem lhe deu a notícia e quando, se conhece as causas da SD, como ela explicava para as outras pessoas e sobre empregabilidade a sobrevida de seus filhos. **Resultados:** Obtivemos 22 entrevistas nas quais observamos a grande atuação dos pediatras no diagnóstico, sendo a maioria desses feitos na sala de parto. De forma quase unânime, as mães se sentem tristes no primeiro momento, com aceitação progressiva, doravante a isso, os pais, em sua maioria, demonstravam aceitação mais imediata. Todos não sabiam a causa ou explicar para as outras pessoas o que é SD e tem noções erradas e/ou fragmentadas. Apesar disso, sabem que não há tratamento e conhecem a importância do estímulo precoce. Todas acreditam na boa sobrevida e que há chances de seus filhos conseguirem um emprego **Conclusão:** Concluímos que apesar inicialmente a notícia ser difícil e não saberem as causas da síndrome ou mesmo como explica-la, há aceitação, e essa acontece mais rapidamente nos pais, porém com gradativa aceitação das mães. Também é notável o otimismo quanto à empregabilidade e expectativa de vida, demonstrando que esses pais possuem projeções de um futuro para seus filhos afetados pela trissomia do cromossomo 21.

239

ESTRATÉGIAS INOVADORAS E DIRETRIZES CURRICULARES PARA O ENSINO DE GENÉTICA E GENÔMICA PARA GRADUANDOS EM ENFERMAGEM

MILENA FLORIAN SANTOS; JULIANA MARTINEZ; MAYARA SEGUNDO RIBEIRO.

Objetivos: identificar e aplicar estratégias inovadoras de ensino/aprendizagem para motivar graduandos em enfermagem a integrar conteúdos de genética e genômica à sua formação e à sua futura prática profissional. **Métodos:** trata-se de um estudo colaborativo, internacional, realizado durante o ano de 2013. Utilizamos o Moodle do Stoa, ambiente virtual de aprendizagem e adotamos estratégias inovadoras ao ministrar a disciplina de Enfermagem em Genética e Genômica para estudantes do 2o. e do 3o. ano do curso de Bacharelado em Enfermagem da Universidade de São Paulo. Os participantes realizaram atividades teórico-práticas e utilizaram-se de metodologias ativas, tais como: fóruns de discussão; leitura e apresentação de artigos científicos; pesquisa em distintas mídias e posterior discussão sobre a genética e a genômica no nosso cotidiano; treinamento para utilização de softwares para coleta e registro de história familiar; acompanhamento e cuidado a famílias em risco ou portadoras de patologias com predisposição genética; e participação da I Jornada de Enfermagem em Genômica, com apresentação de pôsteres. **Resultados:** ao todo 110 estudantes se beneficiaram dessa estratégia inovadora de ensino, sendo perceptível sua motivação, envolvimento e interesse a cada encontro. Foram realizados dois fóruns sobre a integração da genômica à prática de Enfermagem; leitura e apresentação de 13 artigos científicos do New Special Issue of the Journal of Nursing Scholarship-Genomics in Nursing. Em relação à genética e genômica no cotidiano, os estudantes assistiram filmes (51), documentários (18), notícias (11), leram livros (2), executaram visitas à serviços de genética (7) e consultas a registros de necropsias e bases de dados de anomalias congênitas. O Progeny e o My Family History Portrait foram trabalhados como instrumentos de coleta e registro da história familiar. Por meio do projeto “Genética e Genômica na Família”, 15 famílias com risco ou patologias com predisposição genética, foram acompanhadas durante o semestre, utilizando-se do Modelo de Resiliência de Tensão Familiar, Ajuste e Adaptação, que foram apresentados na I Jornada de Enfermagem em Genômica, com direito a uma menção honrosa, participação em um painel com portadores de doenças genéticas e criação de um blog sobre uma das patologias estudadas. **Conclusões:** o aproveitamento dos estudantes foi excelente, culminando na redação de artigos crítico-reflexivos, nos quais avaliaram essa experiência como positiva para sua formação, reconhecendo a importância da genética e da genômica para a prática dos profissionais de saúde, sobretudo dos enfermeiros. Citaram que o ambiente virtual ampliou a interação e proximidade entre os discentes e com o docente. As oportunidades de aprendizagem foram interdisciplinares, motivadoras e puderam ser compartilhadas com a comunidade, ampliando a visibilidade dessas ciências e sua relevância para o cuidado em saúde baseado em genômica.

SÍNDROME DE ALLGROVE: RELATO DE CASO

ADA MARIA FARIAS SOUSA BORGES; YASMINE YANNE DE SOUSA FURTADO; GUIOMAR ARAUJO ALENCAR; ALISSON CORDEIRO MOREIRA; GREGÓRIO JOSÉ E NASCIMENTO; VANESSA VAN DER LINDEN MOTA; ERLANE MARQUES RIBEIRO; CHARLES MARQUES LOURENÇO.

Objetivos: o presente trabalho visa apresentar caso de paciente com manifestações precoces, mas diagnosticada na idade adulta com Síndrome de Allgrove. Métodos: relato de caso. Resultados: a Síndrome de Allgrove (SA) ou Síndrome do Triplo A foi inicialmente descrita em 1978 e consiste em uma desordem autossômica recessiva caracterizada pela tríade: alacrimia, acalasia e insuficiência adrenal por insensibilidade ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). À associação de neuropatia autonômica, a síndrome é conhecida como 4A e somando-se amiotrofia, descreve-se a síndrome como 5A. A apresentação é variável de acordo com a idade de início da sintomatologia, predominando na primeira década de vida queixas de disfagia, hipoglicemia, hipotensão, hipo ou alacrimia. Na idade adulta, os sintomas neurológicos são preponderantes, com mínimos sintomas endócrinos e gastrointestinais, não podendo o diagnóstico ser excluído na ausência de insuficiência adrenal. O presente caso trata de paciente de 29 anos de idade, filha de pais consanguíneos (irmandade entre avós paternas dos genitores), nascida de parto cesariano em virtude de trabalho de parto demorado, termo, massa de 3,800 g, estatura de 51 cm, presença de icterícia, tendo recebido tratamento domiciliar, internada aos 3 meses com suspeita de encefalite, com história pregressa de retardo neurológico (sentou-se com 1 ano de idade, andou com mais de 2 anos, falou entre 3 e 4 anos), diagnóstico prévio na infância de síndrome do olho seco, infecções de repetição, dificuldade de ganho de peso, vômitos frequentes após dieta e constipação intestinal, tendo realizado cirurgia corretiva para acalasia, com posterior reversão do quadro de caquexia e atenuação dos episódios infecciosos. Segundo genitora, o caso-índice nunca havia apresentado lágrima e desde a puerícia, fazia uso de lubrificantes oculares. A paciente permaneceu sem diagnóstico até a idade adulta e através de visita domiciliar em virtude de extensão acadêmica, foi convocada para consulta com equipe médica multidisciplinar na APAE de Juazeiro-do-Norte. A história de alacrimia associada ao quadro de acalasia corrigida, conduziu à suspeição diagnóstica de Síndrome de Allgrove. Conclusões: a descrição remete à presença de achados multissistêmicos que propõem investigação de doenças raras para diagnóstico de quadros relativamente comuns, como disfagia, associados a características dominantes para uma determinada patologia. Preconiza-se o diagnóstico precoce para tratamento adequado e consequente intervenção na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

TRANSPLANTE DE CÓRNEA EM MPS VI EM MANAUS

VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES; ROSE MARY DINIZ SANTIM; CLAUDIA REGINA CAETANO LEMOS.

IMO, 16 anos de idade, natural de Manaus AM, filho de pais não consanguíneos, diagnosticado como portador de Mucopolissacaridose tipo VI de evolução lenta. Queixa de opacificação da córnea que se iniciou com 1 ano de idade. Devido a essa queixa foi feito diagnóstico aos 6 anos de idade. Aos 10 anos de idade iniciado TRE. Em virtude do aumento progressivo da espessura e da rigidez da córnea, IMO foi submetido a transplante de córnea, primeiro aos 14 anos, o olho D, e aos 15 anos, o olho E. Apresentou boa evolução e atualmente usa óculos para correção de ametropia com acuidade visual 20/20. O acometimento ocular na MPS tipo VI ocorre em virtualmente todos os pacientes, é progressivo e decorrente do depósito de glicosaminoglicans.. Esse depósito compromete os olhos de diferentes maneiras, e pode acometer várias camadas da córnea, incluindo epitélio, estroma e endotélio, em alguns casos o nervo óptico é afetado, levando à cegueira. Apesar de IMO apresentar MPS VI de evolução lenta, o seu comprometimento visual teve um caráter mais agressivo. Recomenda-se avaliações oftalmológicas anuais para esses pacientes com: fundoscopia, estudo da retina, estudo da refração, da acuidade e campo visual, além de medidas de pressão intra-ocular. As alterações oftalmológicas encontradas devem ter intervenção precoce e agressiva.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NO HOSPITAL MATERNIDADE SÃO LUCAS EM JUAZEIRO DO NORTE-CE NO PERÍODO DE DEZEMBRO DE 2011 A FEVEREIRO DE 2014.

ALISSON CORDEIRO MOREIRA; ANTONIA RAYANNE XAVIER BARBOSA; IRIS GONDIN NOVAIS; LIS MARIA FARIAS SOUZA BARBOSA; ANA FLAVIA FREIRE TAVARES; MILLENA IVANIA FERREIRA LEITE BARBOSA; NAIANNE RIBEIRO SOUSA; ANDERSON PONTES ARRUDA; ERLANE MARQUES RIBEIRO.

Objetivos: Descrever a prevalência de malformações congênitas no Hospital Maternidade São Lucas na cidade de Juazeiro do Norte-CE, no período de dezembro de 2011 a fevereiro de 2014, avaliando a quantidade de nascimentos de crianças malformadas e os sistemas orgânicos mais afetados Métodos: Trata-se de um estudo transversal, quantitativo, prospectivo de dados secundários, com base observacional descritiva. A metodologia

utilizada na detecção dos malformados é clínica e a utilizada na coleta e na análise dos dados é epidemiológica, seguindo um modelo de estudo descritivo numa amostra de idade zero: recém-nascidos. Resultados: Desde sua implantação, em dezembro de 2011, verificamos que pé torto congênito(13) é a malformação com maior prevalência e, contrariando o esperado foram encontrados poucos casos de Síndrome de Down(4). Anencefalia(1), hidrocefalia(6), lábio leporino(4), mielomeningocele(3), polidactilia(3), apêndice pré-auricular(6), síndrome de Edwards(3), hérnia diafragmática(2), genitália ambígua(3) e outras malformações menores (29) foram as detectadas até o momento. Neste período ocorreram 7565 nascimentos, sendo 3870 do sexo masculino e 3695 do sexo feminino, registrando-se 52 óbitos, além de 77 malformações. Conclusões: Observa-se a importância de oferecer à comunidade científica informações sobre os tipos de malformações mais prevalentes e suas possíveis causas, visando à redução da sua prevalência e adequado aconselhamento genético/pré-natal; além de ser de suma necessidade para a melhoria da assistência às famílias com malformados e adequado tratamento a estes recém-nascidos.

244

SÍNDROME DE APERT: RELATO DE CASO

MARCIAL FRANCIS GALERA; SONIA MARIA MENDES SANTOS; ROBERTA MARTINS DE ALMEIDA; CALINE DAISY DA SILVA; SANDRA APARECIDA MONTEIRO; MARIA DE FÁTIMA CARVALHO FERREIRA.

A síndrome de Aperto ou Acrocefalopolissindactilia tipo 1 é uma doença de herança autossômica dominante caracterizada por cranioestenose, sindactilia simétrica de mãos e pés e alterações da linha médio-facial. A frequência estimada é de 1:100.000 a 1:60.000 nascimentos. A maioria dos casos ocorre por mutações esporádicas, muitas vezes, relacionada à idade paterna avançada. é causada por mutações no gene do Receptor 2 do Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR2), localizado em 10q25-26. A mutação na Síndrome induz à ativação de várias vias de sinalização que contribuem para a função anômala dos osteoblastos. O acompanhamento destes pacientes é de ordem multidisciplinar, cirúrgico-paliativo devido às múltiplas deformidades.

Objetivo: Relatar um caso da Síndrome de Apert

Método: Relato de caso.

Resultado: RN de V.F.S. , nascido de parto normal, sexo feminino, IG de 27 semanas, Peso: 935, filho de pais jovens e não consanguíneos. Mãe não realizou pré-natal. Ao exame morfológico: baixa estatura, braquicefalia, fronte saliente, face achatada, prognatismo relativo, sulco horizontal supra-orbitário, hipertelorismo ocular, sindactilia em bloco (2 a 4) simétrica de mãos e pés, desvio de falange distal dos polegares. Paciente evoluiu com choque séptico, indo à óbito aos 14 dias de vida. US transfontanela - ventriculomegalia sem sinais de hemorragia. Cariótipo: 46

Conclusões: o paciente apresentava sinais clínicos característicos da Síndrome de Apert. O diagnóstico desta entidade é eminentemente clínico sendo importante para o adequado Aconselhamento Genético aos familiares.

246

HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA ASSOCIADA A MÚLTIPLAS MALFORMAÇÕES: RELATO DE UM CASO

SUE ELLEN PONTES; CARLOS MAGNO LEPREVOST; NATÁLIA RENAULT QUARESEMIN; FERNANDO SILVA RAMALHO; JOÃO MONTEIRO DE PINA NETO.

Introdução: a hérnia diafragmática é um defeito congênito que afeta 1 em cada 3000 nascimentos, apresenta etiologia heterogênea e caracteriza-se pelo deslocamento de vísceras abdominais em direção à cavidade torácica através de um diafragma não completamente formado. Embora anomalias cromossômicas e mutações em vários genes estejam relacionadas a essa patologia, a maioria dos casos tem etiologia desconhecida. Objetivo: relatamos um caso de hérnia diafragmática associada a outras malformações (sistemas cardiovascular, renal e esquelético). Métodos: avaliamos um recém nascido, do sexo masculino, pré-termo(25 semanas de gestação) por corioamnionite, que veio a óbito minutos após o parto. Os pais são consanguíneos e esta foi a primeira gestação da mãe, que é hígida. Ele apresentava diversas malformações: em sistema esquelético (micrognatia, hipoplasia de antebraço esquerdo, pé torto à esquerda, tórax pequeno e úmero hipoplásico), respiratório (hipoplasia de pulmão esquerdo e agenesia de diafragma esquerdo), cardiovascular (hipoplasia de ventrículo esquerdo, hipoplasia mitral, comunicação interatrial e comunicação interventricular perimembranosa de 3mm), renal (agenesia de rim esquerdo) e hepatomegalia. Discussão: Após revisão bibliográfica, encontramos vários casos na literatura de hérnia diafragmática com redução de membros ipsilateral, causados provavelmente por uma injúria às células da crista neural cervical durante a embriogênese. No entanto, o caso relatado apresenta outras malformações, além de consanguinidade parental, sugerindo etiologia genética e reforçando a necessidade de se pesquisar malformações em pacientes que manifestam hérnia diafragmática.

ADENOCARCINOMA METASTÁTICO COM MUTAÇÃO NO GENE EGFR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR) – RELATO DE CASO.

RAQUEL XAVIER LIGEIRO DIAS; MELISSA ARAÚJO ULHÔA QUINTÃO.

Objetivos: Relatar o caso de uma paciente com adenocarcinoma metastático com mutação no gene EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) cujo tratamento foi com gefitinibe associado à radioterapia. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso. Foram utilizados os exames e laudos médicos da paciente para descrição do estudo. **Resultados:** Paciente, 49 anos, feminino, não tabagista. Deu entrada no serviço de Ortopedia do Hospital Governador Israel Pinheiro – HGIP, Minas Gerais em junho de 2013 com quadro algico na região lombar e pélvica. Após análise dos exames de imagem detectou-se a presença de lesões ósseas na coluna lombar e pelve, possivelmente de origem metastática. Para investigação clínica foi solicitado uma tomografia computadorizada torácica revelando tumor no pulmão direito. A paciente não apresentava queixas pulmonares e o exame físico era normal. Apresentava como outras comorbidades hipertensão arterial e diabetes. Em seguida, foi submetida à biópsia de lesão pulmonar, cuja patologia acusou-mostrou adenocarcinoma primário de pulmão. O material foi enviado para análise genética e foi identificado mutação do EGFR. Clinicamente a dor foi o principal sintoma relatado pela paciente, acompanhada de fraturas patológicas. Exames laboratoriais não demonstraram disfunção hepática ou renal. Iniciou terapia com gefitinibe 250 mg uma vez ao dia e 10 sessões de radioterapia como conduta terapêutica. Como principais toxicidades destaca-se o rash cutâneo e a diarreia. A síndrome miastênica caracterizada por fraqueza muscular, predominantemente das cinturas, com dores e parestesias dos membros inferiores foi associada ao quadro clínico como um efeito paraneoplásico. A paciente apresentou progressão da doença, complicações no padrão respiratório, evoluindo ao óbito em novembro de 2013. **Conclusões:** Observa-se a importância do diagnóstico através da avaliação molecular do EGFR, devendo este procedimento ser adotado precocemente para que ocorra o sucesso do tratamento. No presente caso, o diagnóstico tardio possivelmente contribuiu para o óbito da paciente. O SUS não disponibiliza o teste de sequenciamento genético das células do tumor, o que dificulta o acesso a esse tipo de tratamento aos pacientes com CA de pulmão. A detecção da presença de mutações ativadoras do EGFR confere importante benefício clínico ao uso de inibidores de tirosina quinase com ação em EGFR em comparação a quimioterapia convencional para os pacientes com adenocarcinoma pulmonar de não pequenas células. A vantagem é que as drogas orais de alvo molecular, como gefitinibe, agem em pontos específicos das células do tumor, impedindo a sua proliferação e promovendo a sua destruição. Assim, a avaliação do perfil de toxicidade do tratamento é fundamental na decisão terapêutica, pois a qualidade de vida deve ser um dos objetivos primários no tratamento paliativo do câncer de pulmão metastático. É necessário mais estudos para comprovar a eficácia do tratamento com gefitinibe.

CONTRIBUIÇÃO DA HEMATOGENÉTICA NA DEMANDA DE ATENDIMENTO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO EM SEU 1º ANO DE IMPLANTAÇÃO.

KEISY BRAGA DOS SANTOS; IAN MIKARDO LIMA FEITOSA.

Os distúrbios hematogenéticos constituem fração significativa das hemopatias pediátricas, mas sua frequência e demanda por atendimento clínico e genético não são bem conhecidas em nosso meio. Este estudo descritivo, censitário, objetiva descrever a demanda de atendimento em Hematogenética dentro do Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Campus Recife/PE, no período de 02/01/2013 a 30/12/2013, correspondendo ao 1º ano de implantação do serviço. Elaborou-se um registro em planilha eletrônica com as informações mais significativas dos atendimentos a menores de 18 anos de idade referentes a sexo, faixa etária, localidade ou serviço de origem, motivo do encaminhamento, diagnóstico inicial e final, necessidade de procedimentos clínicos e exames laboratoriais e classificação nosológica, procedendo-se a análise exploratória dos dados. No período de interesse, foram atendidos 35 pacientes dentre crianças e adolescentes, sendo 14 do sexo feminino (40,00%) e 21 (60,00%) do sexo masculino. Ao todo, as eritropatias (hereditárias e adquiridas) responderam por 18 atendimentos, 51,42% da demanda do serviço. Dos 35 pacientes, 12 (37,14%) apresentavam afecções hematogenéticas hereditárias, dos quais 10 (28,57%) possuíam hemoglobinopatias, 01 (2,86%), eritroenzimopatia e 01, coagulopatia. Atendidos por hemopatias congênicas, mas não hereditárias, foram 4 (11,23%), dos quais 3 estavam na faixa etária neonatal. Cinco pacientes (14,28%) foram encaminhados por “alteração no teste do pezinho”, todos referentes a traço de hemoglobinopatia hereditária. Dos 5 pacientes atendidos com distúrbio da hemostasia (coagulação ou das plaquetas), apenas 01 era portador de afecção hereditária, encaminhado por “aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada”. A Hematogenética representou uma fração significativa da demanda de atendimento no Serviço de Hematologia Pediátrica do HC/UFPE em 2013, com nítido predomínio das eritropatias hereditárias. Todos os pacientes encaminhados de serviços externos ao HC/UFPE vieram de unidades de atenção primária à saúde. Este é o primeiro trabalho descrevendo a demanda por atendimentos hematogenéticos em um serviço de saúde de referência em Pernambuco. Os dados permitem prever a exigência da integração de unidades de atenção primária aos centros de referência para que sejam disponibilizados exames laboratoriais confirmatórios para as

249

MIOPATIA MITOCONDRIAL INFANTIL – RELATO DE CASO.

YÁSKARA LESSA LISBÔA BALLARD; KELLY CRISTINA DE FARIA; RAQUEL XAVIER LIGEIRO DIAS.

As miopatias mitocondriais são consideradas um grupo de desordens que podem comprometer uma variedade de órgãos e apresentar fenótipos variáveis. Frequentemente afetam o sistema nervoso central, musculatura esquelética e cardíaca. **Objetivo:** Investigar os efeitos de um programa individualizado, baseado no Conceito Neuroevolutivo Bobath, para minimizar fraqueza muscular e desabilidades funcionais de um paciente de 3 anos de idade com miopatia mitocondrial infantil. **Métodos:** O paciente foi submetido a uma avaliação da força muscular pela aplicação da escala estabelecida pelo Medical Research Council (MRC) e na avaliação funcional foi utilizado Gross Motor Function Measure (GMFM). Foram utilizados os exames e laudos médicos do paciente para descrição do estudo. **Resultados:** Ganhos relacionados à força muscular foram obtidos em determinados grupamentos musculares e o nível de independência funcional apresentou pequenas alterações após a proposta terapêutica pelo Conceito Bobath com realização de 3 sessões semanais de 60 minutos de duração. **Conclusão:** O programa de reabilitação tem influenciado na minimização das complicações geradas pela fraqueza muscular e na otimização das atividades diárias. Assim a intervenção fisioterapêutica faz-se necessária para um melhor gerenciamento da fraqueza muscular e da habilidade do paciente na execução de atividades básicas e instrumentais da vida diária. Em relação aos estudos genéticos tem-se demonstrado que a disfunção mitocondrial se deve a deleções do DNA mitocondrial. Na medida em que o mtDNA mutante excede determinado limiar, o metabolismo energético oxidativo torna-se reduzido e o fenótipo patológico é expressado. É necessário mais estudos para elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na miopatia mitocondrial infantil de modo a associar um melhor programa reabilitativo.

250

DIFICULDADE NO DIAGNÓSTICO DE HOLOPROSENCEFALIA

YASMINE YANNE DE SOUSA FURTADO; ADA MARIA FARIAS SOUSA BORGES; VANESSA VANDER LINDEN MOTA; ANDRÉ LUIZ SANTOS PESSOA; ERLANE MARQUES RIBEIRO; CHARLES MARQUES LOURENÇO.

OBJETIVOS: descrever caso de diagnóstico tardio de holoprosencefalia lobar. **MÉTODOS:** relato de caso. **RESULTADOS:** trata-se de paciente de 6 anos de idade, atendida na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Juazeiro do Norte, filha de pais jovens e não consanguíneos, caso único na família, natural e procedente de Milagres, Ceará, nascida de parto cesariano, simples, a termo, P= 2,200 kg, E= 43 cm, PC= 28 cm (todos abaixo do terceiro percentil) e valores de Apgar não registrados, com história de sofrimento fetal, tendo a mãe feito uso de Levotiroxina durante toda a gestação, sem outras intercorrências. A criança foi internada várias vezes por pneumonia e infecção intestinal, evoluiu com dificuldade para se alimentar, punhos cerrados, hiperextensão de membros inferiores, apresentou convulsões desde 3 meses de idade, sentou sem apoio aos 2 anos e até a presente avaliação, não obteve outros marcos de desenvolvimento neurológico. Ao exame físico foi observado microcefalia, hipotelorismo ocular, nariz em sela, ptose palpebral esquerda, microstomia, palato ogival, língua pequena, pescoço curto, tronco curto, desvio ulnar dos dedos das mãos, diástase de músculos reto abdominal, pés pequenos, limitação articular, musculatura hipotrófica e hipotônica. O exame neurológico mostrou equilíbrio e coordenação alterados, reflexos miotáticos ausentes, comportamento autista. Na evolução, foi observada a presença de incisivo central único. Realizou acompanhamento em fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia. Exames complementares: cariótipo 46 XX; exames de imagem cerebral (TC de crânio e RNM de crânio), BERA e avaliação oftalmológica sem alterações. Em atendimento multidisciplinar com neurogeneticista em virtude de atividade de extensão acadêmica, foi sugerido o diagnóstico de holoprosencefalia lobar. O laudo da RNM de crânio foi refeito e se encontrou alterações sugestivas de holoprosencefalia lobar. **CONCLUSÕES:** No caso apresentado, apenas os sinais clínicos não foram suficientes para definir um quadro de holoprosencefalia lobar, principalmente nos primeiros anos de vida. O surgimento de dente incisivo central único pode reduzir o número de diagnósticos diferenciais possíveis para casos de microcefalia de início pré-natal e de origem genética. Os casos de microforma de holoprosencefalia ainda são um desafio na prática clínica. A presença de lobos cerebrais bem formados confunde o neuroradiologista, dificultando o laudo de holoprosencefalia lobar. A avaliação detalhada de exame de imagem cerebral e a atenção multi e interdisciplinar das diversas especialidades médicas permitiram o correto diagnóstico de formas incomuns da holoprosencefalia, como no caso que apresentamos.

GENOMIC INSTABILITY IN CRACK COCAINE USERS

THIAGO ALEY BRITES DE FREITAS; SANDRA LEISTNER SEGAL; ROBERTA PASSOS PALAZZO; GISELE ANDRADE; SHARBEL WEIDNER MALUF.

Crack is a very toxic by-product of cocaine that can cause hypertension, tachycardia, muscle twitching, convulsions and even coma and death. In our study, 31 active users of crack cocaine recently admitted for treatment at a drug rehabilitation centre and 40 control subjects were evaluated. DNA damage was measured in peripheral blood using the comet assay on three occasions: at admission, 48 hours later and at the end of treatment. Micronucleus (MN) technique was performed at admission and at the end of treatment. Subjects were administered a personal health questionnaire that contained items on drug use and exposure to other potentially genotoxic agents. All subjects were approached with the aid of a multidisciplinary team of clinic staffers, and all underwent psychiatric assessment for evaluation of cognitive functions. Comparison between controls and crack cocaine users at the first analysis showed significant differences in the rates of DNA damage ($P = 0.037$), the frequency of MN ($p < 0.001$) and nuclear buds (NBUDs) ($p < 0.001$) but not in the frequency of nucleoplasmic bridges (NPBs) ($P = 0.089$). These findings evince the mutagenic nature of crack cocaine exposure, as an increased frequency of micronuclei is indicative of genome instability caused by established mutations beyond any possibility of repair. Rates of DNA damage revealed statistically significant values only after the end of treatment ($P < 0.001$). The frequency of micronuclei and nucleoplasmic bridges did not decrease after treatment, and the number of nuclear buds increased substantially. These findings suggest that the length of treatment of these crack cocaine users was not enough to effect a detectable reduction in markers of mutagenicity. Regarding other factors, duration of tobacco use was significantly correlated with MN and NPB values and the damage index at different points of assessment. The frequency of MN was highest among crack cocaine users who also drank mate, a beverage made from the leaves of *Ilex paraguaiensis*. In conclusion, crack cocaine users showed significant increases in the rates of DNA damage by comet assay and in the MN frequency in the first evaluation. Rates of DNA damage quantified during the admission to the clinic revealed a decrease, which may indicate the effect of cocaine withdrawal. This effect was not observed in the MN frequency, indicating that the length of stay in the clinic (21 to 30 days) was not enough to decrease the chromosome damage frequency. The results of this study reveal the genotoxic and mutagenic effects of crack cocaine use in human lymphocytes and pave the way for further research on cellular responses and the possible consequences of DNA damage, such as induction of irreversible neurological disease and cancer.

RELATO DE CASO: EMBRIOPATIA POR FENILALANINA

CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA; ROSENELLE OLIVEIRA ARAÚJO BENÍCIO; ROMINA SOLEDAD HEREDIA GARCIA SILVA; MARIA TERESINHA OLIVEIRA CARDOSO; TALYTA DE MATOS CANÓ.

OBJETIVO. Descrever os achados clínicos de paciente com o diagnóstico de embriopatia por fenilalanina.

METODOLOGIA: Relato de caso de paciente atendido no serviço de Genética Médica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

RELATO DE CASO. O paciente foi encaminhado ao ambulatório de Genética para avaliação de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Foi o primeiro filho do casal, ambos com deficiência intelectual – pai com 28 anos e seqüela de meningite na infância e mãe, 37 anos, com deficiência intelectual descrita como congênita, nunca investigada. Nasceu de parto domiciliar, após gestação sem realização de pré-natal, pesando 1645 g, medindo 40 cm e com perímetro cefálico de 28 cm. Ficou internado durante 2 meses após o nascimento, por desconforto respiratório, refluxo gastroesofágico e baixo peso.

Ao exame físico, aos 8 anos de idade, não apresentava comunicação verbal, tinha peso, estatura e perímetro cefálico abaixo do percentil 3, sobrancelhas arqueadas, sinofre discreta, fendas palpebrais oblíquas para cima, curtas, hipoplasia de face média, narinas antevertidas, columela curta, filtro nasolabial longo e apagado, lábios grossos, evertidos, maloclusão dentária, discreta retrognatia. Clinodactilia e encurtamento bilateral de quinto quirodático.

Foi submetido aos seguintes exames, todos com resultado normal: ecocardiograma, tomografia computadorizada de crânio, audiometria, potencial evocado auditivo de tronco encefálico, ecografia de abdome total e cariótipo de sangue periférico.

A mãe apresentava compleição clara e microcefalia. Espectrometria de massa solicitada para a mãe evidenciou elevação dos níveis de fenilalanina (valor encontrado de 945,71 micromoles/L – valor de referência: até 106 micromoles/L) e da relação fenilalanina/tirosina (valor: 28,93 - valor de referência: até 1,54), levando aos diagnósticos de fenilcetonúria materna leve e embriopatia por fenilalanina.

CONCLUSÃO. A embriopatia por fenilalanina, decorrente dos níveis elevados do aminoácido durante as primeiras semanas gestacionais, cursa com restrição de crescimento intrauterino, deficiência intelectual e microcefalia, além de dismorfias faciais reminiscentes de embriopatia alcoólica. A deficiência intelectual é achado frequente em casos de embriopatia por fenilalanina, com limiar de fenilalanina mais baixo do que o

necessário para a ocorrência de cardiopatia congênita, não apresentada no caso descrito. Fenilcetonúria materna não tratada deve ser lembrado entre os diagnósticos diferenciais, particularmente na vigência de deficiência intelectual em mãe nascida antes da implantação de programas de Triagem Neonatal.

253

IMPLANTAÇÃO DE DIAGNÓSTICO DE OITO TIPOS DE ATAXIAS ESPINOCEREBELARES PELO MÉTODO DE MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION NO ESTADO DO PARÁ

LARISSA GIORDANA DA CRUZ; LARISSA MENDES PEREIRA; RAIMUNDA HELENA FEIO; ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA; LAURA BANNACH JARDIM; MARIA LUIZA SARAIVA PEREIRA; LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA.

Objetivo: Este trabalho possui o objetivo de traçar um perfil clínico e epidemiológico e implantar o diagnóstico das SCAs dos tipos 1, 2, 3, 5, 6, 12, 17 e DRPLA no estado do Pará. Metodologia: Os 54 pacientes foram devidamente encaminhados por médicos neurologistas e cadastrados no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (LEIM) da UFPA. O perfil clínico-epidemiológico foi feito usando as informações dos prontuários dos pacientes. Os diagnósticos começaram pela extração do DNA por kit de extração de sangue total e em seguida feita a amplificação dos 8 genes das respectivas SCAs através do método de MLPA e em seguida feita a análise dos fragmentos através da eletroforese capilar em analisador genético. Em seguida as expansões CAG foram formuladas através do software GeneMapper. Resultados e Discussão: O grupo amostral compreendeu 54 indivíduos, 28 mulheres e 27 homens, com média de idade de 34 anos (DP=14,8) e a idade média do aparecimento dos sintomas foi de 30 anos (DP=14,3). O resultado final é a contagem total de repetições CAG em cada gene, sendo assim cada SCA possui um número de repetições na faixa da normalidade, repetições intermediárias onde o paciente pode ou não desenvolver e faixa de repetições onde ocorrerá a doença. Nos 18 pacientes com resultado positivos para uma das SCAs analisadas, o número de repetições CAG foi inversamente proporcional a idade de início dos sintomas ($p=0,0032$; ANOVA). Conclusão: Dessa forma é possível diagnosticar indivíduos com sintomas que indicam esses tipos da doença, ajudar as famílias através do aconselhamento genético e do diagnóstico precoce, assim como de começar novos estudos com essa doença na região.

256

DETECÇÃO DO POLIMORFISMO DA DUPLICAÇÃO DE 24PB NO GENE DA QUITOTRIOSIDASE EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER NA REGIÃO NORTE DO PAÍS.

FELIPE TUJI DE CASTRO FRANCO; LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA; CARLOS EDUARDO DE MELO AMARAL.

A enzima quitotriosidase, também conhecida como quitinase humana, é um dos membros de uma família composta por 18 glicosilhidrolases. Essa enzima é sintetizada em macrófagos e foi observado que sua atividade enzimática encontra-se elevada em pacientes com Doença de Gaucher. Desta forma, a medida da atividade dessa enzima pode ser utilizada como marcador bioquímico auxiliar para essa doença. O gene da quitotriosidase localiza-se no cromossomo 1 (q31-q32) e é composto por 12 exons, totalizando aproximadamente 20 kb. A deficiência parcial na atividade enzimática é causada por uma duplicação de 24 pb no exon 10. Objetivo: O presente trabalho teve como objetivo fazer uma análise molecular para a identificação do polimorfismo da duplicação de 24 pb no gene da quitotriosidase em pacientes com Doença de Gaucher da região norte do país. Metodologia: A amostra foi composta por 16 pacientes, previamente diagnosticados, sendo o DNA desses indivíduos obtido através de uma amostra de sangue periférico. O exon 10 (e suas regiões adjacentes) foi amplificado por PCR. O fragmento amplificado foi posteriormente visualizado em gel de agarose. Resultados: Nessa amostra, foram encontrados 3 indivíduos homocigotos para a duplicação, 3 indivíduos heterocigotos e 10 indivíduos que não apresentam a duplicação. Conclusões: Os resultados obtidos até o momento indicam que é de grande relevância a detecção da duplicação de 24 pb no gene da quitotriosidase humana, visto que a atividade plasmática da enzima pode ser usada como marcador bioquímico da terapia de reposição enzimática (TRE) aplicada em pacientes com Doença de Gaucher. A presença em homocigose da duplicação de 24 pb causa deficiência total da enzima quitotriosidase, sugerindo, então, o uso de outros marcadores bioquímicos para acompanhar o monitoramento da TRE na Doença de Gaucher.

TÉCNICA DE HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA EM ARRAY COMO FERRAMENTA DE DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE MICRODUPLICAÇÃO 22q11.2

ELVIS CUEVA MATEO; CATHARINA BRANT CAMPOS; CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO; ALESSANDRO CLAYTON DE SOUZA FERREIRA; AMANDA MAFIA DE CASTRO.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi mostrar o uso da técnica de hibridização genômica comparativa (aCGH) como uma ferramenta molecular para o diagnóstico de microduplicação 22q11.2. Foram utilizados três amostras de sangue periférico de pacientes pediátricos para o estudo de perda ou ganho de material genético.

Métodos: As amostras foram coletadas em tubos de 4ml de EDTA e estocadas a 4°C até serem processadas. Para a extração de DNA foi usado o kit Qiamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen). Após a extração as amostras foram quantificadas no Espectrofotômetro NanoDrop 2000/2000c para medir a concentração das amostras e as razões A260/A280 e A260/A230. Todas as amostras estavam com a concentração acima de 60 ng/μl e as razões A260/A280 (1.8 a 1.9) e A260/A230 (1.5 a 1.9) entre os valores padrões. Após a quantificação, o gDNA foi digerido com enzima de restrição, marcado com as cianinas 3 (Cy3- referência) e 5 (Cy5- paciente) e purificado através do SureTag Complete DNA Labeling Kit (Agilent). Após a purificação as amostras foram quantificadas novamente para medir a incorporação da Cianina 5. Todas as amostras estavam com a razão A260/A280 a 1.8, a concentração de DNA acima de 420.0 ng/μl, a incorporação do Cy5 estava acima de 10.3 pmol/μl, a atividade específica acima de 24 pmol de Cy5/μg de DNA e o rendimento de μg de DNA superior a 8.9. Usamos o kit Oligo aCGH/ChIP-on-chip Hybridization Kit (Agilent) e o Human Cot-1 DNA (Agilent) para realizar a hibridização das amostras na lâmina de 180.000 genes. Após 24 horas de hibridização a 65°C as lâminas foram lavadas com o kit Agilent Oligo aCGH/ChIP-on-Chip Wash Buffer 1 e 2 (Agilent) e o reagente Acetonitrila (Sigma). Após a extração dos dados através do Software Scan Control e do Software Feature Extraction, os dados foram analisados no Software Agilent CytoGenomics Edition 2.7.8.0.

Resultados: A síndrome da duplicação 22q11.2 é uma variante genética cujos efeitos são altamente variável. Essa está relacionada com atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, crescimento lento levando a baixa estatura e tônus muscular.

Todas as amostras estavam dentro dos padrões de qualidade exigidos para a análise. A referência técnica DerivativeLR_Spread (DLRS) foi <0,30. As amostras apresentaram ganho de material genético (279 Kb) na região 22q11.2.

Conclusões: Este estudo mostra a importância de examinar a técnica aCGH para o diagnóstico de pacientes com síndrome de 22q11.2 que tiveram resultados normais no cariótipo.

ESTUDO DE POLIMORFISMOS EM GENES DA ROTA SEROTONINÉRGICA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA IDIOPÁTICO.

CARLOS EDUARDO DE MELO AMARAL; LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA; NATHÁLIA OLIVEIRA DE LIMA; LARISSA GIORDANA DA CRUZ; ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA.

Os Transtornos do Espectro Autista (TEA) são desordens do neurodesenvolvimento de etiologia complexa e heterogênea que se iniciam na infância. O sistema neurotransmissor serotoninérgico exerce uma variedade de funções fisiológicas, incluindo regulação de humor, controle das emoções, funções cognitivas, e atividade motora, representando um candidato promissor na patologia dos TEA. Tem sido estudados o polimorfismo de inserção/deleção de 44pb (5HTTLPR) no gene do transportador (5-HTT) e o polimorfismo G861C no gene do receptor de serotonina 1B (HTR1B). **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi investigar a ocorrência dos polimorfismos G861C no gene HTR1B e o 5HTTLPR no gene 5-HTT em pacientes com TEA idiopático.

Inicialmente foram selecionados 120 pacientes com TEA e seus pais biológicos que recebem atendimento no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza da UFPA e da Casa da Esperança. A associação entre os polimorfismos e TEA foi testada através de estudo caso-controle com 110 indivíduos controle, bem como através de teste de associação baseado em famílias (FBAT). A determinação dos genótipos foi feita por PCR-RFLP. Seis (5%) dos pacientes foram excluídos da análise, por se tratar de TEA secundário. Foram genotipados 71 e 91 pacientes para 5HTTLPR e G861C, respectivamente. **Resultados:** Não houve transmissão preferencial de nenhum dos alelos. Já na comparação entre casos e controle, os genótipo LaLa de 5HTTLPR (15,6%) e CC de G861C (16,5%) foram mais frequentes em pacientes do que em indivíduos controle (0,96%; 4,5%). Foi observado também, que o genótipo LaLa esteve mais presente em pacientes com diagnóstico de TEA com grave comprometimento da interação social. **Conclusão:** Ambos os polimorfismos 5HTTLPR e G861C parecem influenciar no risco para TEA, e o primeiro parece também contribuir para variabilidade fenotípica dos pacientes.

DISTÚRBO DE DIFERENCIAÇÃO SEXUAL OVÁRIO-TESTICULAR: RELATO DE CASO E ABORDAGEM DAS IMPLICAÇÕES DO DIAGNÓSTICO TARDIO

ANA CECÍLIA NOVAES DE OLIVEIRA; ALINE FERNANDES ALVES; THALES ARAÚJO FERREIRA; THIAGO OLIVEIRA SILVA; MELANIA MARIA RAMOS DE AMORIM.

Objetivos: Relatar um caso de paciente adulto com distúrbio de diferenciação sexual (DDS), levantando base bibliográfica referente a esta condição. **Métodos:** Análise de caso baseada na investigação clínica e complementar e pesquisa bibliográfica em bases de dados sobre os distúrbios de diferenciação sexual. **Resultados:** A.M.R.I., 21 anos, sexo de criação feminino, foi encaminhada ao serviço de Ginecologia por genitália ambígua. Sem consanguinidade e história de DDS na família. Foi observado que a paciente tem condição socioeconômica precária e baixo nível de instrução. Ao exame físico, observou-se presença de falo menor que 2,5 desvios-padrão da média para a idade; meato uretral no períneo; ausência de vagina, saco escrotal e mamas. Tomografia computadorizada evidenciou massa abdominal à direita e útero rudimentar. Cariótipo mostrou constituição cromossômica 46X,Y. Foi realizada excisão cirúrgica da massa abdominal e linfonodo à direita e de duas estruturas, uma nodular e uma alongada, à esquerda. O exame histopatológico evidenciou: dois nódulos apensos e linfonodo com neoplasia de células germinativas (disgerminoma metastático) à direita, e testículo e trompa à esquerda. Em acordo com o direito de escolha da paciente, será realizada clitoroplastia e vaginoplastia, após quimioterapia. O distúrbio de diferenciação do sexo ovário-testicular (DDS-OT) é uma doença genética muito rara, com incidência de 0,018%. O DDS-OT se manifesta com ambiguidade genital, na maioria dos casos, e presença de tecido gonadal testicular e ovariano. No caso relatado, embora não haja confirmação de tecido ovariano, a presença de útero e trompa sugere fortemente o diagnóstico de DDS-OT. Estudos com avaliação psicológica de pacientes com DDS-OT têm evidenciado manifestação de distúrbios psicossociais, como déficit de interação social e tendências suicidas, principalmente nos pacientes com diagnóstico mais tardio. O gênero psicológico, contudo, tem se mostrado compatível com o gênero social. Quanto maior a idade do paciente, mais complicada é a decisão sobre o sexo que deve ser optado, pelo fato dos gêneros psicológico e social já estarem estabelecidos, e sobre a abordagem cirúrgica a ser realizada. A correção de genitália ambígua é considerada mandatória tão logo seja definido o sexo resignado. A ressecção de gônada pouca diferenciada que contenha cromossomo Y também é indicada, devido ao alto risco de malignidade. A idade é considerada fator de risco para tumores gonadais em pacientes com DDS-OT, sendo a incidência estimada em 2,6 a 4,6%. No caso relatado, o diagnóstico tardio contribuiu para a malignização da gônada direita, levando ao desenvolvimento de disgerminoma. **Conclusões:** À luz das implicações que o diagnóstico tardio de DDS-OT pode acarretar, incluindo repercussões psicossociais e risco de neoplasia, é considerável promover uma maior atenção dos profissionais médicos e uma avaliação multiprofissional e multidisciplinar de pacientes com ambiguidade genital.

PERFIS DE ACILCARNITINAS E DE ÁCIDOS ORGÂNICOS NA ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I

JACQUELINE HAROUCHE RODRIGUES DA FONSECA; EDUARDO VIEIRA NETO; ARMANDO ALVES DA FONSECA.

Objetivos: A acidúria glutárica tipo I (GA1) é um erro inato do metabolismo (EIM), de herança autossômica recessiva, causado pela deficiência da enzima da matriz mitocondrial glutaril-coenzima A desidrogenase, que afeta o catabolismo da lisina, hidroxilisina e triptofano. Pode se manifestar de forma aguda, como uma crise encefalopática com grave hipotonia ou espasticidade, convulsões e movimentos anormais, ou de forma subaguda, com sintomas neurológicos inespecíficos, atraso do desenvolvimento psicomotor (ADPM) e macrocefalia. Em pacientes sintomáticos, os perfis de ácidos orgânicos urinários e de acilcarnitinas sanguíneas são os métodos diagnósticos de escolha. Eventualmente, o perfil de acilcarnitinas urinárias pode ser bastante útil. **Relatamos os achados destes perfis em pacientes com GA1. Métodos:** Amostras de urina e de sangue em papel-filtro (SPF) foram obtidas de 13 pacientes sintomáticos com suspeita diagnóstica de EIM. Os ácidos orgânicos urinários foram identificados por cromatografia gasosa/espectrometria de massas (GC-MS), e as acilcarnitinas em SPF e urinárias por espectrometria de massas em tandem por ionização por electrospray (ESI-MS/MS). **Resultados:** Foram estudados 13 pacientes, 7 do sexo feminino e 6 do masculino, com idades variando de 7 meses a 20 anos. Quatro pacientes apresentaram a forma aguda encefalopática da doença (um deles com 18 anos) e os demais a forma subaguda. Os principais sinais e sintomas que motivaram a investigação foram atraso do desenvolvimento psicomotor (ADPM), convulsões, macrocefalia, síndrome extrapiramidal, alterações da RMN do encéfalo e acidose metabólica. Consanguinidade parental foi informada em três pacientes. Onze pacientes apresentaram aumento significativo da excreção de ácido glutárico e em menor intensidade de ácido 3-hidroxi-glutárico (fenótipo de alta excreção); em seis deles também se observou excreção moderada de ácido glutacônico. Dois pacientes com fenótipo de baixa excreção apresentaram níveis indetectáveis a muito discretos destes ácidos. Nestes pacientes, foi fundamental o encontro de pico de glutarilcarnitina (C5DC) urinária e/ou sanguínea. Em todos os pacientes com o fenótipo de alta excreção, nos quais pode-se analisar as acilcarnitinas sanguíneas e/ou urinárias (6 em 11), foi possível encontrar pico de C5DC. **Conclusões:** Os perfis de ácidos orgânicos urinários e de acilcarnitinas em SPF e urina estão indicados para todos os pacientes com macrocefalia, crise encefalopática aguda, movimentos anormais, alterações da substância branca ou atrofia frontotemporal,

para os quais outra causa não foi determinada. A deficiência múltipla na desidrogenação de acil-CoA (MADD), ou acidúria glutárica tipo II, que também cursa com elevação de C5DC sanguínea e excreção de ácido glutárico, pode facilmente ser diferenciada pela presença de isovalerilcarnitina (C5), acilcarnitinas de cadeia média (C6 e C8) e longa (C14 e C14:1) e pela excreção aumentada dos ácidos etilmalônico e 2-hidroxi glutárico.

262

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS FISSURAS OROFACIAIS NO PARANÁ SALMO RASKIN; JOSIANE DE SOUZA

INTRODUÇÃO: A fissura labial com ou sem o palato fendido (FL/P) e a fissura palatal (FP) formam um grupo denominado fissuras orais (FO) e são a segunda maior causa de anomalias congênitas em nascidos vivos acometendo cerca de 1 a 2 /1000 indivíduos. A maioria dos pacientes tem FO não síndrômica, ou seja, não apresentam outras anomalias. Entretanto um número significativo – um a cada três pacientes – apresenta outras malformações, enfatizando a necessidade de um exame físico detalhado no paciente com FO. **OBJETIVOS:** Fissura labial com ou sem fissura palatina (FL ± P) ou fissura palatina (FP) são grupos de malformações chamados fissuras orofaciais (FO) e são a segunda causa de defeitos congênitos. O objetivo do estudo foi analisar características clínicas e epidemiológicas de pacientes brasileiros com FO, estudando casos tratados no centro de referência do estado do Paraná (PR). **MÉTODOS:** Foram analisados 2.356 gráficos. Destes, 1.838 foram avaliados pelo mesmo geneticista clínico. Os dados foram coletados no centro de referência e analisados na Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Foram avaliadas as características clínicas, a presença de outras anomalias e a prevalência de nascimentos. **RESULTADOS:** No total, 389 (21,2%) pacientes apresentaram fissura palatina (FP), 437 (23,8%) apresentaram fissura labial (FL) e 1.012 (55%) apresentaram fissura labiopalatina (FLP). As FO síndrômicas foram identificadas em 15,3% dos pacientes, 10,4% dos pacientes com FL ± P, e 33,9% dos pacientes com FP. Anomalias comuns adicionais foram: sistema nervoso central, membros, sistema cardiovascular e sistema musculoesquelético. O número de casos síndrômicos foi menor nos centros em que a avaliação clínica foi realizada por outros especialistas, em comparação aos locais em que ela foi realizada por um geneticista clínico. A prevalência de nascimentos foi de 1/1.010 nascidos vivos. A ausência de notificação junto ao cartório de registro civil foi observada em 49,9% dos casos de FL ± P. No Brasil, nossos dados sugerem uma redução de 18,52% na prevalência de FO não síndrômicas após a fortificação com ácido fólico. **CONCLUSÕES:** Um melhor entendimento dos aspectos clínicos e epidemiológicos das FO é fundamental para melhorar a compreensão de sua patogênese, promover estratégias de prevenção e promover orientações com relação a cuidados clínicos, com a presença de geneticistas clínicos na equipe multidisciplinar para tratamento de FO, por exemplo.



101011010101011010

11011011011

1010101011010

10101010110110101

1010101010

1010101011010101

10101010101

1010101010

10110101010110101010

1011010101101

10101

010101010101010101011010100

Realização



Promoção



Patrocínio Prata



Apoio



Organização



Agência Oficial

